

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491083 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.18(22) Дата подачи заявки
2022.10.28

(51) Int.Cl. *A61P 1/16* (2006.01) *C07D 285/12* (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01) *C07D 307/87* (2006.01)
C07C 237/38 (2006.01) *C07D 309/08* (2006.01)
C07C 255/60 (2006.01) *C07D 413/06* (2006.01)
C07C 311/46 (2006.01) *C07D 413/12* (2006.01)
C07D 207/09 (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)
C07D 213/56 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 249/04 (2006.01) *C07D 493/04* (2006.01)
C07D 261/20 (2006.01) *C07D 498/04* (2006.01)
C07D 275/06 (2006.01) *A61K 31/4409* (2006.01)
C07D 277/28 (2006.01)

(54) АГОНИСТЫ RXFP1

(31) 63/273,228

(32) 2021.10.29

(33) US

(86) PCT/US2022/048277

(87) WO 2023/076626 2023.05.04

(71) Заявитель:

БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

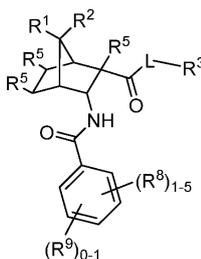
(72) Изобретатель:

Су Шунь, Билдер Донна М, Кларк
Адам Джеймс, Финлэй Хезер, Фрэнсис
Тодд Дж., Матур Арвинд, Майерс
Майкл С., Лоуренс Р. Майкл, Ли
Цзяньцин, Пинто Дональд Дж.П.,
Орват Майкл Дж., Паббисетти Кумар
Балашанмуга, Шо Скотт А., Смит
П Леон М., Тора Джордж О., Воките
Бенджамин П., О'Малли Дэниэл, Вурц
Николаас Р. (US), Бхогади Викрам,
Пасуноори Лакшман, Сринивас
Питани Веера Венката, Кумар
Сриканта Ратна, Потгури Хима
Киран, Хегде Субраманья (IN)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Костюшенкова М.Ю., Джержмакян Р.В.
(RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), которые являются агонистами рецептора RXFP1, композициям, содержащим их, и способам их применения, например в лечении сердечной недостаточности, фиброзных заболеваний и связанных с ними заболеваний, таких как заболевание легких (например, идиопатический легочный фиброз), заболевание почек (например, хроническое заболевание почек) или заболевание печени (например, неалкогольный стеатогепатит и портальная гипертензия).



A1

202491083

202491083

A1

АГОНИСТЫ RXFP1

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Настоящее раскрытие относится к новым соединениям, которые являются агонистами рецептора 1 пептида семейства релаксинов (relaxin family peptide receptor 1 (RXFP1)), композициям, содержащим их, и способам их применения, например, для лечения сердечной недостаточности, фиброзных заболеваний и связанных с ними заболеваний, таких как заболевание легких (например, идиопатический легочный фиброз), заболевание почек (например, хроническое заболевание почек) и заболевание печени (например, неалкогольный стеатогепатит и портальная гипертензия).

Человеческий гормон релаксин (также называемый релаксином или релаксином H2) является состоящим из 53 аминокислот пептидом с молекулярной массой 6 кДа, активность которого была первоначально обнаружена, когда Фредерик Хисау (Frederick Hisaw) в 1926 году ввел неочищенные экстракты лютеинового (желтого) тела яичника свиньи девственным морским свинкам и наблюдал расслабление волокнисто-хрящевой ткани лобкового симфиза (Hisaw FL., *Proc.Soc. Exp. Biol. Med.*, 1926, 23, 661-663). Рецептор релаксина ранее был известен как Lgr7, но теперь официально называется рецептором 1 пептида семейства релаксинов (RXFP1) и был деорфанизован как рецептор для релаксина в 2002 году (Hsu SY., *et al.*, *Science*, 2002, 295, 671-674). RXFP1 характеризуются достаточно большой консервативностью с 85%-ной идентичностью аминокислотных последовательностей мыши и человека и экспрессируется по существу повсеместно у человека и у других видов животных (Halls ML., *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 2007, 150, 677-691). Клеточные сигнальные пути для релаксина и RXFP1 зависят от типа клеток и являются довольно сложными (Halls ML., *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 2007, 150, 677-691; Halls ML., *et al.* *Ann. N Y Acad. Sci.*, 2009, 1160, 108-111; Halls ML., *Ann. N Y Acad. Sci.*, 2007, 1160, 117-120). Наиболее изученным путем представляет собой релаксин-зависимое повышение клеточного уровня цАМФ, при котором релаксин функционирует как агонист RXFP1, способствуя сопряжению с G α S и активации аденилатциклазы (Halls ML., *et al.*, *Mol. Pharmacol.*, 2006, 70, 214-226).

С момента первоначального открытия релаксина значительная часть экспериментальных работ была направлена на определение роли релаксина в женской репродуктивной биологии и физиологических изменений, происходящих во время беременности млекопитающих (Sherwood OD., *Endocr. Rev.*, 2004, 25, 205-234). Во время беременности, чтобы удовлетворить потребности плода в питании, в женском организме происходит значительное снижение системного сосудистого сопротивления (systemic vascular resistance (SVR)) на ~30% и одновременное увеличение сердечного выброса на ~50% (Jeyabalan AC., K.P., *Renal u Electrolyte Disorders*. 2010, 462-518), (Clapp JF. & Capeless E., *Am. J. Cardio.*, 1997, 80, 1469-1473). Дополнительные сосудистые адаптации включают в себя увеличение на ~30% глобального артериального комплаенса (артериальной податливости), что важно для поддержания эффективного желудочково-артериального соединения, а также увеличение на ~50% почечного кровотока (renal blood flow (RBF)) и скорости гломерулярной фильтрации (glomerular filtration rate (GFR)), что важно для выведения метаболитических отходов (Jeyabalan AC., K.P., *Renal u Electrolyte Disorders*. 2010, 462-518), (Poppas A., et al., *Circ.*, 1997, 95, 2407-2415). Как доклинические исследования на грызунах, так и клинические исследования, проведенные на различных пациентах, свидетельствуют о том, что релаксин, по меньшей мере, в некоторой степени, участвует в обеспечении данных адаптивных физиологических изменений (Conrad KP., *Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2011, 301, R267-275), (Teichman SL., et al., *Heart Fail. Rev.*, 2009, 14, 321-329). Важно отметить, что многие из данных адаптивных реакций могут быть полезны для пациентов с сердечной недостаточностью, поскольку чрезмерный фиброз, плохой артериальный комплаенс и плохая функция почек являются характеристиками, общими для пациентов с сердечной недостаточностью. (Mohammed SF., et al., *Circ.*, 2015, 131, 550-559), (Wohlfahrt P., et al., *Eur. J. Heart Fail.*, 2015, 17, 27-34), (Damman K., et al., *Prog. Cardiovasc. Disorders.*, 2011, 54, 144-153).

Сердечная недостаточность (СН), определяемая гемодинамически как "системная перфузия, недостаточная для удовлетворения метаболитических потребностей организма в результате нарушения функции сердечного насоса", представляет собой огромное бремя для современной здравоохранения, затрагивая 5,8 миллиона человек в Соединенных Штатах и более 23 миллионов человек в мире

(Roger VL., *et al.*, *Circ. Res.*, 2013, 113, 646-659). По оценкам, к 2030 году только в Соединенных Штатах СН будет наблюдаться еще у 3 миллионов человек, что на 25% больше, чем в 2010 году. По оценкам, прямые расходы (в долларах 2008 года), связанные с СН, в 2010 году составили 25 млрд долларов и к 2030 году, по прогнозам, вырастут до 78 млрд долларов (Heidenreich PA., *et al.*, *Circ.*, 2011, 123, 933-944). Поразительно, но в Соединенных Штатах в свидетельстве о смерти для 1 из 9 смертных случаев упоминается СН (Roger VL., *et al.*, *Circ.*, 2012, 125, e2-220) и, хотя выживаемость после диагностики СН со временем улучшилась (Matsushita K., *et al.*, *Diabetes*, 2010, 59, 2020-2026), (Roger VL., *et al.*, *JAMA*, 2004, 292, 344-350), смертность остается высокой: ~50% людей с СН умирают в течение 5 лет после постановки диагноза (Roger VL., *et al.*, *Circ.*, 2012, 125, e2-220), (Roger VL., *et al.*, *JAMA*, 2004, 292, 344-350).

Симптомы СН являются следствием недостаточного сердечного выброса и могут быть весьма изнурительными в зависимости от запущенной стадии заболевания. Основные симптомы и признаки СН включают: 1) одышку (затрудненное дыхание), возникающую вследствие отека легких из-за неэффективного прямого потока из левого желудочка и повышенного давления в легочном капиллярном русле; 2) отек нижних конечностей, возникающий, когда правый желудочек не в состоянии обеспечить системный венозный возврат; и 3) усталость из-за неспособности сердца поддерживать достаточный сердечный выброс (СВ) для удовлетворения метаболических потребностей организма (Kemp CD., & Conte JV., *Cardiovasc. Pathol.*, 2011, 21, 365-371). Кроме того, в зависимости от выраженности симптомов, пациентов с СН часто называют "компенсированными" или "декомпенсированными". При компенсированной сердечной недостаточности симптомы стабильны и многие явные признаки задержки жидкости и отека легких отсутствуют. Декомпенсированная сердечная недостаточность относится к ухудшению состояния, которое может проявляться в виде острого эпизода отека легких, снижения толерантности к физической нагрузке и нарастающей одышки при нагрузке (Millane T., *et al.*, *BMJ*, 2000, 320, 559-562).

В отличие от упрощенного определения плохой работы сердца как неспособности удовлетворять метаболические потребности, большое количество сопутствующих заболеваний, множество факторов риска и многочисленные

патологические изменения, которые в конечном итоге приводят к сердечной недостаточности, делают данное заболевание чрезвычайно сложным (Jessup M. & Brozena S., *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, 3007-2018). Повреждающие факторы, которые, как считается, вовлечены в патофизиологию СН, варьируют от очень острых, таких как инфаркт миокарда, до более хронических, таких как пожизненная гипертензия. Исторически СН в основном описывалась как "систолическая СН", при которой снижение сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) ограничивает выброс крови и, следовательно, приводит к снижению фракции выброса (ФВ, которая представляет собой соотношение систолического объема к конечному диастолическому объему), или "диастолическая СН", при которой активное расслабление снижено и пассивная жесткость повышена, ограничивая наполнение ЛЖ во время диастолы, с сохранением, однако, общей ФВ (Borlaug BA. & Paulus WJ., *Eur Heart J.*, 2011, 32, 670-679). В последнее время, когда стало понятно, что диастолическая и систолическая дисфункция ЛЖ не являются уникальными особенностями данных двух групп, была использована новая терминология: "сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса" (СНСнФВ, "heart failure with reduced ejection fraction", HFrEF) и "сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса" (СНСФН, "heart failure with preserved ejection fraction" (HFpEF)) (Borlaug BA. & Paulus WJ., *Eur Heart J.*, 2011, 32, 670-679). Хотя данные две популяции пациентов имеют очень схожие признаки и симптомы, вопрос о том, представляют ли HFrEF и HFpEF две различные формы СН или две крайние точки одного спектра с общим патогенезом, в настоящее время обсуждается в кардиологическом сообществе (Borlaug BA. & Redfield MM., *Circ.*, 2011, 123, 2006-2013), (De Keulenaer GW., & Brutsaert DL., *Circ.*, 2011, 123, 1996-2004).

Серелаксин, предназначенный для внутривенного (IV, intravenous) введения препарат рекомбинантного человеческого пептида релаксина с относительно коротким фармакокинетическим периодом полувыведения в первой фазе (0,09 часа), в настоящее время разрабатывается для лечения СН (Novartis, 2014). Серелаксин вводился нормальным здоровым добровольцам (normal healthy volunteers (NHV)) и продемонстрировал увеличение почечного кровотока (RBF, renal blood flow (Smith MC., *et al.*, *J. Am.Soc. Nephrol.* 2006, 17, 3192-3197)) и

рассчитанной скорости клубочковой фильтрации (GFR, glomerular filtration rate (Dahlke M., *et al.*, *J. Clin. Pharmacol.*, 2015, 55, 415-422)). Увеличение RBF также наблюдалось у пациентов со стабильной компенсированной СН (Voors AA., *et al.*, *Cir. Heart Fail.*, 2014, 7, 994-1002). В крупных клинических исследованиях у 5 пациентов с острой декомпенсированной СН (ОДСН) в ответ на внутривенную 48-часовую внутривенную инфузию серелаксина наблюдались благоприятные изменения в отношении ухудшения функции почек, ухудшения СН, а также меньшее количество смертей. (Teerlink JR., *et al.*, *Lancet*, 2013, 381, 29-39), (Ponikowski P., *et al.*, *Eur. Heart*, 2014, 35, 431-441). В предположении, что 10 хроническое дозирование серелаксина может оказывать устойчиво благоприятное воздействие на пациентов с СН, улучшение функции почек, оцениваемой по уровню креатинина в сыворотке крови, наблюдалось у пациентов со склеродермией, получавших серелаксин непрерывно в течение 6 месяцев с помощью подкожной помпы (Teichman SL., *et al.*, *Heart Fail. Rev.*, 2009, 14, 321- 15 329). Помимо потенциала релаксина как терапевтического средства для лечения СН, непрерывное подкожное введение релаксина также продемонстрировало свою эффективность в различных животных моделях повреждения легких (Unemori EN., *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1996, 98, 2739-2745), почек (Garber SL., *et al.*, *Kidney Int.*, 2001, 59, 876-882) и печени (Bennett RG., *Liver Int.*, 2014, 34, 416-426).

20 Таким образом, большое количество свидетельств подтверждает роль зависимого от релаксина агонизма RXFP1 в опосредовании адаптивных изменений, происходящих во время беременности млекопитающих, а также то, что данные изменения приводят к благоприятным физиологическим эффектам и исходам, когда релаксин назначается пациентам с СН. Дополнительные доклинические 25 исследования на животных в различных моделях повреждений легких, почек и печени свидетельствуют о том, что релаксин при хроническом введении способен оказывать терапевтическое действие не только при СН, но и при других заболеваниях. Более конкретно, хроническое введение релаксина может быть полезным для пациентов, страдающих заболеваниями легких (например, 30 идиопатическим легочным фиброзом), почек (например, хроническим заболеванием почек) или печени (например, неалкогольным стеатогепатитом и портальной гипертензией).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение обеспечивает новые замещенные норборниловые соединения, их аналоги, включая стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты, которые применимы в качестве агонистов рецептора RXFP1.

Настоящее изобретение также обеспечивает способы и промежуточные соединения для получения соединений по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтические композиции, включающие фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

Соединения по изобретению могут применяться, например, в лечении и/или профилактике сердечной недостаточности, фиброзных заболеваний и родственных заболеваний, таких как: заболевание легких (например, идиопатический фиброз легких), заболевание почек (например, хроническое заболевание почек) или заболевание печени (например, неалкогольный стеатогепатит и портальная гипертензия).

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в терапии.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться для изготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики сердечной недостаточности.

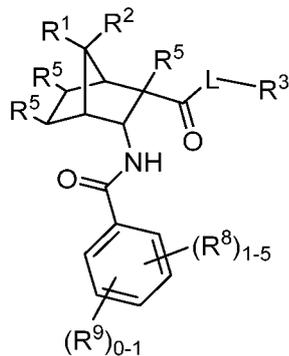
Соединения по изобретению можно применять отдельно, в комбинации с другими соединениями по настоящему изобретению или в комбинации с одним или несколькими, предпочтительно от одного до двух, другими средствами.

Данные и другие признаки изобретения будут изложены в более подробной форме по мере дальнейшего раскрытия.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение охватывает соединения формулы (I), которые являются агонистами рецептора RXFP1, композиции, содержащие их, и способы их применения.

В первом аспекте настоящее изобретение обеспечивает, в частности, соединения формулы (I):



(I)

- 5 или их фармацевтически приемлемые соли, при этом:
 L представляет собой -O- или -NH-;
 R¹ представляет собой C₁₋₃ алкил, замещенный 0-1 арил- или C₃₋₆ циклоалкил-заместителем;
 R² представляет собой H; при условии, что если R¹ представляет собой C₁₋₃ алкил,
 10 замещенный 0 арил- или C₃₋₆ циклоалкил-заместителями, R⁹ не отсутствует;
 или R¹ и R² объединены и представляют собой =CR⁶R⁷ или =NOC₁₋₄ алкил, где "=" представляет собой двойную связь; или R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют диоксоланил, замещенный 0-1 арил-заместителем;
 15 R³ представляет собой C₁₋₈ алкил, замещенный 0-5 галоген-, CN, -OH или -OC₁₋₃ алкил-заместителями, -(CR^dR^d)_n-C₃₋₁₀-карбоцикл, замещенный 0-5 R⁴, или -(CR^dR^d)_n-3-12-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p, N и NR^{4c}, и замещенный 0-5 R⁴;
 R⁴ представляет собой галоген, CN, -OH, SF₅, -S(=O)_pR^c, C₁₋₄ алкил, замещенный 0-5
 20 галоген-, -OH или -OC₁₋₄ алкил-заместителями, OC₁₋₄ алкил, замещенный 0-5 галоген-заместителями, -(CR^dR^d)_n-C₃₋₁₀ карбоцикл, замещенный 0-5 R^e, или -(CR^dR^d)_n-4-6-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p, N и NR^{4c}, и замещенный 0-5 R^e;
 R^{4c} представляет собой H, C₁₋₄ алкил или -S(=O)₂CF₃;
 25 каждый R⁵ представляет собой H, галоген, -OH, C₁₋₄ алкил, замещенный 0-5 галоген-заместителями, или -OC₁₋₄ алкил, замещенный 0-5 галоген-заместителями;

- R^6 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-7} алкил, замещенный 0-3 R^{6a} , C_{2-7} алкенил, замещенный 0-3 R^{6a} , C_{2-7} алкинил, замещенный 0-3 R^{6a} , $-C(=O)OR^{6b}$, $-CONR^{6b}R^{6b}$, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ карбоцикллил, замещенный 0-5 R^{14} , или 3-12-членный гетероцикллил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$, N или NR^{14a} , и замещенный 0-5 R^{14} ;
- R^{6a} представляет собой галоген, $-OH$, $-OC_{1-4}$ алкил, C_{1-4} алкил, арил или C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-4 галоген-заместителями;
- R^{6b} представляет собой H, C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 арил-заместителем, или C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-4 галоген-заместителями;
- R^7 представляет собой H или C_{1-4} алкил;
- или R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют циклопентаденил, инданил или инденил;
- R^8 представляет собой H, галоген, CN, $-NR^7R^7$, C_{1-4} алкил, замещенный 0-5 галоген- или $-OH$ заместителями, или $-OC_{1-4}$ алкил, замещенный 0-5 гало, $-OH$, C_{3-6} циклоалкил, арил, 4-9-членный гетероцикллил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, или $-OC_{1-3}$ алкил, замещенный 0-1 $-OC_{1-3}$ алкил-заместителями;
- R^9 представляет собой арил, замещенный 0-3 R^{10} и 0-2 R^{11} или 3-12-членный гетероцикллил, включающий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$, N и NR^{11a} , и замещенный 0-3 R^{10} и 0-2 R^{11} ;
- R^{10} представляет собой галоген, CN, C_{1-4} алкил, $=O$, $-OH$ или OC_{1-4} алкил;
- R^{11} представляет собой C_{1-5} алкил, замещенный 0-4 R^{12} и 0-2 R^{13} , $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$, $-OC(=O)R^b$, $-S(=O)_pR^c$, $-S(=O)_pNR^aR^a$, C_{3-9} карбоцикллил, замещенный 0-5 R^e , или 3-12-членный гетероцикллил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$, N и NR^{15} , и замещенный 0-5 R^e ;
- R^{11a} представляет собой H, C_{1-5} алкил, замещенный 0-4 R^{11b} , $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-5 R^e , арил, замещенный 0-5 R^e , 4-6-членный гетероцикллил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$, N и NR^{15} , и замещенный 0-5 R^e ;
- R^{11b} представляет собой галоген, $-OH$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ алкил или арил;

- R^{12} представляет собой галоген, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aOR^b$, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген- или $-OH$ заместителями, или C_{3-6} циклоалкил;
- 5 R^{13} представляет собой $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-NR^aS(=O)_pNR^aR^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)NR^aOR^b$, $-S(=O)_pNR^aR^a$, $-S(=O)_pR^c$, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ карбоксил, замещенный 0-3 R^e , или $(CH_2)_n-3-12$ -членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-3 R^e ;
- 10 R^{14} представляет собой галоген, CN, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген- заместителями, $-OC_{1-4}$ алкил, замещенный 0-3 галоген- заместителями, $-(CH_2)_n-NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$ -арил, замещенный 0-3 R^e , $-O$ -арил, замещенный 0-3 R^e , или $-(CH_2)_n-3-12$ -членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-3 R^e ;
- 15 R^{14a} представляет собой H, $C(=O)C_{1-4}$ алкил, или C_{1-3} алкил, замещенный 0-3 $Si(C_{1-3}$ алкил)₃, или арил, замещенный 0-2 галоген- заместителями;
- R^{15} представляет собой H, C_{1-4} алкил или арил;
- R^a представляет собой H, $-OC_{1-6}$ алкил, C_{1-6} алкил замещенный 0-5 R^e , C_{2-6} алкенил, замещенный 0-5 R^e , C_{2-6} алкинил, замещенный 0-5 R^e , $(CH_2)_n-C_{3-10}$ карбоцикл, замещенный 0-5 R^e , или $(CH_2)_n-3-12$ -членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-5 R^e ; или R^a и R^a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-5 R^e ;
- 20 R^b представляет собой H, C_{1-6} алкил, замещенный 0-5 R^e , C_{2-6} алкенил, замещенный 0-5 R^e , C_{2-6} алкинил, замещенный 0-5 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ карбоцикл, замещенный 0-5 R^e , или $-(CH_2)_n-3-12$ -членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-5 R^e ;
- 25 R^c представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-5 R^e , C_{2-6} алкенил, замещенный 0-5 R^e , C_{2-6} алкинил, замещенный 0-5 R^e , C_{3-6} карбоцикл, замещенный 0-5 R^e , или 3-12-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-5 R^e ;
- 30 R^d представляет собой H, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^e представляет собой галоген, CN, NO₂, =O, C₁₋₆ алкил, замещенный 0-5 R^g, C₂₋₆ алкенил, замещенный 0-5 R^g, C₂₋₆ алкинил, замещенный 0-5 R^g, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀ карбоцикллил, замещенный 0-5 R^g, -(CH₂)_n-3-12-членный гетероцикллил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N, и замещенный 0-5 R^g, -(CH₂)_nOR^f, -C(=O)OR^f, -C(=O)NR^fR^f, -NR^fC(=O)R^f, -S(=O)_pR^f, -S(=O)_pNR^fR^f, -NR^fS(=O)_pR^f, -NR^fC(=O)OR^f, -OC(=O)NR^fR^f или -(CH₂)_nNR^fR^f;

R^f представляет собой H, C₁₋₆ алкил, замещенный 0-2 -OH или -OC₁₋₄ алкил-заместителями, C₃₋₆ циклоалкил, арил или 3-12-членный гетероцикллил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N и; или R^f и R^f вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикллил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N;

R^g представляет собой галоген, CN, -OH, C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил или арил;
 n равно нулю, 1, 2 или 3; и
 p равно нулю, 1 или 2.

Во втором аспекте, не выходящем за рамки первого аспекта, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, при этом:

R^3 представляет собой C₁₋₆ алкил, замещенный 0-4 галоген- или -OH заместителями, -(CHR^d)₀₋₁-C₃₋₆ циклоалкил, замещенный 0-4 R⁴, C₆₋₉ спироциклоалкил, замещенный 0-4 R⁴, C₆₋₁₀ бициклический карбоцикллил, замещенный 0-4 R⁴, или 3-6-членный гетероцикллил, включающий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p, N и NR^{4c}, и замещенный 0-4 R⁴;

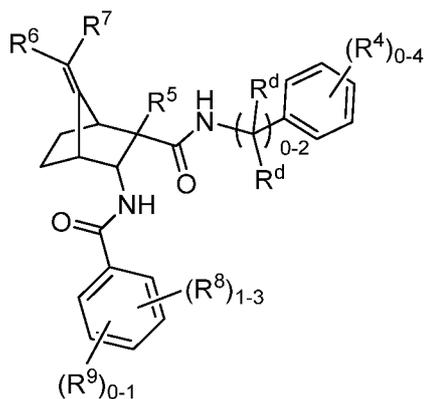
R^4 представляет собой галоген или C₁₋₃ алкил, замещенный 0-4 галоген-заместителями;

R^{4c} представляет собой H или C₁₋₄ алкил;

R^d представляет собой C₁₋₃ алкил.

30

В третьем аспекте, не выходящем за рамки первого аспекта, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (II):



(II)

или их фармацевтически приемлемые соли, при этом:

- 5 R^4 представляет собой галоген, $-S(=O)C_{p1-4}$ алкил, замещенный 0-4 галоген-заместителями, C_{1-4} алкил, замещенный 0-4 галоген-заместителями, $-OC_{1-4}$ алкил, замещенный 0-4 галоген-заместителями;
- R^5 представляет собой H или галоген;
- 10 R^6 представляет собой галоген, CN, C_{1-7} алкил, замещенный 0-3 R^{6a} , C_{2-7} алкенил, замещенный 0-3 R^{6a} , C_{2-7} алкинил, замещенный 0-3 R^{6a} , $-C(=O)OR^{6b}$, $CONR^{6b}R^{6b}$, C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-3 R^{14} , C_{3-6} циклоалкенил, замещенный 0-3 R^{14} , арил, замещенный 0-3 R^{14} , или 4-6-членный гетероцикл, включающий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$, N и NR^{14a} , и замещенный 0-3 R^{14} ;
- R^{6a} представляет собой галоген, -OH, C_{3-6} циклоалкил или арил;
- 15 R^{6b} представляет собой H, C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 арил-заместителем, или C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-4 галоген-заместителями;
- R^7 представляет собой H или C_{1-3} алкил;
- R^8 представляет собой галоген, CN, $-N(C_{1-2} \text{ алкил})_2$, C_{1-4} алкил, замещенный 0-5 галоген- или -OH заместителями, или $-OC_{1-4}$ алкил, замещенный 0-4 галоген-, -OH, арил- или $-OC_{1-4}$ алкил-заместителями;
- 20 R^9 представляет собой C_6 арил, замещенный 0-3 R^{10} и 0-2 R^{11} , или 3-12-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$, N и NR^{11a} , и замещенный 0-3 R^{10} и 0-1 R^{11} ;
- R^{10} представляет собой галоген, CN, C_{1-4} алкил, =O, -OH или OC_{1-4} алкил;
- 25 R^{11} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 R^{12} и 0-1 R^{13} , $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-C(=O)R^b$,

- C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=O)NR^aS(=O)_pR^c, -OC(=O)R^b, -S(=O)_pR^c,
 -S(=O)_pNR^aR^a, C₃₋₆ циклоалкил, замещенный 0-5 R^e, 4-12-членный
 гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p,
 N и NR¹⁵, и замещенный 0-5 R^e;
- 5 R^{11a} представляет собой H, C₁₋₄ алкил, замещенный 0-2 R^{11b}, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b,
 -C(=O)NR^aR^a, C₃₋₆ циклоалкил, замещенный 0-5 R^e, 4-6-членный
 гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p,
 N и NR¹⁵, и замещенный 0-5 R^e;
- R^{11b} представляет собой -OH, -C(=O)OH или арил;
- 10 R¹² представляет собой галоген, -C(=O)OR^b, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NHOR^b или C₁₋₄
 алкил, замещенный 0-3 галоген- или -OH заместителями;
- R¹³ представляет собой -OR^b, -NR^aR^a, -NR^aC(=O)R^b, -NR^aC(=O)OR^b, -NR^aS(=O)_pR^c, -
 NR^aS(=O)_pNR^aR^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)NR^aOR^b, -S(=O)_pNR^aR^a или -
 S(=O)_pR^c;
- 15 R¹⁴ представляет собой галоген, CN, C₁₋₄ алкил, замещенный 0-3 галоген-
 заместителями, -OC₁₋₄ алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями, -
 (CH₂)₀₋₂-NR^aR^a, -(CH₂)₀₋₃-арил, замещенный 0-3 R^e, -O-арил, замещенный 0-3
 R^e, или -(CH₂)₀₋₃-3-12-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4
 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N, и замещенный 0-3 R^e;
- 20 R^{14a} представляет собой H, C(=O)C₁₋₄ алкил или C₁₋₃ алкил, замещенный 0-3 арилом,
 замещенным 0-2 галоген-заместителями;
- R¹⁵ представляет собой H, C₁₋₃ алкил или арил;
- R^a представляет собой H, C₁₋₅ алкил, замещенный 0-5 R^e, C₂₋₅ алкенил, замещенный
 0-5 R^e, C₂₋₅ алкинил, замещенный 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀ карбоцикл, замещенный
 0-5 R^e, или -(CH₂)_n-3-12-членный гетероцикл, включающий
 от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N, и замещенный 0-5 R^e;
 или R^a и R^a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены,
 образуют 3-12-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов,
 выбранных из O, S(=O)_p и N, и замещенный 0-5 R^e;
- 25 R^a представляет собой H, C₁₋₅ алкил, замещенный 0-5 R^e, C₂₋₅ алкенил, замещенный
 0-5 R^e, C₂₋₅ алкинил, замещенный 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀ карбоцикл,
 замещенный 0-5 R^e, или -(CH₂)_n-3-12-членный гетероцикл, включающий
 от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N, и замещенный 0-5 R^e;
- 30 R^b представляет собой H, C₁₋₅ алкил, замещенный 0-5 R^e, C₂₋₅ алкенил, замещенный
 0-5 R^e, C₂₋₅ алкинил, замещенный 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀ карбоцикл,

замещенный 0-5 R^e, или -(CH₂)_n-3-12-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N, и замещенный 0-5 R^e;

R^c представляет собой C₁₋₅ алкил, замещенный 0-5 R^e, C₂₋₅ алкенил, замещенный 0-5 R^e, C₂₋₅ алкинил, замещенный 0-5 R^e, C₃₋₆ карбоцикл, замещенный 0-5 R^e,
5 или 3-12-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N, и замещенный 0-5 R^e;

R^d представляет собой H или C₁₋₄ алкил;

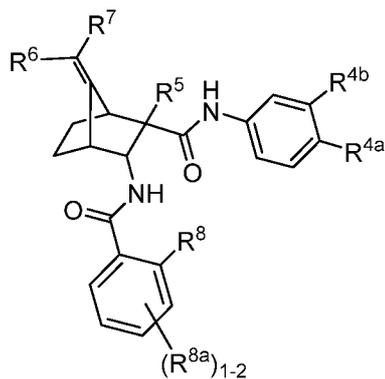
R^e представляет собой галоген, CN, =O, C₁₋₆ алкил, замещенный 0-5 R^g, C₂₋₆ алкенил, замещенный 0-5 R^g, C₂₋₆ алкинил, замещенный 0-5 R^g, -(CH₂)_n-C₃₋₆
10 циклоалкил, замещенный 0-5 R^g, -(CH₂)_n-арил, замещенный 0-5 R^g, -(CH₂)_n-3-12-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N, и замещенный 0-5 R^g, -(CH₂)_nOR^f, -C(=O)OR^f, -C(=O)NR^fR^f, -NR^fC(=O)R^f, -S(=O)_pR^f, -NR^fC(=O)OR^f, -OC(=O)NR^fR^f или -(CH₂)_nNR^fR^f;

R^f представляет собой H, C₁₋₅ алкил, C₃₋₆ циклоалкил или арил; или R^f и R^f вместе с
15 атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероцикл;

R^g представляет собой галоген, CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₃₋₆ циклоалкил или арил;
n равно нулю, 1, 2 или 3; и

p равно нулю, 1 или 2.

20 В четвертом аспекте, не выходящем за рамки первого аспекта, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (III):



(III)

или их фармацевтически приемлемые соли, при этом:

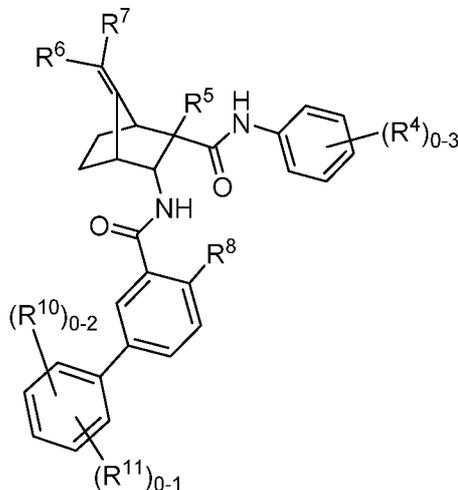
25 R^{4a} представляет собой галоген;

R^{4b} представляет собой C₁₋₄ алкил, замещенный 0-4 галоген-заместителями;

- R^5 представляет собой H или F;
- R^6 представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^{6a} , C_{2-4} алкенил, замещенный 0-1 фенил- или -ОН заместителем, $-C(=O)OR^{6b}$, $C(=O)NHR^{6b}$, C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-3 R^{14} , C_{3-6} циклоалкенил, замещенный 0-3 R^{14} , фенил, замещенный 0-3 R^{14} , нафтил, замещенный 0-3 R^{14} , или 5-6-членный гетероциклил, включающий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, S, N и NR^{14a} , и замещенный 0-3 R^{14} ;
- R^{6a} представляет собой галоген, -ОН, C_{3-6} циклоалкил или фенил;
- R^{6b} представляет собой H или C_{1-4} алкил;
- 10 R^7 представляет собой H или C_{1-3} алкил; или R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют циклопентадиенил, инданил или инденил;
- R^8 представляет собой $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$ или $-OC_{1-4}$ алкил, замещенный 0-1 $-OC_{1-4}$ алкильным заместителем;
- 15 R^{8a} представляет собой галоген;
- R^{14} представляет собой галоген, CN, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями, $-OC_{1-4}$ алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями, $-(CH_2)_{0-2}-NR^aR^a$, $-(CH_2)_{0-2}$ -арил, замещенный 0-3 R^e , -О-арил, замещенный 0-3 R^e , или $-(CH_2)_{0-2-3-12}$ -членный гетероциклил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-3 R^e ;
- 20 R^{14a} представляет собой H, $C(=O)C_{1-3}$ алкил или C_{1-3} алкил, замещенный 0-3 арилом, замещенным 0-2 галоген-заместителями;
- R^a представляет собой H, C_{1-6} алкил, замещенный 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ -фенил, замещенный 0-5 R^e , или $-(CH_2)_n$ -3-12-членный гетероциклил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-5 R^e ; или R^a и R^a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 3-12-членный гетероциклил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-5 R^e ;
- 25 R^b представляет собой H, C_{1-6} алкил, замещенный 0-5 R^e , $-(CH_2)_{0-1}$ -фенил, замещенный 0-5 R^e , или $-(CH_2)_n$ -3-12-членный гетероциклил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-5 R^e ;
- 30 R^e представляет собой галоген, CN, =O, C_{1-6} алкил или $C(=O)OH$; и

n равно нулю, 1, 2 или 3.

В пятом аспекте, не выходящем за рамки от первого до третьего аспектов, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (IV):



5

(IV)

или их фармацевтически приемлемые соли, при этом:

R⁴ представляет собой галоген, C₁₋₄ алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями, или -OC₁₋₄ алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями;

10 R⁵ представляет собой H или F;

R⁶ представляет собой галоген, CN, C₁₋₆ алкил, замещенный 0-3 R^{6a}, C₂₋₆ алкенил, замещенный 0-3 R^{6a}, C₂₋₆ алкинил, замещенный 0-3 R^{6a}, -C(=O)OR^{6b}, C(=O)NR^{6b}R^{6b}, C₃₋₆ циклоалкил, замещенный 0-3 R¹⁴, C₃₋₆ циклоалкенил, замещенный 0-3 R¹⁴, фенил, замещенный 0-3 R¹⁴, или 5-6-членный гетероарил, включающий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p, N и NR^{14a}, и замещенный 0-3 R¹⁴;

15

R^{6a} представляет собой галоген, C₃₋₆ циклоалкил или фенил;

R^{6b} представляет собой H, C₁₋₃ алкил, замещенный 0-1 арил-заместителем, или C₃₋₆ циклоалкил, замещенный 0-4 галоген-заместителями;

20 R⁷ представляет собой H или C₁₋₂ алкил;

R⁸ представляет собой -OC₁₋₄ алкил, замещенный 0-4 галоген-, -ОН, арил- или -OC₁₋₄ алкил-заместителями;

R¹⁰ представляет собой галоген, CN, C₁₋₃ алкил, -ОН или -OC₁₋₄ алкил;

- R^{11} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-2 R^{12} и 0-1 R^{13} , $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$, $-OC(=O)R^b$, $-S(=O)_pR^c$, $-S(=O)_pNR^aR^a$, C_{3-6} циклоалкил, 4-9-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$, N и NR^{15} , и замещенный 0-4 R^e ;
- R^{12} представляет собой галоген, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NHOR^b$ или C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген- или -OH заместителями;
- R^{13} представляет собой $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-NR^aS(=O)_pNR^aR^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)NR^aOR^b$, $-S(=O)_pNR^aR^a$ или $-S(=O)_pR^c$;
- R^{14} представляет собой галоген, CN, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями, $-OC_{1-4}$ алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями, $-(CH_2)_{0-2}NR^aR^a$, $-(CH_2)_{0-2}$ -арил, замещенный 0-3 R^e , -O-арил, замещенный 0-3 R^e , или $-(CH_2)_{0-2-3-12}$ -членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-3 R^e ;
- R^{14a} представляет собой H, $C(=O)C_{1-3}$ алкил, C_{1-3} алкил, замещенный 0-2 арилом, замещенным 0-2 галоген-заместителями;
- R^{15} представляет собой H, C_{1-2} алкил или фенил;
- R^a представляет собой H, C_{1-5} алкил, замещенный 0-4 R^e , C_{2-5} алкенил, замещенный 0-4 R^e , C_{2-5} алкинил, замещенный 0-4 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ карбоцикл, замещенный 0-4 R^e , или $-(CH)_{2n-3-12}$ -членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-4 R^e ; или R^a и R^a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-4 R^e ;
- R^b представляет собой H, C_{1-5} алкил, замещенный 0-4 R^e , C_{2-5} алкенил, замещенный 0-4 R^e , C_{2-5} алкинил, замещенный 0-4 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ карбоцикл, замещенный 0-4 R^e , или $-(CH)_{2n-3-12}$ -членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-4 R^e ;
- R^c представляет собой C_{1-5} алкил, замещенный 0-4 R^e , C_{2-5} алкенил, замещенный 0-4 R^e , C_{2-5} алкинил, замещенный 0-4 R^e , C_{3-6} карбоцикл или 3-12-членный

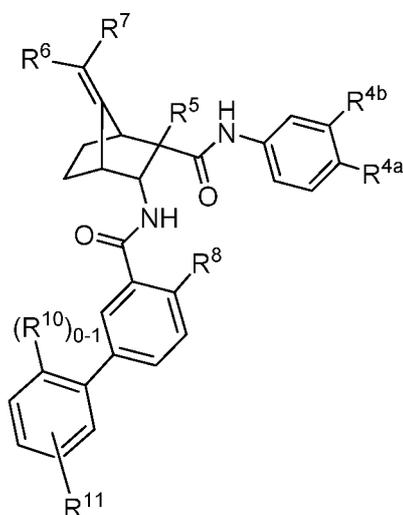
гетероциклил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N;

5 R^e представляет собой галоген, CN, NO₂, =O, C₁₋₆ алкил, замещенный 0-5 R^g, C₂₋₆ алкенил, замещенный 0-5 R^g, C₂₋₆ алкинил, замещенный 0-5 R^g, -(CH₂)_n-C₃₋₆ циклоалкил, -(CH₂)_n-арил, -(CH₂)_n-3-12-членный гетероциклил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N, -(CH₂)_nOR^f, S(=O)_pR^f, C(=O)NR^fR^f, C(=O)OR^f, NR^fC(=O)R^f, S(=O)_pNR^fR^f, NR^fS(=O)_pR^f, NR^fC(=O)OR^f, OC(=O)NR^fR^f или -(CH₂)_nNR^fR^f;

10 R^f представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил или арил; или R^f и R^f вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклил;

R^g представляет собой галоген, CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₃₋₆ циклоалкил или арил;
n равно нулю, 1, 2 или 3; и
p равно нулю, 1 или 2.

15 В шестом аспекте, не выходящем за рамки объема пятого аспекта, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (V):



(V)

или их фармацевтически приемлемые соли, при этом:

20 R^{4a} представляет собой галоген или C₁₋₂ алкил;

R^{4b} представляет собой C₁₋₄ алкил, замещенный 0-4 галоген-заместителями;

R⁵ представляет собой H или F;

R⁶ представляет собой галоген, CN, C₁₋₄ алкил, замещенный 0-3 R^{6a}, C₂₋₄ алкенил, замещенный 0-3 R^{6a}, C(=O)OR^{6b}, C(=O)ONR^{6b}R^{6b}, C₃₋₆ циклоалкил,

- замещенный 0-3 R¹⁴, фенил, замещенный 0-3 R¹⁴, или 5-6-членный гетероарил, включающий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p, N и NR^{14a}, и замещенный 0-3 R¹⁴;
- R^{6a} представляет собой галоген, -OH, C₃₋₆ циклоалкил или фенил;
- 5 R^{6b} представляет собой H, C₁₋₃ алкил, замещенный 0-1 арил-заместителем, или C₃₋₆ циклоалкил;
- R⁷ представляет собой H или C₁₋₂ алкил;
- R⁸ представляет собой -OC₁₋₄ алкил, замещенный 0-4 галоген-, -OH, -OC₁₋₄ алкил- или арил-заместителем;
- 10 R¹⁰ представляет собой галоген или C₁₋₃ алкил;
- R¹¹ представляет собой C₁₋₄ алкил, замещенный 0-2 R¹² и 0-1 R¹³, -OH, -OC₁₋₄ алкил, -NR^aC(=O)R^b, -NR^aC(=O)NR^aR^a, -NR^aS(=O)_pR^c, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=O)NR^aS(=O)_pR^c, -OC(=O)R^b, -S(=O)_pR^c, -S(=O)_pNR^aR^a, C₃₋₆ циклоалкил, 4-9-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p, N и NR¹⁵, и замещенный 0-3 R^e;
- 15 R¹² представляет собой галоген, -C(=O)OR^b, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NHOR^b или C₁₋₄ алкил, замещенный 0-3 галоген- или -OH заместителями;
- R¹³ представляет собой -OR^b, -NR^aR^a, -NR^aC(=O)R^b, -NR^aC(=O)OR^b, -NR^aS(=O)_pR^c, -NR^aS(=O)_pNR^aR^a, -OC(=O)NR^aR^a или -OC(=O)NR^aOR^b;
- 20 R¹⁴ представляет собой галоген, CN, C₁₋₄ алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями, -OC₁₋₄ алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями, -(CH₂)₀₋₂-NR^aR^a, -(CH₂)₀₋₁-арил, замещенный 0-3 R^e, -O-арил, замещенный 0-3 R^e, или -(CH₂)₀₋₁₋₃₋₉-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N, и замещенный 0-3 R^e;
- 25 R^{14a} представляет собой H, C(=O)C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкил, замещенный 0-1 арилом, замещенным 0-2 галоген-заместителями;
- R¹⁵ представляет собой H, C₁₋₂ алкил или фенил;
- R^a представляет собой H, C₁₋₄ алкил, замещенный 0-5 R^e, C₂₋₄ алкинил, замещенный 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀ карбоцикл, замещенный 0-5 R^e, или -(CH₂)_n-3-12-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N, и замещенный 0-5 R^e; или R^a и R^a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены,
- 30

образуют 3-9-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N, и замещенный 0-5 R^e;

5 R^b представляет собой H, C₁₋₄ алкил, замещенный 0-5 R^e, C₂₋₄ алкенил, замещенный 0-5 R^e, C₂₋₄ алкинил, замещенный 0-5 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀ карбоцикл, замещенный 0-5 R^e, или -(CH₂)_n-3-12-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N, и замещенный 0-5 R^e;

10 R^c представляет собой C₁₋₄ алкил, замещенный 0-5 R^e, C₂₋₄ алкенил, замещенный 0-5 R^e, C₂₋₄ алкинил, замещенный 0-5 R^e, C₃₋₆ карбоцикл, или 3-9-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N;

15 R^e представляет собой галоген, CN, =O, C₁₋₆ алкил, замещенный 0-5 R^g, C₂₋₆ алкенил, замещенный 0-5 R^g, C₂₋₆ алкинил, замещенный 0-5 R^g, -(CH₂)_n-C₃₋₆ циклоалкил, -(CH₂)_n-арил, -(CH₂)_n-4-6-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N, -(CH₂)_nOR^f, S(=O)_pR^f, C(=O)NR^fR^f, C(=O)OR^f, NR^fC(=O)R^f, S(=O)_pNR^fR^f, NR^fS(=O)_pR^f, NR^fC(=O)OR^f, OC(=O)NR^fR^f или -(CH₂)_nNR^fR^f;

R^f представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил или арил; или R^f и R^f вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероцикл;

20 R^g представляет собой, галоген CN, -OH, C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил или арил;
n равно нулю, 1, 2 или 3; и
p равно нулю, 1 или 2.

25 В одном варианте осуществления формулы (V) R^{4a} представляет собой F или CH₃; R^{4b} представляет собой CF₃; R⁶ представляет собой фенил или 5-членный гетероарил, включающий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O и N; R⁷ представляет собой H; R⁸ представляет собой -OC₁₋₂ алкил; R¹⁰ представляет собой галоген; R¹¹ представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCF₃, -NHS(=O)₂C₁₋₂ алкил, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁₋₄ алкил, -C(=O)NHC₁₋₄ алкил, замещенный 0-1 R^e, или 5-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и
30 NR¹⁵, и замещенный 0-3 R^e; R¹⁵ представляет собой H, C₁₋₂ алкил или фенил; и R^e представляет собой =O или C(=O)OH.

В седьмом аспекте, не выходящем за рамки шестого аспекта, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (V) или их фармацевтически приемлемые соли, при этом:

R^{4a} представляет собой галоген;

5 R^{4b} представляет собой CF_3 ;

R^6 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями, или C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями;

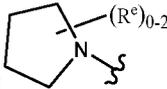
R^8 представляет собой $-OC_{1-4}$ алкил;

R^{10} представляет собой F;

10 R^{11} представляет собой $-OH$, $-OC_{1-4}$ алкил, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$, 4-9-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$, N и NR^{15} , и замещенный 0-5 R^e ;

R^{15} представляет собой H или C_{1-2} алкил;

15 R^a представляет собой H или C_{1-4} алкил, замещенный 0-5 R^e ;

или R^a и R^a вместе представляют собой  ;

R^b представляет собой H или C_{1-4} алкил, замещенный 0-5 R^e ;

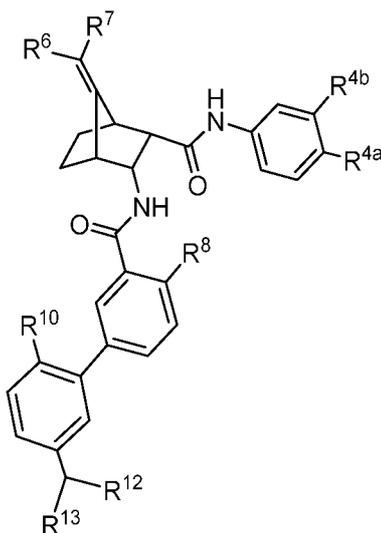
R^c представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный 0-5 R^e или C_{3-6} карбоцикл;

20 R^e представляет собой галоген, $=O$, C_{1-4} алкил, замещенный 0-5 R^g , $C(=O)OH$, $-OR^f$ или $-NR^fR^f$; и

R^f представляет собой H или C_{1-6} алкил; или R^f и R^f вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероцикл; и

R^g представляет собой галоген.

25 В восьмом аспекте, не выходящем за рамки шестого аспекта, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (VI):



(VI)

или их фармацевтически приемлемые соли, при этом:

R^{4a} представляет собой галоген;

5 R^{4b} представляет собой CF₃;

R⁶ представляет собой C₁₋₄ алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями, или C₃₋₆ циклоалкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями;

R⁷ представляет собой H;

R⁸ представляет собой OC₁₋₄ алкил, замещенный 0-1 арил-заместителем;

10 R¹⁰ представляет собой галоген;

R¹² представляет собой -C(=O)OH, -C(=O)OC₁₋₄ алкил, -C(=O)NHC₁₋₄ алкил, -C(=O)NHOC₁₋₃ алкил, или C₁₋₃ алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями;

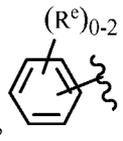
15 R¹³ представляет собой -OR^b, -NR^aR^a, -NR^aC(=O)R^b, -NR^aC(=O)OR^b, -NR^aS(=O)_pR^c, -NR^aS(=O)_pNR^aR^a, -OC(=O)NR^aR^a или -OC(=O)NR^aOR^b;

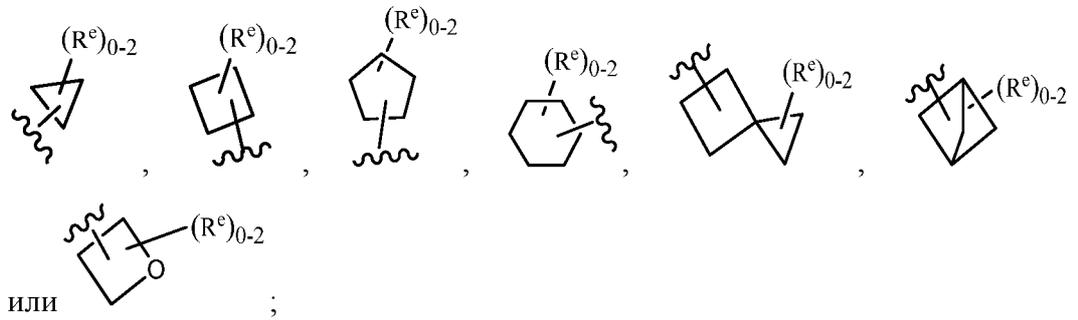
20 R^a представляет собой H, C₁₋₄ алкил, замещенный 0-5 галоген-заместителями, фенил, замещенный 0-4 R^e, C₃₋₁₀ циклоалкил, замещенный 0-4 R^e, спироциклоалкил, замещенный 0-4 R^e, или 3-9-членный гетероциклил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N, и замещенный 0-4 R^e; или R^a и R^a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 3-12-членный гетероциклил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N, и замещенный 0-4 R^e;

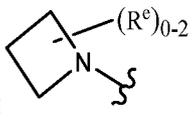
- R^b представляет собой H, C_{1-4} алкил, замещенный 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ -фенил, замещенный 0-4 R^e , C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-4 галоген-заместителями, или 3-12-членный гетероциклил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N, и замещенный 0-4 R^e ;
- 5 R^c представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-4 R^e ,
- R^e представляет собой галоген, CN, =O, C_{1-5} алкил, замещенный 0-5 R^g , C_{3-6} циклоалкил, арил, 4-6-членный гетероциклил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N, или $-OR^f$;
- R^f представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил или арил;
- 10 R^g представляет собой галоген;
- n равно нулю или 1; и
- p равно нулю, 1 или 2.

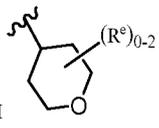
В девятом аспекте, не выходящем за рамки восьмого аспекта, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (VI) или их фармацевтически приемлемые соли, при этом:

- 15 R^{4a} представляет собой F
- R^{4b} представляет собой CF_3 ;
- R^6 представляет собой CF_3 или C_{3-6} циклоалкил;
- 20 R^8 представляет собой $-OCH_3$ или $-OCH_2$ -фенил;
- R^{10} представляет собой F;
- R^{12} представляет собой $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ алкил, $-C(=O)NHC_{1-4}$ алкил, $-C(=O)NHOC_{1-4}$ алкил, CH_3 , CHF_2 или CF_3 ;
- 25 R^{13} представляет собой $-OH$, $-NR^aR^a$, $-NHC(=O)R^b$, $-NHS(=O)_pC_{1-4}$ алкил, $-OC(=O)NR^aR^a$ или $-OC(=O)NHOC_{1-4}$ алкил;

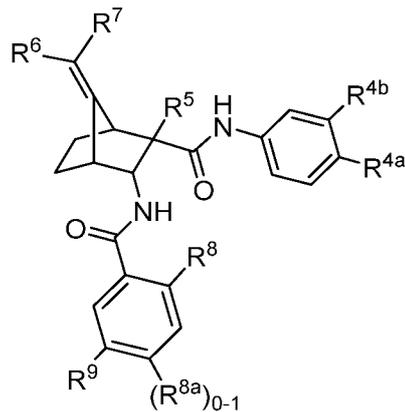
R^a представляет собой H, C_{1-4} алкил, замещенный 0-4 F заместителями, ,



или R^a и R^a вместе представляют собой ,

- 5 R^b представляет собой H, C_{1-4} алкил, замещенный 0-5 R^e , фенил или ; и R^e представляет собой галоген, =O, арил, 4-6-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N, или -OR^f; и R^f представляет собой H, C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил или фенил.

- 10 В десятом аспекте, в рамках объема третьего аспекта, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (VII):



(VII)

или их фармацевтически приемлемые соли, при этом:

- 15 R^{4a} представляет собой галоген;

- R^{4b} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями, или -
 OC_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями;
- R^5 представляет собой H или F;
- R^6 представляет собой галоген, CN, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^{6a} , C_{2-6} алкенил,
 5 замещенный 0-3 R^{6a} , C_{2-6} алкинил, замещенный 0-3 R^{6a} , C_{3-6} циклоалкил,
 замещенный 0-3 R^{14} , C_{3-6} циклоалкенил, замещенный 0-3 R^{14} , фенил,
 замещенный 0-3 R^{14} , или 5-6-членный гетероарил, включающий от 1 до 3
 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p, N и NR^{14a}, и замещенный 0-3 R^{14} ;
- R^{6a} представляет собой галоген, C_{3-6} циклоалкил или фенил;
- 10 R^7 представляет собой H или C_{1-2} алкил;
- R^8 представляет собой галоген, CN, или - OC_{1-4} алкил, замещенный 0-4 галоген-, -
 OH, или - OC_{1-4} алкил-заместителями;
- R^{8a} представляет собой галоген или CN;
- R^9 представляет собой 3-12-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4
 15 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p, N и NR^{11a}, и замещенный 0-3 R^{10} и 0-
 1 R^{11} ;
- R^{10} представляет собой галоген, CN, C_{1-3} алкил, =O, -OH или OC_{1-3} алкил;
- R^{11} представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный 0-1 R^{12} и 0-1 R^{13} , -OR^b, -NR^aR^a, -
 NR^aC(=O)R^b, -NR^aC(=O)OR^b, -NR^aC(=O)NR^aR^a, -NR^aS(=O)_pR^c, -C(=O)R^b,
 20 -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=O)NR^aS(=O)_pR^c, -OC(=O)R^b, -S(=O)_pR^c,
 -S(=O)_pNR^aR^a, C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-5 R^e, 4-6-членный
 гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p,
 N и NR¹⁵, и замещенный 0-4 R^e;
- R^{11a} представляет собой H, C_{1-4} алкил, замещенный 0-2 R^{11b} , -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b,
 25 -C(=O)NR^aR^a, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероцикл, включающий от 1
 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p, N и NR¹⁵, и замещенный 0-4 R^e;
- R^{11b} представляет собой -OH, -C(=O)OH или арил;
- R^{12} представляет собой -C(=O)OR^b, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NHOR^b или C_{1-4} алкил,
 замещенный 0-3 галоген- или -OH заместителями;
- 30 R^{13} представляет собой -OR^b, -NR^aR^a, -NR^aC(=O)R^b, -NR^aC(=O)OR^b, -NR^aS(=O)_pR^c, -
 NR^aS(=O)_pNR^aR^a, -OC(=O)NR^aR^a, -S(=O)_pNR^aR^a или -S(=O)_pR^c;

- R^{14} представляет собой галоген, CN, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галогенами, $-OC_{1-4}$ алкил, замещенный 0-3 галогенами, $-(CH_2)_{0-2}-NR^aR^a$, $-(CH_2)_{0-2}$ -арил, замещенный 0-3 R^e , -O-арил, замещенный 0-3 R^e , или $-(CH_2)_{0-2-3-12}$ -членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-3 R^e ;
- R^{14a} представляет собой H, $C(=O)C_{1-3}$ алкил или C_{1-3} алкил, замещенный 0-2 арилом, замещенным 0-2 галоген-заместителями;
- R^{15} представляет собой H, C_{1-2} алкил или фенил;
- R^a представляет собой H, C_{1-5} алкил, замещенный 0-4 R^e , C_{2-5} алкенил, замещенный 0-4 R^e , C_{2-5} алкинил, замещенный 0-4 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ карбоцикл, замещенный 0-4 R^e , или $-(CH_2)_n-3-12$ -членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-4 R^e ; или R^a и R^a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-4 R^e ;
- R^b представляет собой H, C_{1-5} алкил, замещенный 0-4 R^e , C_{2-5} алкенил, замещенный 0-4 R^e , C_{2-5} алкинил, замещенный 0-4 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ карбоцикл, замещенный 0-4 R^e , или $-(CH_2)_n-3-12$ -членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-4 R^e ;
- R^c представляет собой C_{1-5} алкил, замещенный 0-4 R^e , C_{2-5} алкенил, замещенный 0-4 R^e , C_{2-5} алкинил, замещенный 0-4 R^e , C_{3-6} карбоцикл, или 3-12-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N;
- R^e представляет собой галоген, CN, =O, C_{1-6} алкил, замещенный 0-4 R^g , C_{2-6} алкенил, замещенный 0-5 R^g , C_{2-6} алкинил, замещенный 0-5 R^g , $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ циклоалкил, замещенный 0-4 R^g , $-(CH)_2n$ арил, замещенный 0-4 R^g , $-(CH_2)_n-4-6$ -членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-4 R^g , $-(CH_2)_nOR^f$, $C(=O)OR^f$, $C(=O)NR^fR^f$, $NR^fC(=O)R^f$, $S(=O)_pR^f$, $NR^fS(=O)_pR^f$, $NR^fC(=O)OR^f$, $OC(=O)NR^fR^f$ или $-(CH_2)_nNR^fR^f$;
- R^f представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или арил;
- R^g представляет собой галоген, CN, -OH, C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил или арил;

n равно нулю, 1, 2 или 3; и

p равно нулю, 1 или 2.

В одиннадцатом аспекте, не выходящем за рамки десятого аспекта,
5 настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (VII) или их фармацевтически приемлемые соли, при этом:

R^{4a} представляет собой галоген;

R^{4b} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями;

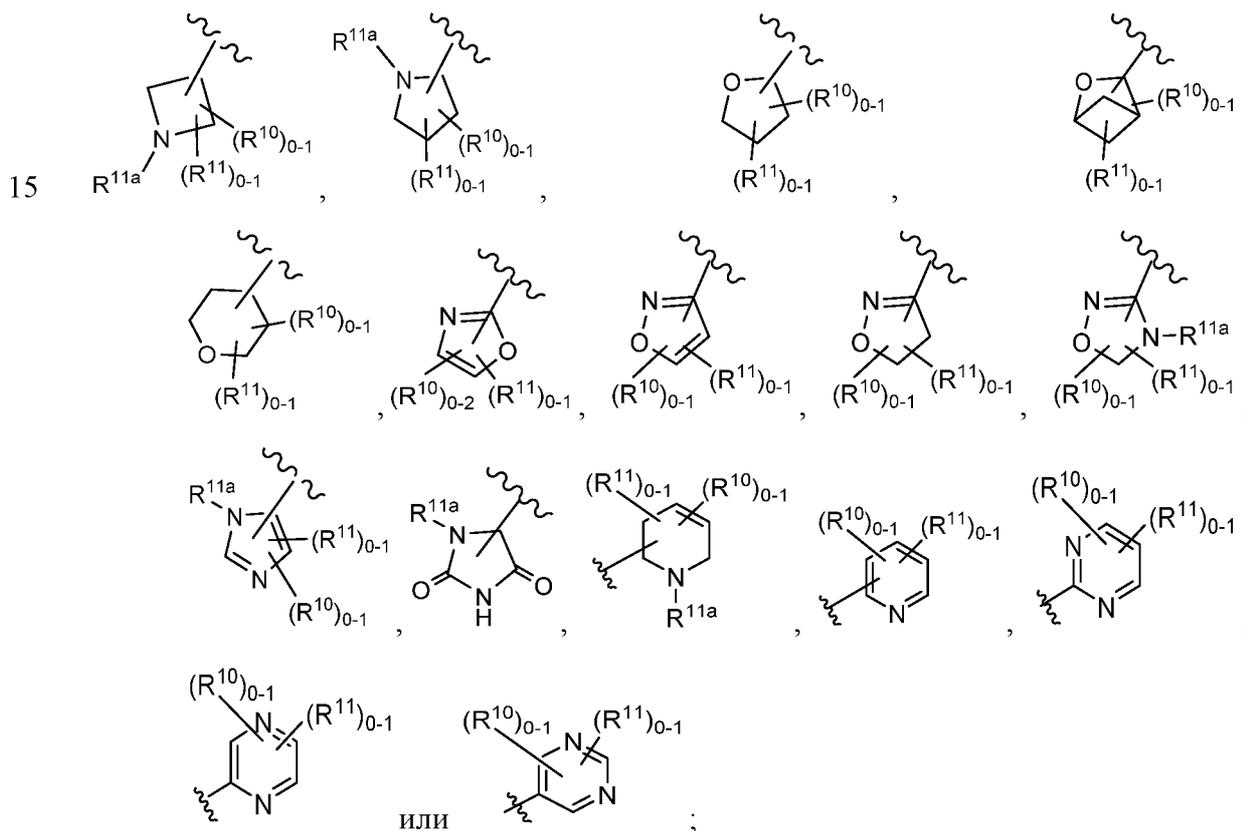
R^5 представляет собой H;

10 R^6 представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный 0-2 F-заместителями, или C_{3-6} циклоалкил;

R^8 представляет собой $-OC_{1-3}$ алкил;

R^{8a} представляет собой F или CN;

R^9 представляет собой



R^{10} представляет собой галоген, CN, C_{1-2} алкил, =O, -OH или $-OC_{1-2}$ алкил;

R¹¹ представляет собой C₁₋₃ алкил, замещенный 0-1 R¹² и 0-1 R¹³, -NR^aR^a, -NR^aC(=O)R^b, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a или C₃₋₆ циклоалкил, замещенный 0-5 R^e;

5 R^{11a} представляет собой H, -C(=O)R^b, -C(=O)NR^aR^a или C₁₋₄ алкил, замещенный 0-1 R^{11b};

R^{11b} представляет собой -OH или арил;

R¹² представляет собой -C(=O)OR^b, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NHOR^b или C₁₋₄ алкил, замещенный 0-2 галоген- или -OH заместителями;

10 R¹³ представляет собой -OH, -OC₁₋₄ алкил, замещенный 0-2 -OH заместителями, или -S(=O)₂C₁₋₄ алкил;

R^a представляет собой H или C₁₋₆ алкил, или R^a и R^a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 3-9-членный гетероциклический, замещенный 0-4 R^e;

15 R^b представляет собой H, C₁₋₄ алкил, замещенный 0-1 R^e, или C₃₋₆ циклоалкил, замещенный 0-1 R^e;

R^e представляет собой -OR^f; и

R^f представляет собой H или C₁₋₄ алкил.

20 В двенадцатом аспекте, не выходящем за рамки одиннадцатого аспекта, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (VII) или их фармацевтически приемлемые соли, при этом:

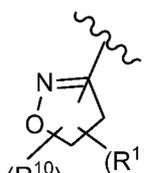
R^{4a} представляет собой галоген;

R^{4b} представляет собой CF₃;

R⁵ представляет собой H;

25 R⁶ представляет собой CF₃ или C₃₋₆ циклопропил;

R⁸ представляет собой -OC₁₋₃ алкил;

R⁹ представляет собой  (R¹⁰)₀₋₁ (R¹¹)₀₋₁;

R¹⁰ представляет собой C₁₋₂ алкил, -OH или -OC₁₋₄ алкил;

30 R¹¹ представляет собой C₁₋₂ алкил, замещенный 0-1 R¹² и 0-1 R¹³, -C(=O)OR^b или -C(=O)NR^aR^a;

R^{12} представляет собой $-C(=O)OR^b$;

R^{13} представляет собой $-OH$;

R^a представляет собой H или C_{1-4} алкил; и

R^b представляет собой H или C_{1-4} алкил.

5

В тринадцатом аспекте, не выходящем за рамки десятого аспекта, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (VI) или их фармацевтически приемлемые соли, при этом:

R^{4a} представляет собой галоген;

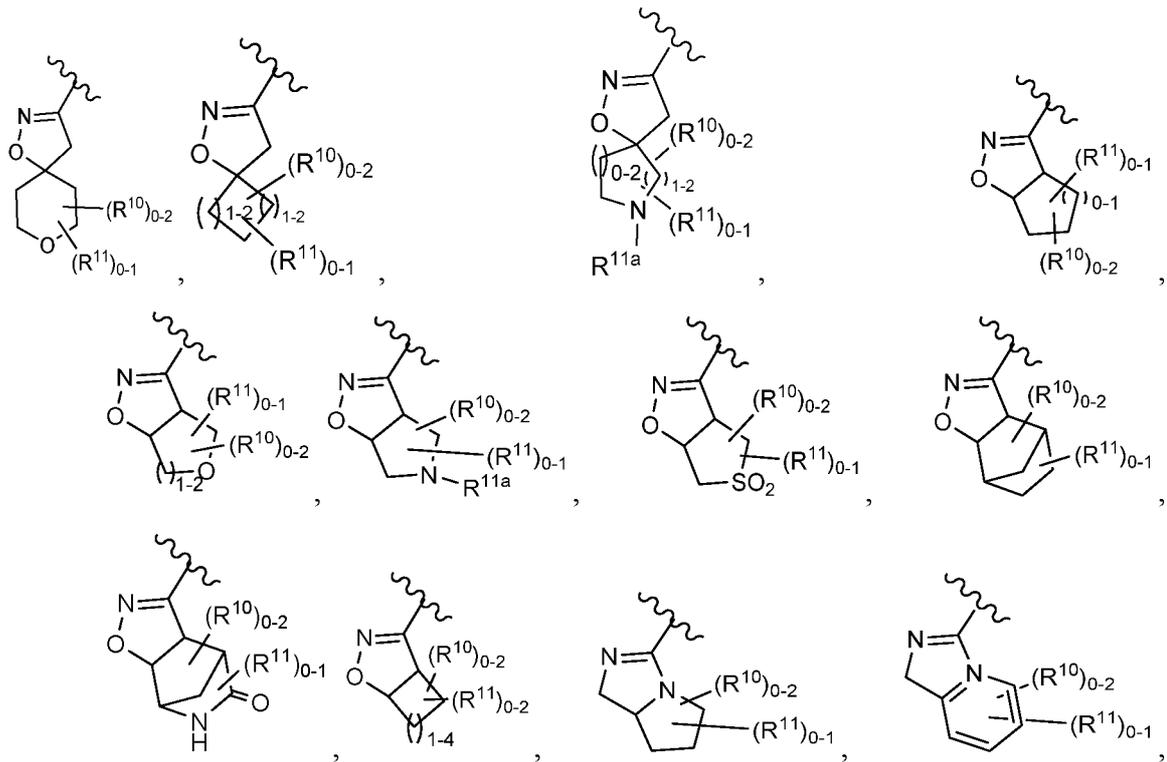
10 R^{4b} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями;

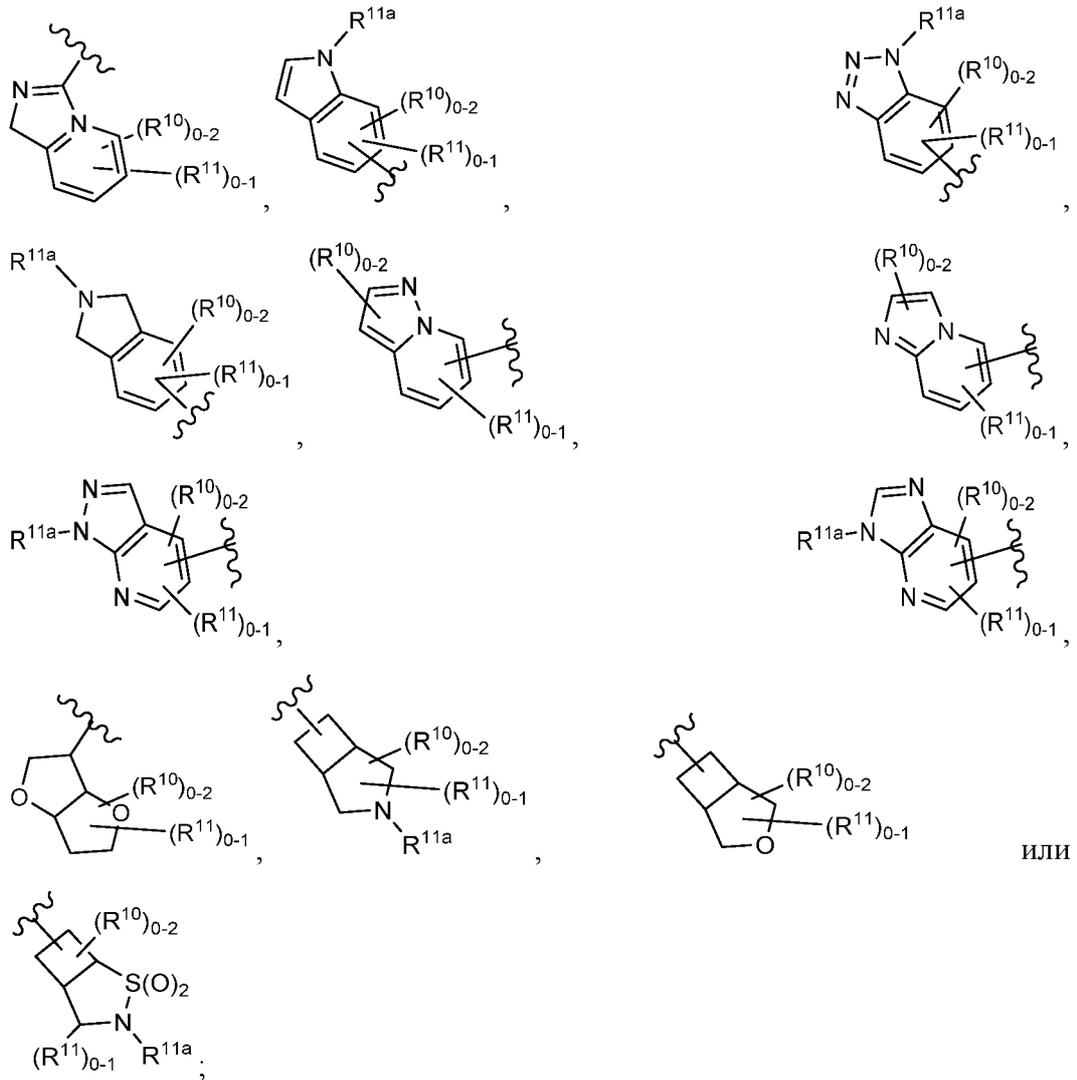
R^5 представляет собой H;

R^6 представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный 0-3 F-заместителями, или C_{3-6} циклоалкил;

R^8 представляет собой $-OC_{1-3}$ алкил;

15 R^9 представляет собой





5

R^{10} представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, $-OH$ или $-OC_{1-3}$ алкил;

R^{11} представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный 0-1 R^{12} и 0-1 R^{13} , или $-C(=O)NH_2$;

R^{11a} представляет собой H , C_{1-4} алкил, замещенный 0-2 R^{11b} , или $-C(=O)OC_{1-4}$ алкил;

R^{11b} представляет собой $-OH$, $-C(=O)OH$ или арил;

10 R^{12} представляет собой $C(=O)OR^b$ или C_{1-3} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями;

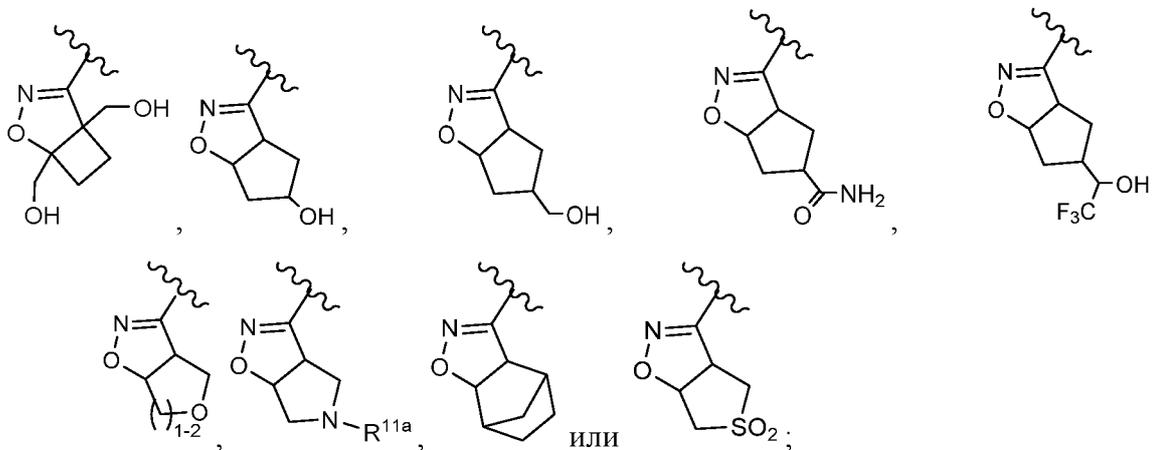
R^{13} представляет собой $-OH$; и

R^b представляет собой H или C_{1-4} алкил.

15

В одном варианте осуществления формулы (VII) R^{4a} представляет собой F ; R^{4b} представляет собой CF_3 ; R^5 представляет собой H ; R^6 представляет собой C_{1-4}

алкил, замещенный 0-3 F заместителями, или C₃₋₆ циклоалкил; R⁸ представляет собой -OCH₃ или -OCH₃(CH₂)₂OCH₃; R⁹ представляет собой



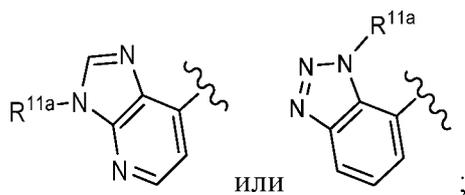
5 R¹¹ представляет собой C₁₋₂ алкил, замещенный 0-1 R¹³;

R^{11a} представляет собой H, C₁₋₃ алкил, замещенный 0-2 R^{11b}, -C(=O)C₁₋₄ алкил, замещенный 0-1 R^{11b}, или -C(=O)OC₁₋₄ алкил; и R^{11b} представляет собой -OH, -C(=O)OH или арил; и

R¹³ представляет собой -OH.

10

В одном варианте осуществления формулы (VII) R^{4a} представляет собой F; R^{4b} представляет собой CF₃; R⁵ представляет собой H; R⁶ представляет собой C₁₋₃ алкил, замещенный 0-3 F заместителями, или C₃₋₆ циклоалкил; R⁸ представляет собой -OCH₃; R⁹ представляет собой

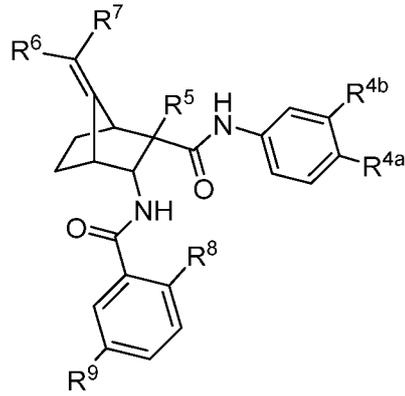


15

R^{11a} представляет собой H или C₁₋₂ алкил, замещенный 0-1 R^{11b}; и R^{11b} представляет собой -C(=O)OH.

В четырнадцатом аспекте, не выходящем за рамки третьего аспекта, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (VIII):

20



(VIII)

или их фармацевтически приемлемые соли, при этом:

R^{4a} представляет собой галоген;

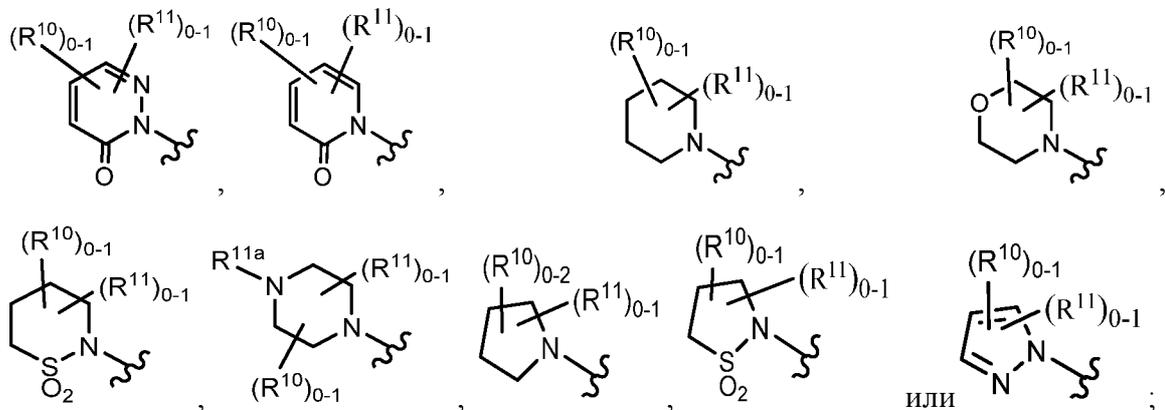
5 R^{4b} представляет собой C₁₋₄ алкил, замещенный 0-4 галоген-заместителями;

R⁶ представляет собой C₁₋₂ алкил, замещенный 0-2 F-заместителями, C₃₋₆ циклоалкил или арил;

R⁷ представляет собой H;

R⁸ представляет собой -OC₁₋₃ алкил;

10 R⁹ представляет собой



R¹⁰ представляет собой галоген, CN, C₁₋₄ алкил, =O, -OH или OC₁₋₄ алкил;

R¹¹ представляет собой C₁₋₂ алкил, замещенный 0-1 R¹² и 0-1 R¹³, -NR^aR^a, -

15 NR^aC(=O)R^b, -NR^aC(=O)OR^b или -C(=O)OR^b;

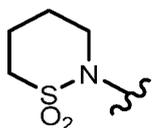
R¹² представляет собой -C(=O)OR^b, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NHOR^b, или C₁₋₄ алкил, замещенный 0-3 галоген- или -OH заместителями;

R¹³ представляет собой -OH или -NR^aC(=O)R^b;

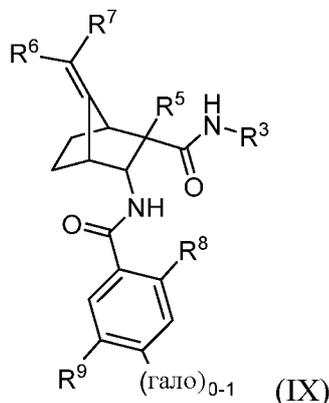
R^a представляет собой H или C₁₋₄ алкил; и

R^b представляет собой H, C_{1-4} алкил или 3-9-членный гетероциклил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N.

В одном варианте осуществления формулы (VIII) R^{4a} представляет собой F;
 5 R^{4b} представляет собой CF_3 ; R^5 представляет собой H; R^6 представляет собой CF_3 или циклопропил; R^8 представляет собой $-OCH_3$; R^9 представляет собой



В пятнадцатом аспекте, не выходящем за рамки первого аспекта, настоящее
 10 изобретение обеспечивает соединения формулы (IX):



или их фармацевтически приемлемую соль, при этом:

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, CF_3 , $-(CR^dR^d)_{0-1}$ - C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-4 R^4 , или фенил, замещенный 0-4 R^4 ;

15 R^4 представляет собой галоген, CN, CH_3 , или CF_3 ;

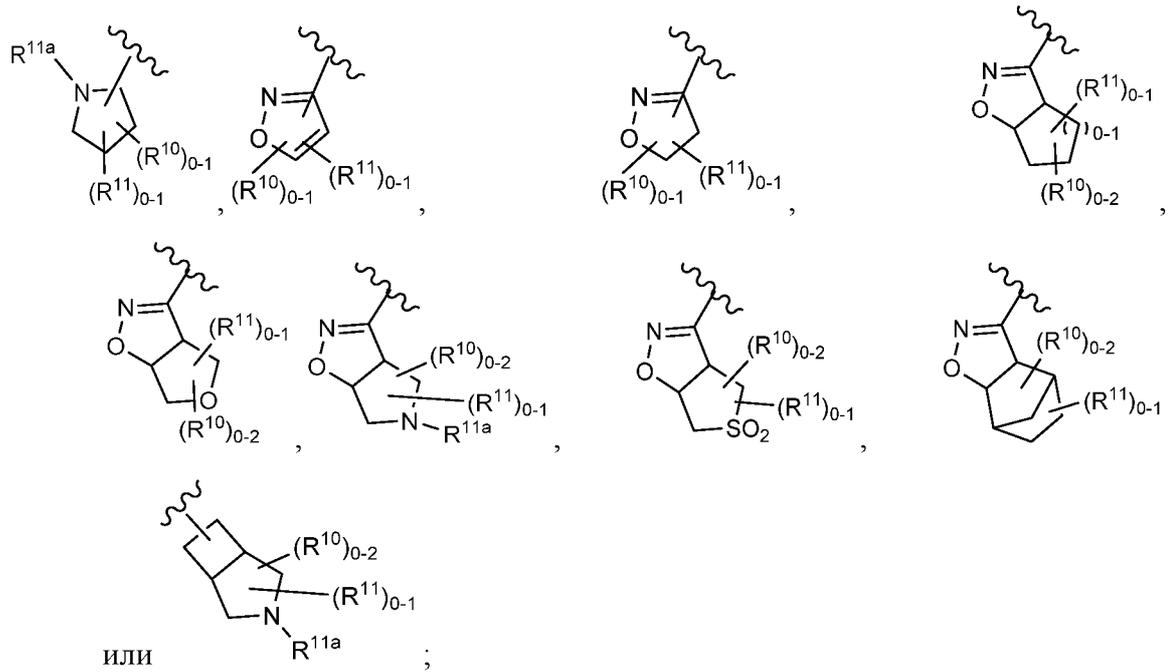
R^5 представляет собой H;

R^6 представляет собой C_{1-5} алкил, CF_3 , или C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-2 F заместителями;

R^7 представляет собой H;

20 R^8 представляет собой галоген, $-N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, $-OC_{1-3}$ алкил, замещенный 0-1 $-OC_{1-4}$ алкильным заместителем;

R^9 представляет собой



R^{10} представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, $-OH$ или $-OC_{1-4}$ алкил;

5 R^{11} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-2 R^{12} и 0-2 R^{13} , $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$ или C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-2 R^e ;

R^{11a} представляет собой H , C_{1-4} алкил, замещенный 0-2 R^{11b} , $-C(=O)R^b$ или $-C(=O)OC_{1-4}$ алкил;

R^{11b} представляет собой $-OH$;

10 R^{12} представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями, или $-C(=O)OR^b$;

R^{13} представляет собой $-OH$;

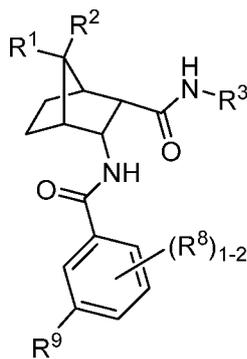
R^a представляет собой H или C_{1-3} алкил;

R^b представляет собой H или C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 R^e ;

15 R^e представляет собой $-OR^f$, и

R^f представляет собой H или C_{1-6} алкил.

В шестнадцатом аспекте, не выходящем за рамки первого аспекта, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (X):



(X)

или их фармацевтически приемлемую соль, при этом:

R¹ представляет собой C₁₋₂ алкил, замещенный C₃₋₆ циклоалкилом;

5 R² представляет собой H;

или R¹ и R² объединены, чтобы получить =CR⁶R⁷;

R³ представляет собой C₁₋₆ алкил, замещенный 0-5 галоген-, CN или -OC₁₋₃ алкил-заместителями, -(CHR^d)_n-C₃₋₁₀ карбоциклил, замещенный 0-5 R⁴, или 5-6-членный гетероарил, включающий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, S (=O)_p, N, и замещенный 0-3 R⁴;

10

R⁴ представляет собой галоген, CN, S(=O)₂CF₃ или C₁₋₄ алкил, замещенный 0-5 галоген-заместителями;

R⁶ представляет собой галоген, C₁₋₅ алкил, замещенный 0-3 R^{6a}, C₃₋₆ циклоалкил, замещенный 0-3 R¹⁴, или 5-6-членный гетероциклил, включающий от 1 до 3

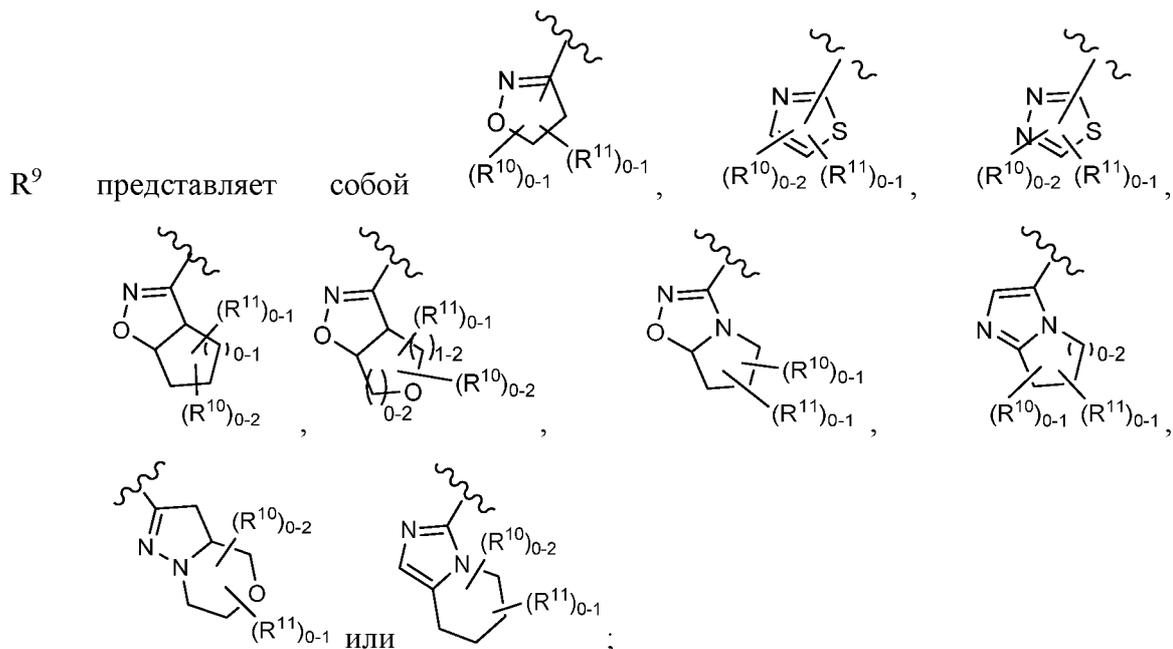
15

гетероатомов, выбранных из O, S и N, и замещенный 0-3 R¹⁴;

R^{6a} представляет собой галоген, -OH или C₃₋₆ циклоалкил;

R⁷ представляет собой H;

R⁸ представляет собой H, галоген, CN, C₁₋₄ алкил или -OC₁₋₄ алкил, замещенный 0-5 галоген-, -OH, C₃₋₆ циклоалкил- или -OC₁₋₄ алкил-заместителями;



R^{10} представляет собой галоген, CN, C_{1-4} алкил или -OH;

5 R^{11} представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный 0-3 R^{12} и 0-1 R^{13} , -OR^b, -NHC(=O)R^b или C(=O)OR^b;

R^{12} представляет собой галоген;

R^{13} представляет собой -OR^b или C_{3-6} карбоцикллил;

10 R^{14} представляет собой галоген, CN или C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями;

R^b представляет собой H или C_{1-3} алкил, замещенный 0-5 R^e ;

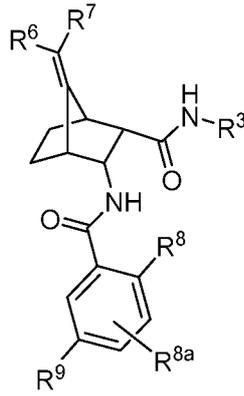
R^d представляет собой H или C_{1-4} алкил;

R^e представляет собой -OH; и

n равно нулю или 1.

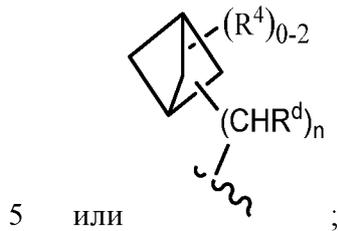
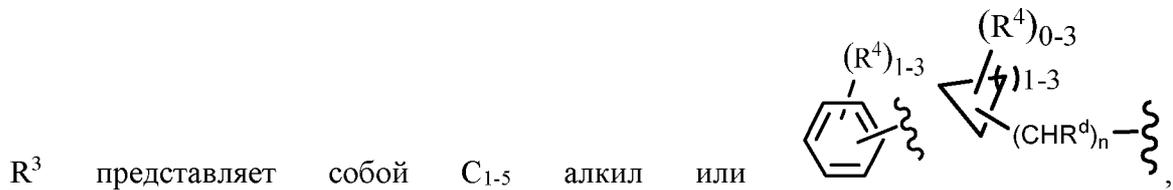
15

В семнадцатом аспекте, не выходящем за рамки первого аспекта, настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (XI):



(XI)

или их фармацевтически приемлемую соль, при этом:



R^4 представляет собой галоген, CN, $-S(=O)_2CF_3$ или C_{1-4} алкил, замещенный 0-5 галоген-заместителями;

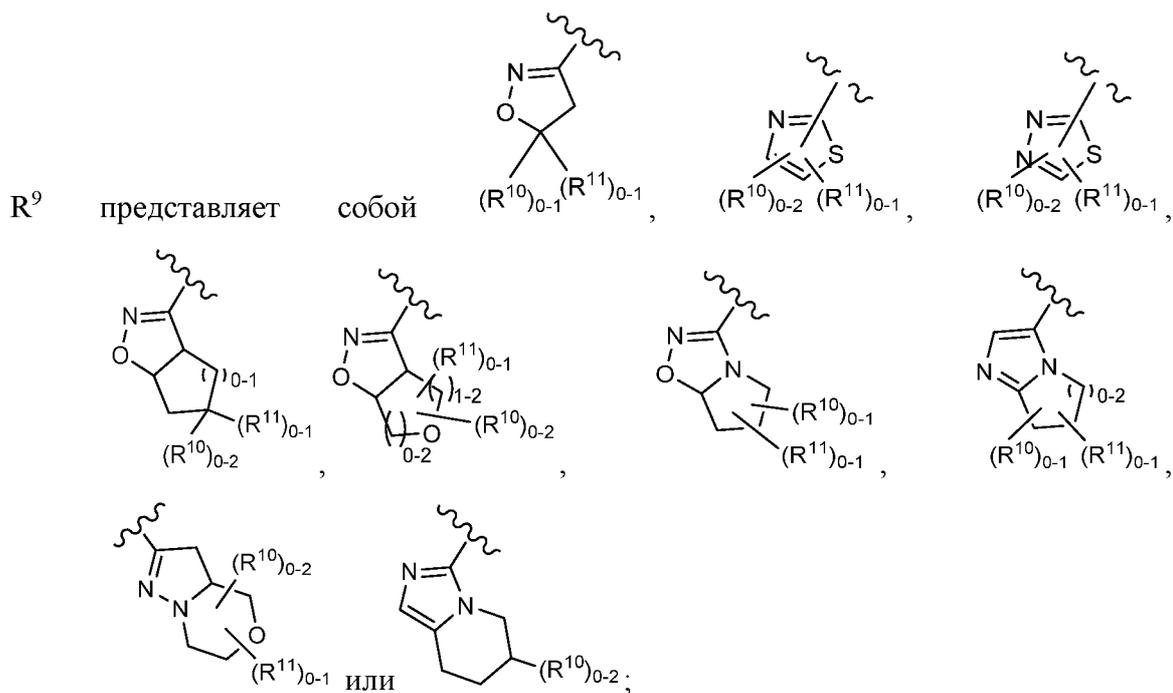
R^6 представляет собой C_{1-5} алкил, замещенный 0-4 R^{6a} , C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-2 R^{14} , или 5-6-членный гетероцикл, включающий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, S и N, и замещенный 0-2 R^{14} ;

R^{6a} представляет собой галоген, -OH или C_{3-6} циклоалкил;

R^7 представляет собой H;

R^8 представляет собой $-OC_{1-3}$ алкил, замещенный 0-5 галоген-, -OH, C_{3-6} циклоалкил- или $-OC_{1-3}$ алкил-заместителями;

15 R^{8a} представляет собой H, галоген, CN или C_{1-3} алкил;



R^{10} представляет собой галоген, CN, C_{1-4} алкил или -OH;

5 R^{11} представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный 0-3 R^{12} и 0-1 R^{13} , $-OR^b$, $-NHC(=O)R^b$ или $-C(=O)OR^b$;

R^{12} представляет собой галоген;

R^{13} представляет собой $-OR^b$ или C_{3-6} карбоцикллил;

10 R^{14} представляет собой галоген или C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями;

R^b представляет собой H или C_{1-3} алкил, замещенный 0-5 R^e ;

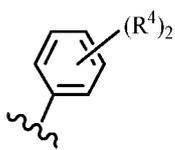
R^d представляет собой H или C_{1-2} алкил; и

n равно нулю или 1.

15 Для соединения формулы (I) область использования любого варьируемого заместителя, включая R^1 , R^2 , R^3 , R^4 (R^{4a} , R^{4b}), R^{4c} , R^5 , R^6 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^8 (R^{8a}), R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{11a} , R^{11b} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{14a} , R^{15} , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f и R^g , может быть использована независимо от области использования любого другого варьируемого заместителя. Таким образом, изобретение включает комбинации различных аспектов. В частности, R^{4a} и R^{4b} являются подмножеством переменной R^4 и R^{8a} является подмножеством переменной R^8 .

20

В одном варианте осуществления формулы (XI) R^3 представляет собой

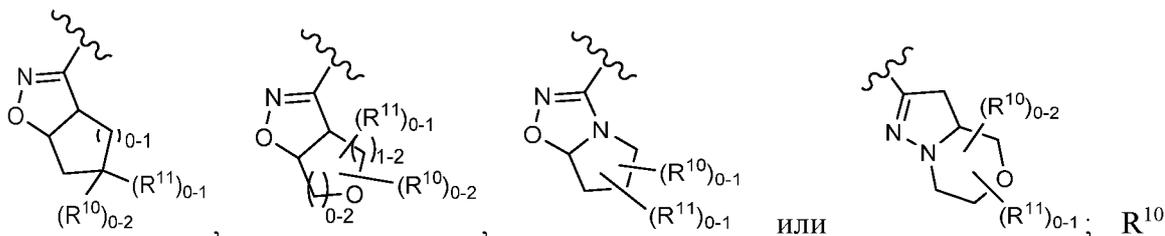


; R^4 представляет собой галоген, CF_3 или $-OCF_3$; R^6 представляет собой

C_{3-6} циклоалкил или C_{1-3} алкил, замещенный 0-3 R^{6a} ; R^{6a} представляет собой

галоген; R^7 представляет собой H; R^8 представляет собой $-OC_{1-3}$ алкил, замещенный

0-1 CF_3 или $-OCH_3$ заместителем; R^9 представляет собой



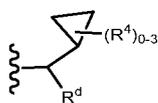
представляет собой C_{1-4} алкил или $-OH$; R^{11} представляет собой C_{1-3} алкил,

замещенный 0-3 R^{12} и 0-1 R^{13} ; R^{12} представляет собой галоген; и R^{13} представляет

собой $-OH$.

10

В другом варианте осуществления формулы (XI) R^3 представляет собой



; R^4 представляет собой галоген или C_{1-2} алкил, замещенный 0-3 галоген-

заместителями; R^d представляет собой C_{1-2} алкил; R^6 представляет собой

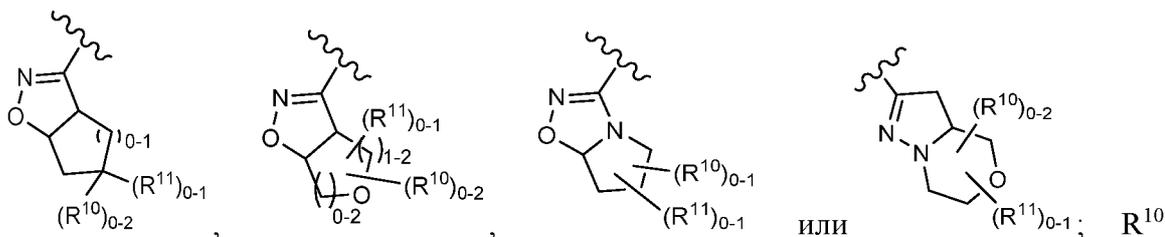
C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-3 R^{6a} , или C_{1-3} алкил, замещенный 0-3 R^{6a} ; R^{6a}

представляет собой галоген или $-OH$; R^{14} представляет собой C_{1-2} алкил,

замещенный 0-3 галоген-заместителями; R^7 представляет собой H; R^8 представляет

собой $-OC_{1-2}$ алкил, замещенный 0-1 C_{3-6} циклоалкил-заместителями; R^{8a}

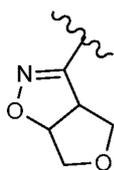
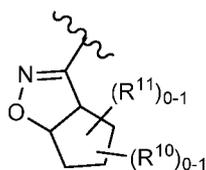
представляет собой H или галоген; R^9 представляет собой



представляет собой C_{1-4} алкил или $-OH$; R^{11} представляет собой C_{1-3} алкил,

замещенный 0-3 R^{12} и 0-1 R^{13} ; R^{12} представляет собой галоген; и R^{13} представляет собой -ОН.

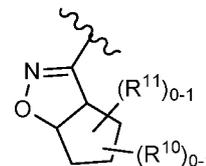
В одном варианте осуществления формулы (IX) R^3 представляет собой C_{1-4} алкил; R^6 представляет собой CF_3 или циклопропил; R^7 представляет собой H; R^8 представляет собой $-OC_{1-2}$ алкил; R^9 представляет собой



или R^{10} представляет собой -ОН или OC_{1-4} алкил; R^{11} представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный 0-2 R^{12} и 0-2 R^{13} ; R^{12} представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями или $-C(=O)OR^b$; и R^{13} представляет собой -ОН.

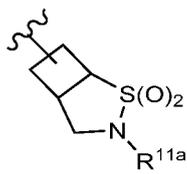
В другом варианте осуществления формулы (IX) R^3 представляет собой циклопентил, замещенный 0-1 R^4 , R^4 представляет собой CN или C_{1-2} алкил; R^6 представляет собой CF_3 или циклопропил; R^7 представляет собой H; R^8

представляет собой $-OC_{1-2}$ алкил; R^9 представляет собой

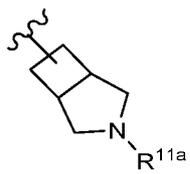


или R^{10} представляет собой -ОН или OC_{1-4} алкил; R^{11} представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный 0-2 R^{12} и 0-2 R^{13} ; R^{12} представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями или $-C(=O)OR^b$; и R^{13} представляет собой -ОН.

В другом варианте осуществления формулы (IX) R^3 представляет собой фенил, замещенный 0-2 R^4 , R^4 представляет собой галоген или CF_3 ; R^6 представляет собой CF_3 или циклопропил; R^7 представляет собой H; R^8 представляет собой $-OC_{1-2}$ алкил; R^9 представляет собой



или



R^{11a} представляет собой H, C_{1-2} алкил, замещенный 0-2 R^{11b} ; R^{11b} представляет собой -ОН.

В другом варианте осуществления формулы (I) R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют диоксоланил.

5 В другом варианте осуществления формулы (I) R^1 и R^2 вместе составляют $=NOC_{1-4}$ алкил, где "=" является двойной связью.

В другом варианте осуществления формулы (I) R^1 и R^2 вместе составляют $=CR^6R^7$, где "=" является двойной связью.

10 В другом варианте осуществления формулы (I) R^1 и R^2 вместе составляют $=CR^6R^7$; R^6 и R^7 оба являются метилом.

В другом варианте осуществления формулы (I) R^1 и R^2 вместе составляют $=CR^6R^7$; R^6 представляет собой метил, этил, пропил или бутил, каждый из которых необязательно замещен -ОН или галогеном; R^7 представляет собой H.

15 В другом варианте осуществления формулы (I) R^1 и R^2 вместе составляют $=CR^6R^7$; R^6 представляет собой CF_3 ; R^7 представляет собой H.

В другом варианте осуществления формулы (I) R^1 и R^2 вместе составляют $=CR^6R^7$; R^6 представляет собой галоген; R^7 представляет собой H.

20 В другом варианте осуществления формулы (I) R^1 и R^2 вместе составляют $=CR^6R^7$; R^6 представляет собой фенил, замещенный 0-1 R^{14} ; R^7 представляет собой H; R^{14} представляет собой галоген, $-OC_{1-4}$ алкил или фенил.

В другом варианте осуществления формулы (I) R^1 и R^2 вместе составляют $=CR^6R^7$; R^6 представляет собой 5-членный гетероцикл, включающий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N; R^7 представляет собой H.

25 В другом варианте осуществления формулы (I) R^1 и R^2 вместе составляют $=CR^6R^7$; R^6 представляет собой $C(=O)NH$ -фенил; R^7 представляет собой H.

В другом варианте осуществления формулы (I) R^1 и R^2 вместе составляют $=CR^6R^7$; R^6 представляет собой $C(=O)OC_{1-4}$ алкил; R^7 представляет собой H.

В другом варианте осуществления формулы (I) R^1 и R^2 вместе составляют $=CR^6R^7$; R^6 представляет собой $C(=O)N(Me)_2$; R^7 представляет собой H.

В другом варианте осуществления формулы (I) R^1 и R^2 вместе составляют $=CR^6R^7$; R^6 представляет собой C_{3-6} циклоалкил; R^7 представляет собой H.

В другом варианте осуществления формулы (I) R^1 и R^2 вместе составляют $=CR^6R^7$; R^6 представляет собой $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкил, замещенный галогеном; R^7 представляет собой H.

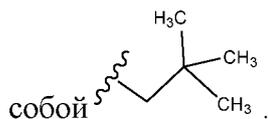
В другом варианте осуществления формулы (I) R^1 и R^2 вместе составляют $=CR^6R^7$; R^6 представляет собой циклопропил; R^7 представляет собой H.

В другом варианте осуществления формулы (I) R^1 и R^2 вместе составляют $=CR^6R^7$; R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют цикlopentadiенил, инданил или инденил.

В одном варианте осуществления формулы (I) R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-2 R^4 .

В другом варианте осуществления формулы (I) R^3 представляет собой метил, этил, пропил, бутил или пентил.

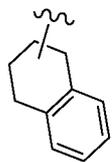
В другом варианте осуществления формулы (I) R^3 представляет собой



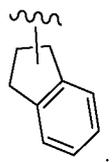
В другом варианте осуществления формулы (I) R^3 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-2 R^4 .

В другом варианте осуществления формулы (I) R^3 представляет собой C_{3-6} циклоалкенил, замещенный 0-2 R^4 .

В другом варианте осуществления формулы (I) R^3 представляет собой

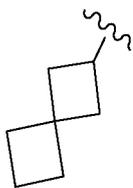


В другом варианте осуществления формулы (I) R^3 представляет собой



25

В другом варианте осуществления формулы (I) R^3 представляет собой



В другом варианте осуществления формулы (I) R^3 представляет собой –
 (CR^dR^d)₁₋₂-фенил, замещенный 0-2 R⁴; R⁴ представляет собой галоген, CF₃ или
 5 OCF₃; R^d представляет собой H или метил.

В другом варианте осуществления формулы (I) R^3 представляет собой –
 (CHR^d)-C₃₋₆ циклоалкил, замещенный 0-2 R⁴; R⁴ представляет собой галоген или C₁₋₂
 2 алкил; R^d представляет собой H или C₁₋₂ алкил.

В другом варианте осуществления формулы (I) R^3 представляет собой



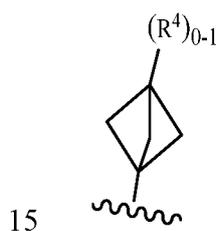
; R⁴ представляет собой галоген или C₁₋₃ алкил.

В другом варианте осуществления формулы (I) R^3 представляет собой



; R⁴ представляет собой C₁₋₂ алкил.

В другом варианте осуществления формулы (I) R^3 представляет собой



; R⁴ представляет собой галоген или CN.

В другом варианте осуществления формулы (I) R^3 представляет собой –
 (CR^dR^d)₁₋₂₋₅-членный гетероциклил, включающий от 1 до 2 гетероатомов,
 выбранных из O и N; R^d представляет собой H или метил.

В другом варианте осуществления формулы (I) R⁴ представляет собой
 20 галоген, CN, C₁₋₂ алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями.

В другом варианте осуществления формулы (I) R^3 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, замещенный 0-1 R^4 , или циклогексил; R^4 представляет собой CN или C_{1-2} алкил.

5 В одном варианте осуществления формулы (I) R^5 представляет собой H, галоген или -ОН.

В другом варианте осуществления формулы (I) R^5 представляет собой H или -ОН.

10 В одном варианте осуществления формулы (I) R^6 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^{6a} , или C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-3 R^{14} , или 5-6-членный гетероциклический, включающий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, S, N и NR^{14a} , и замещенный 0-3 R^{14} ; R^{6a} представляет собой галоген, -ОН или C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями; R^{14} представляет собой галоген или C_{1-3} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями.

15 В другом варианте осуществления формулы (I) R^6 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-3 R^{14} ; R^{14} представляет собой галоген-заместители.

В другом варианте осуществления формулы (I) R^6 представляет собой изопропил.

В одном варианте осуществления формулы (I) R^7 представляет собой H или C_{1-2} алкил.

20 В одном варианте осуществления формулы (I) имеется две переменные R^8 . Один из R^8 представляет собой $-OC_{1-3}$ алкил. Другой R^8 , иногда обозначаемый как R^{8a} , представляет собой галоген или CN.

В одном варианте осуществления формулы (I) R^9 представляет собой фенил, замещенный 0-3 R^{10} и 0-2 R^{11} .

25 В другом варианте осуществления формулы (I) R^9 представляет собой фенил, замещенный 0-3 R^{10} и 0-2 R^{11} ; R^{10} представляет собой галоген; R^{11} представляет собой C_{1-5} алкил, замещенный 0-4 R^{12} и 0-2 R^{13} ; R^{12} представляет собой галоген или $C(=O)OH$; R^{13} представляет собой $-OC(=O)NHR^a$; R^a представляет собой C_{1-4} алкил, C_{3-6} алкил или фенил.

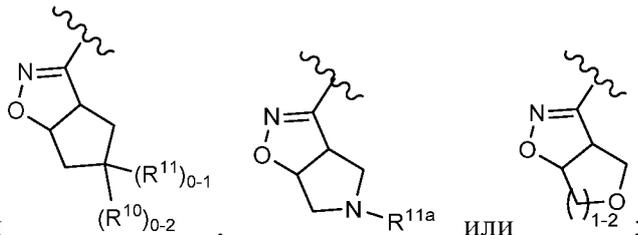
30 В другом варианте осуществления формулы (I) R^9 представляет собой фенил, замещенный 0-3 R^{10} и 0-2 R^{11} ; R^{10} представляет собой галоген; R^{11} представляет собой C_{1-5} алкил, замещенный 0-4 R^{12} и 0-2 R^{13} ; R^{12} представляет

собой галоген или $C(=O)OH$; R^{13} представляет собой $-NHC(=O)R^b$; R^b представляет собой 3-6-членный гетероцикл, включающий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, S и N.

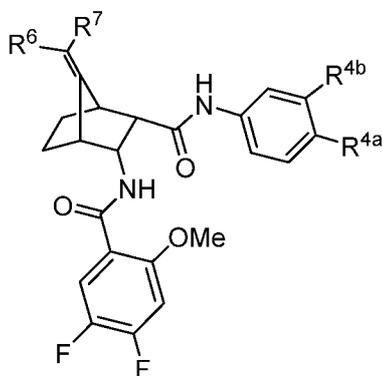
В другом варианте осуществления формулы (I) R^9 представляет собой фенил, замещенный 0-1 R^{10} и 0-1 R^{11} ; R^{10} представляет собой галоген; R^{11} представляет собой 4-9-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$, N и NR^{15} , и замещенный 0-3 R^e ; R^e представляет собой $-COOH$ или C_{1-3} алкил, замещенный 0-5 R^g ; R^g представляет собой $-OH$.

В одном варианте осуществления формулы (I) R^9 представляет собой 3-12-членный гетероцикл, включающий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$, N и NR^{11a} , и замещенный 0-3 R^{10} и 0-2 R^{11} .

В другом варианте осуществления формулы (I) R^9 представляет

собой ; R^{10} представляет собой C_{1-2} алкил; R^{11} представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный $-OH$ заместителем, R^{11a} представляет собой $-C(=O)C_{1-4}$ алкил, замещенный 0-1 R^{11b} ; R^{11b} представляет собой $-OH$.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (IIIa):



(IIIa)

или их фармацевтически приемлемые соли, при этом:

R^{4a} представляет собой галоген;

R^{4b} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-4 галоген-заместителями;

5 R^6 представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^{6a} , C_{2-4} алкенил, замещенный 0-1 фенилом или $-OH$, $-C(=O)OR^b$, $C(=O)NHR^a$, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкенил, замещенный 0-3 R^{14} , фенил, замещенный 0-3 R^{14} , нафтил или 5-6-членный гетероцикл, включающий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, S, N и NR^{14a} , и замещенный 0-3 R^{14} ;

R^{6a} представляет собой галоген, $-OH$, C_{3-6} циклоалкил или фенил;

10 R^7 представляет собой H;

или R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют циклопентаденил, инданил или инденил;

R^{14} представляет собой галоген, CN, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями, $-OC_{1-4}$ алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями, 15 $-(CH_2)_{0-2}-NR^aR^a$, $-(CH_2)_{0-2}$ -арил, замещенный 0-3 R^e , $-O$ -арил, замещенный 0-3 R^e , или $-(CH_2)_{0-2-3-12}$ -членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-3 R^e ;

R^{14a} представляет собой H или C_{1-3} алкил;

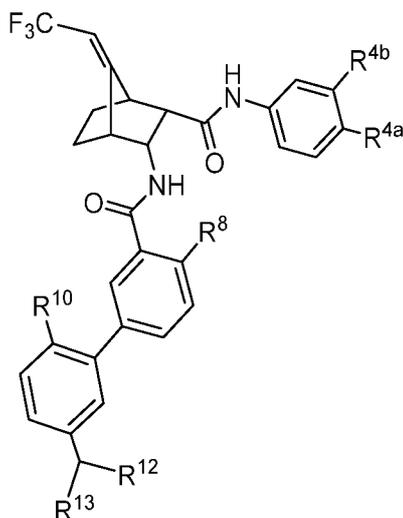
R^a представляет собой H или C_{1-3} алкил;

20 R^b представляет собой H или C_{1-3} алкил; и

p равно нулю или 2.

В одном варианте осуществления формулы (V) R^{4a} представляет собой F или CH_3 ; R^{4b} представляет собой CF_3 ; R^6 представляет собой фенил или 5-членный гетероарил, включающий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O и N; R^7 25 представляет собой H; R^8 представляет собой $-OC_{1-2}$ алкил; R^{10} представляет собой галоген; R^{11} представляет собой $-NHS(=O)_2C_{1-2}$ алкил, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ алкил, $-C(=O)NHC_{1-4}$ алкил, замещенный 0-1 R^e , или 5-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и NR^{15} , и замещенный 0-3 30 R^e ; R^{15} представляет собой H, C_{1-2} алкил или фенил; и R^e представляет собой $=O$ или $C(=O)OH$.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (VIb):



(VIb)

- 5 или их фармацевтически приемлемые соли, при этом:
- R^{4a} представляет собой галоген;
- R^{4b} представляет собой CF₃;
- R⁸ представляет собой OC₁₋₄ алкил;
- R¹⁰ представляет собой галоген;
- 10 R¹² представляет собой -C(=O)OH, -C(=O)OC₁₋₄ алкил, -C(=O)NHC₁₋₄ алкил, -C(=O)NHOC₁₋₃ алкил, или C₁₋₃ алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями;
- R¹³ представляет собой -OR^b, -NR^aR^a, -NR^aC(=O)R^b, -NR^aC(=O)OR^b, -NR^aS(=O)_pR^c, -NR^aS(=O)_pNR^aR^a, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)NR^aOR^b, -S(=O)_pNR^aR^a или -S(=O)_pR^c;
- 15 R^a представляет собой H, C₁₋₆ алкил, замещенный 0-5 галоген-заместителями, фенил, C₃₋₆ циклоалкил, замещенный 0-4 R^e, спироциклоалкил или гетероциклил, замещенный 0-4 R^e; или R^a и R^a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклил, замещенный 0-4 R^e;
- 20 R^b представляет собой H, C₁₋₆ алкил, замещенный 0-5 R^e, -(CH₂)_n-фенил, C₃₋₆ циклоалкил, замещенный 0-4 галоген-заместителями, или 3-9-членный гетероциклил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N, и замещенный 0-4 R^e;

R^c представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-4 R^e ,

R^e представляет собой галоген, CN, =O, C_{1-5} алкил, замещенный 0-5 R^g , C_{3-6} циклоалкил, арил, 4-6-членный гетероцикл или $-OR^f$;

R^f представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или арил;

5 R^g представляет собой галоген;

n равно нулю или 1; и

p равно нулю, 1 или 2.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы

10 (VII) или их фармацевтически приемлемые соли, при этом:

R^{4a} представляет собой F;

R^{4b} представляет собой CF_3 ;

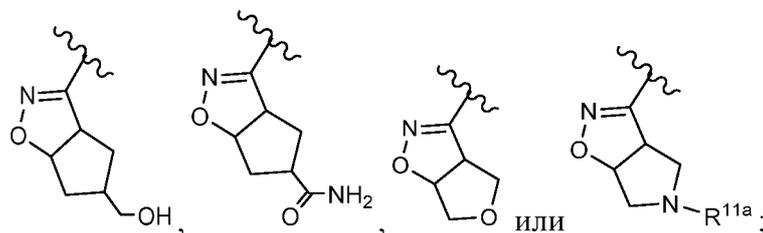
R^5 представляет собой H;

R^6 представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный 0-3 F-заместителями, или C_{3-6} циклоалкил;

15

R^8 представляет собой $-OCH_3$;

R^9 представляет собой



R^{11a} представляет собой H, C_{1-3} алкил, замещенный 0-2 R^{11b} , $-C(=O)C_{1-4}$ алкил, замещенный 0-1 R^{11b} , или $-C(=O)OC_{1-4}$ алкил; и

20

R^{11b} представляет собой $-OH$, $-C(=O)OH$ или арил.

Если не указано иное, данные термины имеют следующие значения.

"Галоген" включает фтор, хлор, бром и иод.

"Алкил" или "алкилен" включает в себя как разветвленные, так и прямоцепочечные насыщенные алифатические углеводородные группы, имеющие указанное число атомов углерода. Например, "от C_1 до C_{10} алкил" или " C_{1-10} алкил" (или алкилен) включает C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 и C_{10} алкильные группы. Кроме того, например, "от C_1 до C_6 алкил" или " C_1-C_6 алкил" обозначает алкил, имеющий от 1 до 6 атомов углерода. Алкильная группа может быть незамещенной

25

или замещенной, при этом по меньшей мере один водород может быть заменен другой химической группой. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил (Me), этил (Et), пропил (например, *n*-пропил и изопропил), бутил (например, *n*-бутил, изобутил, *m*-бутил) и пентил (например, *n*-пентил, изопентил, неопентил). Когда используется термин "C₀ алкил" или "C₀ алкилен", он предназначен для обозначения прямой связи. "Алкил" также включает дейтероалкил, такой как CD₃.

"Алкенил" или "алкенилен" включает углеводородные цепи прямой или разветвленной конфигурации, имеющие одну или более, предпочтительно от одной до трех, углерод-углеродных двойных связей, которые могут встречаться в любой стабильной точке цепи. Например, "C₂-C₆ алкенил" или "C₂₋₆ алкенил" (или алкенилен) включает C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкенильные группы; такие как этенил, пропенил, бутенил, пентенил, и гексенил.

"Алкинил" или "алкинилен" включает углеводородные цепи прямой или разветвленной конфигурации, имеющие одну или более, предпочтительно от одной до трех, тройных связей углерод-углерод, которые могут встречаться в любой стабильной точке цепи. Например, "C₂-C₆ алкинил" или "C₂₋₆ алкинил" (или алкинилен) включает C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкинильные группы; такие как этинил, пропилил, бутилил, пентил и гексил.

"Карбоцикл", "карбоциклил" или "карбоциклический остаток" означает любое стабильное 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное моноциклическое или бициклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- или 13-членное бициклическое или трициклическое углеводородное кольцо, любое из которых может быть насыщенным, частично ненасыщенным, ненасыщенным или ароматическим. Примеры таких карбоциклов включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктадиенил, циклооктадиенил, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан (декалин), [2.2.2]бициклооктан, флуоренил, фенил, нафтил, инданил, адамантил, антраценил и тетрагидронафтил (тетралин). Как показано выше, мостиковые кольца также предусматриваются определением карбоциклила (например, [2.2.2]бициклооктан). Мостиковое кольцо

встречается, если один или несколько атомов углерода связываются с двумя не являющимися соседними атомами углерода. Предпочтительными мостиками являются один или два атома углерода. Следует отметить, что мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое. Если кольцо является мостиковым, то заместители, упоминаемые для кольца, также могут находиться на мостике. Когда используется термин "карбоциклил", подразумевается, что он включает "арил", "циклоалкил", "спироциклоалкил", "циклоалкенил". Предпочтительными карбоциклилами, если не указано иное, являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, фенил и инданил.

- 10 "Циклоалкил" означает циклизованные алкильные группы, включая в себя моно-, би- или мультициклические кольцевые системы. "Циклоалкил от C₃ до C₇" или "C₃₋₇ циклоалкил" означает циклоалкильные группы C₃, C₄, C₅, C₆ и C₇. Неограничивающие примеры моноциклических циклоалкилов включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.
- 15 Неограничивающие примеры мультициклических циклоалкилов включают 1-декалин, норборнил и адамантил.

"Циклоалкенил" означает циклизованные алкенильные группы, включая моно- или мультициклические кольцевые системы, содержащие одну или более двойных связей по меньшей мере в одном кольце; хотя, если их более одной, двойные связи не могут образовывать полностью делокализованную систему пи-электронов во всех кольцах (в противном случае группа была бы "арилом", как определено в настоящем документе). "C₃-C₇ циклоалкенил" или "C₃₋₇ циклоалкенил" включает C₃, C₄, C₅, C₆ и C₇ циклоалкенильные группы.

20

Термин "спироциклоалкил" означает углеводородные бициклические кольцевые системы, в которых оба кольца соединены через один атом. Кольца могут быть разными по размеру и природе или одинаковыми по размеру и природе. Примеры включают спиропентан, спирогексан, спирогептан, спирооктан, спирононан или спиродекан.

25

"Бициклический карбоциклил" или "бициклическая карбоциклическая группа" означает стабильную 9- или 10-членную карбоциклическую кольцевую систему, которая содержит два слитых кольца и состоит из атомов углерода. Из двух слитых колец одно кольцо является бензочетом, слитым со вторым

30

кольцом, и второе кольцо является 5- или 6-членным углеродным кольцом, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным. Бициклическая карбоциклическая группа может быть присоединенной к своей боковой группе по любому гетероатому или атому углерода, что дает в результате стабильную структуру. Бициклическая карбоциклическая группа, описываемая в настоящем документе, может быть замещена по любому углероду, если получающееся в результате соединение является стабильным. Примерами бициклической карбоциклической группы являются без ограничения нафтил, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил и инданил.

10 "Арильные" группы относятся к моноциклическим или полициклическим ароматическим углеводородам, включая, например, фенил, нафтил и фенантранил. Арильные соединения хорошо известны и описаны, например, в Lewis, R.J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997).

15 Под "бензилом" подразумевается метильная группа, в которой один из атомов водорода замещается фенильной группой, при этом указанная фенильная группа необязательно может быть замещена от 1 до 5 группами, предпочтительно от 1 до 3 группами.

"Гетероцикл", "гетероциклил" или "гетероциклическое кольцо" означает стабильное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или бициклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- или 14-членное полициклическое гетероциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным и которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S; и включая любую полициклическую группу, в которой любое из вышеописанных гетероциклических колец является слитым с бензольным кольцом. Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены (т. е. N \rightarrow O и S(O)_p, при этом p равно 0, 1 или 2). Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т. е. N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если определяется). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к своей боковой группе по любому гетероатому или атому углерода, что в результате дает стабильную структуру. Гетероциклические кольца, описываемые в настоящем документе, могут

быть замещенными по углероду или по атому азота, если получающееся в результате соединение является стабильным. Азот в гетероциклиле необязательно может быть кватернизован. Предпочтительно, что, если суммарное число атомов S и O в гетероциклиле превышает 1, то данные гетероатомы не являются соседними по отношению друг к другу. Предпочтительно, чтобы суммарное число атомов S и O в гетероциклиле не превышало 1. Мостиковые кольца также включены в определение гетероциклила. Если используется термин "гетероциклил", то он предусматривает гетероарил.

Примеры гетероциклов включают в себя, но не ограничиваются ими, акридинил, азетидинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4*H*-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2*H*,6*H*-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуро[2,3-*b*]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1*H*-индазолил, имидазолонирил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3*H*-индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изотиазолопиридинил, изоксазолил, изоксазолопиридинил, метилendioксифенил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолопиридинил, оксазолидинилперимидинил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолопиридинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазолил, пиридоимидазолил, пиридотиазолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2-пирролидонил, 2*H*-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4*H*-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетразолил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 6*H*-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил,

тиазолопиридинил, тиенотиазолил, тиеноксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил. Также предусматриваются слитые кольцевые и спиросоединения, содержащие, например, вышеупомянутые гетероциклилы.

5 "Бициклический гетероциклил" "бициклический гетероциклил" или "бициклическая гетероциклическая группа" означает стабильную 9- или 10-членную гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит два слитых кольца и состоит из атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Из двух слитых колец одно кольцо
10 представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, включающее 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо или бензольное кольцо, при этом каждое слито со вторым кольцом. Второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным и содержит 5-членный
15 гетероциклил, 6-членный гетероциклил или карбоциклил (при условии, что первое кольцо не является бензо, если второе кольцо представляет собой карбоциклил).

Бициклическая гетероциклическая группа может быть присоединенной к своей боковой группе по любому гетероатому или атому углерода, что дает в результате стабильную структуру. Бициклическая гетероциклическая группа,
20 описываемая в настоящем документе, может быть замещена по углероду или по атому азота, если получающееся в результате соединение является стабильным. Предпочтительно, что, если суммарное число атомов S и O в гетероциклиле превышает 1, то данные гетероатомы не являются соседними по отношению друг к другу. Предпочтительно, чтобы суммарное число атомов S и O в гетероциклиле не
25 превышало 1.

Примерами бициклической гетероциклической группы являются, но не ограничиваются ими, хинолинил, изохинолинил, фталазинил, хиназолинил, индолил, изоиндолил, индолинил, 1H-индазолил, бензимидазолил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-
30 тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидробензофуранил, хроманил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил и 1,2,3,4-тетрагидрохиназолинил.

Под "гетероарилом" подразумеваются стабильные моноциклические и полициклические ароматические углеводороды, которые включают в себя, по меньшей мере в качестве члена кольца, один гетероатом, такой как сера, кислород или азот. Гетероарильные группы включают в себя, без ограничения, пиридил, 5 пиридинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пирроил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил, бензодиоксоланил и бензодиоксан. Гетероарильные группы являются 10 замещенными или незамещенными. Атом азота является замещенным или незамещенным (т. е. N или NR, при этом R представляет собой H или другой заместитель, если определяется). Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены (т. е. N→O и S(O)_p, при этом p равно 0, 1 или 2).

Используемый в настоящем документе термин "замещенный" означает, что 15 по меньшей мере один атом водорода замещается отличной от водорода группой, при условии, что сохраняются нормальные валентности, и что замещение дает в результате стабильное соединение. Если заместителем является кето (т. е. =O), то замещаются 2 водорода на атоме. Кетозаместители не присутствуют на ароматических фрагментах. Если указывается, что кольцевая система (например, 20 карбоциклическая или гетероциклическая) замещена карбонильной группой или двойной связью, то предполагается, что карбонильная группа или двойная связь является частью кольца (т. е. находится в нем). Кольцевые двойные связи, используемые в настоящем документе, представляют собой двойные связи, которые образуются между двумя соседними атомами кольца (например, C=C, C=N или 25 N=N).

В случаях, если имеются атомы азота (например, амины) в соединениях в соответствии с настоящим изобретением, то они могут быть превращены в N-оксиды путем обработки окислителем (например, тСРВА и/или пероксидами водорода) с получением других соединений по настоящему изобретению. Таким 30 образом, считается, что показанные и заявленные атомы азота охватывают как показанный азот, так и его N-оксидное (N→O) производное.

Если какая-либо переменная встречается более одного раза в каком-либо компоненте или формуле соединения, то ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, например, если показано, что группа замещена 0-3 группами R, то указанная группа необязательно может быть замещена максимум тремя группами R, и в каждом случае R независимо выбирается из определения R. Также, комбинации заместителей и/или переменных допустимы только, если такие комбинации приводят к получению стабильных соединений.

Если показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, то такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Если заместитель приводится без указания атома, по которому такой заместитель связывается с остальной частью соединения данной формулы, то такой заместитель может быть связан через любой атом такого заместителя. Комбинации заместителей и/или переменных допускаются, только если такие комбинации дают в результате стабильные соединения.

Изобретение включает все фармацевтически приемлемые солевые формы соединений. Фармацевтически приемлемые соли представляет собой соли, в которых противоионы не вносят существенного вклада в физиологическую активность или токсичность соединений и, таким образом, функционируют как фармакологические эквиваленты. Данные соли могут быть получены в соответствии с обычными органическими способами с использованием коммерчески доступных реагентов. Некоторые анионные солевые формы включают ацетат, ацистрат, безилат, бромид, хлорид, цитрат, фумарат, глюкуронат, гидробромид, гидрохлорид, гидроиодид, иодид, лактат, малеат, мезилат, нитрат, памоат, фосфат, сукцинат, сульфат, тартрат, тозилат и ксинофоат. Некоторые катионные солевые формы включают аммоний, алюминий, бензатин, висмут, кальций, холин, диэтиламин, диэтаноламин, литий, магний, меглумин, 4-фенилциклогексиламин, пиперазин, калий, натрий, трометамин и цинк.

По всему настоящему описанию и прилагаемой формуле изобретения данные химические формула или название должны охватывать все стерео и оптические изомеры и их рацематы, если такие изомеры существуют. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические

формы попадают в объем настоящего изобретения. Энантиомеры и диастереомеры являются примерами стереоизомеров. Термин "энантиомер" относится к одному из пары молекулярных частиц, которые являются зеркальными отражениями друг друга и не совпадают при наложении. Термин "диастереомер" относится к 5 стереоизомерам, которые не являются зеркальными отражениями. Термин "рацемат" или "рацемическая смесь" относится к композиции, состоящей из эквимольных количеств двух энантиомерных частиц, при этом композиция не обладает оптической активностью.

Изобретение включает все таутомерные формы соединений, атропизомеры и 10 вращательные изомеры.

Термин "противоион" используется для обозначения отрицательно заряженных видов, таких как хлорид, бромид, гидроксид, ацетат и сульфат.

Все способы, используемые для получения соединений настоящего изобретения, и промежуточные соединения, полученные с их помощью, считаются 15 частью настоящего изобретения.

Символы "R" и "S" представляют конфигурацию заместителей вокруг хирального атома(ов) углерода. Изомерные дескрипторы "R" и "S" используют, как описывается в настоящем документе, для указания конфигурации(ий) атомов относительно молекулы-ядра и предназначены для использования, как это 20 определено в литературе (IUPAC Recommendations 1996, *Pure and Applied Chemistry*, 68:2193-2222 (1996)).

Термин "хиральный" относится к структурной характеристике молекулы, которая делает невозможным наложение ее на собственное зеркальное отражение. Термин "гомохиральный" относится к состоянию энантиомерной чистоты. Термин 25 "оптическая активность" относится к степени, в которой гомохиральная молекула или нерацемическая смесь хиральных молекул вращает плоскость поляризованного света.

Настоящее изобретение предусматривает все изотопы атомов, встречающихся в соединениях в соответствии с настоящим изобретением. Изотопы 30 включают в себя те атомы, которые имеют то же атомное число, но другие массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают дейтерий и тритий. Изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C . Изотопно

меченные соединения в соответствии с настоящим изобретением, как правило, могут быть получены традиционными методиками, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными описываемым в настоящем документе, с использованием подходящего изотопно меченного реагента вместо немеченого реагента, используемого в противном случае. Такие соединения обладают рядом потенциальных применений, например, в качестве стандартов и реагентов при определении биологической активности. В случае стабильных изотопов такие соединения могут потенциально благоприятно изменять биологические, фармакологические или фармакокинетические свойства.

10

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ

Анализы RXFP1 на циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Эмбриональные клетки почек человека 293 (НЕК293) и клетки НЕК293, стабильно экспрессирующие человеческий RXFP1, культивировали в среде MEM, дополненной 10% квалитифицированным FBS и 300 $\mu\text{g}/\text{мл}$ гигромицина (Life Technologies). Клетки диссоциировали и суспендировали в буфере для анализа. Буфер для анализа представлял собой буфер HBSS (с кальцием и магнием), содержащий 20 мМ HEPES, 0,05% BSA и 0,5 мМ IBMX. Клетки (3000 клеток на лунку, кроме 1500 клеток на лунку для клеток НЕК293, стабильно экспрессирующих человеческий RXFP1) добавляли в 384-луночные планшеты Proxiplates (Perkin-Elmer). Клетки сразу же обрабатывали испытуемыми соединениями в DMSO (2%) в конечных концентрациях в диапазоне от 0,010 нМ до 50 μM . Клетки инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. Уровень внутриклеточного цАМФ определяли с помощью набора реагентов HTRF HiRange cAMP assay (Cisbio) в соответствии с инструкциями производителя. Растворы конъюгированного с криптоатом анти-цАМФ и меченного d2-флуорофором цАМФ вносили отдельно в поставляемый буфер для лизиса. По завершении реакции клетки лизировали равными объемами раствора d2-цАМФ и раствора анти-цАМФ. После инкубации при комнатной температуре в течение 1 ч интенсивность флуоресценции измеряли с помощью прибора Envision (Perkin-Elmer) при возбуждении при 400 нм и двойной эмиссии при 590 нм и 665 нм. Калибровочная кривая была построена с использованием внешнего стандарта

25
30

цАМФ в концентрации от 2,7 μM до 0,1 пМ путем построения графика отношения интенсивности флуоресцентного излучения на длине волны 665 нм к интенсивности излучения на длине волны 590 нм в зависимости от концентрации цАМФ. Потенцию и активность соединения в отношении ингибирования выработки цАМФ определяли путем подгонки к 4-параметрическому логистическому уравнению из графика зависимости уровня цАМФ от концентрации соединения.

Примеры, описанные ниже, были протестированы в описанном выше анализе человеческого RXFP1 (hRXFP1) НЕК293 на содержание цАМФ, при этом было обнаружено, что они обладают агонистической активностью. В таблице 1 приведены значения EC_{50} в анализе hRXFP1 НЕК293 на цАМФ, измеренные для примеров.

Таблица 1

15 EC_{50} (нМ) в анализе hRXFP1 НЕК293 на цАМФ

№ прим.	EC_{50}	№ прим.	EC_{50}	№ прим.	EC_{50}
5	2,200	319	13	653	285,3
6	140	320	1,949	654	299,5
7	270	321	91	655	303,2
8	110	322	1,088	656	311,4
9	310	323	854	657	312
10	1,100	324	2,244	658	314,1
11	230	325	4,835	659	347,3
12	410	326	2,270	660	349,9
13	1,100	327	2,039	661	359,1
14	220	328	673	662	359,9
15	110	329	4,810	664	367,2
16	770	330	369	665	372,6
17	120	331	601	666	373,2
18	630	331	534	667	384,1
19	720	333	1,362	669	416,4

20	940	334	1,371	670	447,6
21	55	335	3,561	671	450,8
22	700	336	1,933	672	454,9
23	1,400	337	2,075	673	476,6
24	94	338	750	674	481
25	200	339	67	675	485,2
26	77	340	62	676	485,8
27	380	341	1,175	677	500,5
28	400	342	390	678	507,4
29	110	343	707	679	562,7
30	55	344	757	680	581,6
33	310	345	1,405	681	605,7
34	4,600	346	169	682	612,2
35	30	347	62	683	626,1
36	19	348	1,307	684	642,1
37	15	349	2,792	685	644,8
38	360	350	2,521	686	653,2
39	88	351	2,871	687	658
40	20	352	64	688	675
41	27	353	11	689	683,6
42	130	354	11	690	711,6
43	70	355	3	691	734,7
44	26	356	5	692	789
45	59	357	211	693	791,4
46	120	358	18	694	796,3
47	47	359	2	695	836,1
48	220	360	1,944	696	965,8
49	200	361	747	697	972
50	150	362	807	698	1,007
51	790	363	254	699	1,026
52	3,000	364	2,231	700	1,0-46

53	240	365	234	701	1,086
54	160	366	1,663	702	1,150
55	230	367	267	703	1,194
56	270	368	639	70-4	1,298
57	550	369	65	705	1,302
58	1,100	370	788	706	1,305
59	890	371	338	707	1,333
60	920	372	12	708	1,357
61	570	373	9	710	1,470
62	710	374	59	711	1,561
63	510	375	213	712	1,599
64	520	376	662	713	1,673
65	2,000	377	1,0-42	714	1,745
66	1,700	378	16	715	1,960
67	1,700	379	26	716	1,982
68	3,200	380	23	717	2,319
69	3,700	381	20	718	2,347
70	2,900	382	118	719	2,491
71	350	383	127	720	3,139
72	250	384	123	721	3,907
73	2,400	385	8	722	4,181
74	3,800	386	71	723	4,984
75	2,600	387	11	724	4,995
76	400	388	152	725	360
77	330	389	54	726	417
78	1,900	390	37	727	381
79	11	391	49	728	41
80	11	392	50	729	82
81	39	393	73	730	263
82	41	394	49	731	10
83	66	395	10-4	732	99

84	110	396	320	733	6,3
85	130	397	912	734	23
86	150	398	37	735	1,3
87	160	399	42	736	2,4
88	190	400	31	737	3,2
89	330	401	786	738	3,3
90	330	402	70	739	3,4
91	360	403	1,394	740	3,4
92	380	40-4	45	741	1,7
93	390	406	48	742	4,7
94	400	407	21	743	5
95	420	408	3	744	2,5
96	460	409	9	745	1,2
97	490	410	168	748	3,3
98	510	411	435	749	3,3
99	540	412	85	750	3,5
100	560	413	39	751	2,2
101	580	414	364	752	2,5
102	590	415	1,200	753	3,3
103	910	416	1	754	3,6
10-4	1,600	417	172	755	5
105	1,200	418	170	756	0,4
106	2,700	419	17	757	0,9
107	180	420	1	758	0,9
108	330	421	831	759	1
109	390	422	55	760	1,2
110	800	423	28	761	1,9
111	860	424	11	762	2
113	1,800	425	19	763	2,1
114	1,100	426	45	764	2,3
115	1,100	427	54	765	2,5

119	3,900	428	6	766	2,7
120	7	429	2	767	3
121	16	430	194	768	3
122	13	431	250	769	3,3
123	210	432	2	770	3,6
124	210	433	2	771	3,8
125	240	434	24	772	3,8
126	23	435	49	773	3,9
127	49	436	4	774	4,1
128	55	437	31	775	4,4
129	60	438	24	776	5
130	440	439	30	777	13,9
131	130	440	25	778	1,1
132	220	441	360	779	1,6
133	1,700	442	25	780	1,8
134	1,400	443	5	781	2,7
135	370	444	410	782	3,2
136	270	445	0,5	783	3,4
137	480	446	0,6	784	3,4
138	370	447	0,8	785	4
139	550	448	1,2	786	4
140	700	449	1,6	787	4,2
141	720	450	1,6	788	4,3
142	2,900	452	1,8	789	4,4
143	2,800	453	1,9	790	4,9
144	2,100	454	1,9	791	0,8
145	1,300	455	2	792	1,4
146	2,200	457	2,1	793	2,2
147	1,800	458	2,2	794	3,2
148	910	459	2,5	795	3,5
149	4,500	460	2,5	796	3,7

150	190	461	2,6	797	4,1
151	240	462	3	798	4,7
152	8	463	3,1	799	4,7
153	140	464	3,2	800	1
154	33	465	3,5	801	2
155	87	466	3,9	802	3
156	11	467	4	803	3,5
157	610	469	4,3	80-4	4
158	100	471	4,5	805	4,1
159	21	472	4,7	806	4,9
160	26	473	4,9	807	2,1
161	110	474	5	808	4,2
162	40	475	5,6	809	4,6
163	13	476	6,1	810	4,7
164	14	477	6,4	811	0,6
165	40	478	6,5	812	0,8
166	11	480	6,7	813	1
167	16	481	6,7	814	1,2
168	11	482	6,8	815	1,5
169	44	483	7,3	816	1,6
170	59	484	7,4	817	1,9
171	5	485	7,8	818	2,2
172	5	486	7,8	819	2,3
173	7	488	8,2	820	2,4
174	8	489	8,5	821	2,5
175	17	491	8,7	822	2,5
176	57	493	9,5	823	2,6
177	5	494	10,4	824	2,9
178	11	495	10,5	825	2,9
179	5	496	10,5	826	3
180	5	497	10,6	827	3,1

181	6	499	11	828	3,3
182	5	500	11	829	3,4
183	5	501	11,6	830	3,4
184	11	502	11,9	831	3,5
185	15	50-4	12,1	832	3,6
186	25	505	12,1	833	3,7
187	19	506	12,7	834	3,8
188	20	507	12,9	835	3,9
189	10	508	13	836	4,1
190	74	509	15,2	837	4,3
191	42	510	15,2	838	4,4
192	135	511	15,3	839	4,4
193	300	512	15,7	840	4,5
194	5	513	16,5	841	4,7
195	29	514	17,2	842	4,9
196	45	515	17,2	843	0,9
197	51	516	17,6	844	1,2
198	76	517	18	845	1,3
199	128	518	18,4	846	1,8
200	37	520	19,3	847	2,5
201	76	521	19,5	848	2,5
202	180	522	21,1	849	2,7
203	322	523	21,3	850	2,7
20-4	3,200	524	21,9	851	2,8
205	1	526	22,4	852	3,1
206	1	527	22,4	853	3,6
207	1	528	22,4	854	3,9
208	1	530	22,7	855	4,5
209	1	531	22,7	856	4,7
210	1	532	22,9	857	5
211	1	533	23,4	858	1,3

212	1	534	23,9	859	1,8
213	2	535	24	862	3,4
214	2	536	24,7	864	3,8
215	2	537	26	866	4,8
216	2	538	26,3	867	3,7
217	2	539	29,3	868	3,8
218	2	540	29,4	869	1,4
219	3	541	30	870	2,2
220	8	543	30,5	871	4,8
221	26	545	31,5	872	8
222	1	546	32,1	873	3,3
223	2	548	32,6	875	1,8
224	2	549	33	876	0,9
225	3	550	34,9	878	5,1
226	3	551	36,6	879	0,9
227	3	552	36,7	880	1,6
228	3	553	37,4	881	3,1
229	7	554	37,6	883	2,5
230	1	555	41,4	884	1
231	1	556	41,7	886	2,7
232	1	558	44,3	887	5,5
233	2	559	44,9	888	2,7
234	1	560	45,3	889	8,5
235	1	564	47,3	890	2,4
236	3	565	50,7	891	3,7
237	2	566	56,3	892	9,9
238	1	567	58,1	893	2,2
239	1	568	59,4	894	1,3
240	1	570	62,7	895	0,2
241	3	571	65,3	896	8,2
242	3	572	66,4	897	1

243	4	573	67,4	898	3,9
244	7	574	67,8	899	3
245	3	575	68,8	901	4,5
246	9	576	69,2	902	8,7
247	73	577	70,7	905	7
248	4	578	70,8	906	6,8
249	5	579	71,6	907	0,1
250	12	580	72,8	908	3,5
251	36	582	74,9	909	4
252	11	583	74,9	910	3,4
253	17	584	77,3	911	7,6
254	71	585	78,3	913	9
255	3	586	79,1	914	7,8
256	14	587	80,8	915	4
257	16	588	82	916	3,6
258	283	589	83,5	917	1,3
259	815	590	86,1	918	5,5
260	2,972	591	86,6	919	3,6
261	1,883	592	87,1	920	2,4
262	139	593	89,8	921	8,2
263	294	594	91,4	922	2,2
264	3,183	595	92,7	923	4,7
265	5	596	101,9	924	5,7
266	3,947	597	101,9	925	5,2
267	505	598	102	926	2,8
268	15	599	10-4,2	927	0,4
269	370	600	106,3	928	1,4
270	25	601	108	929	1,6
271	664	602	110	930	1,1
272	3,826	603	111,7	931	2,5
274	16	605	118,3	932	3,9

275	25	606	120,7	933	0,9
276	72	607	128,4	934	1,4
277	12	609	130,4	935	2,5
278	32	610	132,2	936	1,4
279	15	611	132,7	937	5,8
280	12	612	133,7	938	1,7
281	15	613	137,1	939	0,6
282	25	614	138,3	940	4,1
283	69	615	139,2	941	1,2
284	109	616	141,4	942	1,3
285	7	617	153	943	1,7
286	5	618	154,7	944	1,9
287	7	619	156,4	945	5,4
288	127	620	163	946	0,9
289	548	621	163,9	947	8,6
290	20	622	167,7	948	8,6
291	506	623	168,7	949	3,6
292	1,858	624	168,7	950	4,9
293	32	626	171,3	951	1
294	47	627	175,6	952	1,5
295	53	628	177	953	7
296	205	629	179,5	954	5,3
297	73	630	185,1	955	0,1
298	70	631	185,3	956	6,1
299	227	632	190,1	957	5,3
300	575	633	190,4	958	0,9
301	850	634	190,7	959	6,1
302	889	635	191	960	0,4
303	1,697	636	195,8	961	1
30-4	1,713	637	206,1	962	3,1
305	1,384	638	207,2	963	2,9

306	540	639	212,2	964	6,2
307	958	640	213,7	965	4,8
308	2,391	641	216,6	966	6,9
309	4,380	642	219	967	2,1
310	162	644	238,4	969	3,6
311	38	645	239,1	970	2
312	9	646	240,4	971	2,8
313	90	647	241,4	972	1,9
314	5	648	241,9	973	5,8
315	60	649	250,4	974	4,5
316	81	650	261,6	975	1,000
317	31	651	269,4	976	710
318	11	652	277,9		

5 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Соединения формулы (I) являются агонистами рецептора RXFP1 и могут найти применение в лечении таких медицинских показаний, как сердечная недостаточность (например, сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFrEF) или сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), фиброзные заболевания и сопутствующие заболевания, такие как заболевания легких (например, идиопатический легочный фиброз или легочная гипертензия), заболевания почек (например, хроническое заболевание почек) или заболевания печени (например, неалкогольный стеатогепатит и портальная гипертензия). Соединения формулы (I) также можно применять для лечения заболеваний, которые являются результатом или причиной артериальной жесткости, снижения эластичности артерий, снижения артериальной податливости и растяжимости, включая гипертонию, заболевания почек, заболевания периферических артерий, заболевания сонной артерии и цереброваскулярных сосудов (например, инсульт и деменция), диабет, микрососудистые заболевания,

приводящие к повреждению конечных органов, ишемическую болезнь сердца и сердечную недостаточность. Соединения, описанные в настоящем документе, также могут быть применены для лечения преэклампсии.

5 Другим аспектом изобретения является фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

Другим аспектом изобретения является фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I) для лечения нарушения, связанного с релаксином, и фармацевтически приемлемый носитель.

10 Другим аспектом изобретения является способ лечения заболевания, связанного с релаксином, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I).

Другим аспектом изобретения является способ лечения сердечно-сосудистого заболевания, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I) пациенту, нуждающемуся в этом.

15 Другим аспектом изобретения является способ лечения сердечной недостаточности, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I) пациенту, нуждающемуся в этом.

20 Другим аспектом изобретения является способ лечения фиброза, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) пациенту, нуждающемуся в этом.

Другим аспектом изобретения является способ лечения заболевания, связанного с фиброзом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) пациенту, нуждающемуся в этом.

25 Другим аспектом изобретения является способ лечения идиопатического легочного фиброза, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) пациенту, нуждающемуся в этом.

30 Другим аспектом изобретения является способ лечения заболевания почек (например, хронического заболевания почек), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) пациенту, нуждающемуся в этом.

Другим аспектом изобретения является способ лечения или профилактики почечной недостаточности, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) пациенту, нуждающемуся в этом.

5 Другим аспектом изобретения является способ улучшения, стабилизации или восстановления функции почек у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

10 Другим аспектом изобретения является способ лечения идиопатического легочного фиброза, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) пациенту, нуждающемуся в этом.

Другим аспектом изобретения является способ лечения заболевания почек (например, хронического заболевания почек), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) пациенту, нуждающемуся в этом.

15 Другим аспектом изобретения является способ лечения печеночного заболевания, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) пациенту, нуждающемуся в этом.

20 Другим аспектом изобретения является способ лечения неалкогольного стеатогепатита и портальной гипертензии, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) пациенту, нуждающемуся в этом.

Другим аспектом изобретения является применение соединения формулы (I) для профилактики и/или лечения нарушения, связанного с релаксином.

25 Другим аспектом изобретения является соединение формулы (I) для применения в профилактике и/или лечении нарушения, связанного с релаксином.

Если не указано иное, следующие термины имеют указанные значения.

30 Термин "пациент" или "субъект" относится к любому человеческому или не являющемуся человеческим организму, который потенциально может получить пользу от лечения агонистом RXP1, как понимают специалисты в данной области техники. Примеры субъектов включают людей любого возраста с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Общие факторы риска включают, но не ограничиваются ими, возраст, пол, массу, семейный анамнез, апноэ во сне,

употребление алкоголя или табака, отсутствие физической активности, аритмию или признаки резистентности к инсулину, такие как черный акантоз, гипертонию, дислипидемию или синдром поликистозных яичников (polycystic ovary syndrome (PCOS)).

5 "Лечить" или "лечение" охватывает лечение болезненного состояния в понимании специалистов в данной области техники и включает следующее: (a) подавление болезненного состояния, т. е. остановку его развития; (b) облегчение болезненного состояния, т. е. регрессию болезненного состояния; и/или (c) предотвращение возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в
10 частности, если такое млекопитающее предрасположено к болезненному состоянию, но еще не диагностировано как имеющее его.

"Предотвращение" или "профилактика" охватывают превентивное лечение (т. е. профилактику и/или снижение риска) субклинического болезненного состояния, направленное на снижение вероятности возникновения клинического
15 болезненного состояния, как понимают специалисты в данной области техники. Пациенты отбираются для профилактической терапии на основании факторов, для которых известно, что они повышают риск возникновения клинического болезненного состояния по сравнению с общей популяцией. "Профилактические" способы лечения можно разделить на (a) первичную профилактику и (b) вторичную
20 профилактику. Первичная профилактика определяется как лечение субъекта, у которого еще не проявилось клиническое состояние заболевания, в то время как вторичная профилактика определяется как предотвращение повторного возникновения того же или подобного клинического болезненного состояния. "Снижение риска" или "уменьшение риска" охватывает терапию, которая снижает
25 частоту развития клинического болезненного состояния. Таким образом, терапии первичной и вторичной профилактики являются примерами снижения риска.

"Терапевтически эффективное количество" означает количество соединения по настоящему изобретению, которое эффективно при самостоятельном применении или в комбинации с другими средствами для лечения нарушений, как
30 понимают специалисты в данной области техники. При применении к комбинации данный термин относится к объединенным количествам активных ингредиентов, которые приводят к профилактическому или терапевтическому эффекту,

независимо от того, вводятся ли они в сочетании, последовательно или одновременно.

"Нарушения сердечно-сосудистой системы" или "сердечно-сосудистые заболевания" включают, например, следующие заболевания: гипертонию (повышенное артериальное давление), заболевания периферических и сердечных сосудов, ишемическую болезнь сердца, стабильную и нестабильную стенокардию, инфаркт, миокардиальную недостаточность, аномальные сердечные ритмы (или аритмии), стойкую ишемическую дисфункцию ("спящий миокард"), временную постишемическую дисфункцию ("оглушенный миокард"), сердечную недостаточность, нарушения периферического кровотока, острый коронарный синдром, сердечную недостаточность, заболевания сердечной мышцы (кардиомиопатию), инфаркт миокарда и сосудистые заболевания (заболевания кровеносных сосудов).

"Сердечная недостаточность" включает в себя как острые, так и хронические проявления сердечной недостаточности, а также более специфические или родственные типы заболеваний, такие как прогрессирующая сердечная недостаточность, пост-острая сердечная недостаточность, кардиоренальный синдром, сердечная недостаточность с нарушением функции почек, хроническая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с фракцией среднего выброса (heart failure with mid-range ejection fraction (HFmEF)), компенсированная сердечная недостаточность, декомпенсированная сердечная недостаточность, недостаточность правого желудочка, недостаточность левого желудочка, глобальная сердечная недостаточность, ишемическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, сердечная недостаточность, связанная с врожденными пороками сердца, дефекты сердечного клапана, сердечная недостаточность, связанная с дефектами сердечного клапана, митральный стеноз, митральная недостаточность, аортальный стеноз, аортальная недостаточность, трикуспидальный стеноз, трикуспидальная недостаточность, стеноз легочной артерии, недостаточность легочного клапана, сердечная недостаточность, связанная с сочетанными дефектами сердечного клапана, воспаление миокарда (миокардит), хронический миокардит, острый миокардит, вирусный миокардит, диабетическая сердечная недостаточность, алкогольная кардиомиопатия, сердечная

недостаточность, связанная с нарушениями сердечной памяти, диастолическая сердечная недостаточность, систолическая сердечная недостаточность, острые фазы ухудшения сердечной недостаточности, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFGrEF), хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFGrEF), хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), ремоделирование после миокарда, стенокардия, гипертония, легочная гипертензия и гипертония легочной артерии.

Термин "фиброзные нарушения" охватывает заболевания и нарушения, характеризующиеся фиброзом, включая, в частности, следующие заболевания и нарушения: фиброз печени, цирроз печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), пульмонарный фиброз или фиброз легкого, фиброз сердца, эндомикардиальный фиброз, нефропатия, гломерулонефрит, интерстициальный фиброз почек, фиброзное повреждение в результате диабета, фиброз костного мозга и подобные фиброзные заболевания, склеродермия, морфеа, келоиды, гипертрофические рубцы (в том числе после хирургических вмешательств), невусы, диабетическая ретинопатия, пролиферативная витреоретинопатия и заболевания соединительной ткани (например, саркоидоз).

Связанные с релаксином заболевания включают, но не ограничиваются ими, заболевания сердечно-сосудистой системы и фиброзные заболевания.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить любым подходящим способом, например, перорально, в виде таблеток, капсул (каждая из которых включает составы с устойчивым или замедленным высвобождением), пилюль, порошков, гранул, эликсиров, настоек, суспензий (включая наносуспензии, микросуспензии, высушенные распылением дисперсии), сиропов и эмульсий; сублингвально; буккально; парентерально, например, путем подкожной, внутривенной, внутримышечной или внутривенной инъекции, или способом инфузии (например, в виде стерильных инъекционных водных или неводных растворов или суспензий); назально, включая введение в носовые мембраны, например, в виде ингаляционного спрея; местно, например, в виде крема или мази; или ректально, например, в виде суппозиториев. Они могут вводиться отдельно, но

обычно их вводят с фармацевтическим носителем, выбранным на основе выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики.

"Фармацевтическая композиция" означает композицию, включающую соединение по изобретению в сочетании с по меньшей мере одним
5 дополнительным фармацевтически приемлемым носителем. Под "фармацевтически приемлемым носителем" понимаются общепринятые в данной области техники средства для доставки биологически активных средств животным, в частности
10 млекопитающим, включая адъювант, вспомогательное средство или носитель, такие как разбавители, консервирующие средства, наполнители, средства, регулирующие поток, дезинтегрирующие средства, смачивающие средства, эмульгирующие средства, суспендирующие средства, подслащивающие средства, средства для улучшения вкуса, парфюмерные средства, антибактериальные средства, противогрибковые средства, смазывающие средства и дозирующие средства, в зависимости от характера способа введения и лекарственных форм.

15 Фармацевтически приемлемые носители составляют согласно ряду факторов, хорошо известных рядовым специалистам в данной области техники. Они включают в себя без ограничения тип и природу активного средства, подлежащего составлению; субъекта, которому вводят содержащую средство композицию; назначенный путь введения композиции и терапевтическое
20 назначение, являющееся целевым. Фармацевтически приемлемые носители включают в себя как водные, так и неводные жидкие среды, а также ряд твердых и полутвердых дозированных форм. Такие носители могут включать в себя ряд различных ингредиентов и добавок помимо активного средства, при этом такие дополнительные ингредиенты подлежат включению в состав по ряду причин,
25 например, стабилизация активного средства, связующие и т.д., хорошо известных рядовым специалистам в данной области. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, включенных в их подбор, находятся во многих легкодоступных источниках, таких как, например, Allen, L.V., Jr. et al., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (2 Volumes), 22nd Edition, Pharmaceutical Press
30 (2012).

Режим дозировки для соединений в соответствии с настоящим изобретением, конечно, будет варьировать в зависимости от известных факторов,

таких как фармакодинамические характеристики конкретного средства и его способ и путь введения, вид, возраст, пол, состояние здоровья, медицинское состояние и масса реципиента, природа и степень симптомов, вид сопутствующего лечения, частота лечения, путь введения, почечная и печеночная функция больного, а также желаемый эффект.

В качестве общего руководства, суточная пероральная доза каждого активного ингредиента при применении для указанных эффектов будет варьировать от около 0,01 до около 5000 мг в день, предпочтительно от около 0,1 до около 1000 мг в день и наиболее предпочтительно от около 0,1 до около 250 мг в день.

10 Наиболее предпочтительные внутривенные дозы будут варьировать от около 0,01 до около 10 мг/кг/минуту при инфузии с постоянной скоростью. Соединения по настоящему изобретению могут быть введены в одной суточной дозе, или суммарная суточная дозировка может быть введена поделенной на дозы два, три или четыре раза в сутки.

15 Соединения, как правило, вводят в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, вспомогательными средствами или носителями (совместно называемыми в настоящем документе фармацевтическими носителями), соответствующим образом выбранными в соответствии с предполагаемой формой введения, например, пероральные таблетки, капсулы, эликсиры и сиропы, и
20 согласно традиционной фармацевтической практике.

Дозированные формы (фармацевтические композиции), подходящие для введения, могут содержать от около 1 миллиграмма до около 2000 миллиграммов активного ингредиента на единицу дозировки. В таких фармацевтических композициях активный ингредиент обычно будет присутствовать в количестве
25 приблизительно 0,1-95% массы от суммарной массы композиции. Типичная капсула для перорального приема содержит по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению (250 мг), лактозу (75 мг) и стеарат магния (15 мг). Смесь пропускают через сито с размером пор 60 меш и упаковывают в желатиновую капсулу № 1. Типичный инъекционный препарат получают путем
30 асептического помещения по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению (250 мг) во сосуд, асептической сублимационной сушки и

герметизации. Для применения содержимое сосуда смешивают с 2 мл физиологического солевого раствора, чтобы получить инъекционный препарат.

Соединения могут применяться в комбинации с другими подходящими терапевтическими средствами, применимыми при лечении заболеваний или расстройств, включая: антиатеросклеротические средства, антидислипидемические средства, противодиабетические средства, антигипергликемические средства, антигиперинсулинемические средства, антитромботические средства, антиретинопатические средства, антинейропатические средства, антинефропатические средства, антиишемические средства, антигипертензивные средства, средства против ожирения, антигиперлипидемические средства, антигипертриглицеридемические средства, антигиперхолестеринемические средства, антирестенотические средства, антипанкреатические средства, средства, снижающие уровень липидов, аноректические средства, средства, улучшающие память, средства против деменции, средства, способствующие когнитивной деятельности, средства для подавления аппетита, средства для лечения сердечной недостаточности, средства для лечения заболеваний периферических артерий, средства для лечения злокачественных опухолей и противовоспалительные средства.

Дополнительные терапевтические средства могут включать ингибиторы АСЕ, β -блокаторы, диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, модуляторы рианодиновых рецепторов, активаторы SERCA2a, ингибиторы ренина, блокаторы кальциевых каналов, агонисты аденозиновых рецепторов A1, частичные агонисты аденозиновых рецепторов A1, ингибиторы дофамин- β -гидроксилазы, антагонисты рецептора ангиотензина II, антагонисты рецептора ангиотензина II со смещенным агонизмом по отношению к выбранным клеточным сигнальным путям, комбинации антагонистов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов фермента неприлизина, ингибиторы фермента неприлизина, активаторы растворимой гуанилатциклазы, активаторы АТФазы миозина, ингибиторы ρ о-киназы 1, ингибиторы ρ о-киназы 2, агонисты рецептора апелина, соединения, служащие донором нитроксила, ингибиторы кальций-зависимой киназы II, антифибротические средства, ингибиторы галектина-3, антагонисты рецепторов вазопрессина, модуляторы RFXFP1 рецептора, агонисты рецептора

натрийуретических пептидов, блокаторы каналов ваниллоида-4 с транзитным рецепторным потенциалом, антиаритмические средства, блокаторы канала I_f "funny current", нитраты, соединения наперстянки, инотропные средства и агонисты β -рецепторов, средства для восстановления клеточных мембран, например, 5 Полоксамер 188, антигиперлипидемические средства, повышающие уровень HDL в плазме средства, антигиперхолестеринемические средства, ингибиторы биосинтеза холестерина (такие как, ингибиторы HMG CoA-редуктазы), агонист LXR, агонист FXR, пробукол, ралоксифен, никотиновая кислота, ниацинамид, ингибиторы абсорбции холестерина, секвестранты желчных кислот, анионообменные смолы, 10 четвертичные амины, холестирамин, колестипол, индукторы рецепторов липопротеинов низкой плотности, клофибрат, фенофибрат, безафибрат, ципрофибрат, гемфибризол, витамин B6, витамин B12, антиоксидантные витамины, антидиабетические средства, ингибиторы агрегации тромбоцитов, антагонисты рецепторов фибриногена, производные аспирина и фиброевой кислоты, 15 ингибиторы PCSK9, аспирин и ингибиторы P2Y12, такие как клопидогрель.

Дополнительные терапевтические средства могут также включать нинтеданиб, пирфенидон, антагонисты LPA1, антагонисты рецептора LPA1, аналоги GLP1, тралокинумаб (IL-13, AstraZeneca), висмодегиб (антагонист hedgehog, Roche), PRM-151 (пентраксин-2, TGF бета-1, Promedior), SAR-156597 20 (биспецифическое моноклональное антитело IL-4 и IL-13, Sanofi), симтузумаб ((антитело к подобному лизилоксидазе 2 белку (анти-LOXL2), Gilead), CKD-942, PTL-202 (PDE ингибитор/пентоксифиллин/НАС контролируемое пероральное высвобождение, Pacific Ther.), омипалисиб (пероральный ингибитор PI3K/mTOR, GSK), IW-001 (пероральный растворимый мод. бычьего коллагена типа V, 25 ImmuneWorks), STX-100 (антагонист интегрин альфа V/beta-6, Stromedix/Biogen), Actimmune (IFN гамма), PC-SOD (мидизмаза; ингалируемый, LTT Bio-Pharma/CKD Pharm), лебрикизумаб (гуманизированное моноклональное антитело к IL-13 SC, Roche), AQX-1125 (активатор SHIP1, Aquinox), CC-539 (ингибитор JNK, Celgene), FG-3019 (FibroGen), SAR-100842 (Sanofi) и обетихолевая кислота (OCA или INT- 30 747, Intercept).

Вышеуказанные другие терапевтические средства при применении в комбинации с соединениями по настоящему изобретению могут применяться,

например, в количествах, указанных в *Physicians' Desk Reference*, как в патентах, изложенных выше, или как иначе определено специалистами в данной области техники.

В частности, при обеспечении в виде одной единицы дозирования существует потенциальная возможность химического взаимодействия между 5 объединенными активными ингредиентами. По этой причине при объединении соединения в соответствии с настоящим изобретением и второго терапевтического средства в одну единицу дозирования их составляют так, что, хотя активные ингредиенты и объединены в одну единицу дозирования, физический контакт 10 между активными ингредиентами минимизирован (то есть снижен). Например, один активный ингредиент может быть покрыт энтеросолюбильной оболочкой. С помощью покрытия энтеросолюбильной оболочкой одного из активных ингредиентов, можно не только минимизировать контакт между объединенными активными ингредиентами, но также можно контролировать высвобождение 15 одного из этих компонентов в желудочно-кишечном тракте так, что один из этих компонентов не будет высвобождаться в желудке, а скорее будет высвобождаться в кишечнике. Один из активных ингредиентов также может быть покрыт материалом, который влияет на длительное высвобождение в желудочно-кишечном тракте, и также служит для минимизации физического контакта между 20 объединенными активными ингредиентами. Кроме того, компонент длительного высвобождения может быть, в качестве дополнения, покрыт энтеросолюбильной оболочкой так, что высвобождение этого компонента происходит только в кишечнике. Еще один подход предусматривает составление комбинированного продукта, в котором один компонент покрыт полимером длительного и/или 25 кишечного высвобождения, и другой компонент также покрыт полимером, таким как гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC) низкой степени вязкости или другими подходящими материалами, известными в уровне техники, для дополнительного отделения активных компонентов. Полимерное покрытие служит для образования дополнительного барьера для взаимодействия с другим компонентом.

30 Соединения в соответствии с настоящим изобретением также пригодны в качестве стандартных или эталонных соединений, например, в качестве стандарта качества или контроля, в тестах или анализах, включающих RXFP1. Такие

соединения могут быть обеспечены в коммерческом наборе, например, для использования в фармацевтическом исследовании, касающемся активности RXFP1. Например, соединение по настоящему изобретению может быть использовано в качестве эталона в анализе сравнения его известной активности с соединением с неизвестной активностью. Это позволит экспериментатору убедиться в 5 правильности проведения анализа и обеспечит основу для сравнения, особенно если тестируемое соединение было производным эталонного соединения. При разработке новых анализов или протоколов соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы для тестирования их эффективности.

10 Соединения по настоящему изобретению также могут быть использованы в диагностических анализах, включающих RXFP1.

Настоящее изобретение также охватывает изделие. Используемый в настоящем документе термин "изделие" предусматривает, без ограничения, наборы и упаковки. Изделие по настоящему изобретению содержит: (а) первый контейнер; 15 (b) фармацевтическую композицию, помещенную внутрь первого контейнера, при этом такая композиция содержит первое терапевтическое средство, содержащее соединение по настоящему изобретению или его форму фармацевтически приемлемой соли; и (с) листок-вкладыш, в котором указано, что данная фармацевтическая композиция может применяться для лечения дислипидемии и ее 20 последствий. В другом варианте осуществления изобретения в листке-вкладыше указано, что фармацевтическая композиция может применяться в комбинации (определенной ранее) со вторым терапевтическим средством для лечения дислипидемии и ее последствий. Изделие может дополнительно содержать: (d) второй контейнер, в котором компоненты (а) и (b) помещены внутри второго 25 контейнера, а компонент (с) помещен внутрь или снаружи второго контейнера. "Помещенный внутри первого и второго контейнеров" означает, что соответствующий контейнер содержит препарат в своих границах.

Первый контейнер является вместилищем для хранения фармацевтической композиции. Данный контейнер может быть предназначен для производства, 30 хранения, транспортировки и/или розничной/оптовой продажи. Первый контейнер предназначен для содержания бутылки, сосуда, пузырька, сосуда, шприца, тубика

(например, для крема) или любого другого контейнера, используемого для производства, хранения или распространения фармацевтического продукта.

Второй контейнер является контейнером для хранения первого контейнера и необязательно листка-вкладыша. Примеры вторых контейнеров включают в себя, без ограничения, коробки (например, картонные или пластиковые), ящики, пакеты, мешки (например, бумажные или пластиковые мешки), мешочки и сумки. Листок-вкладыш может быть физически прикреплен к внешней стороне первого контейнера с помощью клейкой ленты, клея, скобки или другого способа прикрепления или может оставаться внутри второго контейнера без какого-либо физического средства крепления к первому контейнеру. В качестве альтернативы, листок-вкладыш расположен на внешней стороне второго контейнера. В случаях размещения на внешней стороне второго контейнера предпочтительно, чтобы листок-вкладыш был физически прикреплен с помощью клейкой ленты, клея, скобки или другого способа прикрепления. В качестве альтернативы, он может прилежать к внешней стороне второго контейнера или касаться ее, не будучи физически прикрепленным.

Листок-вкладыш является этикеткой, биркой, ярлыком и т.п., в которых приведена информация, относящаяся к фармацевтической композиции, размещенной внутри первого контейнера. Приведенная информация обычно определяется контрольным органом, управляющим территорией, на которой изделие продается (например, Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств Соединенных Штатов Америки). Предпочтительно в листке-вкладыше, в частности, излагаются показания, для применения, по которым данная фармацевтическая композиция одобрена. Листок-вкладыш может быть изготовлен из любого материала, с которого человек может прочитать информацию, содержащуюся в нем. Предпочтительно листок-вкладыш является подходящим для печати материалом (например, бумагой, пластиком, картоном, фольгой, самоклеющейся бумагой или пластиком и т.п.), на котором приведена необходимая информация (например, напечатана или приложена).

30

ХИМИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены различными способами, известными в данной области техники, включая способы, описанные в следующих схемах и в разделе конкретных вариантов осуществления. Нумерация структур и переменных, показанная в синтетических схемах, отличается от нумерации структур и переменных в формуле изобретения или в остальной части спецификации, и ее не следует путать с нумерацией переменных. Переменные в схемах предназначены только для того, чтобы проиллюстрировать способы получения некоторых соединений по настоящему изобретению.

Раскрытие не ограничивается приведенными выше иллюстративными примерами, и данные примеры следует рассматривать во всех отношениях как иллюстративные, а не ограничивающие, и все изменения, которые входят в значение и диапазон эквивалентности формулы изобретения, таким образом, предназначены для принятия.

Также следует признать, что еще одним важным моментом при планировании любого синтетического пути в данной области техники является разумный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем изобретении. Авторитетное описание многочисленных альтернатив, доступных квалифицированному специалисту, приведено в Greene, T.W. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, Wiley (2007)).

Сокращения определяются следующим образом: "1 x" - один раз, "2 x" - два раза, "3 x" - три раза, "°C" - градусы Цельсия, "водн" - водный, "экв" или "эквив." - эквивалент или эквиваленты, "г" - грамм или граммы, "мг" - миллиграмм или миллиграммы, "л" - литр или литры, "мл" - миллилитр или миллилитры, "мкл" - микролитр или микролиты, "N" - нормальность, "M" - молярность, "nM" - наномолярность, "pM" - пикомолярность, "мол" - моль или моли, "ммоль" - миллимоль или миллимоли, "мин." - минута или минуты, "ч." - час или часы, "к.т." - комнатная температура, "RT" - время удерживания, "атм." - атмосфера, "psi" - фунты на квадратный дюйм, "конц." - концентрат, "водн" - "водный", "насыщ." - насыщенный, "MW" - молекулярная масса, "MS" или "Mass Spec" - масс-спектрометрия, "ESI" - масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением, (electrospray ionization mass spectroscopy), "LC-MS" - жидкостная хроматография с

тандемной масс-спектрометрией (liquid chromatography mass spectrometry), "HPLC" - жидкостная хроматография высокого давления (high pressure liquid chromatography), "RP HPLC" - обращенно-фазовая HPLC (reverse phase HPLC), "ЯМР" - ядерная магнитно-резонансная спектроскопия, "SFC" – сверхкритическая жидкостная хроматография (super critical fluid chromatography), "¹H" - протон, "δ" - дельта, "s" - синглет, "d" - дублет, "t" - триплет, "q" - квартет, "m" - мультиплет, "br" - широкий, "Гц" - герц, "МГц" - мегагерц, и "α", "β", "R", "S", "E" и "Z" являются стереохимическими обозначениями, известными специалисту в данной области техники.

10

AcCl	ацетилхлорид
AcOH	уксусная кислота
AIBN	Азобисизобутиронитрил
BHFFT	бис(тетраметилен)фторформадмидиния гексафторфосфат
Boc	tert-бутилоксикарбонил
BuLi	бутиловый литий
DAST	Диэтиламиносульфур трифторид
DCE	Дихлорэтан
DCM	Дихлорметан
DI EA	диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
DMF	Диметилформамид
DPPA	Дифенилфосфорилазид
EtO ₂	диэтиловый эфир
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
HATU	(1-[Бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат)
HMPA	гексаметилфосфорамид
IPA	изопропанол
i-Pr	Изопропил
KHMDS	бис(триметилсилил)амид калия\

LDA	диизопропиловый амид лития
MeCN	Ацетонитрил
MeOH	Метанол
Me	Метил
NBS	N-бромсукцинимид
Pd/C	палладий на угле
pTsOH	п-толуолсульфоновая кислота
PuBroP	Бромтрипирролидинофосфоний гексафторфосфат
T3P	2,4,6-Трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид
TBAF	тетра-н-бутил фторид аммония
t-Bu	трет-бутил
Teos	2-(триметилсилил)этилкарбоксилат
TFA	трифторуксусная кислота
TFAA	трифторуксусный ангидрид
THF	Тетрагидрофуран
TsOH	Толуленсульфоновая кислота
XPhos-Pd-G2	Прекатализатор XPhos второго поколения CAS № 1310584-14-5

В примерах использовались следующие способы, если не указано иное. Очистку промежуточных и конечных продуктов проводили с помощью нормальной или обращенно-фазовой хроматографии. Нормальную фазовую хроматографию проводили с использованием предварительно упакованных картриджей SiO₂, элюируемых градиентами гексанов и этилацетата или DCM и MeOH, если не

5 указано иное. Обращенно-фазовую препаративную HPLC проводили на колонках C18 с УФ 220 нм или предварительным LCMS детектированием, элюируя градиентами растворителя А (90% воды, 10% MeOH, 0,1% TFA) и растворителя В

10 (10% воды, 90% MeOH, 0,1% TFA) или градиентами растворителя А (95% воды, 5% ACN, 0,1% TFA) и растворителя В (5% воды, 95% ACN, 0,1% TFA) или с градиентами растворителя А (95% воды, 2% ACN, 0,1% HCOOH) и растворителя В (98% ACN, 2% воды, 0,1% HCOOH) или с градиентами растворителя А (95% воды, 5% ACN, 10 mM NH₄OAc) и растворителя В (98% ACN, 2% воды, 10 mM NH₄OAc)

13343-WO-РСТ

или с градиентами растворителя А (98% воды, 2% АСN, 0,1% NH₄OH) и растворителя В (98% АСN, 2% воды, 0,1% NH₄OH).

5 Способы LC-MS, использованные для определения характеристик примеров, перечислены ниже.

Способ А:

10 Прибор: Waters Acquity, соединенный с масс-спектрометром Waters MICROMASS® ZQ
Линейный градиент от 2 до 98% В в течение 1 минуты, с временем удерживания 0,5 минуты при 98% В
УФ-визуализация при 220 нм
Колонка: Waters BEH C18, 2,1 x 50 мм
Скорость потока: 0,8 мл/мин (способ А)
15 Мобильная фаза А: 0,05% TFA, 100% воды
Мобильная фаза В: 0,05% TFA, 100% ацетонитрил

Способ В:

20 Приборы: HPLC Shimadzu Prominence, соединенный с масс-спектрометром Shimadzu LCMS-2020
Линейный градиент от 0 до 100% В в течение 3 минут, с временем удерживания 0,75 минут при 100% В
УФ-визуализация при 220 нм
Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 x 50 мм, частицы 1,7 мкм
25 Скорость потока: 1 мл/мин
Мобильная фаза А: 10 мМ ацетат аммония, 95:5 вода:ацетонитрил
Мобильная фаза В: 10 мМ ацетат аммония, 5:95 вода:ацетонитрил

Способ С:

30 Приборы: HPLC Shimadzu Prominence, соединенный с масс-спектрометром Shimadzu LCMS-2020
Линейный градиент от 0 до 100% В в течение 3 минут, с временем удерживания 0,75 минут при 100% В
УФ-визуализация при 220 нм
35 Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 x 50 мм, частицы 1,7 мкм
Скорость потока: 1 мл/мин
Мобильная фаза А: 0,1% TFA, 95:5 вода:ацетонитрил
Мобильная фаза В: 0,1% TFA, 5:95 вода:ацетонитрил

40 Способ D:

Прибор: Waters Acquity, соединенный с масс-спектрометром Waters MICROMASS® ZQ

Линейный градиент от 10% В до 98% В в течение 1 мин, с временем удерживания 0,5 мин при 98% В

УФ-визуализация при 220 нм

Колонка: Waters Acquity GEN C18, 2,1 x 50 мм, частицы 1,7 мкм

5 Скорость потока: 1 мл/мин

Мобильная фаза А: 0,05% TFA, 100% воды

Мобильная фаза В: 0,05% TFA, 100% ацетонитрил

Способ Е:

10 Приборы: HPLC Shimadzu Prominence, соединенный с масс-спектрометром Shimadzu LCMS-2020

Линейный градиент от 0 до 100% В в течение 1 минуты, с временем удерживания 0,5 минуты при 100% В

УФ-визуализация при 220 нм

15 Колонка: Waters Acquity ВЕН C18, 2,1 x 50 мм, частицы 1,7 мкм

Скорость потока: 1 мл/мин

Мобильная фаза А: 10 mM ацетат аммония, 95:5 вода:ацетонитрил

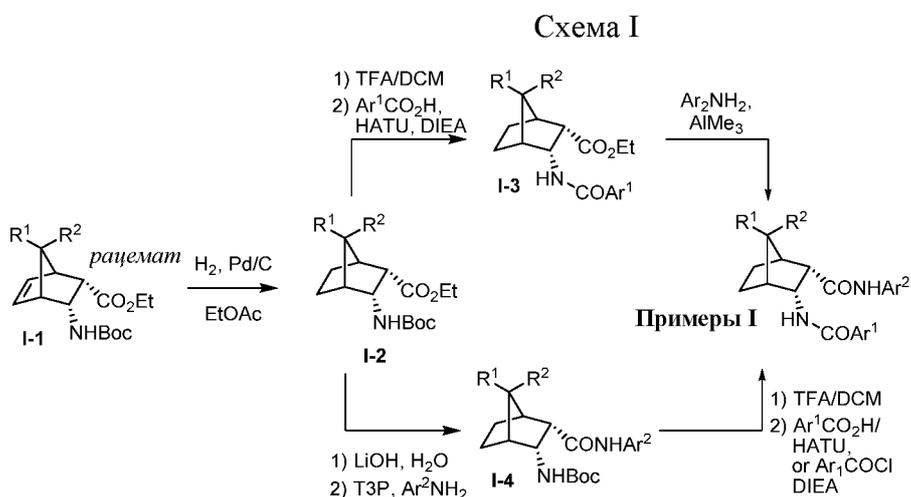
Мобильная фаза В: 10 mM ацетат аммония, 5:95 вода:ацетонитрил

20 ЯМР, использованный для характеристики примеров. Спектры ^1H ЯМР были получены на спектрометрах с Фурье-преобразованием Bruker или JEOL[®], работающих на следующих частотах: ^1H ЯМР: 400 МГц (Bruker или JEOL[®], или 500 МГц (Bruker или JEOL[®]). Данные спектров представляются в формате: химический сдвиг (кратность, константа связи, количество гидрогенов).

25 Химические сдвиги указаны в ppm ниже внутреннего стандарта тетраметилсилана (единицы δ , тетраметилсилан = 0 ppm) и/или отнесены к пикам растворителя, которые в спектрах ^1H ЯМР появляются при 2,51 ppm для DMSO- d_6 , 3,30 ppm для CD₃OD, 1,94 ppm для CD₃CN и 7,24 ppm для CDCl₃.

30 Схема I описывает, как можно получить норборниловые примеры, начиная с норборниловых промежуточных соединений **I-1**, которые либо коммерчески доступны ($R^1 = R^2 = \text{H}$), либо получены, как описано в последующих схемах. Начиная с защищенных аминоэфиров, таких как **I-1**, олефин может быть восстановлен в условиях гидрогенизации (например, Pd/C, H₂). Полученный Вос-защищенный амин **I-2** может быть затем депротектирован с помощью TFA с
35 последующим ацилированием бензойной кислотой с использованием различных

условий образования амидных связей (например, HATU или BOP-Cl, с DIEA) для получения **I-3**. Эфир **I-3** может быть непосредственно превращен в примеры общей структуры **I** путем обработки соответствующим амином и AlMe_3 . В качестве альтернативы, последовательность реакций образования амидных связей может быть обращена обратно, начиная с омыления **I-2** с последующей обработкой ТЗР® и соответствующим амином для получения **I-4**. Депротекция и ацилирование в соответствии с ранее описанными условиями также приведут к примерам общей структуры **I**. Кроме того, начальная стадия гидрирования может быть отложена до любого момента в последовательности без изменения результатов стадий, описанных в схеме 1.



15

На схеме II показан один способ получения норборниловых аналогов с замещением в положении C7, начиная с **II-1**. Обработка **II-1** малеиновым ангидридом дала **II-2**, который был селективно гидрирован и сольволизирован с получением **II-3**. Реакция Куртиуса **II-3** с DPPA в присутствии триметилсиланола привела к образованию **II-4**. Депротектирование Теос-группы в стандартных условиях привело к образованию амина **II-5**, который можно было непосредственно переработать до примеров общей структуры **II**. В качестве альтернативы, структура **II** может быть обработана озоном с получением кетона **II-6**, который, в свою очередь, может быть функционализирован с помощью различных стандартных превращений, включая,

20

но не ограничиваясь этим, металлоорганическое присоединение (например, R-Li, R-MgBr), олефинирование Виттига (Wittig) или Хорнера-Вадсуорта-Эммонса (Horner-Wadsworth Emmons (HWE)), или образование ацетала. Данные продукты могут сами служить примерами общей структуры I или II, или, в качестве альтернативы, могут служить промежуточными продуктами для дальнейшей разработки. Кроме того, по стратегическим соображениям стадия озонлиза может быть проведена раньше в синтетической последовательности без изменения результатов синтетических стадий, описанных в схеме II.

10

Схема II

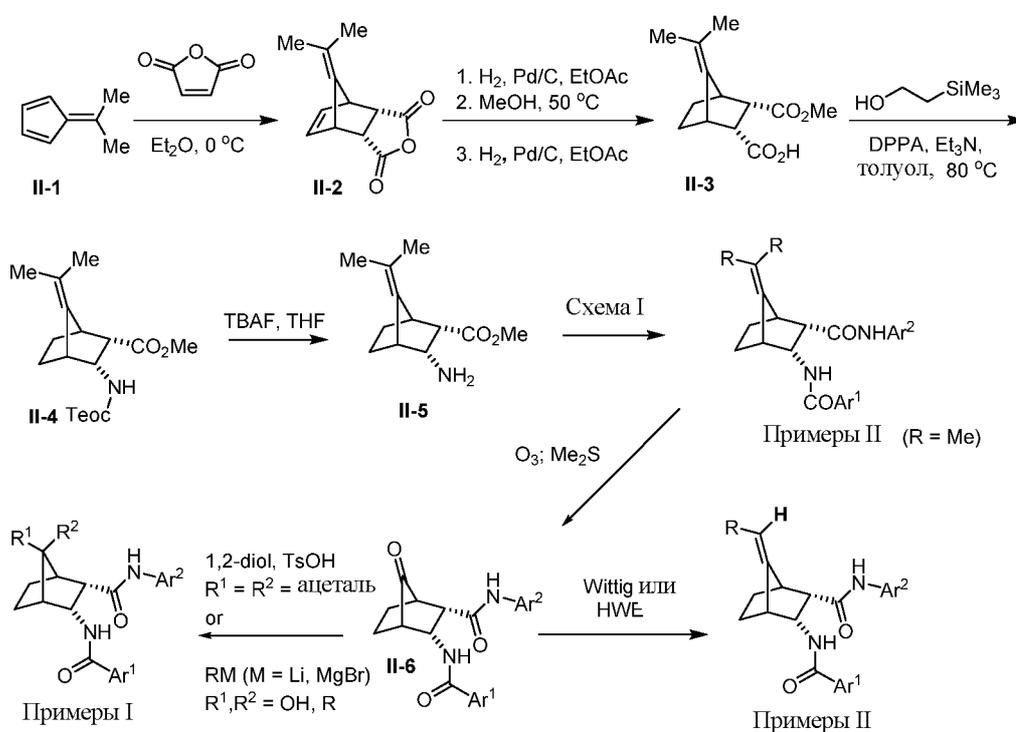
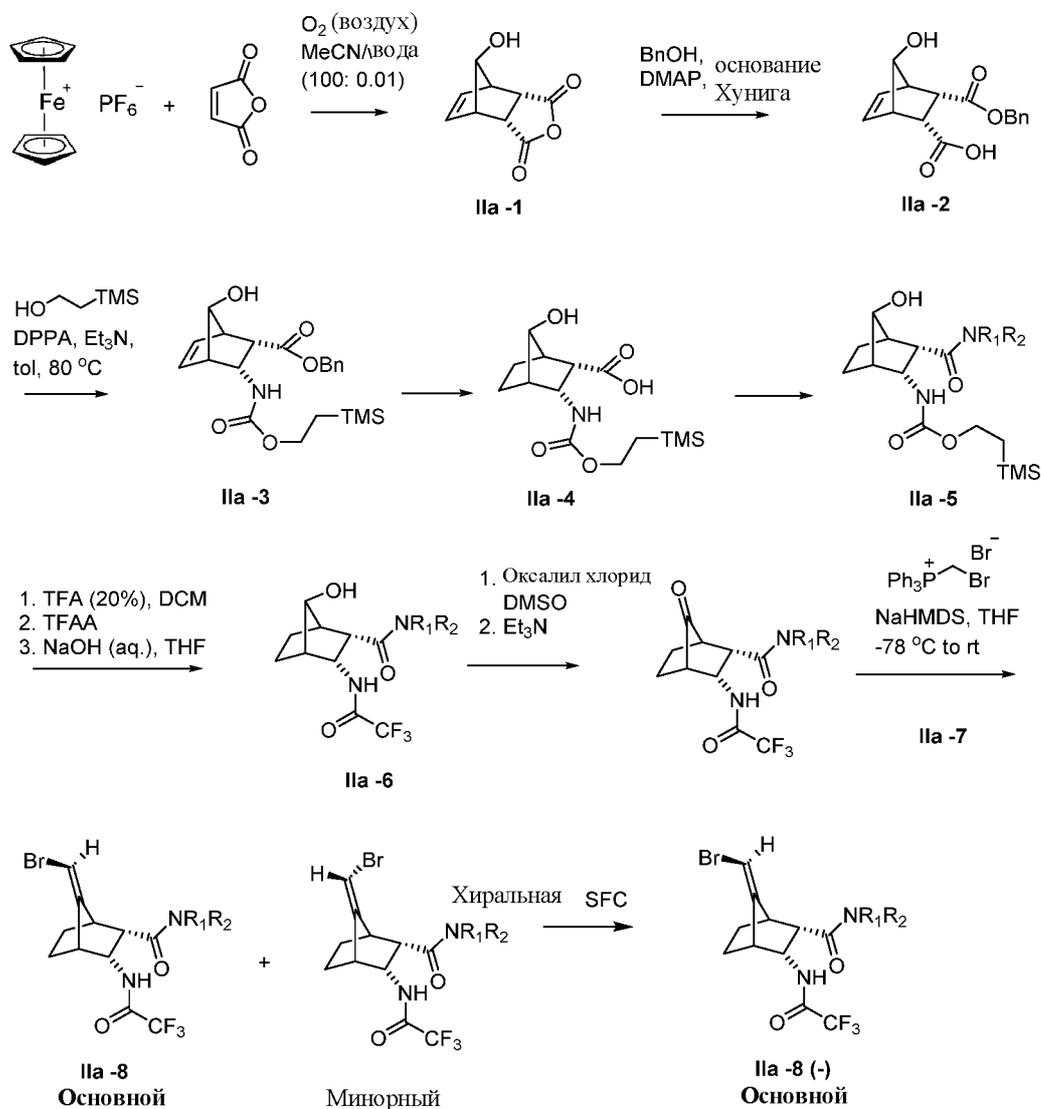


Схема III

Норборнильный интермедиат III-8 также может быть получен по общему синтетическому пути, показанному на схеме III, из фуран-2,5-диона и гексафторфосфата ферроцениума. Конденсация Дильса-Альдера (Diels Alder), затем гидролиз до III-2, перегруппировка Куртиуса (Curtius) до промежуточного амина, который был восстановлен в условиях гидрирования и впоследствии защищен для получения промежуточного соединения III-3. Расщепление бензилового эфира и кросс-сочетание с NR₁R₂ дали промежуточные соединения с общей структурой III-5. Превращение гидроксигруппы C7 в кетон с последующим олефинированием по

20

Виттигу привело к образованию основного изомерного промежуточного продукта Па-8. Основной изомер был отделен от минорного изомера с помощью хроматографии, и рацемат был выделен в энантиоочищенный Па-8 (-).



5 Схема III показывает, как можно фторировать норборнильные ядра. Начиная с II-4, материал депротонировали с помощью LDA и фторировали с помощью N-фтор-бисбензенсульфонимида, затем дорабатывали до примеров общей структуры III согласно схеме I. В качестве альтернативы, III-1 можно обработать озонем, как в схеме II, чтобы получить III-2. Промежуточное соединение III-2 может быть
10 обработано в условиях Виттига или HWE и переработано, как в схеме II, с получением примеров общей структуры III.

Схема III

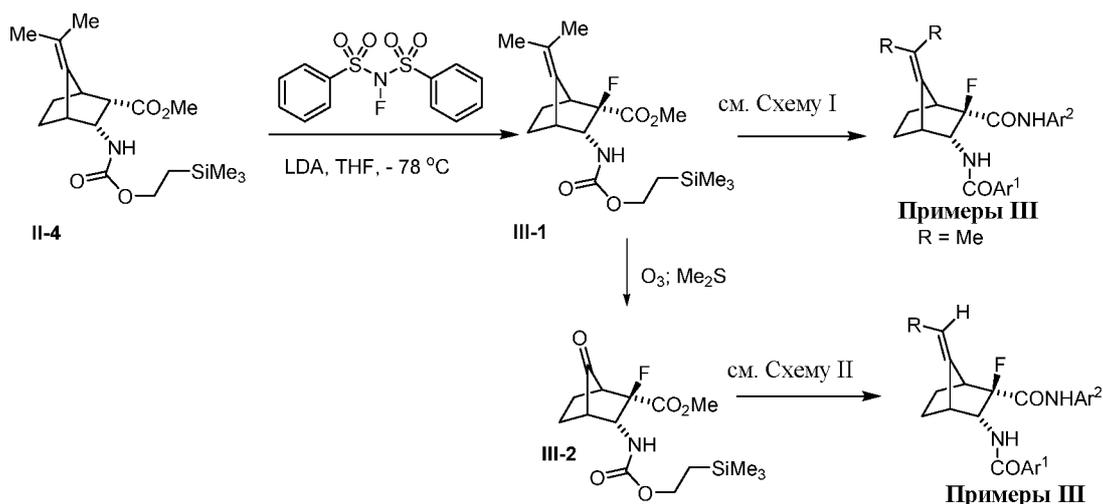


Схема IV демонстрирует получение множества разнообразных C-7 метилидензамещенных норборниловых ядер из общего промежуточного бромида.

5 II-4 превращали в IV-1 с помощью стандартной процедуры Теос-депротекции, ацилирования TFA. Эфир IV-1 был превращен в амид IV-2 в соответствии с процедурой AlMe₃, описанной в схеме I, и IV-2 был озонлизирован до кетона IV-3, как в схеме II. Метилирование по Виттигу дало олефин IV-4, который был обработан бромом и KHMDS для получения IV-5 и IV-6 в виде смеси изомеров,

10 которые были разделены хроматографией на силикагеле. Изомер IV-6 затем подвергали хиральной очистке SFC для получения единственного энантиомера IV, который затем депротектировали до IV-7. Амин IV-7 можно ацилировать в соответствии с методикой, описанной в схеме 1, с получением IV-8. Винилбромиды также могут быть подвергнуты дальнейшей функционализации (например, в

15 условиях реакций Сузуки, Негиши и Земмельхака (Suzuki, Negishi и Semmelhack), среди прочих), что приводит к различным примерам общей структуры IV или соответствующим промежуточным соединениям, которые затем могут быть подвергнуты дальнейшей обработке. В качестве альтернативы, стадии функционализации винилбромида могут быть выполнены на IV-6 и полученный

20 материал обработан аналогично примерам общей структуры IV.

Схема IV

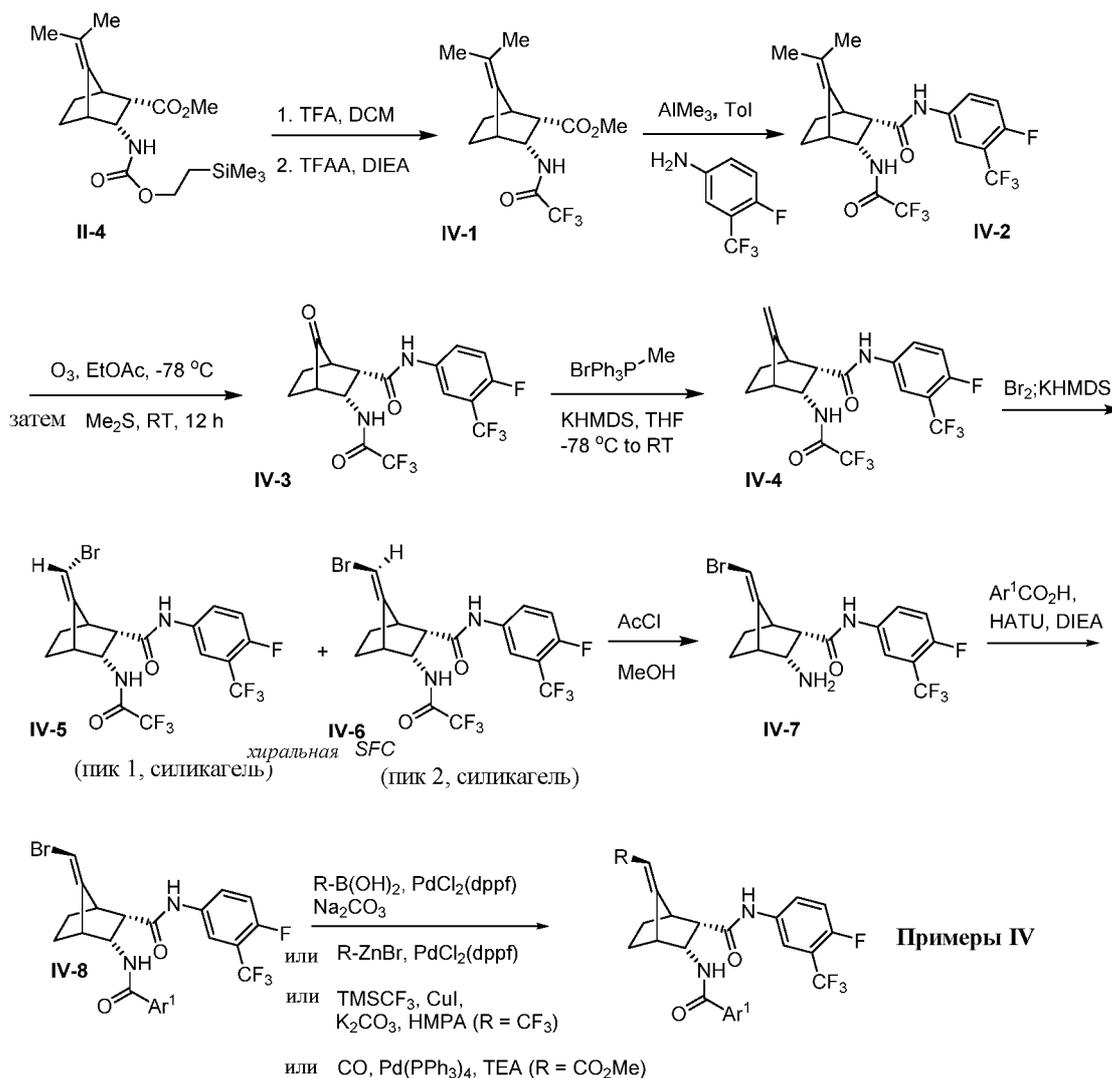


Схема V демонстрирует способ введения разнообразных амидов в высокоразвитые норборнилкарбоксилаты. Промежуточное соединение V-1, 5
приготовленное в соответствии со способами, описанными в схемах I-IV, может быть обработано пивалоилхлоридом, DMAP и DIEA для получения V-2. Полученный имид может быть смещен непосредственно с амином в присутствии AlMe₃ для получения примеров общей структуры II. В качестве альтернативы, V-2
10 может быть гидролизован с помощью гидроксида (например, LiOH, NaOH и т.д.) с получением V-3, который может быть функционализирован далее в соответствии со способами, описанными в схеме I, с получением примеров общей структуры II.

Схема V

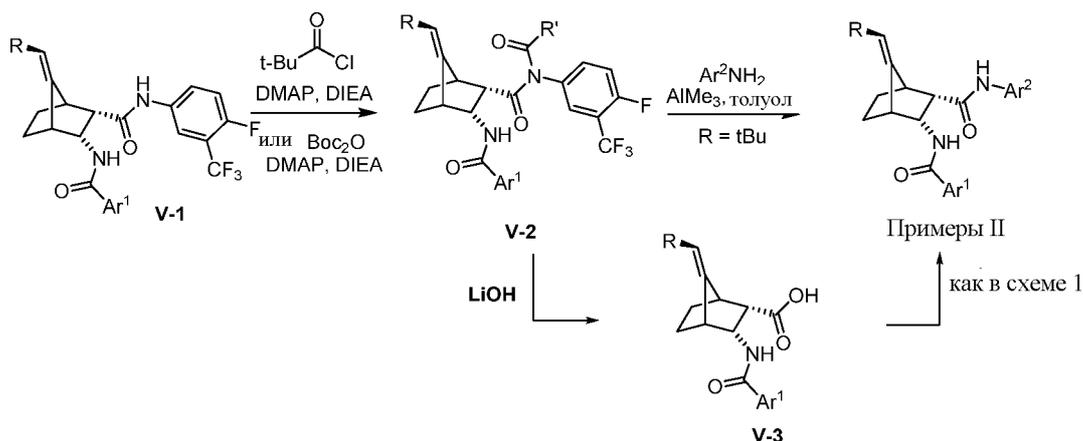


Схема VI описывает синтез бициклических бензоатов ($\text{Ar}_1 = -\text{Ar}'-\text{Ar}''$, где $\text{Ar}'' =$ замещенный фенил, гетероарил или гетероциклический олефин) для использования в схемах I-IV. Арилбромиды **VI-1** (где R может быть H, Me, Vn, tBu и др.) обрабатывали арил-, гетероарил- и гетероциклическими винилбороновыми кислотами (или эфирами) **VI-2**, палладиевым катализатором (например, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ и т.д.), соответствующим основанием (например, Na_2CO_3 , K_3PO_4 , и т.д.) в условиях реакции Сузуки для получения бицикла **VI-3**. В качестве альтернативы, партнеры по сочетанию могут быть изменены на противоположные, с использованием арилбороновой кислоты **VI-4** и галогененида **VI-5** в аналогичных условиях с аналогичным получением **VI-3**. В случае **VI-3**, $\text{R} \neq \text{H}$, бензоат может быть расщеплен с использованием омыления (например, LiOH, вода для $\text{R} = \text{Me}$), кислотных (например, TFA/DCM для $\text{R} = \text{tBu}$) или гидрогенолитических условий (например, Pd/C , H_2 для $\text{R} = \text{Vn}$) для получения **VI-6**. Затем бензойная кислота **VI-6** может быть соединена с норборниловым ядром, как описано в схемах I-IV, для получения примеров общей структуры I или II или промежуточных соединений, которые могут быть дополнительно доработаны до примеров.

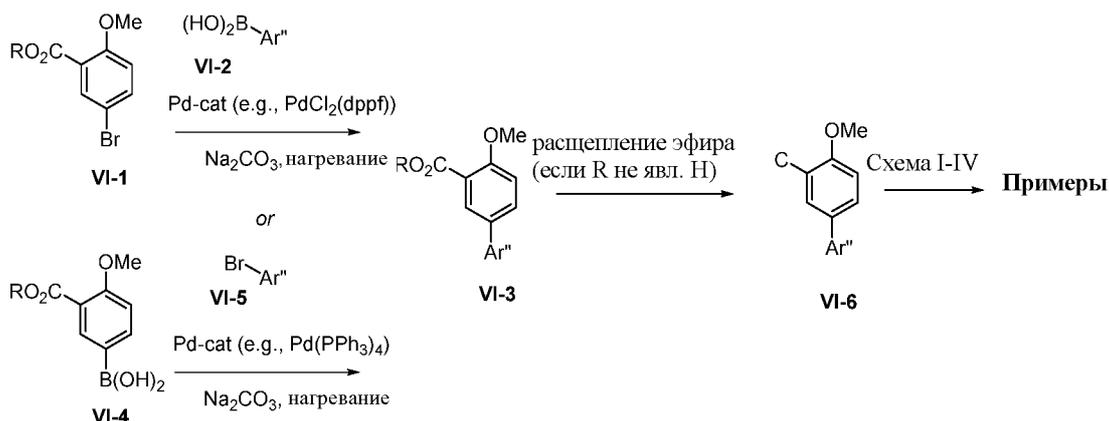


Схема VII описывает синтез *N*-связанных азот-гетероциклических бициклических бензоатов из промежуточных бензоатов VI-1 или VI-4. Обработка VI-1 амином VII-1 в условиях реакции Хартвига-Бухвальда (Hartwig-Buchwald) (например, Pd(OAc)₂, BINAP, Cs₂CO₃ среди прочих) или реакции Ульмана (Ullman) (например, CuI, пролин, Cs₂CO₃ среди прочих) для получения бицикла VII-2. В качестве альтернативы, VII-2 может быть получен из VI-4 в соответствии с условиями Чан-Эванс-Лама (Chan-Evans-Lam) (например, Cu(OAc)₂, TEA, O₂ среди прочих). Промежуточные соединения VII-2 могут быть далее функционализированы аналогично VI-3 по схеме VI путем расщепления сложного эфира, где это необходимо, и дальнейших манипуляций по схемам I-IV либо непосредственно до примеров общих структур I или II, либо до промежуточных продуктов, которые могут быть дополнительно доработаны до примеров.

15

Схема VII

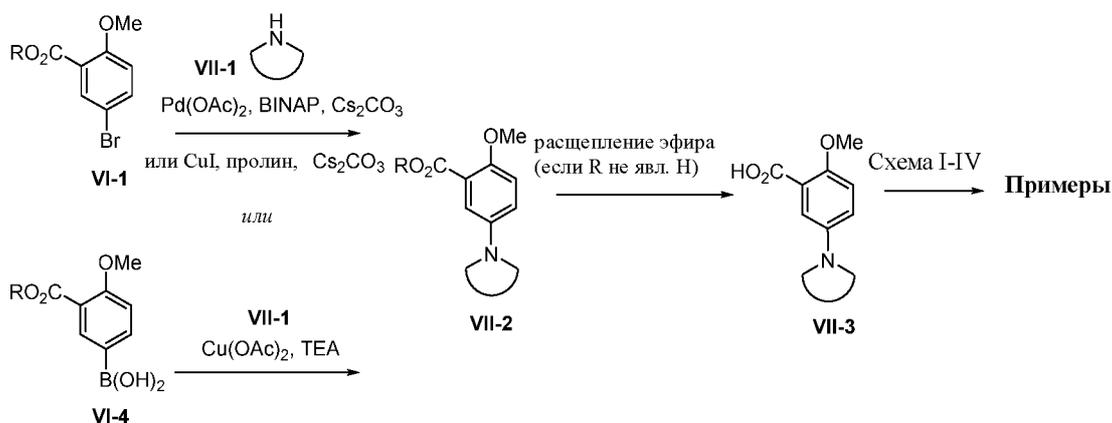
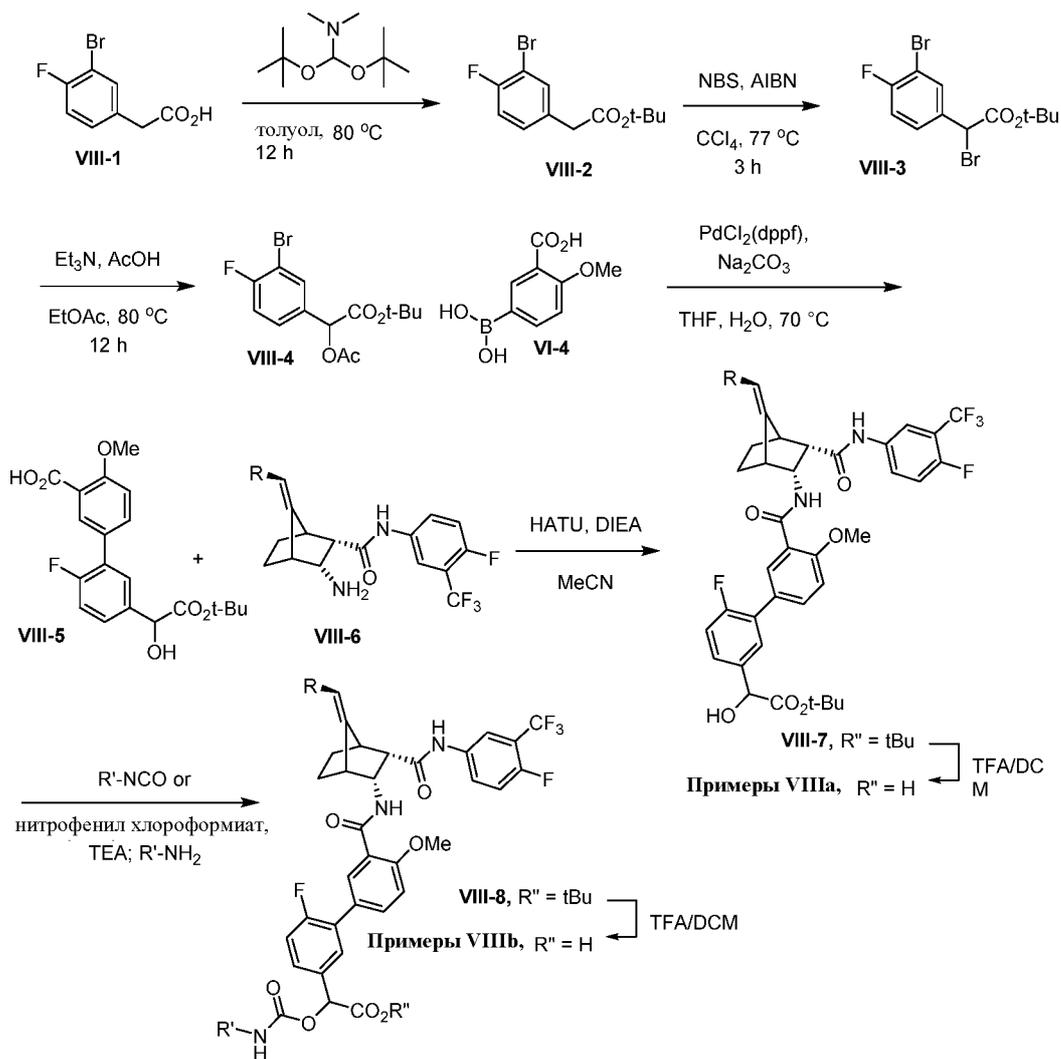


Схема VIII иллюстрирует общий путь получения биариловых аналогов на основе манделиновой кислоты. Коммерчески доступный VIII-1 был превращен в т-

- бутиловый эфир **VIII-2**, затем бромирован для получения **VIII-3**. Вытеснение бромида уксусной кислотой дало промежуточное соединение **VIII-4**, которое затем было подвергнуто реакции Сузуки, как описано в схеме VI, для получения **VIII-5** (расщепление ацетата происходило одновременно с образованием биарила).
- 5 Полученная кислота была непосредственно соединена с промежуточным соединением норборнил-амина **VIII-6**, как описано в схеме I, с получением **VIII-7**. Затем т-бутиловый эфир **VIII-7** мог быть расщеплен (TFA/DCM) с получением примеров общей структуры **VIIIa**. В качестве альтернативы, гидроксильная группа в **VIII-7** может быть обработана соответствующим изоцианатом или
- 10 двухстадийным протоколом образования карбамата (например, нитрофенилхлороформат, TEA, с последующим амином) с получением **VIII-8**, который затем может быть расщеплен (TFA/DCM) с получением примеров общей структуры **VIIIb**.

Схема VIII



На схеме IX показана модификация стадий, описанных в схеме VIII, которая позволяет получить биарилловые аналоги на основе фенилглицина. Промежуточное соединение VIII-3 обрабатывали аммиаком с последующим ацилированием для получения промежуточного соединения IX-1, которое обрабатывали в соответствии с способами, описанными в схеме VIII, для получения примеров общей структуры IX.

Схема IX

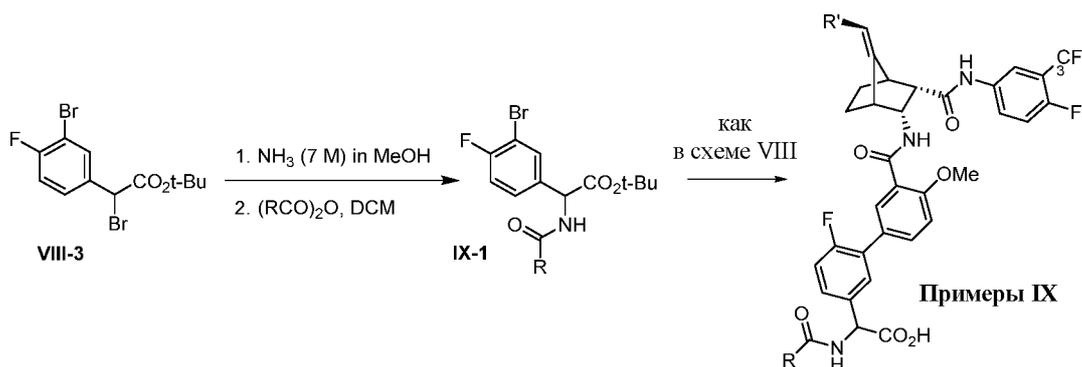
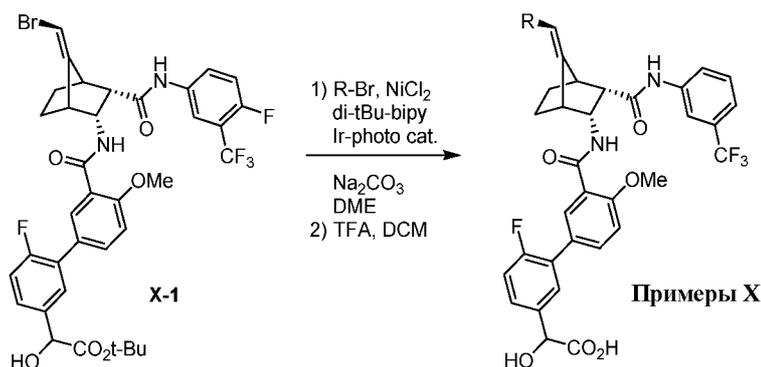


Схема X описывает способ получения аналогов с различными алифатическими заместителями C-7 из промежуточного соединения X-1, которое было получено по схеме VIII. Обработка промежуточного соединения X-1 алкилбромидами в условиях, описанных в работе MacMillan et. al. (*J. Am. Chem.Soc.* **2016**, *138*, 8084-8087), с последующим депротектированием эфира tBu привела к примерам общей структуры X.

Схема X



10

Схема XI демонстрирует путь получения аналогов с различными алифатическими арил-заместителями (R), которые могут быть получены из примера 292. Обработка примера 292 алкилбромидами в условиях, описанных в работе MacMillan et. al. (*J. Am. Chem.Soc.* **2016**, *138*, 8084-8087), позволила получить аналоги общей структуры XI.

15

Схема XI

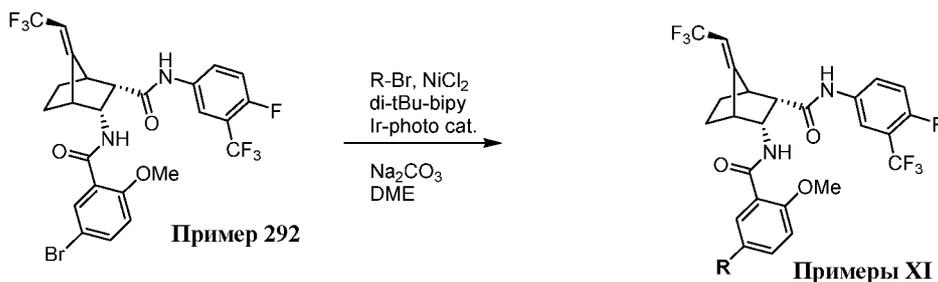
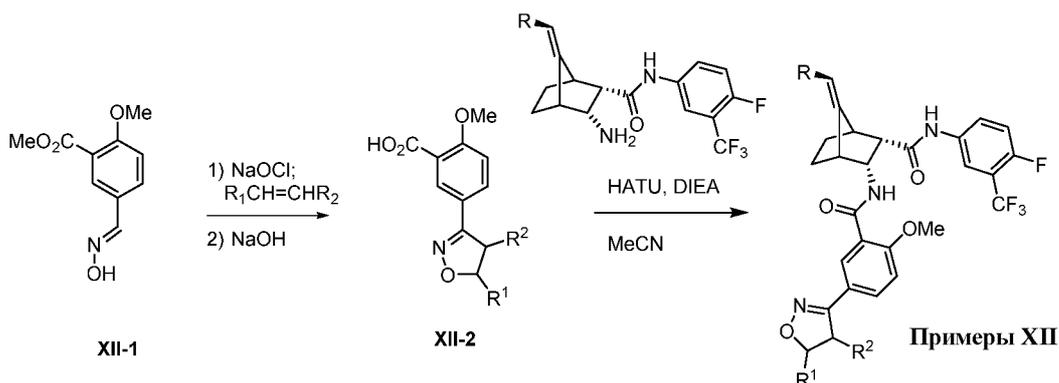


Схема XII описывает путь получения замещенных изоксазолиновых аналогов.

- 5 Обработка **XII-1** NaOCl, затем замещенным олефином с последующим омылением сложного эфира дает промежуточные соединения **XII-2**. Данные промежуточные соединения были соединены с норборниловыми аминами в соответствии с методикой, описанной на схеме 1, для получения примеров общей структуры **XII**.

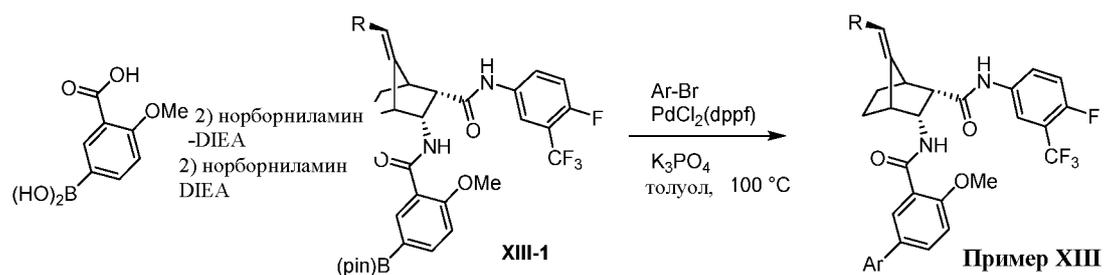
10

Схема XII



- 15 Схема XIII описывает путь получения аналогов с различными арил-заместителями (Ar). Бороновая кислота VI-4 была обработана пинаколом с последующим амидным соединением с норборниловым амидом (приготовленным в соответствии с приведенными выше схемами) с получением **XIII-1**. Обработка **XIII-1** арилгалогененидами в стандартных безводных условиях Сузуки привела к образованию аналогов **XIII**.

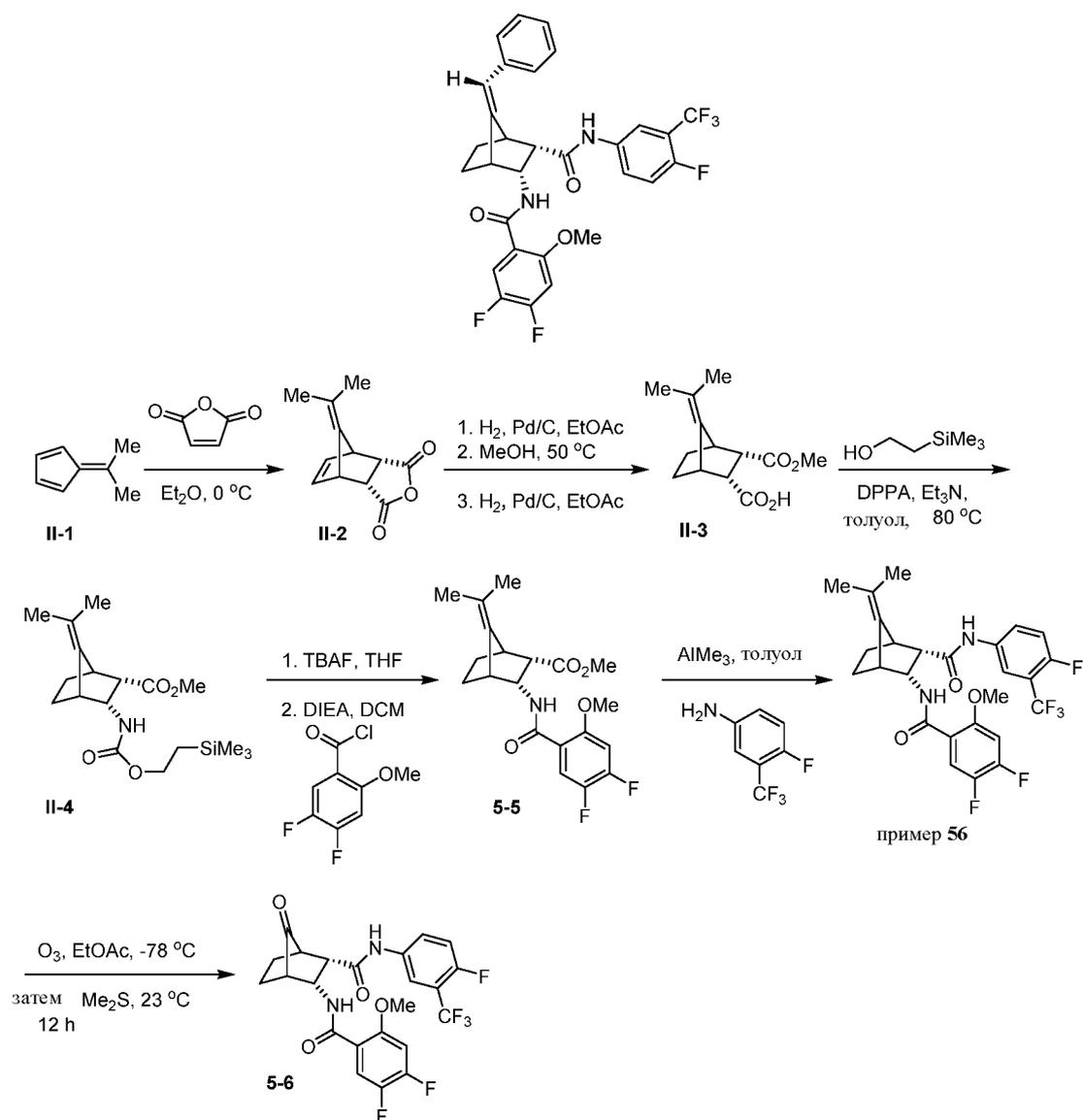
Схема XIII



Примеры

5

Пример 5



Промежуточное соединение **II-2**: При 0 °С в реакционный сосуд добавляли Et₂O (100 мл), 5-(пропан-2-илиден)циклопента-1,3-диен (**II-1**, 10 г, 94 ммоль) и фуран-2,5-дион (10 г, 102 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 18 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением **II-2** (3,74 г, 18,3 ммоль, выход 19,0%).
5 Промежуточное соединение **II-2** является известным соединением; см: PCT Int. Appl., 2011163502, 29 Dec 2011.

Промежуточное соединение **II-3**: В реакционный сосуд добавляли **II-2** (2,74 г, 13,4 ммоль), EtOAc (100 мл), пиридин (0,540 мл, 6,71 ммоль) и Pd/C (70 мг, 0,070 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23° С под давлением 1 атм H₂ (H₂ баллон) в течение 60 минут, отфильтровали через целит и сконцентрировали под пониженным давлением. Полученный промежуточное соединение растворяли в метаноле (50 мл) и нагревали при 50 °С в течение 12 ч. Концентрирование
10 реакционной смеси под пониженным давлением (азеотроп с толуолом 3 x 15 мл) позволило получить **II-3** (3,21 г, 13,5 ммоль, 100% выход), который использовали без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение **II-4**: В реакционный сосуд добавляли **II-3** (3,2 г, 13 ммоль), Et₃N (3,38 мл, 24,3 ммоль), толуол (75 мл) и дифенилфосфорил азид (4,35 мл, 20,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23° С в течение 1 ч. Затем реакционную смесь нагревали при 85 °С в течение 30 мин и добавляли 2-(триметилсилил)этанол (4,83 мл, 33,7 ммоль). После перемешивания при 85 °С в течение 66 ч реакционную смесь охлаждали до 23° С и очистили с помощью хроматографии на силикагеле с получением рацемического **II-4** (3,71 г, 10,5 ммоль, выход 78,0%). LC-MS RT = 1,25 мин; (M+H) = 354,1. Способ А. Рацемический **II-4** разделяли на индивидуальные энантиомеры с помощью хиральной SFC. Условия препаративной хроматографии: Прибор: Thar 350 SFC; колонка: Whelko-RR, 5 x 50 см, 10 микрон; Мобильная фаза: 13% IPA/87% CO₂; Условия потока: 300 мл/мин,
25 100 бар, 35° С; Длина волны детектора: 220 нм; Подробности инъекций: 4 инъекции по 3,5 мл 59 г / 490 мл MeOH:DCM (4:1) 120 мг/мл в IPA. Условия аналитической хроматографии: Прибор: Thar analytical SFC; Колонка: Whelko-RR (0,46 x 25 см, 5
30

мкм; Мобильная фаза: 5% IPA/95% CO₂; Условия потока: 3 мл/мин, 140 бар, 40° С; Длина волны детектора: 200-400 нм УФ. Пик 1, RT = 3,496 мин, >99% ee; Пик 2, RT = 4,417 мин, >99% ee. Промежуточное соединение **II-4** Пик №1 был собран и перенесен для получения хирального продукта **5-5**.

5

Промежуточное соединение **5-5**: В реакционный сосуд добавляли хиральный **II-4** (3,71 г, 10,5 ммоль), THF (80 мл) и TBAF (31,5 мл, 31,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23° С в течение 12 ч, разбавили EtOAc (15 мл), и органическую часть промывали насыщ. NaHCO₃ (15 мл). Органическую фазу собрали, высушили над Na₂SO₄, сконцентрировали под пониженным давлением и растворяли в DCM (50 мл). После охлаждения до 0 °С добавляли DIEA (5,50 мл, 31,5 ммоль) и 4,5-дифтор-2-метоксибензоилхлорид (2,4 г, 12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, затем нагревали до 23° С, сконцентрировали при пониженном давлении и остаток очистили хроматографией на силикагеле с получением **5-5** (2,9 г, 7,7 ммоль, выход 74%). LC-MS RT = 1,13 мин; (M+H) = 380,1. Способ А.

Пример 56: В реакционный сосуд добавляли 4-фтор-3-(трифторметил)анилин (4,87 г, 27,2 ммоль), толуол (40 мл) и триметилалюминий (13,59 мл, 27,20 ммоль). После перемешивания при 23° С в течение 30 минут, добавляли **5-6** (2,95 г, 7,76 ммоль) в толуоле (80 мл). Реакционную смесь перемешивали при 65 °С в течение 30 мин. После охлаждения до 23° С реакционную смесь разбавили EtOAc (50 мл) и промывали водным раствором, насыщенным солью Рошеля. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле до примера **56** (3,23 г, 6,14 ммоль, выход 79,0%). LCMS RT = 1,23 мин; (M+H) = 527,1; Способ А.

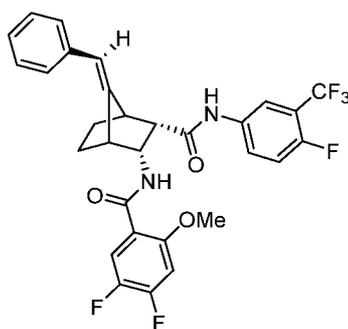
Промежуточное соединение **5-6**: В реакционный сосуд добавляли **Пример 56** (110 мг, 0,210 ммоль) и EtOAc (5 мл). Реакционную смесь охлаждали до -78 °С и продували O₃ через раствор в течение 10 мин (до появления синей окраски). После продувки N₂ для удаления избытка O₃ добавляли диметилдисульфид (0,370 мл, 4,18 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 23° С и перемешивали в течение 12 ч.

Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением остатка **5-6** (100 мг, 0,20 ммоль, выход 96%), который использовали без дополнительной очистки. LC-MS RT = 1,08 мин; (M+H) = 501,1; Способ А.

- 5 Процедура для **примера 5**: В реакционный сосуд добавляли диэтилбензилфосфонат (0,290 мл, 1,40 ммоль), THF (10 мл). Смесь охлаждали до -78 °С и добавляли KHMDS (1,4 мл, 1,4 ммоль). Смесь перемешивали при -78 °С в течение 15 мин и добавляли **5-6** при -78 °С. После перемешивания при -78 °С в течение 10 мин, смесь нагревали до 23° С, перемешивали при 23° С в течение 1 ч, гасили насыщ. NaHCO₃
- 10 и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу собирали, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле с получением E-изомера **примера 5** (59 мг, 0,10 ммоль, выход 51%) и Z-изомера **примера 6** (34 мг, 0,060 ммоль, выход 29%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,53 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,03 (dd, J=11,2, 9,5 Гц, 1H), 7,93 (dd, J=6,1, 2,5 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 1H), 7,37 - 7,21 (m, 5H), 7,10 (t, J=9,4 Гц, 1H), 6,78 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,83 - 4,72 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,46 - 3,39 (m, 1H), 3,12 (dd, J=10,7, 4,1 Гц, 1H), 2,89 (t, J=4,0 Гц, 1H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 1,94 - 1,84 (m, 1H), 1,79 - 1,65 (m, 2H). LC-MS RT: 1,25 мин; MS (ESI) m/z = 575,2 (M+H)⁺; Способ А.

20

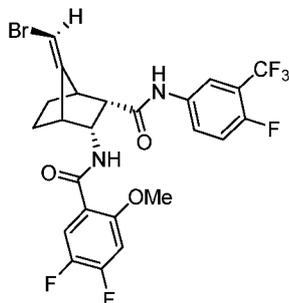
Пример 6



- Процедура для **примера 6**: **Пример 6** был получен в качестве побочного продукта **примера 5**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,51 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,03 (dd, J=11,4, 9,5 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=6,2, 2,6 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53 (dt, J=8,5, 3,7 Гц, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 4H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,12 (t, J=9,4 Гц, 1H), 6,78 (dd, J=11,7, 6,2 Гц, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,83 (ddd, J=10,9, 7,6, 3,9 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,49 (br. s., 1H), 3,16 (dd,
- 25

$J=10,8, 3,7$ Гц, 1H), 2,87 (br. s., 1H), 2,22 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 1,91 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 1,69 (d, $J=6,4$ Гц, 2H). LC-MS RT: 1,25 мин; MS (ESI) $m/z = 575,2$ (M+H)⁺; Способ А.

Пример 11

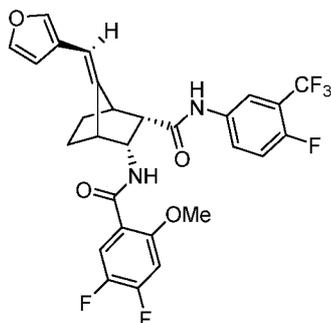


5

Процедура получения **примера 11**: **Пример 11** получали из **5-6**, используя бромобромметил)трифенилфосфоран, в соответствии с методикой, описанной для **примера 5**. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,31 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,01 (dd, $J=11,3, 9,4$ Гц, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 2H), 7,51 (dt, $J=8,7, 3,6$ Гц, 1H), 7,10 (t, $J=9,4$ Гц, 1H), 6,78 (dd, $J=11,6, 6,1$ Гц, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,87 - 4,76 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,28 (t, $J=3,7$ Гц, 1H), 3,16 - 3,09 (m, 1H), 2,93 (t, $J=3,7$ Гц, 1H), 2,35 - 2,25 (m, 1H), 1,91 - 1,82 (m, 1H), 1,75 - 1,63 (m, 2H). LC-MS RT: 1,22 мин; MS (ESI) $m/z = 578,9$ (M+H)⁺; Способ А.

10

Пример 12



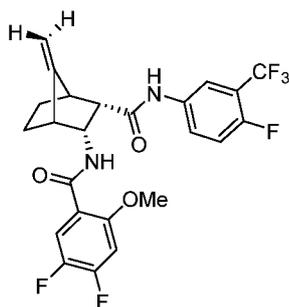
15

Процедура для **примера 12**: В реакционный сосуд **примера 11** (10 мг, 0,020 ммоль) добавляли фуран-3-илбороновую кислоту (9,7 мг, 0,090 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4,2 мг, 5,2 мкмоль), (THF 2 мл) и Na₂CO₃ (0,5 мл, 1,00 ммоль). Реакционную смесь дегазировали продувкой N₂ в течение 10 мин, герметизировали и перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. После охлаждения до 23° С реакционную смесь концентрировали и остаток очищали препаративной RP-HPLC с получением **примера 12** (7,7 мг, 0,010 ммоль, 77% выход). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,54 (d,

20

J=7,4 Гц, 1H), 8,03 (dd, J=11,3, 9,4 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=6,3, 2,8 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,53 (dt, J=8,9, 3,4 Гц, 1H), 7,44 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,39 (t, J=1,7 Гц, 1H), 7,12 (t, J=9,4 Гц, 1H), 6,79 (dd, J=11,6, 6,3 Гц, 1H), 6,54 (d, J=1,1 Гц, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,82 - 4,73 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,37 (t, J=3,6 Гц, 1H), 3,12 (dd, J=10,7, 3,9 Гц, 1H), 2,84 (t, J=3,3 Гц, 1H), 2,20 - 2,14 (m, 1H), 1,90 (t, J=8,5 Гц, 1H), 1,69-1,65 (m, 2H). LC-MS RT: 1,22 мин; MS (ESI) m/z = 565,0 (M+H)⁺; Способ С.

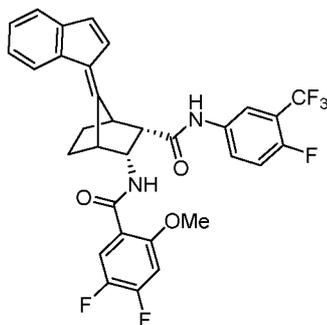
Пример 13



10 Процедура получения **примера 13**: **Пример 13** был получен из **5-6** (5,0 мг, 8,7 мкмоль), используя [1,1'-бифенил]-4-илбороновую кислоту, в соответствии с методикой, описанной для **примера 12**. В случае образования **примера 13** продукт кросс-сочетания не был получен, но наблюдался и был выделен дегалогенированный побочный продукт (2,3 мг, 4,6 мкмоль, 53%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,44 (d, J=6,6 Гц, 1H), 8,05 (dd, J=11,3, 9,5 Гц, 1H), 7,99 - 7,93 (m, 1H), 7,76 (bs, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 1H), 7,13 (t, J=9,3 Гц, 1H), 6,80 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,79 - 4,73 (m, 1H), 3,11 (dd, J=10,8, 4,0 Гц, 1H), 2,83 (br. s., 1H), 2,79 (br. s., 1H), 2,24 - 2,15 (m, 1H), 1,88 - 1,80 (m, 1H), 1,69 - 1,63 (m, 2H). LC-MS RT: 1,17 мин; MS (ESI) m/z = 499,1 (M+H)⁺; Способ С.

20

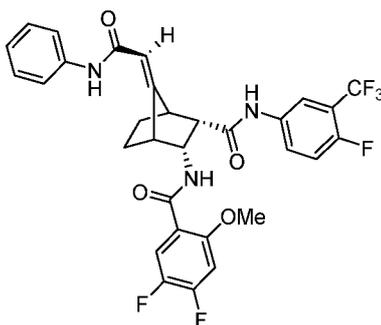
Пример 33

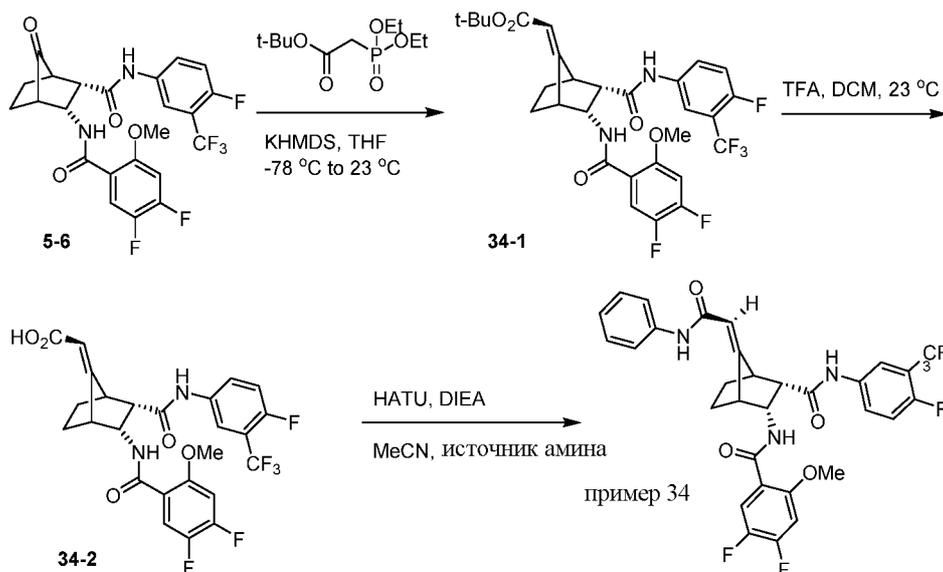


Процедура для **примера 33**: В реакционный сосуд добавляли 1H-инден (34,8 мг, 0,300 ммоль) и THF (2 мл). Реакционную смесь охлаждали до -78 °С и добавляли nBuLi (0,19 мл, 0,30 ммоль). После перемешивания при -78 °С в течение 10 мин и при 23° С в течение 10 мин, реакционную смесь снова охлаждали до -78 °С и добавляли **5-6** (15 мг, 0,030 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 23° С, перемешивали в течение 15 мин, затем гасили добавлением насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и растворяли в Et₂O (2 мл). После добавления реагента Берджесса (14,3 мг, 0,0600 ммоль) (добавляли 1 эквив. и затем добавляли еще 1 эквив. через 3 ч) реакционную смесь перемешивали при 45 °С в течение 12 ч. Полученный раствор концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле с получением E-изомерного продукта (3,4 мг, 5,6 мкмоль, выход 19%) и Z-изомера **примера 33** (4,6 мг, 7,5 мкмоль, выход 25%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,63 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,07 (dd, J=11,3, 9,4 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=6,2, 2,6 Гц, 1H), 7,87 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,57 (dt, J=8,7, 3,5 Гц, 1H), 7,37 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 7,17 (t, J=9,4 Гц, 1H), 6,90 (d, J=5,5 Гц, 1H), 6,83 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,67 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,94 - 4,86 (m, 1H), 4,0-4 (s, 3H), 3,98 (t, J=4,0 Гц, 1H), 3,43 (t, J=3,9 Гц, 1H), 3,19 (dd, J=10,9, 4,0 Гц, 1H), 2,40 - 2,33 (m, 1H), 2,14 - 2,07 (m, 1H), 1,84 - 1,70 (m, 2H). LC-MS RT: 1,27 мин; MS (ESI) m/z = 599,1 (M+H)⁺; Способ

20 А.

Пример 34





Промежуточное соединение **34-1**: Промежуточное соединение **34-1** было получено из **5-6** и трет-бутил 2-(диэтоксифосфорил)ацетата аналогично общей реакции Виттига в примере 5. LC-MS RT = 1,25 мин; (M+H) = 599,1; Способ А.

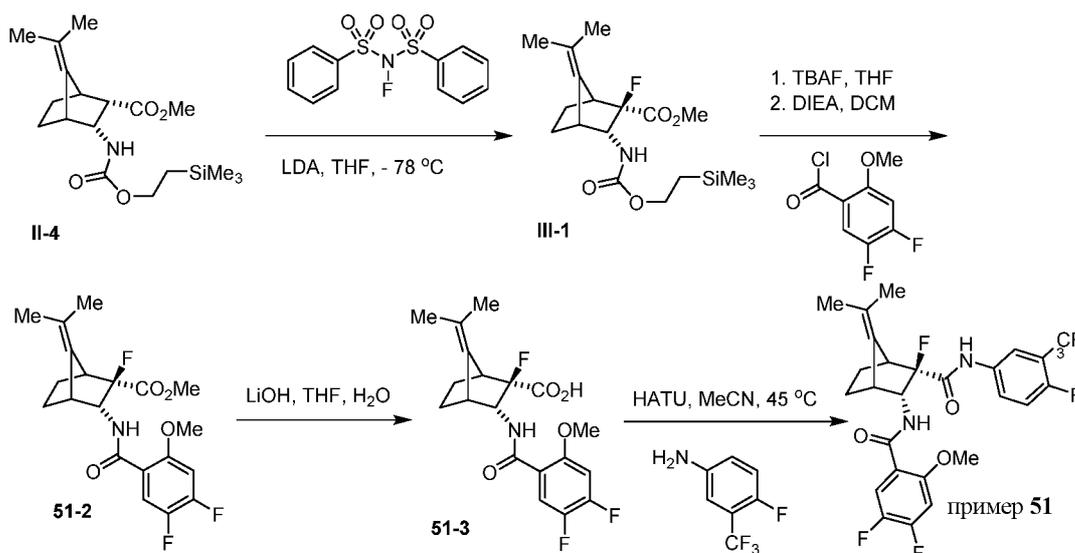
- 5 Промежуточное соединение **34-2**: В реакционный сосуд добавляли **34-1** (50 мг, 0,080 ммоль), DCM (2 мл) и TFA (0,200 мл, 2,59 ммоль). После перемешивания при 23° С в течение 12 ч, концентрирование содержимого реакции под пониженным давлением дало **34-2** (46 мг, 0,080 ммоль, выход 98%), который был использован без дополнительной очистки. LC-MS RT = 1,08 мин, (M+H) = 543,1; Способ А.

10

Процедура для **примера 34**: В реакционный сосуд добавляли **34-2** (5 мг, 9 мкмоль), MeCN (1 мл), DIEA (5 мкл, 0,03 ммоль) и HATU (7 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23° С в течение 3 ч, раствор концентрировали под пониженным давлением, остаток очищали препаративной HPLC с получением

- 15 **примера 34** (3,8 мг, 6,8 мкмоль, выход 74%). LC-MS RT: 1,18 мин; MS (ESI) m/z = 618,1 (M+H)⁺; Способ В.

Пример 51



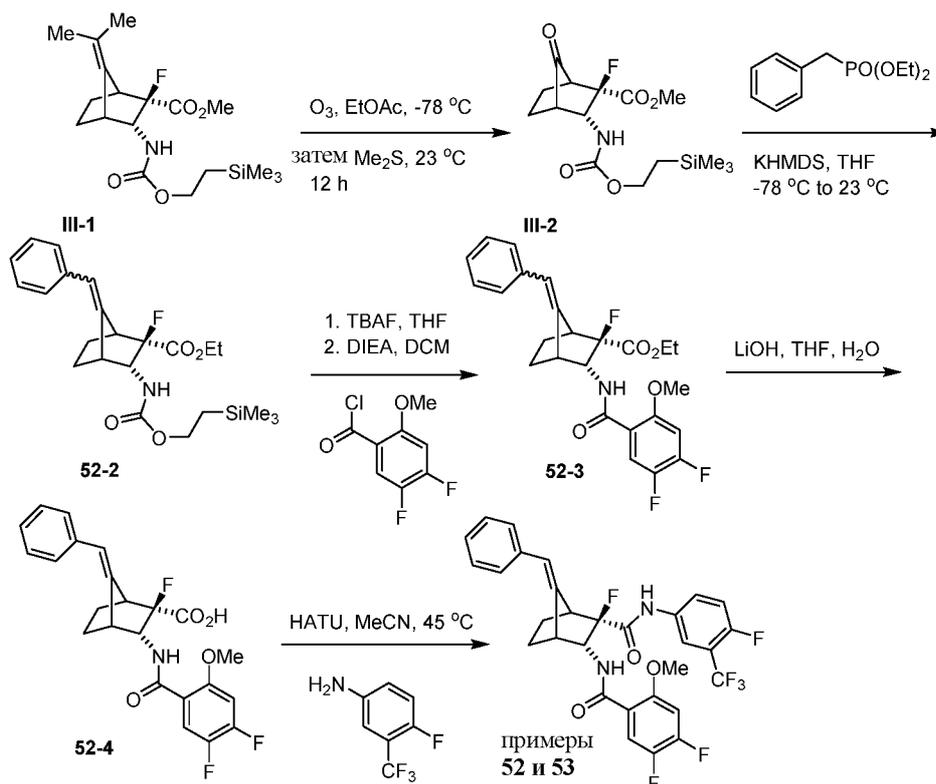
- Промежуточное соединение **III-1**: В реакционный сосуд добавляли **II-4** (100 мг, 0,28 ммоль) и THF (5 мл). После охлаждения до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ добавляли LDA (приготовленный из BuLi (0,53 мл, 0,85 ммоль) и диизопропиламин (0,12 мл, 0,85 ммоль) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$) и реакционную смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 15 мин. Затем добавляли N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензенсульфонамид (223 мг, 0,710 ммоль) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. После перемешивания при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч, реакционную смесь гасили добавлением насыщ. NaHCO_3 и водная часть экстрагировалась EtOAc.
- Объединенную органическую часть сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле с получением **III-1** (59,5 мг, 0,160 ммоль, выход 57,0%) (1-й пик) и *транс*-изомера (17,5 мг, 0,0500 ммоль, выход 17,0%) (2-й пик). LC-MS RT = 1,21 мин, (M+H) = 372,1; Способ А.
- Промежуточное соединение **51-2**: В реакционный сосуд добавляли **III-1** (20 мг, 0,050 ммоль), THF (1 мл) и TBAF (0,270 мл, 0,270 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 3 ч, разбавили EtOAc и органическую часть промывали насыщ. NaHCO_3 . Органическую фазу собирали, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали под пониженным давлением и повторно растворяли в DCM (1 мл). Затем добавляли DIEA (0,02 мл, 0,11 ммоль) и 4,5-дифтор-2-метоксибензоилхлорид (16,7 мг, 0,0800 ммоль). После перемешивания при $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением **51-2** (7,2 мг, 0,020 ммоль, выход 34%). LC-MS RT = 1,11 мин, (M+H) = 398,1; Способ А.

Промежуточное соединение **51-3**: В реакционный сосуд добавляли **51-2** (7,5 мг, 0,020 ммоль), THF (1 мл), воду (0,5 мл) и моногидрат гидроксида лития (4,0 мг, 0,090 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23° С в течение 1 ч, разбавили
5 EtOAc (10 мл) и органическую часть промывали 10 мл насыщ. NH₄Cl, содержащим 0,1 ммоль HCl. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **51-3** (7,5 мг, 0,020 ммоль, 100% выход), который использовали без дополнительной очистки. LC-MS RT = 0,98 мин, (M+H) = 384,1; Способ А.

10

Процедура для **примера 51**: В реакционный сосуд добавляли **51-3** (7,0 мг, 0,020 ммоль), 4-фтор-3-(трифторметил)анилин (6,5 мг, 0,040 ммоль), MeCN (1 мл), DIEA (6 мкл, 0,04 ммоль) и NATU (14 мг, 0,040 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 1 ч, охлаждали до 23° С, сконцентрировали при
15 пониженном давлении и очистили с помощью хроматографии на силикагеле с получением **примера 51** (4,7 мг, 8,3 мкмоль, выход 45%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,21 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,33 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,09 (dd, J=6,2, 2,6 Гц, 1H), 8,02 (dd, J=11,3, 9,4 Гц, 1H), 7,54 (dt, J=8,8, 3,4 Гц, 1H), 7,18 (t, J=9.2 Гц, 1H), 6,78 (dd, J=11,7, 6,2 Гц, 1H), 4,70 - 4,54 (m, 1H), 3,13 (t, J=3,9 Гц, 1H), 2,98 (dd, J=9,4, 3,9
20 Гц, 1H), 2,07 - 2,00 (m, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,57 - 1,43 (m, 3H). LC-MS RT: 1,23 мин; MS (ESI) m/z = 545,1 (M+H)⁺; Способ А.

Пример 52



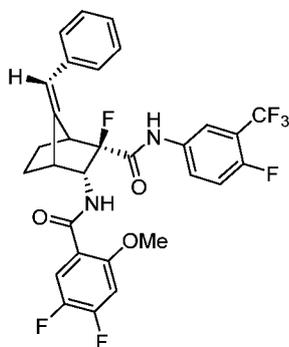
Промежуточное соединение **III-2**: В реакционный сосуд добавляли **III-1** (50 мг, 0,14 ммоль) и EtOAc (3 мл). Реакционную смесь охлаждали до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и продували раствор с помощью O_3 в течение 10 минут. Затем добавляли диметилдисульфид (0,24 мл, 2,7 ммоль), реакционную смесь нагревали до $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перемешивали в течение 12 ч. После концентрирования под пониженным давлением остаток растворяли в EtOAc и отфильтровали через силикагель. Концентрация фильтрата под пониженным давлением дала **III-2** (50,5 мг, 0,15 ммоль, 100% выход), который был использован без дополнительной очистки. LCMS RT = 1,24 мин, (M+H) = 346,0; Способ А.

Промежуточное соединение **52-2**: В реакционный сосуд добавляли диэтилбензилфосфонат (0,14 мл, 0,65 ммоль), THF (5 мл). Реакционную смесь охлаждали до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и добавляли KHMDS (0,65 мл, 0,65 ммоль). Смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 20 мин и добавляли **III-2** (45 мг, 0,13 ммоль) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. После перемешивания при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 5 мин и при $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч, реакционную смесь гасили добавлением насыщ. NaHCO_3 и водную часть экстрагировали EtOAc. Органические порции объединяли, сушили над Na_2SO_4 ,

концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле с получением **52-2** (17,4 мг, 0,0-400 ммоль, выход 31,0%, смесь олефиновых изомеров 1,45:1). LC-MS RT = 1,27 мин, (M+H-Et) = 406,0; Способ А.

- 5 Промежуточное соединение **52-3**: Промежуточное соединение **52-3** было получено с использованием процедуры, описанной для синтеза промежуточного соединения **51-2**.

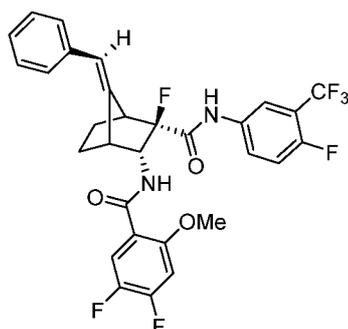
- 10 Промежуточное соединение **52-4**: Промежуточное соединение **52-4** было получено с использованием процедуры, описанной для синтеза промежуточного соединения **51-3**.



- Процедура получения **примера 52**: **Пример 52** был получен из **52-4** в соответствии с методикой, описанной для **примера 51**. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,25 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,33 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,10 (dd, J=6,2, 2,6 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=11,1, 9,5 Гц, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 4H), 7,18 (t, J=9,4 Гц, 1H), 6,79 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,92 - 4,73 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,41 (dd, J=8,7, 3,4 Гц, 1H), 3,06 (t, J=3,9 Гц, 1H), 2,24 - 2,13 (m, 1H), 1,79 - 1,72 (m, 1H), 1,71 - 1,57 (m, 3H). LC-MS RT: 1,27 мин; MS (ESI) m/z = 593,0 (M+H)⁺; Способ А.

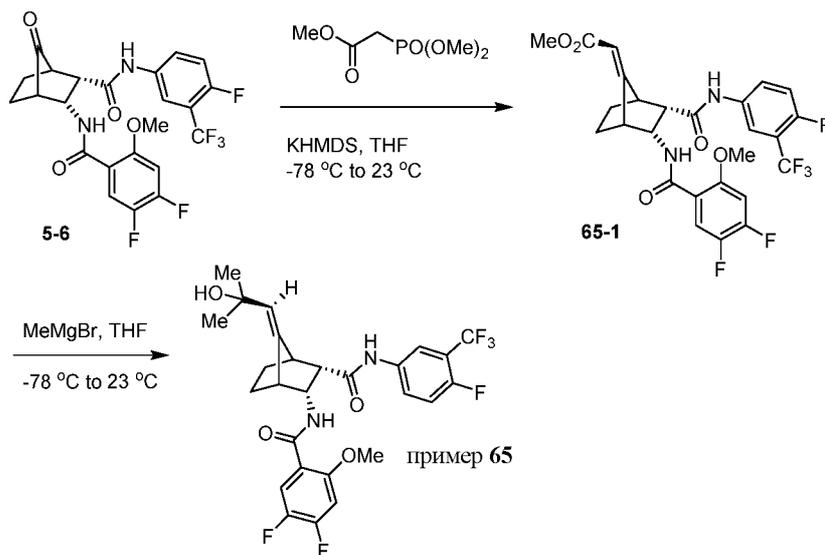
20

Пример 53



Процедура получения **примера 53**: **Пример 53** был получен из **52-4** в соответствии с методикой, описанной для **примера 51**. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,28 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 8,33 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J=4,1$ Гц, 1H), 8,02 (t, $J=10,3$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 4H), 7,19 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,79 (dd, $J=11,6$, 6,1 Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,89 - 4,72 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,61 (br. s., 1H), 2,85 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 2,25 - 2,13 (m, 1H), 1,85 - 1,76 (m, 1H), 1,75 - 1,58 (m, 3H). LC-MS RT: 1,27 мин; MS (ESI) $m/z = 593,0$ (M+H) $^+$; Способ А.

10

Пример 65

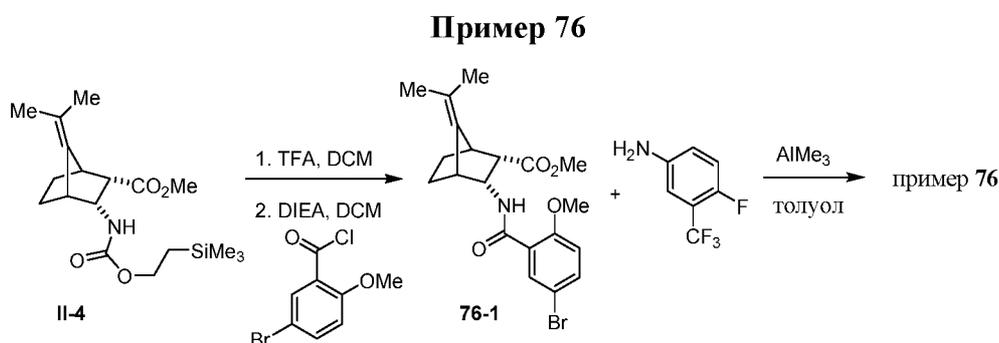
Промежуточное соединение **65-1**: Промежуточное соединение **65-1** было получено из **5-6** и метил-2-(диметоксифосфорил)ацетата аналогично реакции Виттига, описанной в примере 5.

15

Процедура для **примера 65**: В реакционный сосуд добавляли **65-1** (5,0 мг, 9,0 мкмоль) и THF (1 мл). После охлаждения реакционной смеси до -78 °C добавляли хлорид метилмагния (0,06 мл, 0,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 23 °C,

перемешивали при 23° С в течение 2 ч. Реакцию гасили добавлением насыщ. NaHCO₃ и раствор экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной RP-HPLC с получением **примера 65** (3,2 мг, 5,3 мкмоль, выход 59%).
 5 ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,46 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,03 - 7,91 (m, 3H), 7,53 (dt, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 7,10 (t, J=9,4 Гц, 1H), 6,78 (dd, J=11,6, 6,3 Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,77 - 4,67 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,49 (t, J=4,0 Гц, 1H), 3,07 (dd, J=11,0, 4,1 Гц, 1H), 2,69 (t, J=3,9 Гц, 1H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 1,89 - 1,81 (m, 1H), 1,68 - 1,55 (m, 2H), 1,42 (s, 6H). LC-MS RT: 1,14 мин; MS (ESI) m/z = 557,0 (M+H)⁺; Способ С.

10



Промежуточное соединение **76-1**: В сосуд объемом 20 мл, содержащий **II-4** (1,77 г, 5,00 ммоль), добавляли DCM (20 мл). Затем добавляли TFA (2,02 мл, 26,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 23° С в течение 48 ч. Полученный раствор концентрировали под пониженным давлением и сушили в высоком вакууме в течение 5 часов. Остаток был перенесен на стадию ацилирования без дополнительной очистки. 5-Бром-2-метоксибензоилхлорид был приготовлен следующим образом: В колбу объемом 100 мл, заполненную 5-бром-2-метоксибензойной кислотой (1,39 г, 6,00 ммоль), добавляли DCM (30 мл), затем оксалилхлорид (0,6 мл, 7 ммоль) и DMF (0,05, мл 0,6 ммоль). Раствор перемешивали в течение 18 ч при 23° С и превратили в амид таким же образом, как описано для промежуточного соединения **5-5**, с получением **76-1** (878 мг, 2,10 ммоль, выход 56,0%).
 20 ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,49 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,04 - 7,87 (m, 1H), 7,74 - 7,59 (m, 1H), 7,17 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,26 (br. s., 1H), 3,98 (s, 3H), 3,63 (s, 1H), 3,51 (br. s., 1H), 3,42 (d, J=18,1 Гц, 3H), 3,13 - 3,01 (m, 1H), 2,92 (d, J=13,5 Гц, 2H), 1,67 (s, 5H), 1,64 - 1,47 (m, 3H), 1,36 (br. s., 2H).

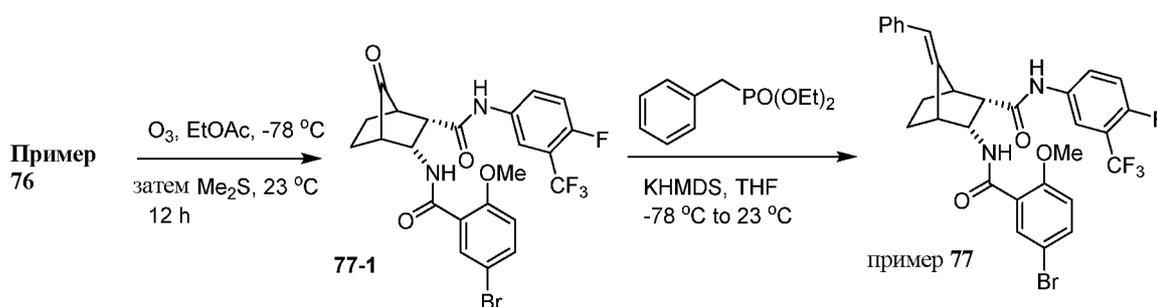
25

Процедура получения **примера 76**: **Пример 76** получали из **76-1**, используя 4-фтор-3-(трифторметил)анилин, в соответствии с методикой, описанной для **примера 56**.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,88 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,19 (d, J=4,3 Гц, 1H), 7,97 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,47 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,16 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,31 (br. s., 1H), 3,98 (s, 3H), 3,55 - 3,40 (m, 3H), 3,09 (dd, J=10,7, 4,0 Гц, 1H), 3,02 (br. s., 1H), 2,91 (br. s., 1H), 1,80 (t, J=8,9 Гц, 1H), 1,75 - 1,62 (m, 7H), 1,33 (d, J=6,1 Гц, 2H).

LC-MS RT: 2,69 мин; MS (ESI) m/z = 569,1 (M-H)⁺; Способ В.

10

Пример 77

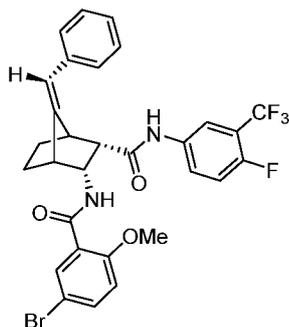
Промежуточное соединение **77-1**: Промежуточное соединение **77-1** получали из **примера 76** таким же общим способом, как описано для промежуточного соединения **5-6**. LC-MS RT = 1,0 мин; (M+H) = 544,0; Способ А.

15

Процедура получения **примера 77**: **Пример 77** получали из **77-1**, используя диэтилбензилфосфонат, в соответствии с общим способом, описанным для **примера 5**. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,66 - 10,50 (m, 1H), 10,06 - 9,88 (m, 1H), 8,27 - 8,13 (m, 1H), 8,06 - 7,94 (m, 1H), 7,86 - 7,73 (m, 1H), 7,71 - 7,59 (m, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 4H), 7,31 - 7,21 (m, 1H), 7,21 - 7,09 (m, 1H), 6,47 - 6,22 (m, 1H), 4,55 - 4,37 (m, 1H), 4,09 - 3,95 (m, 3H), 3,33 - 3,19 (m, 1H), 2,90 - 2,76 (m, 1H), 2,02 - 1,88 (m, 1H), 1,87 - 1,71 (m, 1H), 1,64 - 1,42 (m, 2H), 1,06 - 0,91 (m, 1H). LC-MS RT: 2,83 мин; MS (ESI) m/z = 617,20 (M-H)⁺; Способ В.

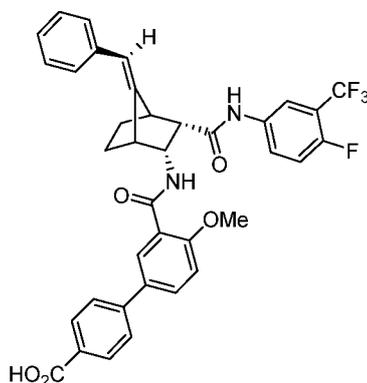
25

Пример 78



Процедура получения **примера 78**: **Пример 78** был получен в качестве побочного продукта при получении примера 77. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,66 - 10,50 (m, 1H), 10,06 - 9,88 (m, 1H), 8,27 - 8,13 (m, 1H), 8,06 - 7,94 (m, 1H), 7,86 - 7,73 (m, 1H), 7,71 - 7,59 (m, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 4H), 7,31 - 7,21 (m, 1H), 7,21 - 7,09 (m, 1H), 6,47 - 6,22 (m, 1H), 4,55 - 4,37 (m, 1H), 4,09 - 3,95 (m, 3H), 3,33 - 3,19 (m, 1H), 2,90 - 2,76 (m, 1H), 2,02 - 1,88 (m, 1H), 1,87 - 1,71 (m, 1H), 1,64 - 1,42 (m, 2H), 1,06 - 0,91 (m, 1H). LC-MS RT: 2,82 мин; MS (ESI) m/z = 617,35 (M-H) $^+$; Способ В.

10

Пример 79

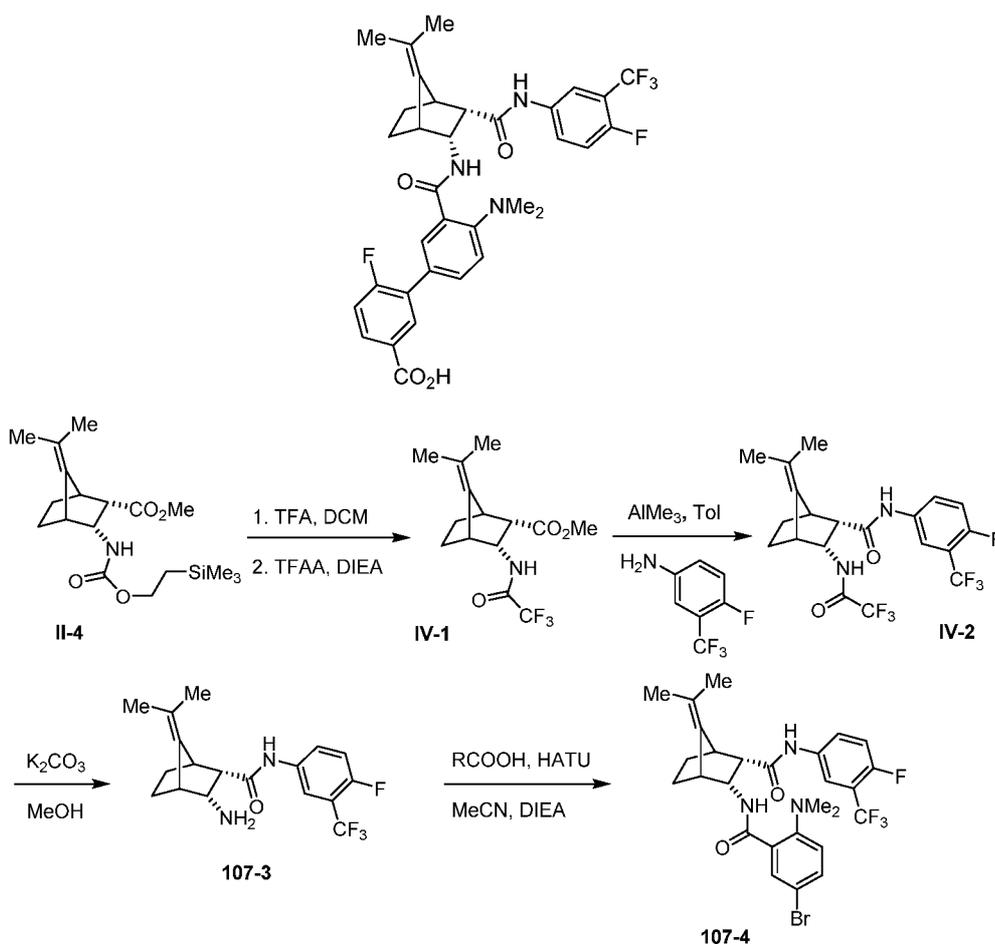
Процедура для **примера 79**: В микроволновую реакционную пробирку объемом 0,5-2,0 мл, заполненную **примером 77** (15 мг, 0,024 ммоль), добавляли 4-борнобензойную кислоту (6 мг, 0,04 ммоль), затем THF (490 мкл) и раствор K_3PO_4 (97 мкл, 0,049 ммоль) в воде. Наконец, добавляли XPhos-Pd-G2 (CAS 1310584-14-5) (2 мг, 0,002 ммоль, немного на кончике шпателя). Пробирку закупоривали и нагревали в микроволновой печи до 100 °C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли DMF до общего объема 2 мл, отфильтровали и очистили способом препаративной RP-HPLC с получением **примера 79** (5,2 мг, 0,01 ммоль, выход 33%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,95 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,26 (d, $J=4,3$ Гц, 1H),

20

7,94 (d, J=6,7 Гц, 1H), 7,81 (br. s., 1H), 7,50 (t, J=8,2 Гц, 3H), 7,44 - 7,32 (m, 6H), 7,25 (br. s., 2H), 7,18 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,0-4 (t, J=7,5 Гц, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,52 (br. s., 1H), 3,28 (br. s., 1H), 2,93 (br. s., 1H), 2,02 - 1,79 (m, 3H), 1,53 (br. s., 3H). LC-MS RT: 2,2 мин; MS (ESI) m/z = 659,4 (M-H)⁺; Способ В.

5

Пример 107



- Промежуточное соединение **IV-1**: Для депротектирования **II-4** до промежуточного соединения **IV-1** использовали те же условия, что и для **76-1**. Установка трифторацетильной защитной группы проводилась следующим образом: **II-4** депротектировали до соответствующего промежуточного амина, добавляли амин (1,7 г, 8,1 ммоль), DCM (41 мл) и охлаждали колбу до 0 °С с помощью ледяной бани. Добавляли TFAA (1,26 мл, 8,90 ммоль) и DIEA (5,7 мл, 33 ммоль).
- 15 Реакционную колбу удалили из ледяной бани через 5 минут и перемешивали при 23° С в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические порции сушили над

Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении для получения **IV-1** (2,48 г, 8,12 ммоль, 100% выход), который использовали без дополнительной очистки. LC-MS RT = 1,11 мин; MS (ESI) m/z = 306,1 (M+H)⁺; Способ А.

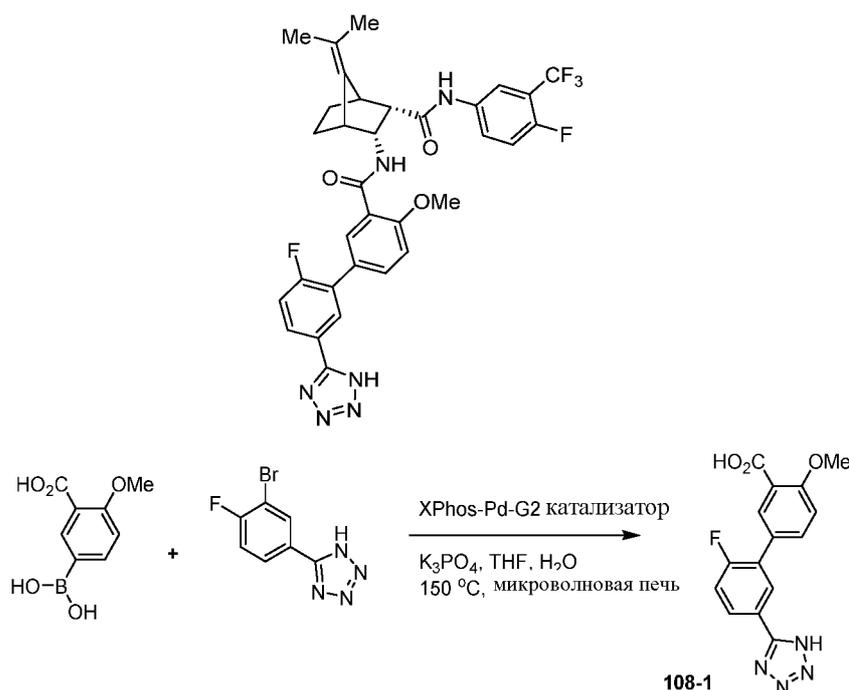
- 5 Промежуточное соединение **IV-2**: Промежуточное соединение **IV-2** было получено из **IV-1** таким же образом, как описано для **5-6**. (2,5 г, 5,5 ммоль, выход 63%>; LC-MS RT = 1,20 мин; MS (ESI) m/z = 453,0 (M+H)⁺; Способ А.

- 10 Промежуточное соединение **107-3**: Промежуточное соединение **IV-2** (133 мг, 0,290 ммоль) растворяли в воде (2,9 мл) и MeOH (2,9 мл). Добавляли K₂CO₃ (2,03 г, 1,47 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 4 ч. Реакционной смеси дали остыть до комнатной температуры, затем добавляли воду (5 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при
15 пониженном давлении с получением **107-3** (105 мг, 0,290 ммоль, 100%-ный выход), который использовали без дополнительной очистки. LC-MS RT = 0,82 мин; MS (ESI) m/z = 357,1 (M+H)⁺; Способ А.

- 20 Промежуточное соединение **107-4** было получено из **107-3** по методике, использованной для получения **76-1**.

- Процедура получения **примера 107**: **Пример 107** был получен из **107-4**, используя 3-бороно-4-фторбензойную кислоту, в соответствии со способом, описанным для **примера 79**. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,64 (s, 1H), 10,34 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=6,1, 1,8 Гц, 1H), 7,99 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,91 - 7,86 (m, 1H), 7,80 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,61 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,44 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,24 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 4,46 - 4,38 (m, 1H), 3,13 (br dd, J=10,4, 4,0 Гц, 1H), 3,03 (br s, 1H), 2,93 (br s, 1H), 2,71 (s, 6H), 1,94 - 1,87 (m, 2H), 1,84 - 1,75 (m, 1H), 1,71 (s, 6H), 1,45 - 1,30 (m, 2H). LC-MS RT: 2,2 мин; MS (ESI) m/z = 642,2
30 (M+H)⁺; Способ В.

Пример 108



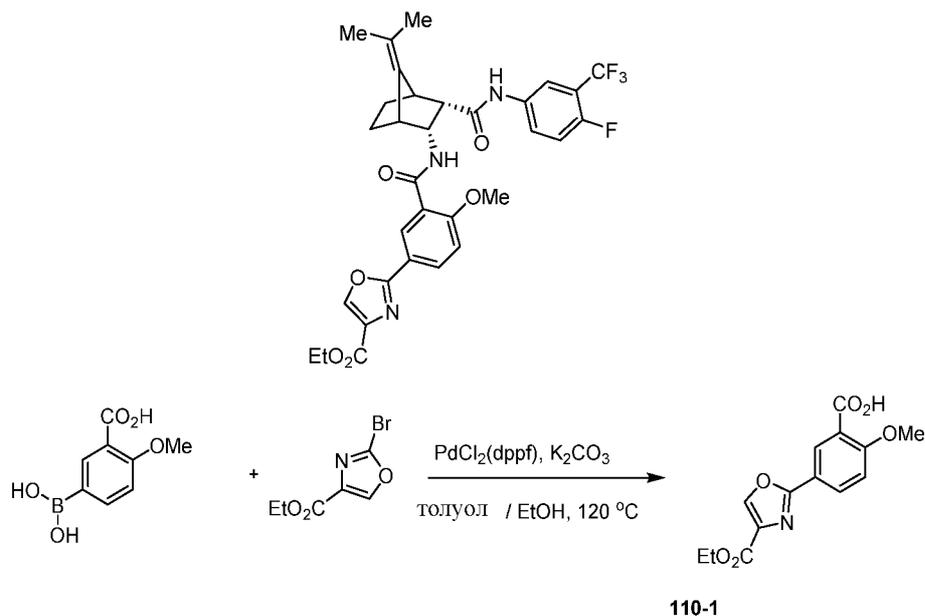
Промежуточное соединение **108-1**: В пробирку добавляли 5-(3-бром-4-фторфенил)-
 5 1H-тетразол (50 мг, 0,21 ммоль), 5-бороно-2-метоксибензойную кислоту (60,5 мг,
 0,309 ммоль), катализатор XPhos-Pd-G2 (32 мг, 0,042 ммоль) и K_3PO_4 (131 мг, 0,617
 ммоль), затем THF (1,8 мл) и воду (257 мкл). Реакционную смесь дегазировали
 азотом в течение 2 мин, затем герметично закрывали и нагревали при 150 °C в
 течение 2,5 ч с микроволновым облучением. Реакционную смесь разделили между
 10 1 N HCl (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические
 порции сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном
 давлении. Полученный остаток очищали препаративной RP-HPLC с получением
108-1 (13 мг, 0,041 ммоль, выход 20%). LC-MS RT = 0,77 мин; MS (ESI) m/z = 315,1
 (M+H)⁺; Способ А.

15

Процедура для **примера 108**: В реакционный сосуд добавляли **107-3** (10 мг, 0,03
 ммоль), **108-1** (13,2 мг, 0,0-400 ммоль), MeCN (1 мл), DIEA (0,02 мл, 0,1 ммоль) и
 NATU (16 мг, 0,0-40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23° C в
 течение 3 ч, концентрировали под пониженным давлением и подвергали
 20 препаративной RP-HPLC очистке для получения **примера 108** (12,3 мг, 0,0200
 ммоль, выход 65,0%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,93 (d, J=7,0

Гц, 1H), 8,26 - 8,19 (m, 2H), 8,17 (br d, J=6,4 Гц, 1H), 8,09 - 8,02 (m, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 2H), 7,54 (dd, J=10,2, 9,0 Гц, 1H), 7,47 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,41 - 4,34 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,11 (dd, J=10,8, 4,1 Гц, 1H), 3,05 - 3,02 (m, 1H), 2,99 - 2,92 (m, 1H), 1,86 - 1,80 (m, 1H), 1,77 - 1,69 (m, 7H), 1,41 - 1,31 (m, 2H). LC-MS RT: 5 2,17 мин; MS (ESI) m/z = 653,6 (M+H)⁺; Способ В.

Пример 110



10

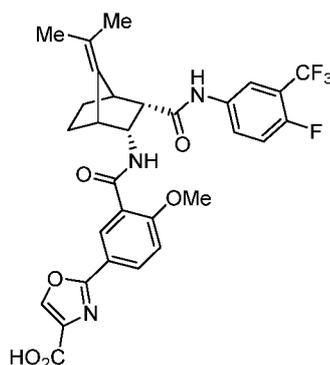
Промежуточное соединение **110-1**: В пробирку добавляли 5-бороно-2-метоксибензойную кислоту (100 мг, 0,51 ммоль), этил-2-бромоексазол-4-карбоксилат (75 мг, 0,34 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (28 мг, 0,030 ммоль), K₂CO₃ (470 мг, 3,40 ммоль), толуол (1,7 мл) и этанол (1,7 мл). Реакционную смесь нагревали при 120 °C в течение 3 ч, после чего она превратилась в гель. Реакционную смесь разбавляли DMF, отфильтровали и очистили способом препаративной RP-HPLC, получив **110-1** (24 мг, 0,080 ммоль, выход 24%). RT = 0,73 мин; MS (ESI) m/z = 292,1 (M+H)⁺; Способ А.

20 Процедура получения **примера 110**: **Пример 110** получали из **107-3**, используя **110-1**, в соответствии с методикой, описанной для **примера 108**. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,93 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,58 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (dd, J=6,4, 2,1 Гц, 1H), 8,12 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,81 (br dd, J=8,4, 4,1 Гц, 1H),

7,48 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,41 - 4,35 (m, 1H), 4,31 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,12 (br dd, J=10, 7, 4,0 Гц, 1H), 3,07 - 3,02 (m, 1H), 2,98 - 2,93 (m, 1H), 1,86 - 1,79 (m, 1H), 1,78 - 1,69 (m, 7H), 1,38 - 1,33 (m, 2H), 1,31 (t, J=7,0 Гц, 3H). LC-MS RT: 2,61 мин; MS (ESI) m/z = 630,5 (M+H)⁺; Способ В.

5

Пример 113



Процедура получения **примера 113**: К пробирке, содержащей **пример 110** (11,5 мг, 0,02 ммоль) в THF (180 мкл) / воде (90 мкл) / MeOH (90 мкл), добавляли 1,5 М раствор гидроксида лития (61 мкл, 0,09 ммоль), и реакцию перемешивали при 23° С в течение 5 мин. Реакционную смесь гасили добавлением 1N HCl (1 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические фракции высушили над Na₂SO₄ и сконцентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной RP-HPLC, чтобы

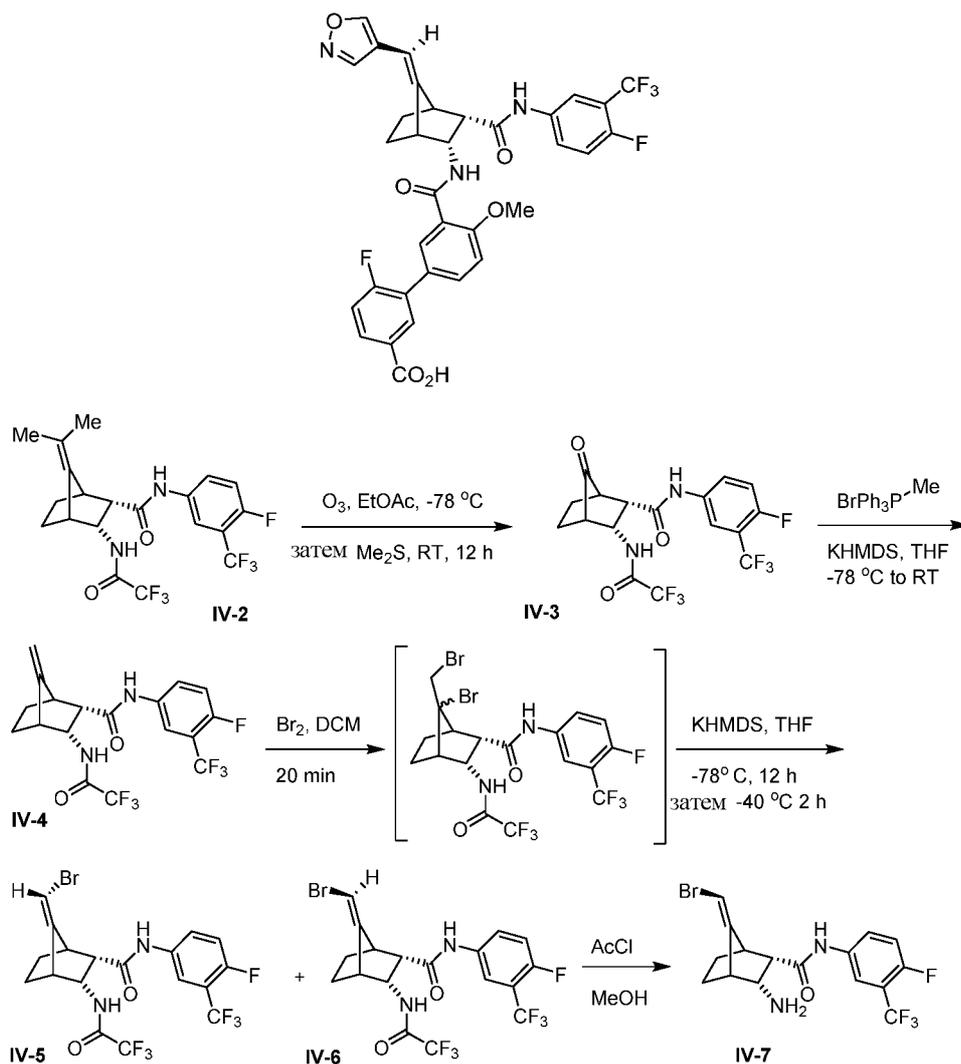
10 получить **пример 113** (6,3 мг, 0,01 ммоль, выход 56%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,57 (s, 1H), 9,93 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,54 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,18 (dd, J=6,1, 2,1 Гц, 1H), 8,10 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,1, 3,8 Гц, 1H), 7,46 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,35 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,41 - 4,30 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,10 (dd, J=10,7, 4,0 Гц, 1H), 3,05 - 2,99 (m, 1H), 2,98 - 2,91 (m, 1H), 1,81 (t, J=8,7 Гц, 1H), 1,76 - 1,65

20 (m, 7H), 1,41 - 1,28 (m, 2H). LC-MS RT: 1,92 мин; MS (ESI) m/z = 601,9 (M+H)⁺; Способ В.

Процедура **примера 114**: **Пример 114** был получен из **14-3**, используя 5-циано-2-фторбензойную кислоту, в соответствии с методикой, описанной для **примера 108**.

25 ¹H ЯМР. LC-MS RT: 2,53 мин; MS (ESI) m/z = 50-4,1 (M+H)⁺; Способ С.

Пример 120



Разделяемые гель-хроматографией на силикагеле

Промежуточное соединение **IV-3**: Промежуточное соединение **IV-3** получали из **IV-2** таким же образом, как **5-6**. (101 мг, 0,240 ммоль, выход 97,0%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,61 (br d, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,76 (dd, $J=5,9, 2,6$ Гц, 1H), 7,71 (dt, $J= 8,9, 3,4$ Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,23 (t, $J=9,4$ Гц, 1H), 4,70 (dt, $J=10,3, 5,3$ Гц, 1H), 3,33 (dd, $J=10,5, 4,4$ Гц, 1H), 2,54 (t, $J=4,3$ Гц, 1H), 2,42 (t, $J=4,1$ Гц, 1H), 2,20 - 2,10 (m, 1H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,96 - 1,81 (m, 2H).

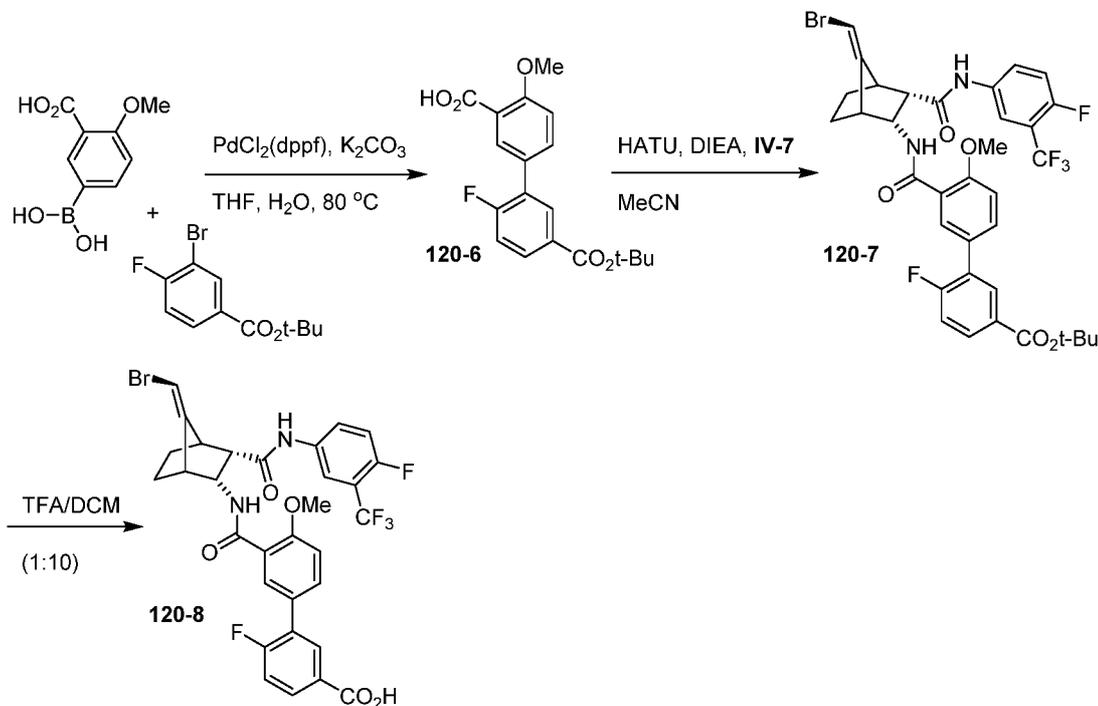
10

Промежуточное соединение **IV-4**: В реакционный сосуд добавляли бром(метил)трифенилфосфоран (419 мг, 1,17 ммоль) (мелкий порошок, полученный измельчением коммерческого материала) и THF (7 мл). Реакционную смесь охлаждали до -78 °C и добавляли KHMDS (1,2 мл, 1,17 ммоль). Реакционную

- смесь энергично перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин и добавляли **IV-3** (100 мг, 0,240 ммоль) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. После перемешивания при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение дополнительных 10 мин, реакционную смесь нагревали до $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ и погасили добавлением насыщ. NaHCO_3 . Раствор экстрагировали EtOAc . Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле с получением **IV-4** (71 мг, 0,17 ммоль, выход 71%). LCMS RT = 1,16 мин; (M+H) = 425,0; Способ А.
- 10 Промежуточные соединения **IV-5** и **IV-6**: В реакционный сосуд добавляли **IV-4** (71 мг, 0,17 ммоль), DCM (3 мл) и Br_2 (0,03 мл, 0,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 20 мин и концентрировали под пониженным давлением с насыщ. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ для гашения избытка Br_2 . Полученный дибромид растворяли в THF (3 мл). После охлаждения колбы до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ добавляли KHMDS
- 15 (1,0 мл, 1,0 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 12 ч и $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 ч, затем гасили добавлением насыщ. NaHCO_3 при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Полученный раствор экстрагировали EtOAc . Органическую фазу собирали, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле с получением **IV-6** (27 мг, 0,050 ммоль, выход 32%)
- 20 (*Z*-изомер, пик 2. LCMS RT = 1,19 мин; (M+H) = 504,9; способ А. и соответствующий *E*-изомер **IV-5** (28 мг, 0,060 ммоль, выход 33%) (пик 1). **IV-6** был получен в виде рацемата, как описано выше, и разделен на индивидуальные энантиомеры с помощью хиральной SFC. Условия препаративной хроматографии: Прибор: Thar 350 SFC; колонка: Chiralcel OD-H, 5 x 50 см, 5 микрон; Мобильная
- 25 фаза: 20% MeOH/80% CO_2 ; Условия потока: 340 мл/мин, 100 бар, $35\text{ }^{\circ}\text{C}$; Длина волны детектора: 220 нм; Инъекции: 3,75 мл 30 мг/мл в MeOH. Пик 1, RT = 7,81 мин, >99% ee; Пик 2, RT = 10,97 мин, >99% ee. Промежуточное соединение **IV-6** пик №1 (1,9 грамма) был собран и перенесен для получения хирального **IV-7**.
- 30 Промежуточное соединение **IV-7**: В реакционную смесь добавляли MeOH (3 мл) и AcCl (0,3 мл, 4,2 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин добавляли хиральный **IV-6** (1^й элюирующий пик из хиральной SFC, 75 мг, 0,15 ммоль) и

реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 48 ч. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением **IV-7** (67 мг, 0,16 ммоль, 100%), который использовали без дополнительной очистки. LC-MS RT = 0,78 мин; (M+H) = 408,9; Способ А.

5



Промежуточное соединение **120-6**: В пробирку добавляли 5-бороно-2-метоксибензойную кислоту (500 мг, 2,55 ммоль), трет-бутил-3-бром-4-фторбензоат (842 мг, 3,06 ммоль), трет-бутил-3-бром-4-фторбензоат (842 мг, 3,06 ммоль), K_2CO_3 (1,76 г, 12,8 ммоль), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (313 мг, 0,380 ммоль) и THF (22,3 мл). Реакционную смесь дегазировали в течение 2 мин азотом, затем нагревали при 80 °С в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли 1N HCl (25 мл) и раствор экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические порции сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток растворяли в DMF и очищали препаративной RP-HPLC, получая **120-6** (586 мг, 1,69 ммоль, выход 66,0%). LC-MS RT = 1,02 мин; (M+H) = 347,1; способ А.

15

Реакция Сузуки может быть проведена с альтернативными арилгалогенидами с остальными стадиями аналогично для получения биариловых аналогов.

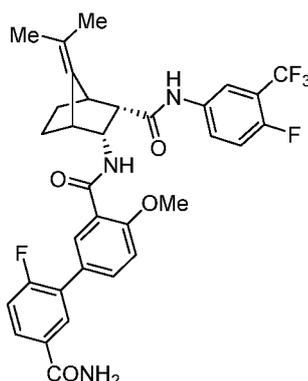
20

Промежуточное соединение **120-7**: В реакционный сосуд добавляли **IV-7** (7 мг, 0,02 ммоль) и **120-6** (6,6 мг, 0,020 ммоль), MeCN (1 мл), DIEA (9,64 мкл, 0,0600 ммоль) и NATU (12,0 мг, 0,0300 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23° С в течение 3 ч, концентрировали под пониженным давлением и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением **120-7** (10 мг, 0,014 ммоль, выход 86%). LC-MS RT = 1,33 мин; (M+H) = 735,2; Способ А.

Промежуточное соединение **120-8**: Промежуточное соединение **120-8** было получено из **120-7** аналогично промежуточному соединению **34-2** (5 мг, 0,07 ммоль, 100% выход). LC-MS RT = 1,15 мин; (M+H) = 679,08; Способ А.

Процедура для **примера 120**: В реакционный сосуд, содержащий **120-8** (10 мг, 0,01 ммоль), добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (13,3 мг, 0,07 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (3 мг, 0,004 ммоль, маленькая порция на кончике шпателя) и Na₂CO₃ (0,5 мл, 1,0 ммоль). Реакционную смесь дегазировали продувкой N₂ в течение 10 мин, герметично закрывали и перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. После охлаждения до 23° С реакционную смесь сконцентрировали при пониженном давлении и очистили препаративной HPLC с получением промежуточного трет-бутилового эфира. Обработка эфира 10:1 DCM/TFA с последующей очисткой способом обращенно-фазовой HPLC позволила получить **пример 120** (7,0 мг, 0,01 ммоль, выход 72%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 10,03 (br d, J=6,3 Гц, 1H), 8,50 (br s, 1H), 8,43 (br s, 1H), 8,31 (br s, 1H), 8,21 (br d, J=5,2 Гц, 1H), 8,10 - 7,91 (m, 3H), 7,73 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 7,53 (br d, J=3,9 Гц, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 7,19 - 7,08 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,86 (br s, 1H), 4,11 (br s, 3H), 3,31 (br s, 1H), 3,22 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 2,93 (br s, 1H), 2,37 - 2,25 (m, 1H), 2,03 (шир. д., J=11,8 Гц, 1H), 1,75 - 1,65 (m, 2H). LC-MS RT: 1,14 мин; MS (ESI) m/z = 668,3 (M+H)⁺; Способ А.

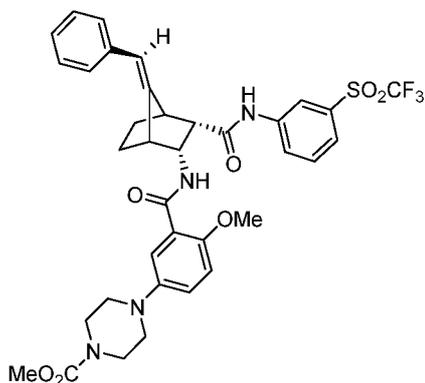
Пример 121

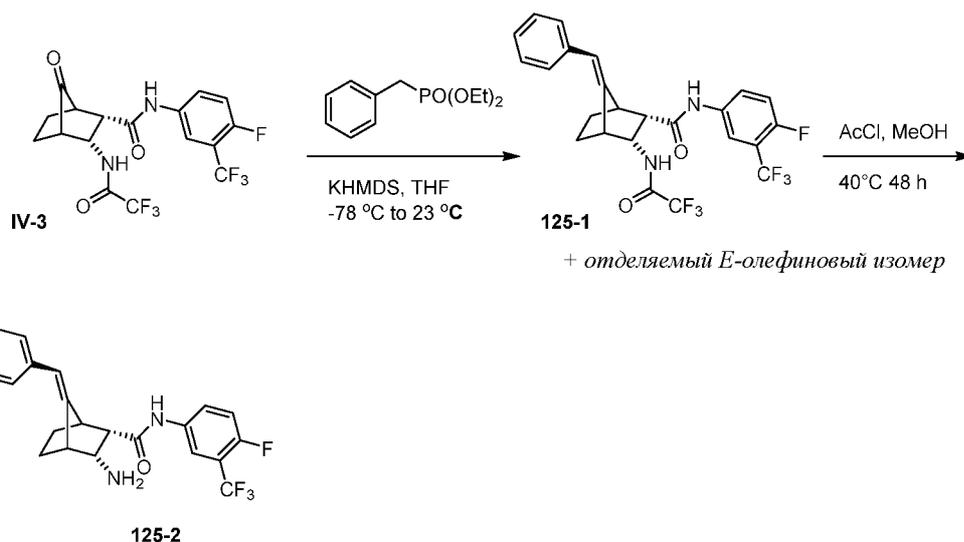


Процедура для **примера 121**: В реакционный сосуд добавляли **пример 87** (3 мг, 4,77 мкмоль), этансульфонамид (1,6 мг, 0,01 ммоль), MeCN (1 мл), DIEA (3 мкл, 0,017 ммоль) и BOP-Cl (4 мг, 0,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 12 ч, концентрировали под пониженным давлением и очищали с помощью препаративной RP-HPLC с получением только первичного амидного побочного продукта **121** (3,0 мг, 0,00-40 ммоль, выход 93%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,65 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 8,41 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=7,2, 2,2 Гц, 2H), 7,90 - 7,83 (m, 2H), 7,73 (dt, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,56 (dt, J=8,7, 3,5 Гц, 1H), 7,25 (dd, J=9,9, 8,8 Гц, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 2H), 6,69 - 6,68 (m, 1H), 4,72 (br t, J=11,0 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,06 (br d, J=8,8 Гц, 3H), 2,21 - 2,14 (m, 1H), 1,84 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,64 - 1,54 (m, 2H). LC-MS RT: 1,26 мин; MS (ESI) m/z = 628,3 (M+H)⁺; Способ А.

15

Пример 125

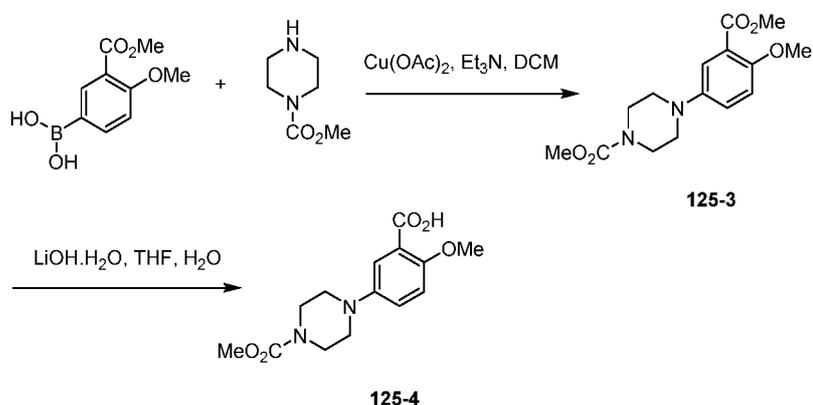




Промежуточное соединение **125-1**: Промежуточное соединение **125-1** получали из **IV-3** аналогично примеру **5** и очищали хроматографией на силикагеле (49 мг, 0,10 ммоль, выход 30%). RT = 1,23 мин; MS (ESI) m/z = 501,1 (M+H)⁺; Способ А.

5

Промежуточное соединение **125-2**: Промежуточное соединение **125-2** было получено из **125-1** аналогично промежуточному соединению **IV-7** (73 мг, 0,18 ммоль, выход 96%). RT = 0,87 мин; MS (ESI) m/z = 405,1 (M+H)⁺; Способ А.



10

Промежуточное соединение **125-3**: В реакционный сосуд добавляли метилпиперазин-1-карбоксилат (103 мг, 0,710 ммоль), DCE (1 мл), MeCN (1 мл), ацетат меди (II) (130 мг, 0,71 ммоль), (4-метокси-3-(метоксикарбонил)фенил)бороновую кислоту (50 мг, 0,24 ммоль) и молекулярные сита 4Å (300 мг). Реакционную смесь перемешивали при 23° С в течение 12 ч (на воздухе), отфильтровали, сконцентрировали при пониженном давлении и очистили

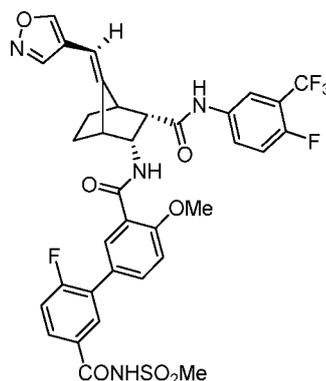
15

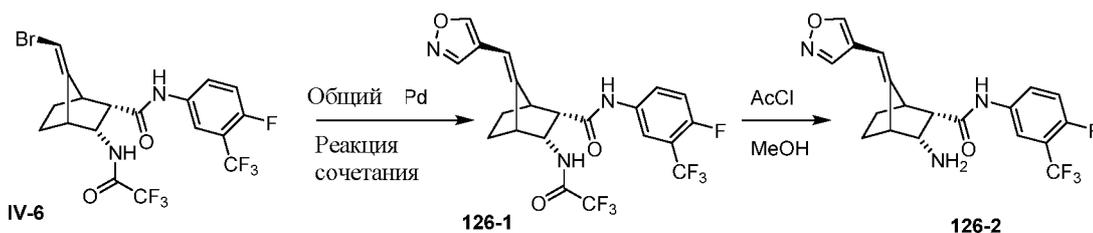
с помощью препаративной RP-HPLC с получением **125-3** (37 мг, 0,12 ммоль, выход 50%). LC-MS RT = 0,72 мин; MS (ESI) m/z = 309,1 (M+H)⁺; Способ А.

Промежуточное соединение **125-4**: В реакционный сосуд добавляли **125-3** (37 мг, 0,12 ммоль), THF (1 мл), воду (0,5 мл) и моногидрат гидроксида лития (34,4 мг, 0,820 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23° С в течение 2,5 ч, разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали 10 мл насыщ. NH₄Cl, содержащим 0,82 ммоль HCl. Органическую фазу высушили над Na₂SO₄ и сконцентрировали при пониженном давлении с получением **125-4** (35,3 мг, 0,120 ммоль, 100% выход), который использовали без дополнительной очистки. LC-MS RT = 0,62 мин; MS (ESI) m/z = 295,0 (M+H)⁺; Способ А.

Процедура **примера 125**: **Пример 125** получали из **125-2**, используя **125-4**, в соответствии с методикой, описанной для **примера 108**. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,63 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 7,96 - 7,84 (m, 3H), 7,59 (dt, J=8,8, 3,4 Гц, 1H), 7,33 (d, J=4,1 Гц, 4H), 7,29 (dd, J=8,9, 3,2 Гц, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,10 (t, J=9,4 Гц, 1H), 6,95 (d, J=9,1 Гц, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,89 - 4,80 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,74 - 3,69 (m, 4H), 3,49 (t, J=3,3 Гц, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 5H), 2,89 (m, 1H), 2,27 - 2,19 (m, 1H), 1,97 - 1,87 (m, 1H), 1,75 - 1,66 (m, 2H). LC-MS RT: 1,16 мин; MS (ESI) m/z = 681,3 (M+H)⁺; Способ А.

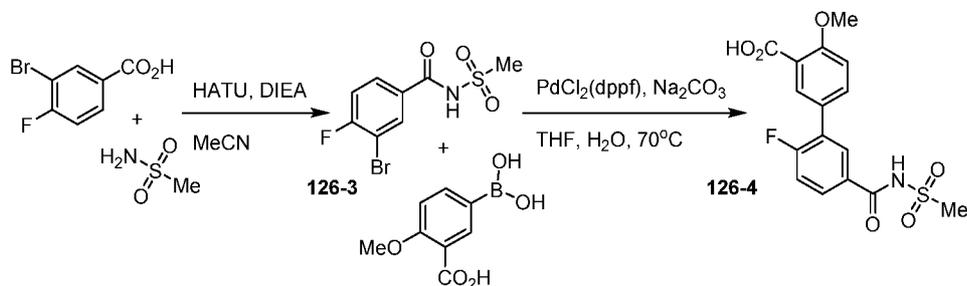
Пример 126





Промежуточное соединение **126-1**: В реакционный сосуд, содержащий **IV-6** (125 мг, 0,25 ммоль), добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (125 мг, 0,610 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (50,7 мг, 0,0620 ммоль) и Na₂CO₃ (1,5 мл, 3,0 ммоль). Реакционную смесь дегазировали при продувке азотом в течение 3 мин, герметично закрывали и перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. После охлаждения до 23° С реакционную смесь экстрагировали EtOAc, объединенные органические порции сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле с получением **126-1** (101 мг, 0,210 ммоль, выход 83,0%). LC-MS RT = 1,07 мин; MS (ESI) m/z = 492,1 (M+H)⁺; Способ А.

Промежуточное соединение **126-2**: Промежуточное соединение **126-2** было получено из **126-1** таким же образом, как и промежуточное соединение **IV-7** (67 мг, 0,16 ммоль, 100% выход). RT = 0,76 мин; MS (ESI) m/z = 396,0 (M+H)⁺; Способ А.

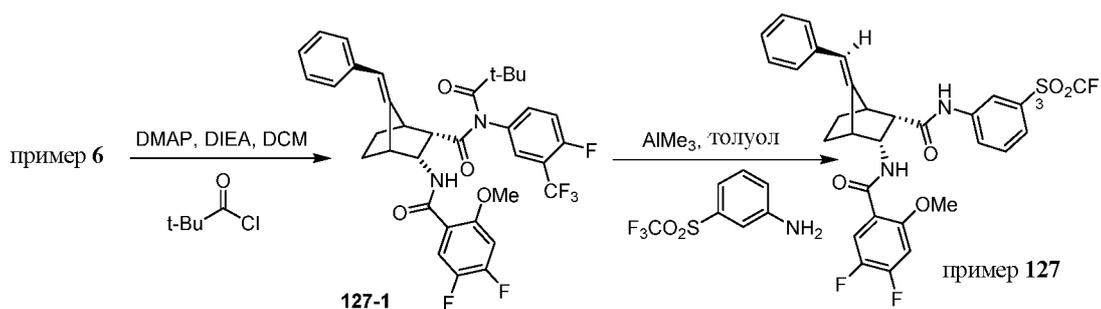


Промежуточное соединение **126-3**: В реакционный сосуд добавляли метансульфонамид (521 мг, 5,48 ммоль), 3-бром-4-фторбензойную кислоту (400 мг, 1,83 ммоль), MeCN (3,7 мл), DIEA (1,1 мл, 6,40 ммоль) и HATU (833 мг, 2,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 12 ч, дали остыть, сконцентрировали при пониженном давлении и подвергли препаративной RP-HPLC очистке с получением **126-3** (450 мг, 1,52 ммоль, выход 83%). LC-MS RT = 0,76 мин; (M+H) = 297,7; Способ А

Промежуточное соединение **126-4**: В реакционный сосуд, содержащий **126-3** (200 мг, 0,68 ммоль), добавляли 5-бороно-2-метоксибензойную кислоту (199 мг, 1,01 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (83 мг, 0,10 ммоль), THF (6,7 мл) и 1 М Na₂CO₃ (4,0 мл, 4,1 ммоль). Реакционную смесь дегазировали продувкой азота в течение 10 мин, герметизировали и перемешивали при 70 °С в течение 2 ч. После охлаждения до 23° С реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной HPLC, получая **126-4** (158 мг, 0,430 ммоль, выход 64,0%). LC-MS RT = 0,70 мин; MS (ESI) m/z = 368,1 (M+H)⁺; Способ А.

10 Процедура получения **примера 126**: **Пример 126** получали из **126-2**, применяя **126-4**, в соответствии с методикой, описанной для **примера 108**. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 10,32 (br s, 1H), 9,86 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,25 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,10 (br s, 1H), 8,0-4 (dd, J=6,1, 2,5 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=7,3, 2,1 Гц, 1H), 7,89 (ddd, J=8,5, 4,5, 2,2 Гц, 1H), 7,68 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 7,58 (dt, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 7,19 - 7,06 (m, 3H), 5,95 (s, 1H), 4,72 - 4,63 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,25 - 3,20 (m, 1H), 3,15 (dd, J=10,7, 4,1 Гц, 1H), 2,89 - 2,84 (m, 1H), 2,28 - 2,23 (m, 1H), 2,01 - 1,96 (m, 1H), 1,71 - 1,62 (m, 2H). LC-MS RT: 1,09 мин; MS (ESI) m/z = 745,2 (M+H)⁺; Способ А.

20

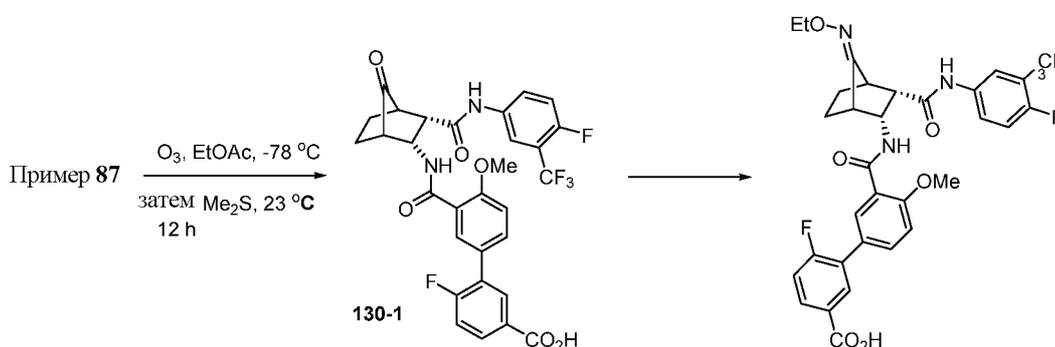
Пример 127

Промежуточное соединение **127-1**: В реакционный сосуд добавляли пример **6** (10 мг, 0,017 ммоль), DCM (1 мл), DIEA (0,015 мл, 0,087 ммоль) и DMAP (1,06 мг, 8,70 мкмоль). После перемешивания при 23° С в течение 12 ч остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением **127-1** (10,5 мг, 0,0160 ммоль, выход 92,0%). LC-MS RT = 1,31 мин; MS (ESI) m/z = 659,3 (M+H)⁺; Способ А.

Процедура для **примера 127**: В реакционный сосуд добавляли 3-((трифторметил)сульфонил)анилин (24 мг, 0,11 ммоль), толуол (0,5 мл) и триметилалюминий (0,05 мл, 0,11 ммоль). После перемешивания при 23° С в течение 15 минут добавляли промежуточное соединение **127-1** (5 мг, 7,6 мкмоль) в толуоле (0,5 мл). Реакцию перемешивали при 23° С в течение 1 ч, гасили насыщ. рошельской солью и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали препаративной RP-HPLC с получением **примера 127** (3,6 мг, 5,80 мкмоль, выход 76%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,56 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 8,56 - 8,47 (m, 1H), 8,06 - 7,98 (m, 2H), 7,78 - 7,71 (m, 2H), 7,58 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 4H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 6,79 (dd, J=11,7, 6,2 Гц, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,88 - 4,81 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,52 - 3,47 (m, 1H), 3,20 (dd, J=10,7, 3,9 Гц, 1H), 2,91 - 2,87 (m, 1H), 2,26 - 2,18 (m, 1H), 1,95 - 1,88 (m, 1H), 1,74 - 1,70 (m, 2H). LC-MS RT: 1,25 мин; MS (ESI) m/z = 621,2 (M+H)⁺; Способ А.

15

Пример 130

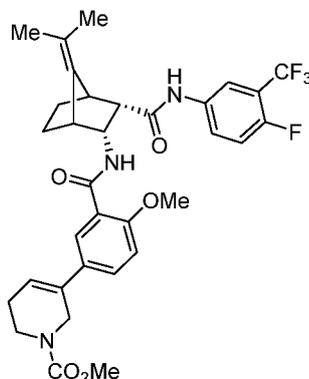


Промежуточное соединение **130-1**: Промежуточное соединение **130-1** было получено из примера **87** таким же образом, как описано для **77-1** (19 мг, 0,030 ммоль, 100% выход). LC-MS RT = 1,06 мин; MS (ESI) m/z = 603,1 (M+H)⁺; Способ А.

Процедура получения **примера 130**: В реакционный сосуд, содержащий **130-1** (17 мг, 0,03 ммоль), добавляли DCE (1,5 мл), DIEA (0,09 мл, 0,51 ммоль) и О-этилгидроксиламин, HCl (41,3 мг, 0,42 ммоль). Смесь перемешивали 40 °С при 23° С в течение 24 ч, концентрировали под пониженным давлением и подвергали препаративной RP-HPLC очистке с получением **примера 130** в виде смеси

изомеров Z/E (15 мг, 0,023 ммоль, выход 82%). LC-MS RT: 1,13 мин; MS (ESI) m/z = 464,2 (M+H)⁺; Способ А.

Пример 134

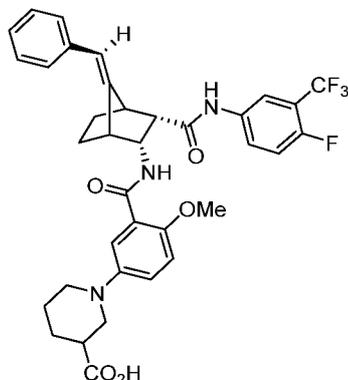


5

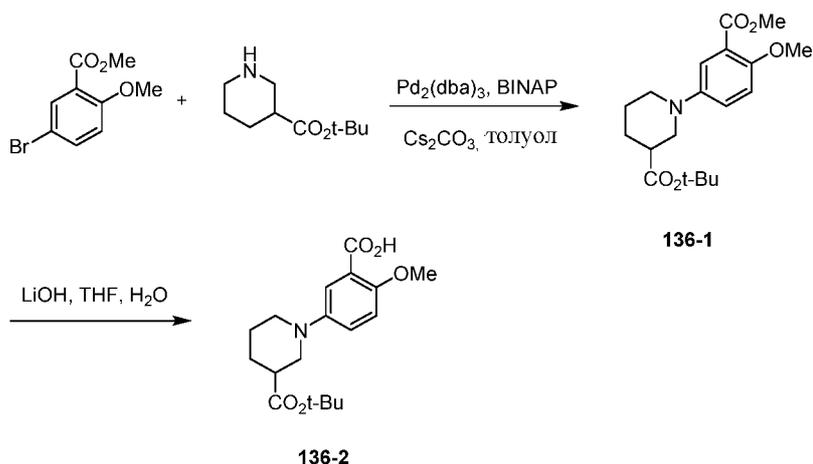
Процедура для **примера 134**: В реакционный сосуд добавляли **пример 140** (6 мг, 10 мкмоль), DCM (1 мл), DIEA (6 мкл, 0,03 ммоль) и метилхлороформат (2 мкл, 0,02 ммоль). После перемешивания при 23° С в течение 30 минут реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали способом препаративной

10 RP-HPLC с получением **примера 134** (3,5 мг, 5,4 мкмоль, выход 51%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,42 - 9,17 (m, 1H), 8,25 - 8,02 (m, 2H), 7,87 (dd, J=6,1, 2,4 Гц, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 1H), 7,43 (br s, 1H), 7,07 (t, J=9,5 Гц, 1H), 6,92 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 6,17 (br s, 1H), 4,78 - 4,66 (m, 1H), 4,38 - 4,23 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,66 - 3,52 (m, 2H), 3,08 - 2,97 (m, 3H), 2,37 - 2,26 (m, 2H), 2,23 - 2,11 (m, 1H), 1,83 -
15 1,75 (m, 1H), 1,74 - 1,72 (m, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,62 - 1,53 (m, 2H). LC-MS RT: 1,25 мин; MS (ESI) m/z = 630,3 (M+H)⁺; Способ В.

Пример 136



20



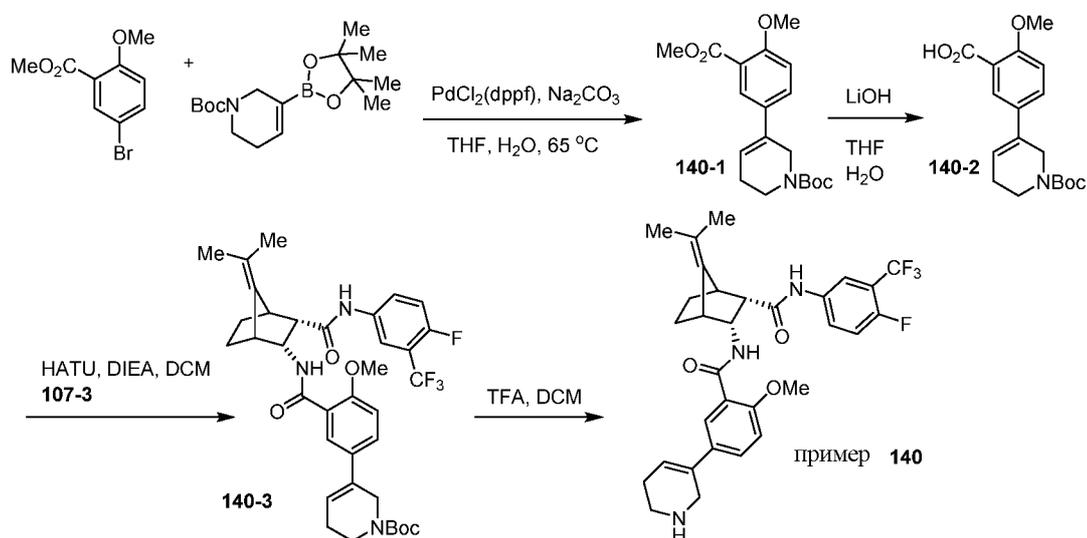
Промежуточное соединение **136-1**: В реакционный сосуд добавляли метил-5-бром-2-метоксибензоат (33,1 мг, 0,135 ммоль), трет-бутил пиперидин-3-карбоксилат (25 мг, 0,14 ммоль), толуол (1 мл), трет-бутил пиперидин-3-карбоксилат (25 мг, 0,14 ммоль), BINAP (10,5 мг, 0,0200 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (6 мг, 0,01 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 3 мин и перемешивали при 100 °С в течение 12 ч, дали остыть до 23° С, разбавляли EtOAc и промывали раствор насыщ. NaHCO₃ (2 x 10 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали способом препаративной HPLC с получением **136-1** (39 мг, 0,084 ммоль, выход 62%). LC-MS RT = 0,82 мин; MS (ESI) m/z = 350,1 (M+H)⁺; Способ А.

Промежуточное соединение **136-2**: В реакционный сосуд добавляли **136-1** (26 мг, 0,060 ммоль), THF (1 мл), воду (0,5 мл) и моногидрат гидроксида лития (19,1 мг, 0,460 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23° С в течение 3 ч, разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали 10 мл насыщ. NH₄Cl, содержащим 0,5 ммоль HCl. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **136-2** (19 мг, 0,060 ммоль, 100% выход), который использовали без дополнительной очистки. LC-MS RT = 0,74 мин; MS (ESI) m/z = 336,1 (M+H)⁺; Способ А.

Процедура получения **примера 136**: **Пример 136** был получен из **125-2**, используя рацемический **136-2**, в соответствии с способом, описанным для **примера 108**. Последующее удаление трет-бутилового эфира проводили, как в процедуре получения **примера 120**. **Пример 136** (пик 1) отделяли от его диастереомера (пик

2), **примера 138**, с помощью SFC-хроматографии. Пик 1, RT = 8,80 мин, >99,5% ee; Пик 2, RT = 9,97 мин, > 99,5% ee. Условия препаративной хроматографии: Прибор: Berger MG II; Колонка: Chiralpak IA, 30 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза: 25% EtOH / 75% CO₂; Условия потока: 70 мл/мин, 150 бар, 40°C; Длина волны детектора: 220 нм; Детали инъекции: 0,5 мл ~3 мг/мл в ACN. Условия аналитической хроматографии: Прибор: Berger Analytical SFC; Колонка: Chiralpak IA, 4,6 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза: 25% EtOH / 75% CO₂; Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C; Длина волны детектора: 220 нм; Детали инъекции: 10 мкл концентрированного образца в EtOH. LC-MS RT: 1,07 мин; MS (ESI) m/z = 666,3 (M+H)⁺; Способ А.

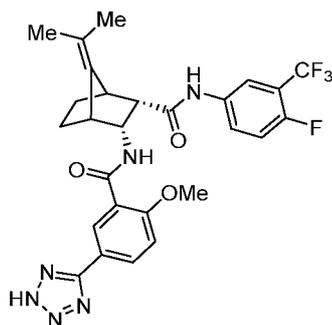
Пример 140



Промежуточное соединение **140-1**: В реакционный сосуд, содержащий метил-5-бром-2-метоксибензоат (47,6 мг, 0,190 ммоль), добавляли трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (50 мг, 0,16 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (19,8 мг, 0,0240 ммоль) и Na₂CO₃ (1 мл, 2 ммоль). Реакционную смесь дегазировали при продувке азотом в течение 3 мин, герметично закрывали и перемешивали при 65 °C в течение 2 ч. После охлаждения до 23° C реакцию экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением **140-1** (57,4 мг, 0,17 ммоль, 100% выход). LC-MS RT = 1,04 мин; MS (ESI) m/z = 348,0 (M+H)⁺; Способ А.

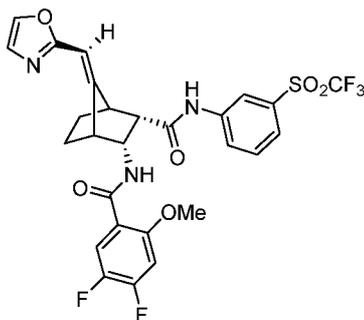
- Промежуточное соединение **140-2**: В реакционный сосуд добавляли **140-1** (28 мг, 0,081 ммоль), THF (1 мл), воду (0,5 мл) и моногидрат гидроксида лития (16,9 мг, 0,400 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23° С в течение 1 ч, разбавляли EtOAc (10 мл) и полученный раствор промывали 10 мл насыщ. NH₄Cl, содержащим 0,5 ммоль HCl. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **140-2** (25 мг, 0,080 ммоль, выход 93%), который использовали без дополнительной очистки.
- 10 Промежуточное соединение **140-3**: Промежуточное соединение **140-3** было получено из **140-2** и **107-3** с использованием общей процедуры амидного присоединения, применяемой в примере **108** (67 мг, 0,16 ммоль, 100% выход). RT = 1,32 мин; MS (ESI) m/z = 672,3 (M+H)⁺; Способ А.
- 15 Процедура для **примера 140**: В реакционный сосуд добавляли **140-3** (11,4 мг, 0,02 ммоль), DCM (1 мл) и TFA (0,1 мл, 1,30 ммоль). После перемешивания при 23° С в течение 3 ч, концентрирование содержимого реакции под пониженным давлением позволило получить **пример 140** (3,7 мг, 5,13 мкмоль, выход 30%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,29 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 8,59 (br d, 1H), 8,08 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,94 (br d, J=4,5 Гц, 1H), 7,67 - 7,57 (m, 1H), 7,18 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 7,06 (t, J=9,4 Гц, 1H), 6,82 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,16 (br s, 1H), 4,75 - 4,60 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,79 - 3,59 (m, 2H), 3,20 - 3,12 (m, 1H), 3,11 - 3,05 (m, 2H), 3,04 - 3,00 (m, 1H), 2,98 - 2,95 (m, 1H), 2,46 - 2,34 (m, 2H), 2,22 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 1,77 (br t, J =8,7 Гц, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,60 - 1,53 (m, 2H). LC-MS RT: 0,98 мин; MS (ESI) m/z = 572,4 (M+H)⁺;
- 25 Способ В.

Пример 144



Процедура получения **примера 144**: В реакционный сосуд добавляли **пример 114** (3,4 мг, 6,6 мкмоль), азид натрия (12,9 мг, 0,198 ммоль), хлорид аммония (10,6 мг, 0,198 ммоль) и DMF. Реакционную смесь перемешивали при 105 °С в течение 4 ч, охлаждали до 23° С, разбавляли MeOH, отфильтровали и очистили способом препаративной RP-HPLC с получением **примера 144** (2,3 мг, 4,0 мкмоль, выход 60%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 10,01 (d, J=9,4 Гц, 1H), 9,30 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,51 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,11 (dd, J=6,3, 2,8 Гц, 1H), 7,41 (dt, J=8,7, 3,3 Гц, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 7,08 - 6,99 (m, 1H), 4,96 (td, J=9,8, 4,3 Гц, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,31 (dd, J=10,7, 3,9 Гц, 1H), 3,0-4 (t, J=3,7 Гц, 1H), 2,88 (t, J=4,0 Гц, 1H), 2,51 - 2,44 (m, 1H), 1,87 - 1,80 (m, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,60 - 1,50 (m, 2H), 1,48 (s, 3H). LC-MS RT: 1,11 мин; MS (ESI) m/z = 559,1 (M+H)⁺; Способ А.

Пример 145



15

Процедура получения **примера 145**: **Пример 145** был получен из примеров 5-6 с использованием 2-метилоксазола: В реакционный сосуд добавляли 2-метилоксазол (24,9 мг, 0,300 ммоль) и THF (1 мл). После этого реакционную смесь охлаждали до -78 °С. Добавляли KHMDS (0,30 мл, 0,30 ммоль). Смесь перемешивали при -78 °С в течение 10 мин и добавляли 2-метилоксазол (24,9 мг, 0,300 ммоль). Смесь нагревали до 23° С, перемешивали при 23° С в течение 3 ч и гасили добавлением

насыщ. Na_2CO_3 . Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с

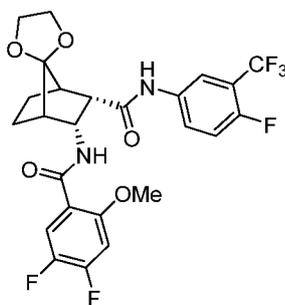
получением промежуточного спирта (17 мг, 0,029 ммоль, выход 97%).

Промежуточное соединение спирт дегидрировали по способу, описанному для

5 **примера 33**. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,53 (br d, $J=7,4$ Гц, 1H), 8,06 - 7,99 (m, 2H), 7,97 (dd, $J=6,2, 2,6$ Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,53 (dt, $J=8,9, 3,4$ Гц, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 2H), 6,80 (dd, $J=11,6, 6,1$), 6,28 (s, 1H), 4,88 - 4,80 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (t, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,19 (dd, $J=10,9, 3,7$ Гц, 1H), 2,99 - 2,92 (m, 1H), 2,35 - 2,27 (m, 1H), 2,02 - 1,94 (m, 1H), 1,78 - 1,71 (m, 2H). LC-MS RT: 1,17 мин; MS (ESI) $m/z = 566,0$

10 (M+H)⁺; Способ А.

Пример 147



Процедура получения **примера 147**: В реакционный сосуд добавляли **5-6** (10 мг,

15 0,020 бензола (1 мл), этан-1,2-диол (24,81 мг, 0,4000 ммоль), MgSO_4 (200 мг, 1,66 ммоль) и моногидрат $p\text{TsOH}$ (3,8 мг, 0,020 ммоль). После перемешивания при 50 °C

в течение 12 ч реакционную смесь фильтровали, концентрировали под

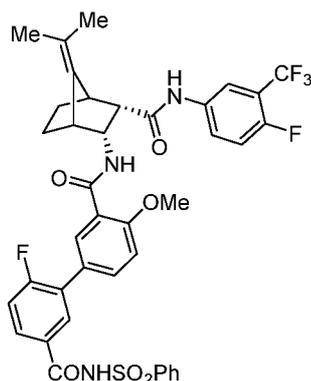
пониженным давлением и очищали способом препаративной RP-HPLC с

получением **примера 147** (2,1 мг, 3,8 мкмоль, выход 19%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,35 (br d, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,04 (dd, $J=11,4, 9,4$ Гц, 1H), 7,93 (dd, $J=6,3, 2,6$ Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,52 (dt, $J=8,7, 3,6$ Гц, 1H), 7,12 (t, $J=9,4$ Гц, 1H), 6,79 (dd, $J=11,6, 6,1$ Гц, 1H), 5,05 - 4,97 (m, 1H), 4,08 - 4,01 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 3,49 - 3,41 (m, 1H), 2,23 (t, $J=4,0$ Гц, 1H), 2,20 - 2,11 (m, 2H), 1,93 - 1,81 (m, 2H), 1,75 - 1,67 (m, 1H).

LC-MS RT: 1,14 мин; MS (ESI) $m/z = 545,1$ (M+H)⁺; Способ С.

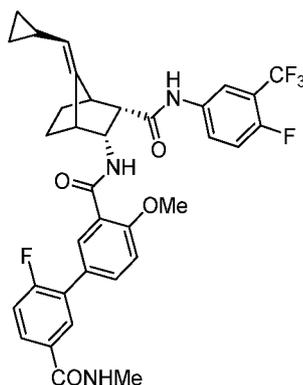
25

Пример 150



Процедура получения **примера 150**: В реакционный сосуд добавляли **пример 87** (5 мг, 8 мкмоль), бензенсульфонамид (3,8 мг, 0,020 ммоль), MeCN (1 мл), DIEA (5 мкл, 0,03 ммоль) и BOP-Cl (6,0 мг, 0,024 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 12 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали способом препаративной RP-HPLC с получением **примера 150** (2,2 мг, 2,7 мкмоль, выход 34%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,65 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 8,41 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=7,2, 2,2 Гц, 2H), 7,90 - 7,84 (m, 2H), 7,73 (dt, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,56 (dt, J=8,7, 3,5 Гц, 1H), 7,25 (dd, J=9,9, 8,8 Гц, 1H), 7,16 - 7,03 (m, 2H), 4,75 - 4,68 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,06 (br d, J=8,8 Гц, 3H), 2,21 - 2,14 (m, 1H), 1,87 - 1,81 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,63 - 1,56 (m, 2H). LC-MS RT: 1,4 мин; MS (ESI) m/z = 768,2 (M+H)⁺; Способ С.

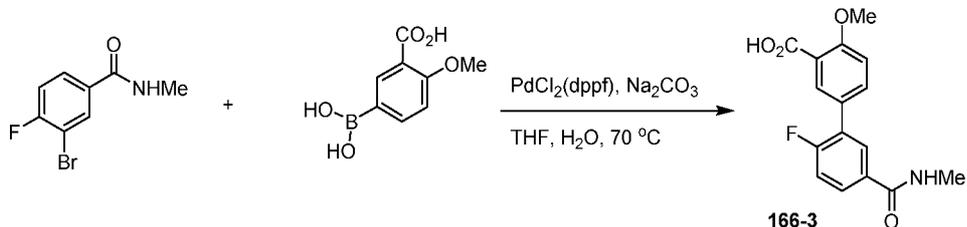
Пример 166



15

Промежуточное соединение **166-1**: Промежуточное соединение **166-1** было получено из **IV-6** аналогично промежуточному соединению **126-1** (5,1 мг, 0,010 ммоль, выход 23%). RT = 1,21 мин; MS (ESI) m/z = 465,1 (M+H)⁺; Способ А.

Промежуточное соединение **166-2**: Промежуточное соединение **166-2** было получено из **166-1** таким же образом, как и промежуточное соединение **IV-7** (4,0 мг, 0,010 ммоль, 100% выход). RT = 0,84 мин; MS (ESI) m/z = 369,1 (M+H)⁺; Способ А.



5

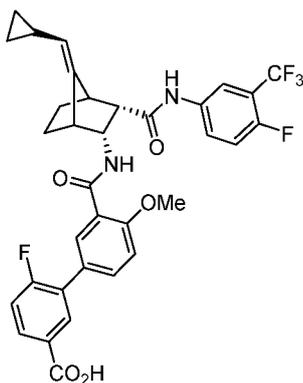
Промежуточное соединение **166-3**: Промежуточное соединение **166-3** было получено из 3-бром-4-фтор-N-метилбензамида и 5-бороно-2-метоксибензойной кислоты аналогично промежуточному соединению **140-1** (28 мг, 0,080 ммоль, выход 41%). LC-MS RT = 0,99 мин; MS (ESI) m/z = 30-4,9 (M+H)⁺; Способ А.

10

Процедура для **примера 166**: **Пример 166** был получен из **166-2**, используя **166-3**, в соответствии с способом, описанным для **примера 108**. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,73 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 8,39 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=6,2, 2,3 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (dd, J=7,4, 2,2 Гц, 1H), 7,81 (ddd, J=8,5, 4,7, 2,2 Гц, 1H), 7,72 (dt, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,56 (dt, J=8,7, 3,4 Гц, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 7,15 - 7,10 (m, 1H), 7,08 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,47 (br s, 1H), 4,85 - 4,76 (m, 1H), 4,66 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,22 (t, J=3,7 Гц, 1H), 3,10 (dd, J=10,7, 3,3 Гц, 1H), 3,05 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 2,19 - 2,12 (m, 1H), 1,94 - 1,86 (m, 1H), 1,71 - 1,61 (m, 2H), 1,53 - 1,46 (m, 1H), 0,81 - 0,71 (m, 2H), 0,41 - 0,30 (m, 2H). LC-MS RT: 1,18 мин; MS (ESI) m/z =

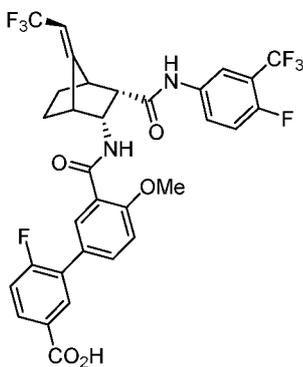
20

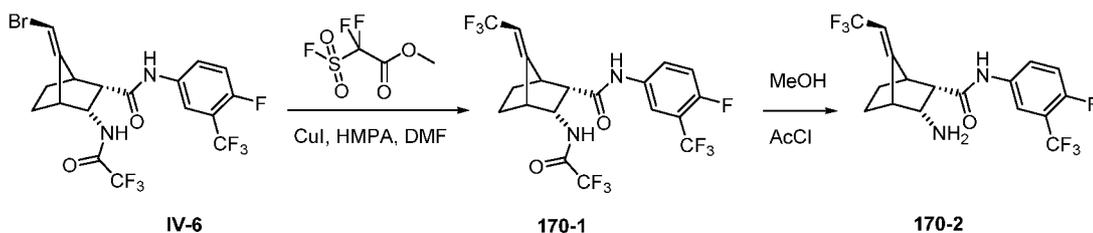
Пример 168



Процедура **примера 168**: **Пример 168** был получен из **166-2**, используя **120-6**, в соответствии с способом, описанным для **примера 108**. Расщепление трет-бутилового эфира проводили в DCM (1 мл) при перемешивании с $ZnBr_2$ (20 эквив.) при $23^\circ C$ в течение 12 ч. После гашения реакции добавлением HCl (1,0 M) и экстрагирования полученного раствора этилацетатом органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали препаративной RP-HPLC для получения **примера 168**. Аналитические данные для **примера 168**: 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,42 (br d, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,43 (br s, 1H), 8,30 - 8,21 (m, 1H), 8,12 - 8,02 (m, 1H), 7,96 (br s, 2H), 7,71 (dt, $J=8,7, 2,0$ Гц, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,13-7,06 (m, 2H), 4,95 - 4,85 (m, 1H), 4,66 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,27 - 3,19 (m, 1H), 3,14 (br dd, $J=10,9, 3,2$ Гц, 1H), 2,75 (t, $J=3,9$ Гц, 1H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 1,94 - 1,87 (m, 1H), 1,74 - 1,63 (m, 2H), 1,54 - 1,48 (m, 1H), 0,76 (m, 2H), 0,36 (m, 2H). LC-MS RT: 1,19 мин; MS (ESI) $m/z = 641,1$ (M+H)⁺; Способ А.

Пример 170





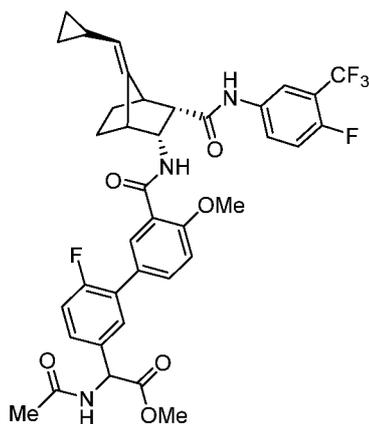
Промежуточное соединение **170-1**: К суспензии **IV-6** и CuI (масса ?, 0,07 ммоль) в безводном DMF (1 мл) и HMPA (0,5 мл) в 20 мл сосуде, заполненном метил 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетатом (объем ?, 0,15 ммоль) в безводном DMF (0,5 мл), капельно добавляли через шприц в течение 30 мин при 75° С под атмосферой азота. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 12 ч. Реакционной смеси дали остыть, отфильтровали через фильтр для HPLC и очистили способом RP-HPLC с получением **170-1** (24 мг, выход 81%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,38 (br d, J=6,1 Гц, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,24 (t, J=9,1 Гц, 1H), 5,62 (q, J=7,2 Гц, 1H), 4,50 (dt, J=10,5, 5,3 Гц, 1H), 3,50 - 3,42 (m, 1H), 3,13 - 3,0-4 (m, 1H), 2,89 (t, J=4,0 Гц, 1H), 2,02 - 1,90 (m, 2H), 1,76 - 1,60 (m, 2H).

Промежуточное соединение **170-2**: Промежуточное соединение **170-2** было получено из **170-1**. MeOH (1,5 мл) и ацетилхлорид (2,1 ммоль) поместили в реакционную пробирку и перемешивали при 23° С в течение 5 мин. В реакционную пробирку добавляли **170-1** и нагревали содержимое до 40° С в течение 24 ч. Концентрирование реакционной смеси потоком азота дало **170-2** в виде соли HCl, которую использовали без дополнительной очистки. LC-MS RT = 0,75 мин; MS (ESI) m/z = 397,1 (M+H)⁺; Способ А.

20

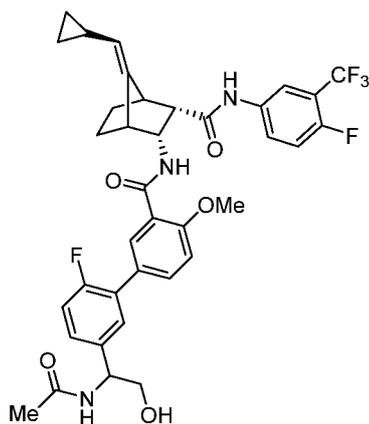
Процедура получения **примера 170**: **Пример 170** получали из **170-2**, используя **120-6**, в соответствии с методикой, описанной в **примере 120**. Аналитические данные для **примера 170**: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,28 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 8,41 (br s, 1H), 8,37 (br s, 1H), 8,27 (br d, J=6,1 Гц, 1H), 8,08 (br s, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,47 (dt, J=8,6, 3,7 Гц, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,13 - 7,02 (m, 2H), 5,60 (q, J=7,3 Гц, 1H), 5,05 - 4,92 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,42 (br s, 1H), 3,25 (br dd, J=10,6, 3,4 Гц, 1H), 2,95 (t, J=4,0 Гц, 1H), 2,61 - 2,50 (m, 1H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,82 - 1,72 (m, 2H). LC-MS RT: 1,15 мин; MS (ESI) m/z = 669,2 (M+H)⁺; Способ А.

Пример 171



Процедура получения **примера 171**: **Пример 171** был получен из **примера 186**. В пробирку объемом 1 мл, наполненную **примером 186** (0,008 ммоль), DCM (0,3 мл) и MeOH (0,1 мл), добавляли TMS-диазометан (0,5 М в DCM, 0,34 мл, 0,17 ммоль, 20 эквив.), и реакционную смесь перемешивали при 23° С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очистили с помощью силикагелевой нормально-фазовой хроматографии с получением 6,1 мг **примера 171**. Аналитические данные для **примера 171**: ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,45 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 8,38 - 8,35 (m, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 2H), 7,64 (dt, J =8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,54 (dt, J=8,7, 3,5 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=7,3, 2,3 Гц, 1H), 7,32 (ddd, J=8,4, 4,5, 2,5 Гц, 1H), 7,17 - 7,03 (m, 3H), 6,59 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 5,61 (d, J=6,9 Гц, 1H), 4,89 - 4,81 (m, 1H), 4,65 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,21 (t, J=4,1 Гц, 1H), 3,15 - 3,08 (m, 1H), 2,73 (t, J=4,0 Гц, 1H), 2,24 - 2,16 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,95 - 1,86 (m, 1H), 1,72 - 1,63 (m, 2H), 1,54 - 1,45 (m, 1H), 0,79 - 0,72 (m, 2H), 0,39 - 0,32 (m, 2H). LC-MS RT: 1,15 мин; MS (ESI) m/z = 726,3 (M+H)⁺; Способ А.

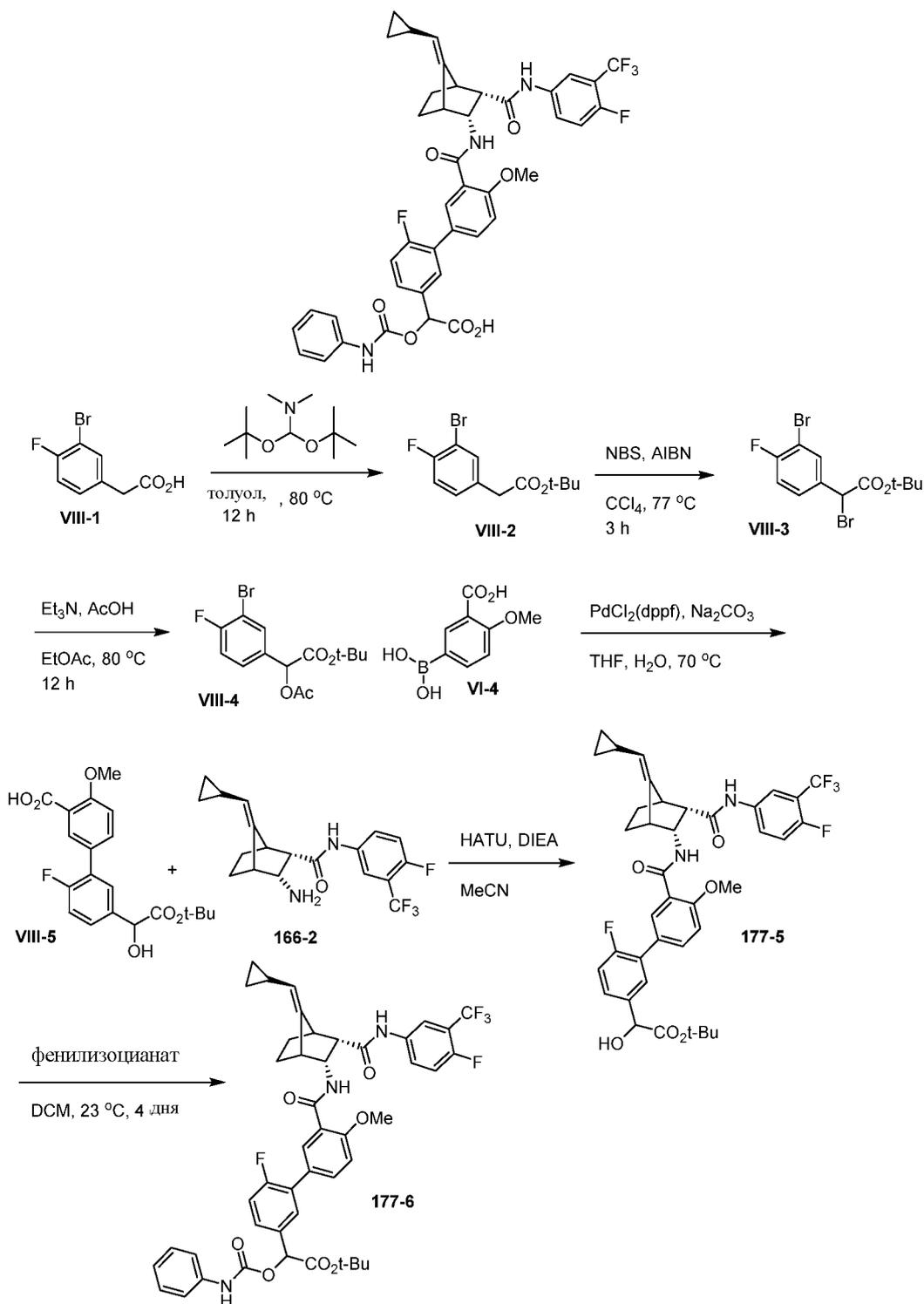
Пример 172



Процедура получения **примера 172**: **Пример 172** был получен из **примера 171**. В охлаждаемую на ледяной бане пробирку объемом 1 мл, содержащую **пример 171** (0,009 ммоль) и THF (0,5 мл), добавляли LiBH₄ (0,027, 3,0 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при 0° С в течение 5 мин, затем нагревали до 23° С и перемешивали еще 30 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл). Раствор промывали насыщенным водным хлоридом аммония (20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc, объединенные органические порции сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали препаративной RP-HPLC с получением **примера 172**. Аналитические данные для **примера 172**: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,54 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,29 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,96 (dd, J=6,1, 2,5 Гц, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 2H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 7,23 (ddd, J=8,3, 4,6, 2,5 Гц, 1H), 7,12 - 7,00 (m, 3H), 6,45 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 5,10 - 5,03 (m, 1H), 4,85 - 4,76 (m, 1H), 4,62 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,93 - 3,86 (m, 2H), 3,18 (t, J=4,1 Гц, 1H), 3,13 - 3,06 (m, 1H), 2,71 (t, J=4,0 Гц, 1H), 2,26 - 2,18 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,95 - 1,87 (m, 1H), 1,70 - 1,62 (m, 2H), 1,51 - 1,43 (m, 1H), 0,77 - 0,72 (m, 2H), 0,37 - 0,30 (m, 2H). LC-MS RT: 1,08 мин; MS (ESI) m/z = 698,4 (M+H)⁺; Способ А.

20

Пример 177



Промежуточное соединение **VIII-2**: Промежуточное соединение **VIII-2** было
 5 получено с использованием известных условий для аналогичных субстратов (Ludwig, J.; Lehr, M. Syn. Comm. **200-4**, 34, 3691-3695), за исключением того, что температура реакции поддерживалась при 80° С в течение 12 ч. ¹H ЯМР (500 МГц,

CDCl_3) δ 7,49 (dd, $J=6,6, 2,2$ Гц, 1H), 7,20 (ddd, $J=8,3, 4,6, 2,2$ Гц, 1H), 7,13 - 7,03 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 1,46 (s, 9H).

Промежуточное соединение **VIII-3**: В 20 мл реакционный сосуд, наполненный
5 промежуточным соединением **VIII-2** (266 мг, 0,920 ммоль), добавляли NBS (196 мг, 1,10 ммоль), тетрагидрид углерода (10 мл) и AIBN (15 мг, 0,090 ммоль). Раствор перемешивали при 77° С, в течение 3 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии на силикагеле с получением промежуточного соединения **VIII-3** (308 мг, 0,840 ммоль, выход
10 91,0%).

Промежуточное соединение **VIII-4**: В двухлитровую пробирку с промежуточным соединением **VIII-3** добавляли этилацетат (2 мл), триэтиламин (0,27 мл, 2,0 ммоль) и уксусную кислоту (0,1 мл, 2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80° С
15 в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии на силикагеле, получая промежуточное соединение **VIII-4**. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,70 (dd, $J=6,6, 2,2$ Гц, 1H), 7,41 (ddd, $J=8,4, 4,7, 2,1$ Гц, 1H), 7,15 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,77 (s, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

20

Промежуточное соединение **VIII-5**: Промежуточное соединение **VIII-5** было получено из промежуточного соединения **VIII-4**, используя 5-бороно-2-метоксибензойную кислоту в тех же условиях, что и для промежуточного соединения **140-1**. Половина вещества была выделена в виде О-ацетата (85 мг, 0,60
25 ммоль, 34%); ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,43 - 8,36 (m, 1H), 7,81 (dt, $J=8,7, 2,0$ Гц, 1H), 7,56 (dd, $J=7,3, 2,3$ Гц, 1H), 7,45 (ddd, $J=8,5, 4,6, 2,3$ Гц, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 5,84 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), в то время как другая половина была выделена в виде свободного спирта (70 мг, 0,19 ммоль, 31%); ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,40 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,82 (dt, $J=8,6, 2,2$ Гц, 1H), 7,54 (dd, $J=7,4, 2,5$
30 Гц, 1H), 7,41 (ddd, $J=8,4, 4,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). Рацемический **VIII-5** был разделен на индивидуальные энантиомеры с помощью хиральной SFC. Условия препаративной хроматографии:

Прибор: Berger MG II; колонка: Chiralpak ID, 21 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза: 25% IPA / 75% CO₂; Условия потока; 45 мл/мин, 120 бар, 40° С; Длина волны детектора: 220 нм; Детали инъекции: 8 инъекций по 0,36 мл ~20 мг/мл в IPA. Условия аналитической хроматографии: Прибор: Waters UPC2 analytical SFC; Колонка: Chiralpak ID 4,6 x 100 мм, 3 мкм; Мобильная фаза: 25% IPA / 75% CO₂; Условия потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40° С; Длина волны детектора: 220 нм. Пик 1, RT = 3,89 мин, >99,5% ee; Пик 2, RT = 5,44 мин, >99,5% ee. Пик №2 продукта промежуточного соединения **VIII-5** был собран и перенесен для получения хирального промежуточного соединения **177-5**.

10

Промежуточное соединение **177-5**: Промежуточное соединение **177-5** было получено из пика 2 **VIII-5** в соответствии с методикой, описанной для **примера 108**. Промежуточное соединение **177-5** (14,2 мг, 0,0200 ммоль, выход 79,0%). LC-MS RT = 1,22 мин; MS (ESI) m/z = 727,1 (M+H)⁺; Способ А.

15

Промежуточное соединение **177-6**: В пробирку объемом 1 мл, наполненную **177-5**, добавляли DCM (1 мл) и фенилизотиоцианат (82 мг, 0,69 ммоль). Раствор перемешивали в течение 4 дней при 23° С, концентрировали под пониженным давлением и очищали способом RP-HPLC с получением промежуточного соединения **177-6** (6,2 мг, 0,0070 ммоль, выход 53%).

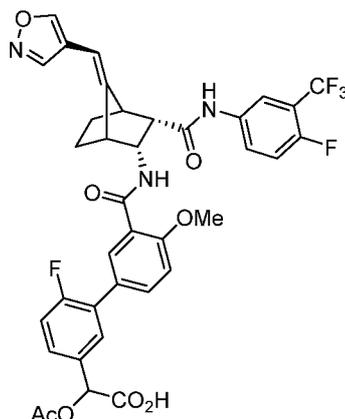
20

Процедура **примера 177**: **Пример 177** был получен из **177-6** с использованием способа расщепления трет-бутилового эфира, описанного для **примера 168**. Аналитические данные для **примера 177**: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,74 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 8,22 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,06 - 7,97 (m, 2H), 7,73 (br s, 1H), 7,65 (td, J=8,7, 2,1 Гц, 2H), 7,46 (dt, J=8,8, 3,4 Гц, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 3H), 7,24 (t, J=7,8 Гц, 2H), 7,09 - 6,98 (m, 4H), 6,15 (s, 1H), 4,84 - 4,74 (m, 1H), 4,59 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,16 (t, J=4,0 Гц, 1H), 3,09 (br dd, J=10,6, 3,7 Гц, 1H), 2,67 (br t, J=3,7 Гц, 1H), 2,21 - 2,14 (m, 1H), 1,91 - 1,82 (m, 1H), 1,68 - 1,52 (m, 2H), 1,51 - 1,41 (m, 1H), 0,79 - 0,69 (m, 2H), 0,36 - 0,29 (m, 2H). LC-MS RT: 1,26 мин; MS (ESI) m/z = 790,4 (M+H)⁺; Способ А.

25

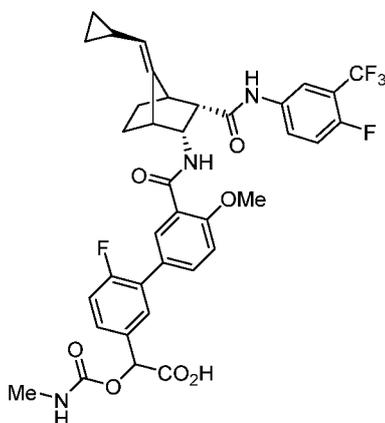
30

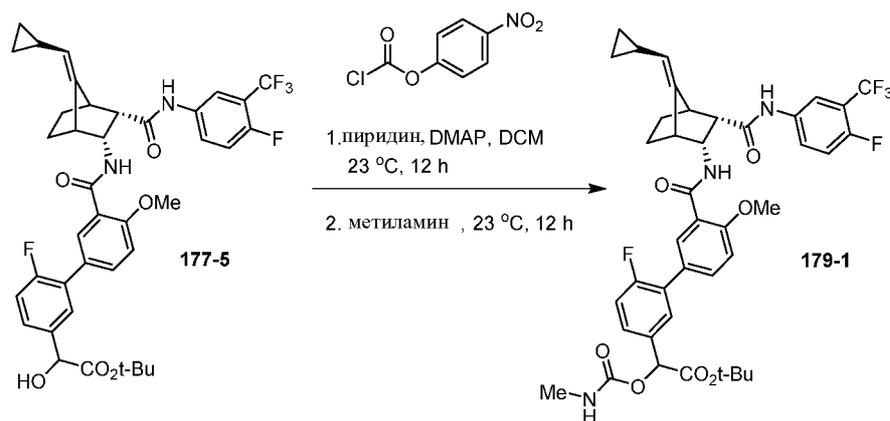
Пример 178



Процедура **примера 178**: **Пример 178** был получен из **34-1**. В пробирку объемом 2
 5 мл, наполненную **34-1**, DCM (1,5 мл) и DIEA (0,12 мл, 0,70 ммоль, 30 экв.),
 добавляли ацетилхлорид (0,03, 0,5 ммоль, 20 экв.) и перемешивали 1 ч при 23° С.
 Реакцию гасили добавлением MeOH (1 мл) и удаляли трет-бутиловый эфир по
 методике, описанной для **примера 168**. Аналитические данные для **примера 178**:
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,82 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29 (s,
 10 1H), 8,26 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=6,3, 2,5 Гц, 1H), 7,70 (dt, J=8,5, 2,2 Гц, 1H),
 7,62 (dd, J=7,4, 2,2 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=8,5, 4,3, 2,6 Гц, 2H), 7,14 (dd, J=10,0, 8,7 Гц,
 1H), 7,08 - 7,00 (m, 2H), 5,98 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,88 - 4,79 (m, 1H), 4,06 (s, 3H),
 3,25 - 3,19 (m, 2H), 2,91 - 2,86 (m, 1H), 2,40 - 2,33 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,00 - 1,93 (m,
 1H), 1,72 - 1,60 (m, 2H); LC-MS RT: 1,11 мин; MS (ESI) m/z = 740,1 (M+H)⁺; Способ
 15 А.

Пример 179

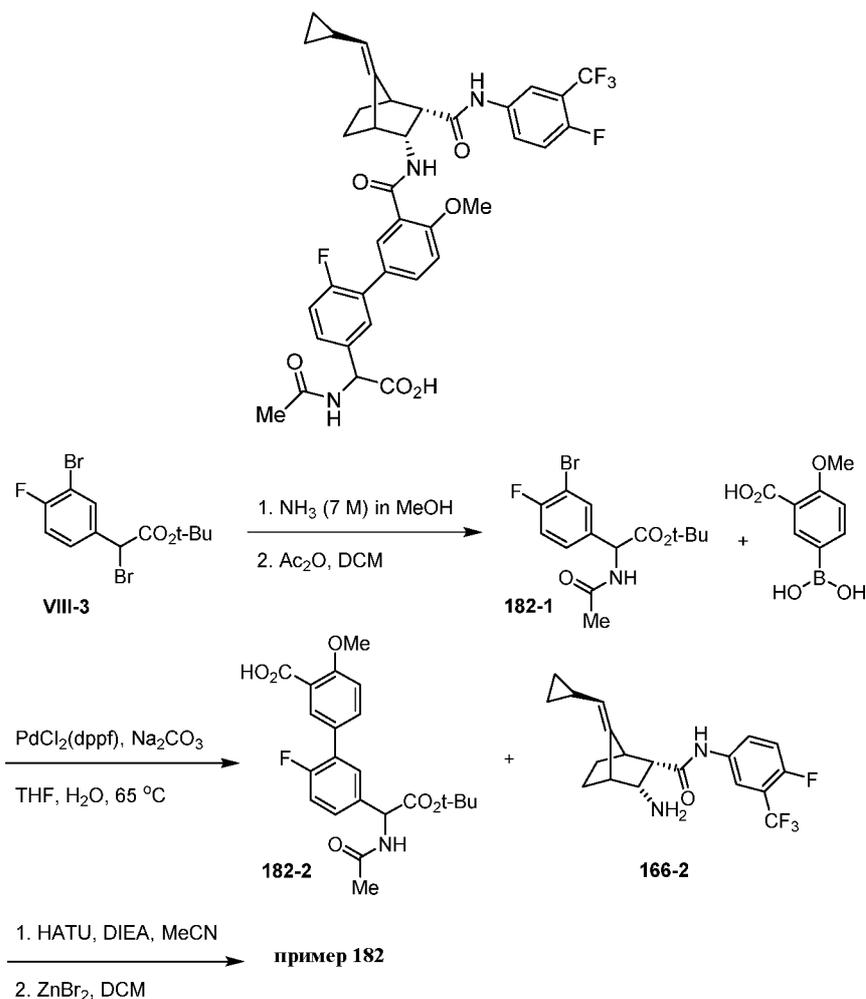




Промежуточное соединение **179-1**: Во сосуд объемом 20 мл, заполненный **177-5**,
 5 добавляли DCM (4 мл), 4-нитрофенилкарбонхлоридат (объем или масса, 0,43 ммоль) и DMAP (масса, 0,04 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 23° С в течение 12 ч. Добавляли метиламин (0,85 ммоль) и перемешивали еще 1 ч. Реакционный раствор сконцентрировали при пониженном давлении и очистили способом RP-HPLC с получением промежуточного соединения **179-1** (65 мг, 0,083 ммоль, 97%). LC-MS RT = 1,24 мин; MS (ESI) m/z = 784,4 (M+H)⁺; Способ А.

Процедура для **примера 179**: **Пример 179** был получен из **179-1** в соответствии с способом, описанным для расщепления трет-бутилового эфира, как в **примере 168**. Аналитические данные для **примера 179**: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,70 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 8,28 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (dd, J= 6,2, 2,6 Гц, 1H), 7,68 (dt, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,60 (br d, J=5,5 Гц, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 7,15 - 7,00 (m, 3H), 6,05 (s, 1H), 5,38 - 5,28 (m, 1H), 4,82 - 4,75 (m, 1H), 4,60 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,16 (t, J=4,1 Гц, 1H), 3,10 (dd, J=10,5, 3,3 Гц, 1H), 2,85 (br d, J=3,3 Гц, 3H), 2,71 - 2,67 (m, 1H), 2,25 - 2,20 (m, 1H), 1,92 - 1,86 (m, 1H), 1,68 - 1,53 (m, 2H), 1,49 - 1,42 (m, 1H), 0,78 - 0,69 (m, 2H), 0,36 - 0,30 (m, 2H). LC-MS RT: 1,13 мин; MS (ESI) m/z = 728,3 (M+H)⁺; Способ А.

Пример 182



Промежуточное соединение **182-1**: В пробирку объемом 1 мл, заполненную промежуточным соединением **VIII-3**, добавляли аммиак (0,5 мл, 4 ммоль, 7 М в MeOH). Раствор перемешивали при 23° С в течение 12 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток обрабатывали уксусным ангидридом (7,2 мкл, 0,076 ммоль) в DCM (1 мл) и перемешивали при 23° С в течение 1 ч. Полученный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией на силикагеле с получением промежуточного соединения **182-1** (26 мг, 0,074 ммоль, 97% выход). LC-MS RT = 0,92 мин; MS (ESI) m/z = 346,1 (M+H)⁺; Способ А.

Промежуточное соединение **182-2**: Промежуточное соединение **182-2** было получено в аналогичных условиях, описанных для промежуточного соединения **140-1**, за исключением температуры 65° С в течение 18 ч. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,81 (dt, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=7,3, 2,3 Гц, 1H), 7,35 (ddd, J=8,5, 4,6, 2,3 Гц, 1H), 7,21 – 7,13 (m, 2H), 6,74 (br d, J=6,9 Гц, 1H),

5,51 (d, J=6,9 Гц, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). Рацемический **182-2** был разделен на энантиомеры с помощью хиральной SFC. Условия препаративной хроматографии: Прибор: Berger MG II; Колонка: Chiralpak ID, 21 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза: 20% IPA / 80% CO₂; Условия потока; 45 мл/мин, 120 бар, 40° С; Длина волны детектора: 215 нм; Детали инъекции: 3 инъекции по 15 мг/мл в MeOH. Условия аналитической хроматографии: Прибор: Aurora Infinity analytical SFC; Колонка: Chiralpak AD-H, 4,6 x 100 мм, 3 мкм; Мобильная фаза: 20% IPA / 80% CO₂; Условия потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40° С; Длина волны детектора: 220 нм. Пик 1, RT = 3,49 мин, >99,5% ee; Пик 2, RT = 4,43 мин, >99,5% ee.

10 Промежуточное соединение **182-2** Пик №2 был собран и перенесен для получения **примера 182**.

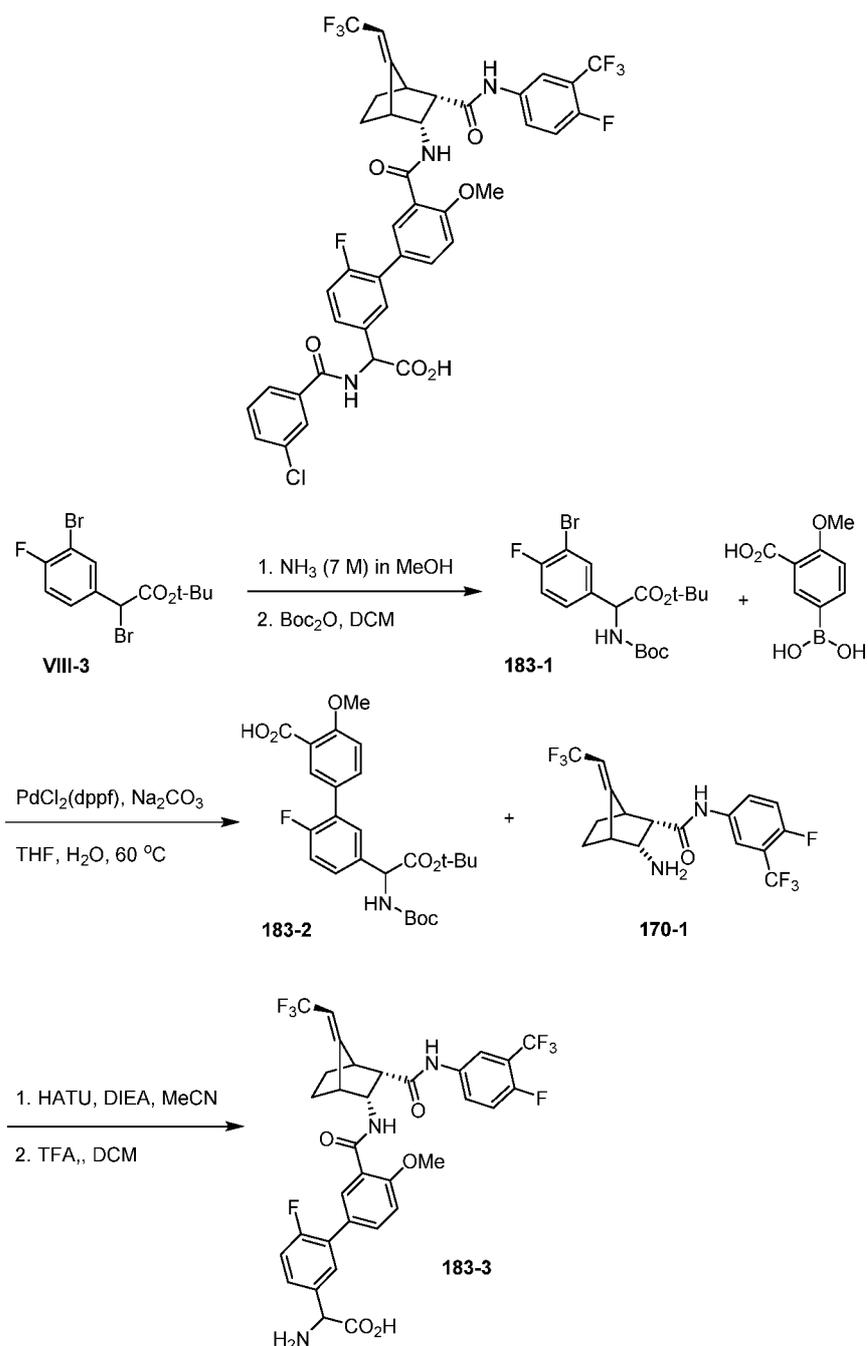
Процедура получения **примера 182**: **Пример 182** получали из **166-2**, используя **182-2** (пик 2, изомер 2), в соответствии с способом, описанным для **примера 108**.

15 Последующее удаление трет-бутилового эфира проводили, как в процедуре получения **примера 168**. Аналитические данные для **примера 182** (изомер 1): ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 10,14 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,72 (br d, J=9,1 Гц, 1H), 8,46 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=6,1, 2,8, 00 (дд, J=6,1, 2,8 Гц, 1H), 7,80-7,70 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,11-7,01 (m, 2H), 6,98 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,96 (d, J=9,1 Гц, 1H), 4,73 - 4,65 (m, 2H), 4,0-4 (s, 3H), 3,18 (br t, J=3,7 Гц, 1H), 3,03 (dd, J=10,6, 4,0 Гц, 1H), 2,69 (br t, J=3,7 Гц, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,88 - 1,80 (m, 1H), 1,64 - 1,49 (m, 3H), 0,89 - 0,76 (m, 2H), 0,44 - 0,34 (m, 2H). LC-MS RT: 1,11 мин; MS (ESI) m/z = 712,2 (M+H)⁺; Способ А.

20

25

Пример 183



Промежуточное соединение **183-1**: Промежуточное соединение **183-1** было получено из **VIII-3** в соответствии с способом, описанным для промежуточного соединения **182-1**, с заменой Ac_2O на Boc_2O . LC-MS RT = 1,14 мин; MS (ESI) m/z = 406,0 (M+H)⁺; Способ А.

Промежуточное соединение **183-2**: Промежуточное соединение **183-2** было получено в тех же условиях, что и промежуточное соединение **140-1**, только при температуре 60° С в течение 18 ч. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (d, J=1,9 Гц,

1Н), 7.80 (dt, $J=8,7$, 2,0 Гц, 1Н), 7,46 (dd, $J=7,4$, 2,5 Гц, 1Н), 7,36 (dddd, $J=8,8$, 4,4, 2,2, 1,1 Гц, 1Н), 7,19 - 7,13 (m, 2Н), 5,67 (br d, $J=5,2$ Гц, 1Н), 5,25 (br d, $J=6,3$ Гц, 1Н), 4,16 (с, 3Н), 1,46 (br s, 9Н), 1,44 (s, 9Н). Рацемический **183-2** был разделен на индивидуальные энантиомеры с помощью хиральной SFC. Условия препаративной хроматографии: Прибор: Berger MG II; колонка: Chiralpak ID, 21 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза: 20% MeOH / 80% CO₂; Условия потока; 45 мл/мин, 120 бар, 40° С; Длина волны детектора: 209 нм; Детали инъекции: 49 инъекций в MeOH. Условия аналитической хроматографии: Прибор: Waters UPC2 analytical SFC; Колонка: Chiralpak IC, 4,6 x 100 мм, 3 мкм; Мобильная фаза: 25% MeOH / 75% CO₂; Условия потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40° С; Длина волны детектора: 220 нм. Пик 1, RT = 4,22 мин, 95,7% ee; Пик 2, RT = 5,11 мин, >99% ee. Промежуточное соединение **183-2** Пик №2 был собран и перенесен для получения промежуточного продукта **183-3**.

15 Промежуточное соединение **183-3**: Промежуточное соединение **183-3** было получено из **183-2** в соответствии с методикой, описанной для **примера 108**. Последующее удаление трет-бутилового эфира проводили, как в процедуре получения **примера 120**. LC-MS RT = 0,99 мин; MS (ESI) $m/z = 698,3$ (M+H)⁺; Способ А.

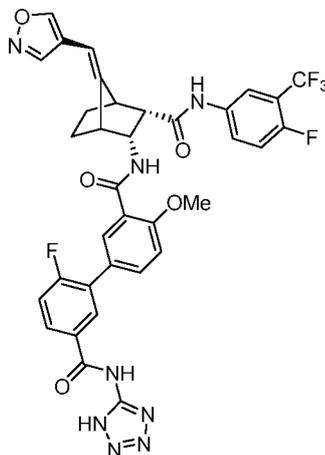
20

Процедура получения **примера 183**: **Пример 183** был получен из **примера 183-3**. В двухлитровую пробирку поместили **183-3**, DIEA (0,06 ммоль, 5 эквив.) и 4-хлорбензоилхлорид (0,035 ммоль, 3,0 эквив.). Раствор перемешивали при 23° С в течение 30 минут и затем гасили MeOH. Реакционное содержимое концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной RP-HPLC с получением **примера 183**. Аналитические данные для **примера 183**: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,98 (br d, $J=8,0$ Гц, 1Н), 8,77 - 8,68 (m, 1Н), 8,49 (d, $J=2,5$ Гц, 1Н), 7,96 (dd, $J=6,3$, 2,5 Гц, 1Н), 7,91 - 7,84 (m, 2Н), 7,77 - 7,71 (m, 1Н), 7,69 (t, $J=1,7$ Гц, 1Н), 7,60 (d, $J=8,0$ Гц, 1Н), 7,55 (ddd, $J=8,3$, 4,3, 2,2 Гц, 1Н), 7,43 - 7,39 (m, 1Н), 7,37 - 7,31 (m, 1Н), 7,27 - 7,24 (m, 1Н), 7,08 (dd, $J=10,6$, 8,7 Гц, 1Н), 7,01 - 6,95 (m, 2Н), 6,21 (d, $J=8,5$ Гц, 1Н), 5,61 (q, $J=7,4$ Гц, 1Н), 4,83 - 4,74 (m, 1Н), 4,04 (s, 3Н), 3,41 (br s, 1Н),

30

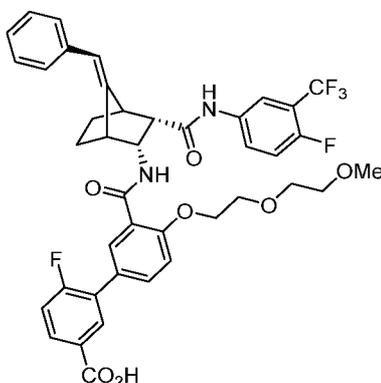
3,14 (dd, J=10,5, 4,1 Гц, 1H), 2,88 (t, J=3,9 Гц, 1H), 2,30 - 2,22 (m, 1H), 2,01 - 1,95 (m, 1H), 1,73 - 1,62 (m, 2H). LC-MS RT: 1,21 мин; MS (ESI) m/z = 836,3 (M+H)⁺; Способ А.

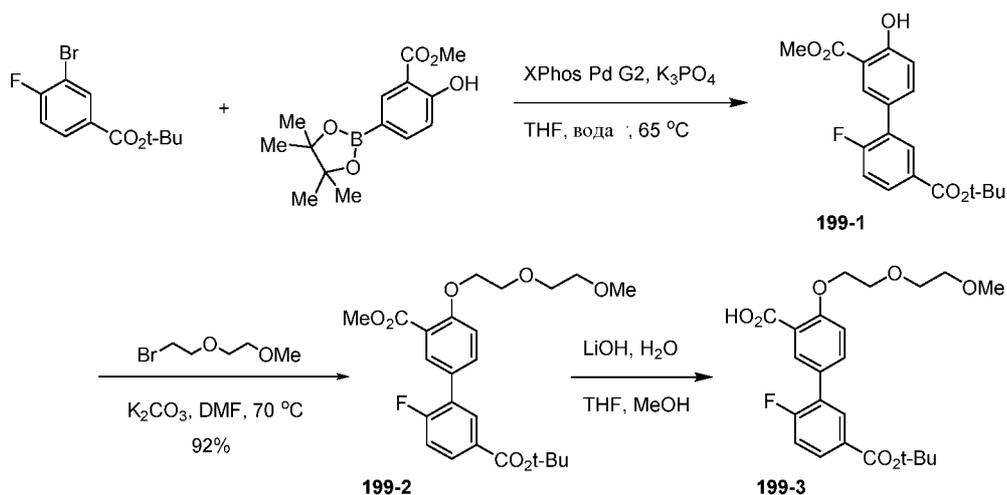
5

Пример 192

Процедура **примера 192**: **Пример 192** был приготовлен на основе **примера 120** с использованием ВНФФТ в качестве реагента сочетания. В сосуд объемом 2 мл, заполненный **примером 120** (0,043 ммоль, 1,3 эквив.), добавляли ВНФФТ (0,049 ммоль, 2,0 эквив.), затем DCM (1 мл) и DIEA (0,15 ммоль, 4,5 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при 23° С в течение 30 мин, затем нагревали до 80° С в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 23° С, содержимое пробирки растворяли в DMF (1,5 мл) и остаток очищали способом RP-HPLC. Аналитические данные для **примера 192**: LC-MS RT: 2,41 мин; MS (ESI) m/z = 735,1 (M+H)⁺; Способ С.

15

Пример 199



Промежуточное соединение **199-1**: Промежуточное соединение **199-1** получали в тех же условиях, что и промежуточное соединение **140-1**, только при температуре 65° С в течение 18 ч. ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 10,87 (s, 1H), 8,11 - 8,04 (m, 2H), 7,95 (ddd, J=8,5, 4,8, 2,3 Гц, 1H), 7,68 (dt, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,18 (dd, J=10,0, 8,7 Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 1,66 - 1,59 (m, 9H). LC-MS RT = 1,20 мин; MS (ESI) m/z = 347,1 (M+H)⁺

Промежуточное соединение **199-2**: В пробирку объемом 1 мл, заполненную промежуточным соединением **199-1**, добавляли карбонат калия (53,5 мг, 0,39 ммоль), DMF (0,4 мл) и 1-бром-2-(2-метоксиэтокси)этан (70,8 мг, 0,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23° С в течение 18 ч, затем нагревали до 40° С еще 18 ч. Реакционную смесь концентрировали потоком азота, остаток разбавляли этилацетатом и водой и полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные органические порции сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **199-2** (80 мг, 0,18 ммоль, выход 92%). ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (dd, J=7,7, 2,2 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,94 (ddd, J=8,5, 4,8, 2,3 Гц, 1H), 7,66 (dt, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,17 (dd, J=10,0, 8,7 Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,28 (t, J=5,1 Гц, 2H), 3,97 - 3,93 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,81 - 3,77 (m, 2H), 3,61 - 3,57 (m, 2H), 3,44 - 3,39 (m, 3H), 1,61 (s, 9H). LC-MS RT = 1,11 мин; MS (ESI) m/z = 449,1 (M+H)⁺; Способ А.

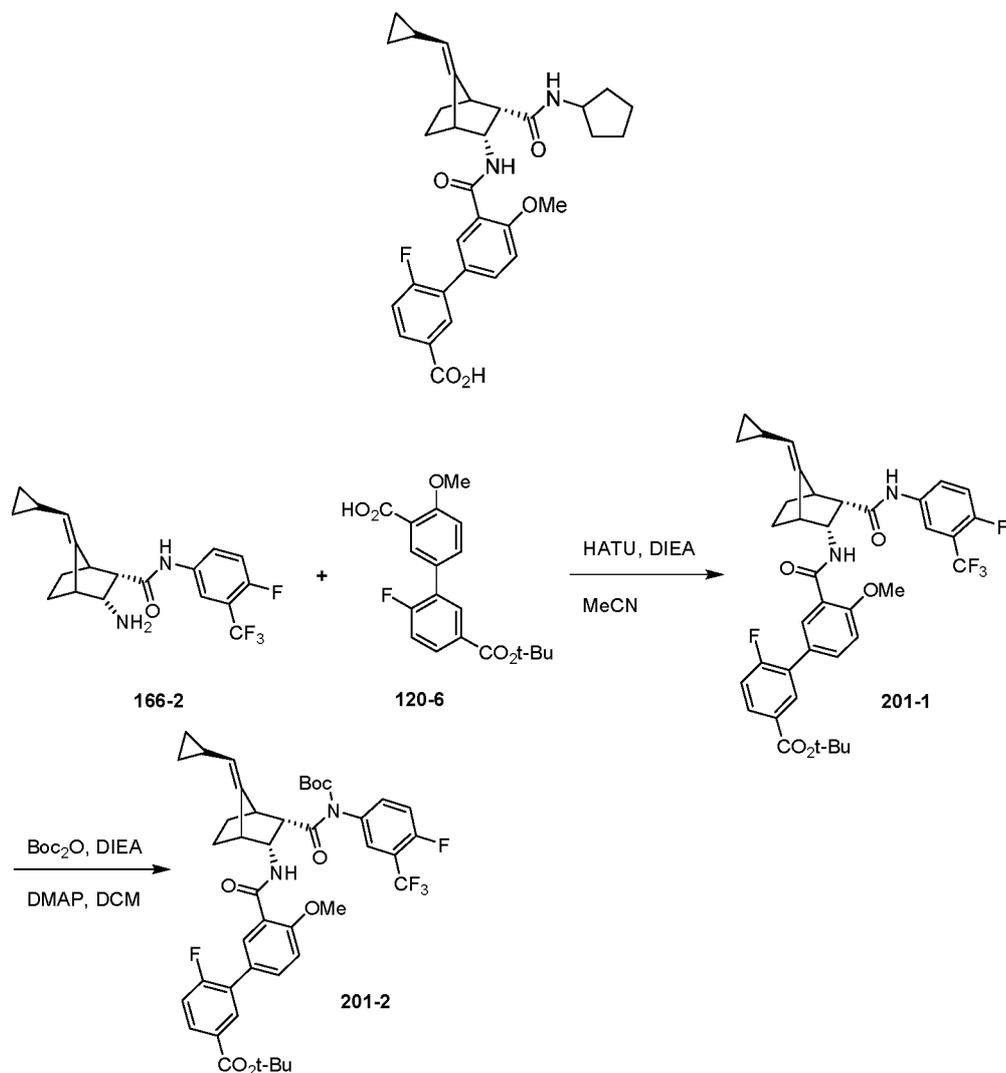
Промежуточное соединение **199-3**: Промежуточное соединение **199-3** было получено гидролизом промежуточного соединения **199-2** гидроксидом лития аналогично промежуточному соединению **3-3**. LC-MS RT = 1,02 мин; MS (ESI) m/z = 348,1 (M+H)⁺; Способ А.

5

Процедура получения **примера 199**: **Пример 199** был получен из **125-2**, используя **199-3**, в соответствии с способом, описанным для **примера 108**. Последующее удаление трет-бутилового эфира проводили как в процедуре получения **примера 120**. Аналитические данные для **примера 199**: LC-MS RT: 1,15 мин; MS (ESI) m/z = 765,2 (M+H)⁺; Способ А.

10

Пример 201



Промежуточное соединение **201-1**: Промежуточное соединение **201-1** получали из **166-2**, используя **120-6**, в соответствии с методикой, описанной для **примера 108**.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,40 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 8,40 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,08 (dd, J=7,7, 2,2 Гц, 1H), 8,02 - 7,93 (m, 3H), 7,64 (dt, J=8,6, 1,9 Гц, 1H), 7,49 (dt, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 7,18 (dd, J= 10,0, 8,7 Гц, 1H), 7,12 - 7,03 (m, 2H), 4,89 - 4,81 (m, 1H), 4,63 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,20 (t, J=3,9 Гц, 1H), 3,10 (dd, J=10,6, 3,2 Гц, 1H), 2,72 (t, J=3,9 Гц, 1H), 2,24 - 2,16 (m, 1H), 1,93 - 1,85 (m, 1H), 1,71 - 1,63 (m, 2H), 1,61 (s, 9H), 1,53 - 1,41 (m, 1H), 0,74 (dt, J=7,8, 3,7 Гц, 2H), 0,41 - 0,30 (m, 2H). LC-MS RT = 1,30 мин; MS (ESI) m/z = 697,3 (M+H)⁺; Способ А.

10

Промежуточное соединение **201-2**: В пробирку с промежуточным соединением **201-1** (88 мг, 0,126 ммоль) добавляли DCM (1,25 мл), затем Вос₂O (0,51 ммоль), DMAP (0,06 ммоль) и DIEA (0,51 ммоль). Раствор перемешивали при 23° С в течение 18 ч и затем сконцентрировали под пониженным давлением. Полученный неочищенный материал очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии на силикагеле с получением промежуточного соединения **201-2** (94 мг, 0,12 ммоль, выход 93%). LC-MS RT = 1,34 мин; MS (ESI) m/z = 797,5 (M+H)⁺; Способ А.

15

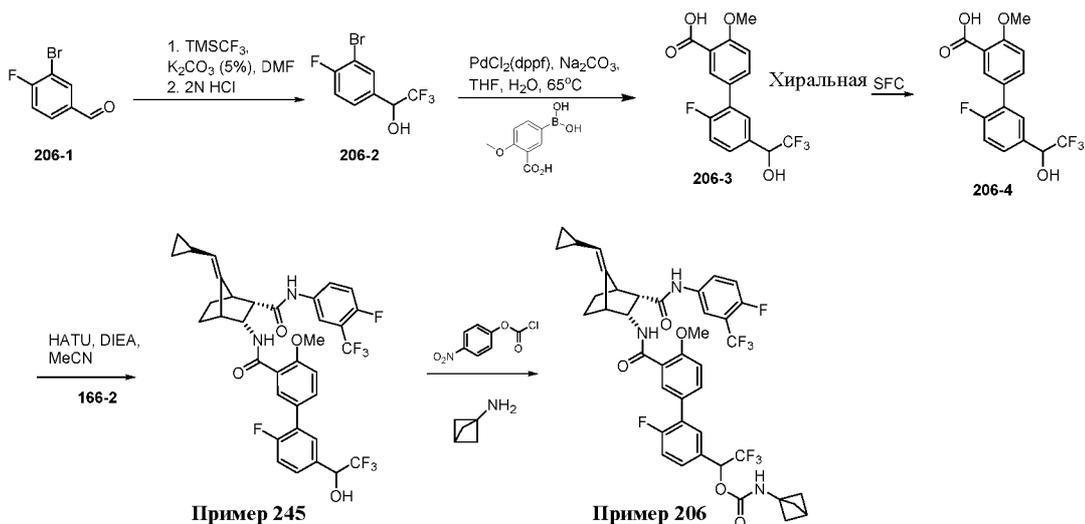
Процедура для **примера 201**: **Пример 201** был получен из **201-2**. В пробирку объемом 1 мл, заполненную **201-2** (0,013 ммоль), добавляли DCM (0,3 мл) и циклопентиламин (0,125 ммоль, 10 эквив.). Раствор перемешивали при 23° С в течение 18 ч и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного промежуточного продукта. Последующее удаление трет-бутилового эфира проводили как в процедуре получения **примера 120**. Аналитические данные

20

для **примера 201**: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,78 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 3H), 7,74 - 7,67 (m, 1H), 7,48 (br d, J= 8,5 Гц, 1H), 7,16 (br t, J=9,5 Гц, 1H), 7,05 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,36 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,04 (dt, J=10,0, 5,2 Гц, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 4H), 2,83 - 2,76 (m, 1H), 2,66 - 2,60 (m, 1H), 1,69 - 1,45 (m, 4H), 1,40 - 1,29 (m, 2H), 1,28 - 1,16 (m, 3H), 1,15 - 1,01 (m, 4H), 0,53 - 0,39 (m, 2H), 0,06 (br d, J=3,1 Гц, 2H). LC-MS RT: 2,33 мин; MS (ESI) m/z = 547,4 (M+H)⁺; Способ С.

25

Пример 206



Промежуточное соединение **206-2**: В реакционный сосуд добавляли 3-бром-4-фторбензальдегид (**206-1**, 235 мг, 1,15 ммоль), DMF (3,5 мл), (трифторметил)триметилсилан (0,34 мл, 2,3 ммоль) и K_2CO_3 (8,0 мг, 0,058 ммоль).

- 5 Реакционную смесь перемешивали при *rt* в течение 60 мин и добавляли 2N HCl (3 мл). После перемешивания при *rt* в течение еще 1 ч, реакционную смесь разбавляли EtOAc (15 мл) и промывали раствор насыщенным NH_4Cl . Водную фазу экстрагировали добавлением EtOAc (10 мл X2). Объединенные органические порции сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали
- 10 хроматографией на силикагеле с получением **206-2** (205 мг, 0,751 ммоль, выход 64,9%). 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,74 (dd, $J=6,5, 2,1$ Гц, 1H), 7,43 (ddd, $J=8,4, 4,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,19 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,11 - 4,98 (m, 1H), 2,69 (d, $J=4,4$ Гц, 1H).

- Промежуточное соединение **206-3**: В реакционный сосуд, содержащий **206-2** (100 мг, 0,366 ммоль), добавляли 5-бороно-2-метоксибензойную кислоту (93 мг, 0,48 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (45 мг, 0,055 ммоль), Na_2CO_3 (155 мг, 1,46 ммоль) и H_2O (1 мл). Реакционную смесь дегазировали, продувая N_2 в течение 10 мин, герметично закрывали и перемешивали при 65 °C в течение 3 ч. После
- 15 охлаждения до *rt* реакционную смесь гасили добавлением 1N HCl, раствор экстрагировали EtOAc, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали
- 20 способом HPLC с получением **206-3** (50,5 мг, 0,147 ммоль, выход 40,1%). 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,39 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,83 (dt, $J=8,7, 2,1$ Гц, 1H), 7,59 (dd, $J=7,3, 2,1$ Гц, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 1H), 7,23 (dd, $J=10,2, 8,8$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,11 (q, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,17 (s, 3H).

Промежуточное соединение **206-4**: Рацемическое вещество **206-3** было разделено на индивидуальные энантиомеры с помощью хиральной SFC. Условия препаративной хроматографии: Прибор: Berger MG II; Колонка: Kromasil 5-CelluCoat, 21 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза: 15% IPA-ACN (0,1% DEA) / 85% CO₂; Условия потока; 5 45 мл/мин, 120 бар, 40° С; Длина волны детектора: 220 нм; Детали инъекции: 0,4 мл ~15 мг/мл в ACN-IPA (1:1). Пик №2 был собран для получения промежуточного соединения **206-4**. Условия аналитической хроматографии: Прибор: Aurora Infinity Analytical SFC; Колонка: Kromasil 5-CelluCoat, 4,6 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза: 20% IPA-ACN (0,1% DEA) / 80% CO₂; Условия потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40° 10 С; Длина волны детектора: 220 нм. Пик 1, RT = 9,12 мин, 99% ee; Пик 2, RT = 10,19 мин, 98% ee.

Пример **245**: В реакционный сосуд добавляли промежуточное соединение **166-2** (7,0 мг, 0,017 ммоль), промежуточное соединение **206-4** (6,2 мг, 0,018 ммоль), MeCN (1 мл), DIEA (9,1 мкл, 0,052 ммоль) и HATU (7,2 мг, 0,019 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 12 ч, концентрировали при пониженном давлении и подвергали очистке препаративной HPLC с получением примера **245** (9,5 мг, 0,014 ммоль, выход 78%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,57 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,33 (dd, J=2,2, 0,8 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (dd, J=6,3, 2,5 Гц, 1H), 7,66 (dt, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=7,3, 2,1 Гц, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 7,17 (dd, J=10,2, 8,5 Гц, 1H), 7,11 - 7,0-4 (m, 2H), 5,11 - 5,04 (m, 1H), 4,77 - 4,70 (m, 1H), 4,57 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,42 (br s, 1H), 3,19 (t, J=4,1 Гц, 1H), 3,08 (ddd, J=10,7, 4,1, 1,2 Гц, 1H), 2,67 (t, J=4,0 Гц, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 1H), 1,67 - 1,58 (m, 2H), 1,53 - 1,45 (m, 1H), 0,79 - 0,68 (m, 2H), 0,38 - 0,27 (m, 2H). LC-MS RT: 1,38 мин; MS (ESI) m/z 695,3 (M+H)⁺; Способ А. 20

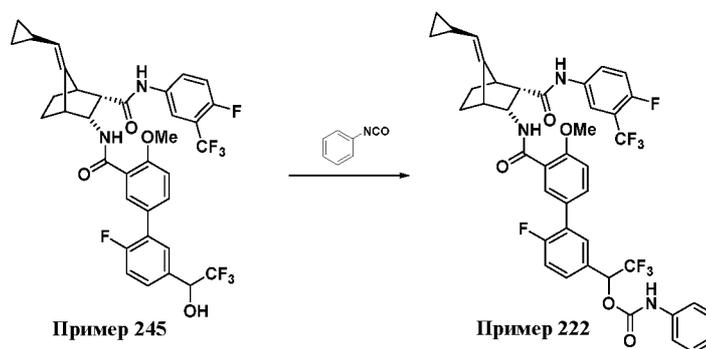
25

Пример **246**: Получено из промежуточного соединения **166-2** и энантиомера **206-4** (пик 1 по результатам хиральной SFC-очистки) в соответствии с процедурой синтеза примера **246**. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,53 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,34 (dd, J=2,5, 0,8 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,97 (dd, J=6,2, 2,6 Гц, 1H), 7,66 (dt, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,48 - 7,40 (m, 1H), 7,18 (dd, J=10,2, 8,5 Гц, 1H), 7,12 - 7,02 (m, 2H), 5,13 - 5,03 (m, 1H), 4,81 - 4,71 (m, 1H), 4,60 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,19 (t, J=3,7 Гц, 2H), 3,09 (ddd, J=10,8, 4,1, 1,1 Гц, 1H), 2,70 (t, J=4,0 Гц, 1H), 2,19 - 30

2,11 (m, 1H), 1,92 - 1,84 (m, 1H), 1,70 - 1,60 (m, 2H), 1,51 - 1,42 (m, 1H), 0,77 - 0,70 (m, 2H), 0,36 - 0,30 (m, 2H). LC-MS RT: 1,38 мин; MS (ESI) m/z 695,3 (M+H)⁺; Способ А.

- 5 Пример **206**: В реакционный сосуд добавляли пример **245** (6,0 мг, 8,6 мкмоль), DCM (1 мл), пиридин (7,0 мкл, 0,086 ммоль), 4-нитрофенилкарбохлоридат (8,7 мг, 0,043 ммоль) и DMAP (1,0 мг, 8,6 мкмоль). После перемешивания при rt в течение 2 ч добавляли бицикло[1.1.1]пентан-1-амин (7,2 мг, 0,086 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 1 ч, концентрировали при пониженном давлении и
- 10 подвергали очистке препаративной HPLC с получением 1-(3'-(((1R,2R,3S,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамоил)-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,2,2-трифторэтилбицикло[1.1.1]пентан-1-
- илкарбамата (пример **206**, 3,8 мг, 4,7 мкмоль, выход 54%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,95 (br d, J=6,3 Гц, 1H), 8,55 (br s, 1H), 8,24 (br d, J=4,2 Гц, 1H), 8,13 (br s, 1H), 7,86 - 7,75 (m, 1H), 7,69 (br t, J=9,4 Гц, 2H), 7,58 - 7,38 (m, 3H), 7,33 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,43 - 6,30 (m, 1H), 4,69 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,51 - 4,41 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,16 (br dd, J=10,1, 3,8 Гц, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,39 - 2,34 (m, 1H), 2,02 - 1,89 (m, 6H), 1,88 - 1,77 (m, 2H), 1,54 - 1,47 (m, 1H), 1,45 - 1,36
- 20 (m, 2H), 0,79 - 0,69 (m, 2H), 0,35 (br s, 2H). LC-MS RT: 1,27 мин; MS (ESI) m/z 80-4,5 (M+H)⁺; Способ А.

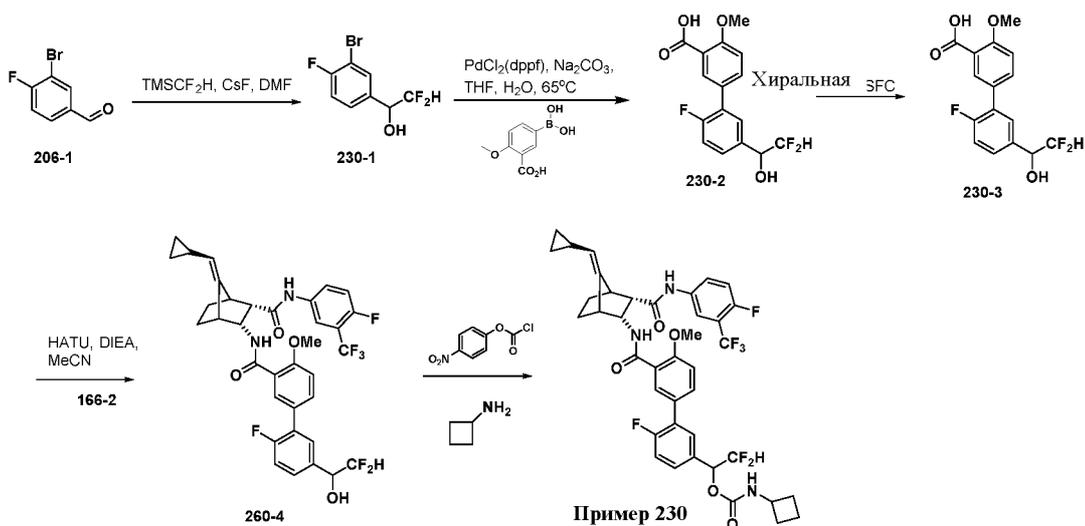
Пример 222



- 25 Пример **222**: В реакционный сосуд добавляли пример **246** (11 мг, 0,017 ммоль), DCM (1 мл), пиридин (8,0 мкл, 0,099 ммоль) и изоцианатобензол (9,9 мг, 0,083 ммоль). После перемешивания при rt в течение 12 ч реакционную смесь

концентрировали и подвергали очистке препаративной HPLC с получением 1-(3'-(((1R,2R,3S,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамоил)-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)этилфенилкарбамата (пример **222**, 11,8 мг, 0,0160 ммоль, выход 94,0%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,92 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 9,72 (br s, 1H), 8,22 (br d, J=4,9 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,70 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,54 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 4H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 7,25 (br t, J=7,8 Гц, 2H), 6,96 (t, J=7,5 Гц, 1H), 5,89 - 5,80 (m, 1H), 4,69 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,16 (br dd, J=10,8, 3,5 Гц, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 1,92-1,74 (m, 2H), 1,56 (br d, J=6,1 Гц, 3H), 1,53-1,47 (m, 1H), 1,45-1,35 (m, 2H), 0,82-0,66 (m, 2H), 0,39-0,29 (m, 2H). LC-MS RT: 1,26 мин; MS (ESI) *m/z* 760,5 (M+H)⁺; Способ А.

Пример 230



15

Промежуточное соединение **230-1**: В реакционный сосуд добавляли **206-1** (577 мг, 2,84 ммоль), DMF (15 мл), (дифторметил)триметилсилан (530 мг, 4,26 ммоль) и CsF (216 мг, 1,42 ммоль). После перемешивания при 50° С в течение 12 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc (15 мл), и раствор промывали насыщенным NH₄Cl. Водную фазу экстрагировали дополнительным EtOAc (10 мл x 2). Объединенные органические порции сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле с получением 1-(3-бром-4-фторфенил)-2,2-дифторэтан-1-ола (**230-1**, 98 мг, 0,38 ммоль, выход 13%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃)

δ 7,67 (dd, $J=6,6, 2,1$ Гц, 1H), 7,36 (ddd, $J=8,4, 4,6, 2,1$ Гц, 1H), 7,16 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,87 - 5,57 (m, 1H), 4,86 - 4,78 (m, 1H), 2,50 (br s, 1H).

Промежуточное соединение **230-2**: В реакционный сосуд, содержащий **230-1** (220 мг, 0,863 ммоль), добавляли 5-бороно-2-метоксибензойную кислоту (220 мг, 1,12 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (106 мг, 0,129 ммоль), Na₂CO₃ (366 мг, 3,45 ммоль) и H₂O (3,5 мл). Реакционную смесь дегазировали при продувке N₂ в течение 10 мин, герметично закрывали и перемешивали при 65 °С в течение 3 ч. После охлаждения до rt реакционную смесь гасили добавлением 1N HCl, полученный раствор экстрагировали EtOAc, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и подвергали очистке препаративной HPLC с получением 5'-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-2'-фтор-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (**230-2**, 186 мг, 0,570 ммоль, выход 66,1%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,82 (dt, $J=8,7, 2,0$ Гц, 1H), 7,53 (dd, $J=7,4, 2,1$ Гц, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 2H), 6,01 - 5,59 (m, 1H), 4,89 (td, $J=10,1, 4,7$ Гц, 1H), 4,15 (s, 3H).

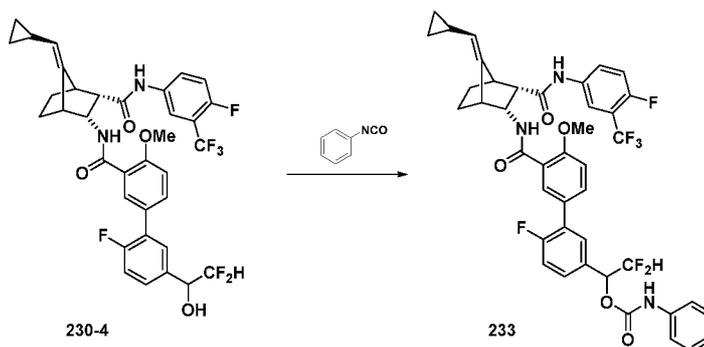
Промежуточное соединение **230-3**: Рацемическое вещество **230-2** было разделено на индивидуальные энантиомеры с помощью хиральной SFC. Условия препаративной хроматографии: Прибор: PIC Solution SFC Prep-200; Колонка: Chiralpak IC, 30 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза: 10% MeOH / 90% CO₂; Условия потока; 85 мл/мин, 150 бар, 40° С; Длина волны детектора: 220 нм; Детали инъекции: 10 мкл ~1 мг/мл в MeOH. Пик №2 был собран для получения промежуточного продукта **230-3**. Условия аналитической хроматографии: Прибор: Aurora Infinity Analytical SFC; Колонка: Chiralpak ID, 4,6 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза: 10%MeOH / 90% CO₂; Условия потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40° С; Длина волны детектора: 220 нм. Пик 1, RT = 11,85 мин, 96% ee; Пик 2, RT = 13,65 мин, >99,5% ee.

Промежуточное соединение **230-4**: В реакционный сосуд добавляли промежуточное соединение **166-2** (20 мг, 0,054 ммоль), промежуточное соединение **230-3** (18 мг, 0,057 ммоль), MeCN (1 мл), DIEA (0,028 мл, 0,16 ммоль) и NATU (23 мг, 0,060 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 12 ч, концентрировали при пониженном давлении и подвергали очистке хроматографией на силикагеле с получением (1R,2S,3R,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-3-(5'-(2,2-дифтор-1-гидроксиэтил)-2'-фтор-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)-N-(4-

фтор-3-(трифторметил)фенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (**230-4**, 25 мг, 0,037 ммоль, выход 68%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,49 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 8,40 - 8,33 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 1H), 7,66 (dt, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,38 (dq, J=6,4, 4,2 Гц, 1H), 7,18 (ddd, J=10,2, 8,6, 1,2 Гц, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 2H), 6,03 - 5,59 (m, 1H), 4,91 - 4,83 (m, 1H), 4,81 - 4,73 (m, 1H), 4,61 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,19 (t, J=3,7 Гц, 1H), 3,09 (dd, J=10,8, 3,3 Гц, 1H), 2,82 (br d, J=12,5 Гц, 1H), 2,70 (t, J=3,9 Гц, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 1H), 1,95 - 1,85 (m, 1H), 1,72 - 1,61 (m, 2H), 1,50 - 1,41 (m, 1H), 0,79 - 0,69 (m, 2H), 0,39 - 0,28 (m, 2H).

Пример **230**: В реакционный сосуд добавляли промежуточное соединение **230-4** (6,0 мг, 8,9 мкмоль), DCM (1 мл), пиридин (7,2 мкл, 0,089 ммоль), 4-нитрофенилкарбохлоридат (8,9 мг, 0,044 ммоль) и DMAP (1,1 мг, 8,9 мкмоль). После перемешивания при rt в течение 2 ч добавляли циклобутанамин (6,3 мг, 0,089 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 1 ч, концентрировали при пониженном давлении и подвергали очистке препаративной HPLC с получением 1-(3'-(((1R,2R,3S,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамоил)-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,2-дифторэтил циклобутилкарбамата (пример **230**, 4,5 мг, 5,8 мкмоль, выход 66%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,94 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 8,19 (br d, J=5,1 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 1H), 7,68 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 7,53 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,27 (m, 2H), 6,49 - 6,13 (m, 1H), 5,93 - 5,81 (m, 1H), 4,67 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,48 - 4,38 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,94 - 3,85 (m, 1H), 3,19 - 3,11 (m, 1H), 3,08 (br s, 1H), 2,70 (br s, 1H), 2,15 - 2,01 (m, 2H), 1,92 - 1,73 (m, 4H), 1,58-1,45 (m, 3H), 1,43-1,35 (m, 2H), 0,77-0,66 (m, 2H), 0,37-0,28 (m, 2H). LC-MS RT: 1,22 мин; MS (ESI) *m/z* 774,3 (M+H)⁺; Способ А.

Пример 233

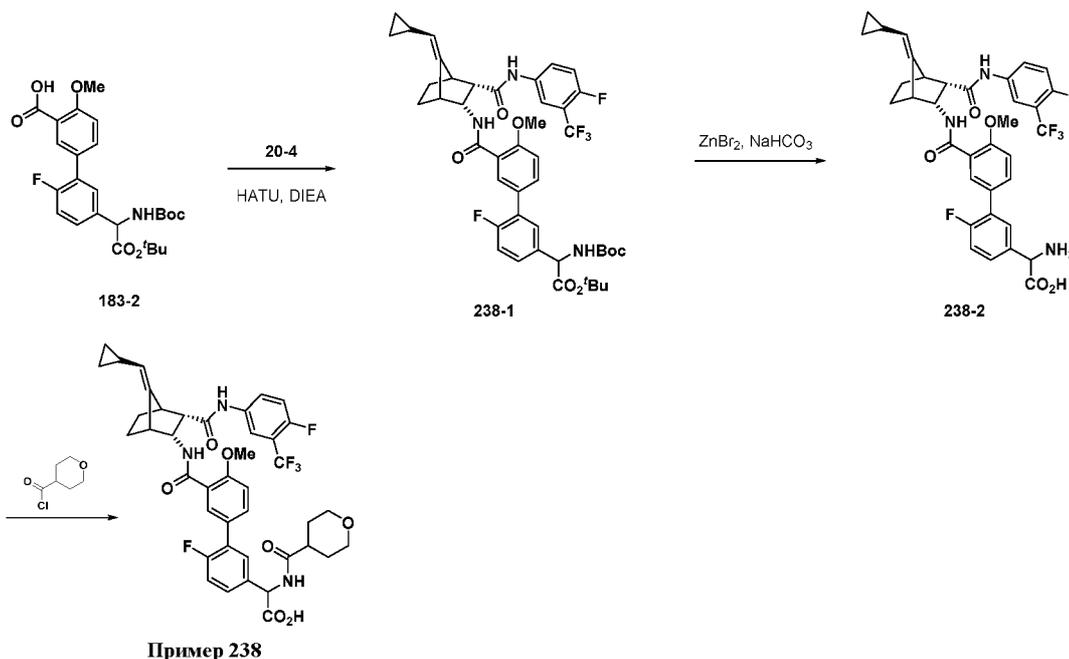


Пример **233**: В реакционный сосуд добавляли **230-4** (6,0 мг, 8,9 мкмоль), DCM (1 мл), пиридин (0,014 мл, 0,17 ммоль) и изоцианатобензол (5,3 мг, 0,044 ммоль). После перемешивания при *rt* в течение 12 ч смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергали очистке препаративной HPLC с получением 1-

5 (3'-(((1R,2R,3S,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамоил)-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,2-дифторэтил фенилкарбамата (пример **233**, 4,9 мг, 5,9 мкмоль, выход 67%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 10,07 (br s, 1H), 9,93 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,17 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,79 - 7,59 (m, 3H), 7,50 (br s, 1H), 7,47 - 7,34 (m, 4H), 7,34 - 7,24 (m, 3H), 7,01 (br t, J=7,2 Гц, 1H), 6,55 - 6,25 (m, 1H), 6,08 - 5,98 (m, 1H), 4,68 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,19 - 3,10 (m, 1H), 3,08 (br s, 1H), 2,72 - 2,67 (m, 1H), 1,87 - 1,72 (m, 2H), 1,53 - 1,45 (m, 1H), 1,44 - 1,34 (m, 2H), 0,77 - 0,65 (m, 2H), 0,37 - 0,26 (m, 2H). LC-

15 MS RT: 1,23 мин; MS (ESI) m/z 796,2 (M+H)⁺; Способ А.

Пример 238:



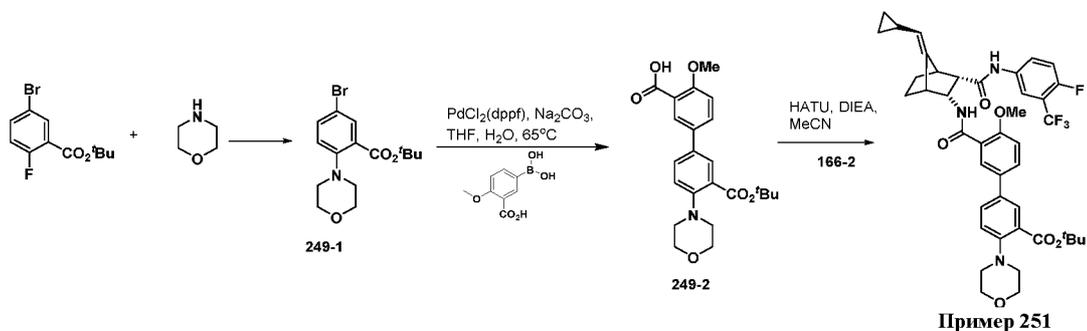
Промежуточное соединение **238-1**: В реакционный сосуд добавляли **166-2** (75 мг, 0,19 ммоль), **183-2** (92 мг, 0,20 ммоль), MeCN (5 мл), DIEA (0,097 мл, 0,56 ммоль) и HATU (77 мг, 0,200 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 12 ч, концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали хроматографической очистке на силикагеле с получением трет-бутил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(3'-(((1R,2R,3S,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамоил)-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетата (**238-1**, 147 мг, 0,178 ммоль, выход 96,0%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,42 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 8,41 (dd, J=2,2, 1,3 Гц, 1H), 8,09 - 8,04 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00 (dd, J=6,3, 2,5 Гц, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 7,44 (dd, J=7,3, 2,4 Гц, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,20 - 7,04 (m, 3H), 5,66 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 5,24 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 4,92 - 4,82 (m, 1H), 4,65 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,22 (t, J=3,9 Гц, 1H), 3,13 (dd, J=10,5, 3,6 Гц, 1H), 2,74 (t, J=3,7 Гц, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 1H), 1,95 - 1,86 (m, 1H), 1,74 - 1,66 (m, 2H), 1,46 (br s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,39 - 1,34 (m, 1H), 0,81 - 0,72 (m, 2H), 0,43 - 0,33 (m, 2H).

Промежуточное соединение **238-2**: В реакционный сосуд добавляли **238-1** (147 мг, 0,178 ммоль), DCM (10 мл), бикарбонат натрия (112 мг, 1,33 ммоль) и бромид цинка (1200 мг, 5,34 ммоль). После перемешивания в течение 24 ч реакционную смесь гасили добавлением 1N HCl и экстрагировали раствор EtOAc. Объединенную

органическую часть сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и подвергали очистке препаративной HPLC с получением 2-амино-2-(3'-(((1R,2R,3S,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамоил)-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)уксусной кислоты, TFA (**238-2**, 62 мг, 0,079 ммоль, выход 44%). МС (ESI) m/z 670,4 (M+H).

Пример **238**: В реакционный сосуд добавляли **238-2** (9 мг, 0,01 ммоль), MeCN (1 мл), пиридин (2,8 мкл, 0,034 ммоль) и тетрагидро-2H-пиран-4-карбонилхлорид (1,7 мг, 0,012 ммоль). После перемешивания при rt в течение 30 мин, реакционную смесь гасили добавлением MeOH, концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали очистке препаративной HPLC с получением 2-(3'-(((1R,2R,3S,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамоил)-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)уксусной кислоты (пример **238**, 8,9 мг, 0,011 ммоль, выход 99%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,89 (br d, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,26 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,99 (dd, $J=6,2, 2,3$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 - 7,62 (m, 2H), 7,54 (dd, $J=7,3, 2,3$ Гц, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 1H), 7,02 - 6,94 (m, 2H), 5,80 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,77 - 4,69 (m, 1H), 4,64 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,03 - 3,90 (m, 2H), 3,49 - 3,36 (m, 2H), 3,14 - 3,09 (m, 1H), 3,06 (dd, $J=10,6, 4,0$ Гц, 1H), 2,73 - 2,66 (m, 1H), 2,57 - 2,48 (m, 1H), 2,16 - 2,10 (m, 1H), 1,92 - 1,84 (m, 2H), 1,82 - 1,74 (m, 4H), 1,67 - 1,54 (m, 2H), 1,54 - 1,46 (m, 1H), 0,86 - 0,74 (m, 2H), 0,41 - 0,32 (m, 2H). LC-MS RT: 1,26 мин; MS (ESI) m/z 782,5 (M+H) $^+$; Способ А.

25 Пример 249:



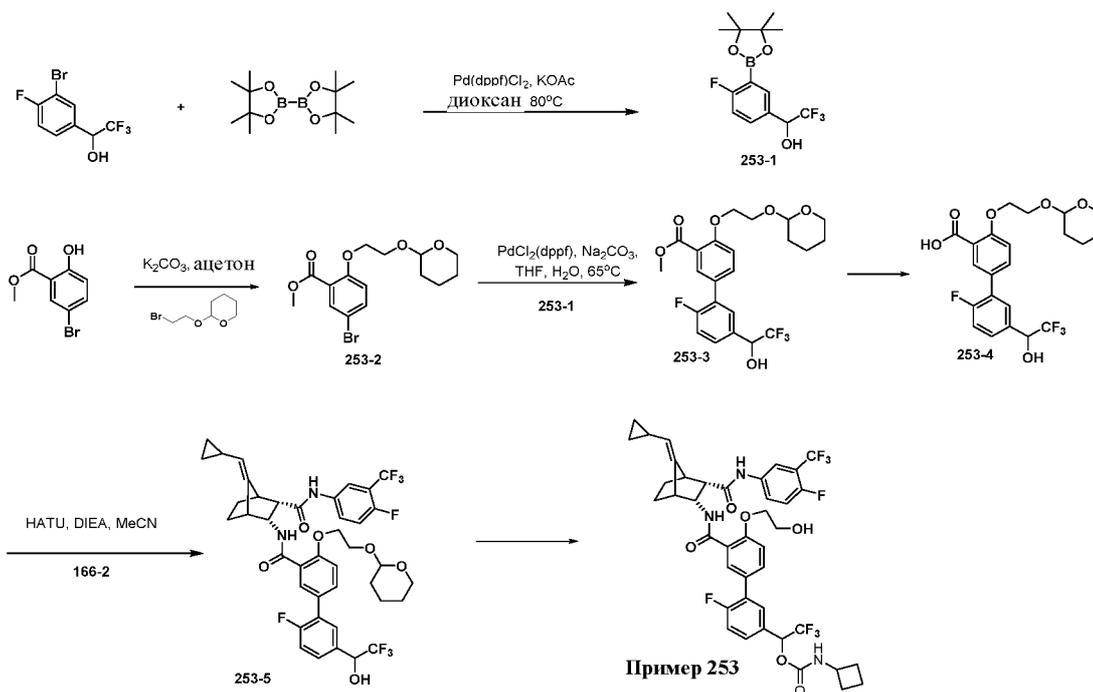
Промежуточное соединение **249-1**: В реакционный сосуд добавляли трет-бутил 5-бром-2-фторбензоат (120 мг, 0,436 ммоль), морфолин (0,19 мл, 2,2 ммоль) и толуол (2 мл). После перемешивания при 90° С в течение 12 ч реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением и остаток подвергали хроматографической очистке на силикагеле с получением трет-бутил-5-бром-2-морфолинобензоата (**249-1**, 117 мг, 0,342 ммоль, выход 78,0%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,69 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,49 (dd, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,89 - 3,85 (m, 4H), 3,07 - 3,03 (m, 4H), 1,62 (s, 9H).

Промежуточное соединение **249-2**: В реакционный сосуд, содержащий **249-1** (30 мг, 0,088 ммоль), добавляли 5-бороно-2-метоксибензойную кислоту (25,8 мг, 0,131 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (14 мг, 0,018 ммоль) и Na₂CO₃ (46 мг, 0,44 ммоль). Реакционную смесь дегазировали барботированием N₂ в течение 10 мин, герметично закрывали и перемешивали при 65°С в течение 2 ч. После охлаждения до гт реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали очистке препаративной HPLC с получением 3'-(трет-бутоксикарбонил)-4-метокси-4'-морфолино[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (**249-2**, 40 мг, 0,097 ммоль, выход 110%,). МС (ESI) *m/z* 414,0 (M+H).

Пример **251**: В реакционный сосуд добавляли промежуточное соединение **166-2** (15 мг, 0,037 ммоль), **249-2** (20 мг, 0,048 ммоль), MeCN (1 мл), DIEA (0,02 мл, 0,1 ммоль) и HATU (18 мг, 0,048 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали хроматографической очистке на силикагеле с получением трет-бутил 3'-(((1R,2R,3S,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамоил)-4'-метокси-4'-морфолино[1,1'-бифенил]-3-карбоксилата (пример **251**, 12 мг, 0,016 ммоль, выход 42%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,87 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 8,31 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (dd, J=6,3, 2,5 Гц, 1H), 7,94 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,76 (br dd, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,56 (dt, J=8,7, 3,4 Гц, 1H), 7,47 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 7,11 (t, J=9,4 Гц, 1H), 7,03 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,62 (d, J=9,6 Гц, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,07 - 4,04 (m, 4H), 3,50 - 3,38 (m, 4H), 3,17 (t, J=3,9 Гц, 1H), 2,97 (dd, J=10,7, 3,9 Гц, 1H), 2,69 (t, J=3,9 Гц, 1H), 2,12 - 2,05 (m, 1H), 1,90 - 1,81 (m, 1H), 1,62

(s, 9H), 1,61 - 1,54 (m, 2H), 1,50 - 1,43 (m, 1H), 0,78 - 0,69 (m, 2H), 0,37 - 0,28 (m, 2H). LC-MS RT: 1,23 мин; MS (ESI) m/z 764,3 (M+H)⁺; Способ А.

Пример **249**: В реакционный сосуд добавляли пример **251** (12 мг, 0,016 ммоль), CH₂Cl₂ (2 мл), бикарбонат натрия (13,2 мг, 0,157 ммоль) и бромид цинка (142 мг, 0,628 ммоль). После перемешивания при 35° С в течение 3 ч реакционную смесь гасили добавлением 1N HCl и экстрагировали раствор EtOAc. Объединенную органическую часть сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и подвергали очистке препаративной HPLC с получением 3'-(((1R,2R,3S,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамоил)-4'-метокси-4-морфолино[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты, TFA (пример **249**, 5,2 мг, 6,2 мкмоль, выход 40%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,71 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 8,53 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,41 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=6,1, 2,5 Гц, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 2H), 7,76 (dd, J=8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,59 (dt, J=8,7, 3,5 Гц, 1H), 7,54 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,13 (t, J=9,4 Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,83 - 4,74 (m, 1H), 4,67 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,09 (c, 3H), 4,02 (br s, 4H), 3,23 (br t, J=4,0 Гц, 1H), 3,17 (br s, 4H), 3,10 (br dd, J= 10,9, 3,4 Гц, 1H), 2,74 (t, J=3,9 Гц, 1H), 2,22 - 2,15 (m, 1H), 1,93 - 1,86 (m, 1H), 1,73 - 1,59 (m, 2H), 1,55 - 1,47 (m, 1H), 0,80 - 0,73 (m, 2H), 0,39 - 0,34 (m, 2H). LC-MS RT: 1,15 мин; MS (ESI) m/z 708,4 (M+H)⁺; Способ А.

Пример 253:

Промежуточное соединение **253-1**: В реакционный сосуд добавляли 1-(3-бром-4-
 5 фторфенил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол (100 мг, 0,366 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-
 октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (126 мг, 0,494 ммоль) и 1,4-диоксан (3 мл).
 Затем добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (29,9 мг, 0,037 ммоль) и ацетат калия
 (90 мг, 0,91 ммоль), и реакционную смесь дегазировали при барботировании N_2 в
 течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 5 ч,
 10 охлаждали до rt и экстрагировали раствор EtOAc . Объединенные органические
 порции высушивали над Na_2SO_4 , отфильтровали и сконцентрировали. Полученный
 материал (**253-1**) использовали для следующей стадии без дополнительной очистки.
 Промежуточное соединение **253-2**: В реакционный сосуд добавляли метил-5-бром-
 2-гидроксibenзоат (200 мг, 0,866 ммоль), 2-(2-бромэтоксi)тетрагидро-2H-пиран
 15 (217 мг, 1,039 ммоль), ацетон (3 мл) и K_2CO_3 (239 мг, 1,73 ммоль). После
 перемешивания при 50°C в течение 12 ч реакционную смесь концентрировали под
 пониженным давлением и остаток подвергали хроматографической очистке на
 силикагеле с получением метил-5-бром-2-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-
 ил)оксi)этоксi)бензоата (**253-2**, 112 мг, 0,312 ммоль, выход 36,0%). ^1H ЯМР (500
 20 МГц, CDCl_3) δ 7,90 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,55 (dd, $J=8,9$, 2,6 Гц, 1H), 6,94 (d, $J=8,9$ Гц,
 1H), 4,76 (t, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,30 - 4,16 (m, 2H), 4,08 (dt, $J=11,5$, 4,6 Гц, 1H), 3,94 -

3,84 (m, 5H), 3,59 - 3,52 (m, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,79 - 1,71 (m, 1H), 1,67 - 1,60 (m, 2H), 1,58 - 1,50 (m, 2H).

Промежуточное соединение **253-3**: В реакционный сосуд, содержащий **253-2** (80 мг, 0,22 ммоль), добавляли **253-1** (93 мг, 0,29 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (27 мг, 0,033 ммоль), Na₂CO₃ (94 мг, 0,89 ммоль) и H₂O (0,5 мл). Реакционную смесь дегазировали, продувая N₂ в течение 10 мин, герметично закрывали и перемешивали при 65 °С в течение 3 ч. После охлаждения до rt реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали раствор EtOAc. Объединенные порции EtOAc сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и подвергали хроматографической очистке на силикагеле с получением метил 2'-фтор-4-(2-
 10 ((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)-5'-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксилата (**253-3**, 66 мг, 0,14 ммоль, выход 62%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,95 (dd, J=2,4, 1,0 Гц, 1H), 7,64 (dt, J=8,7, 1,8 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=7,3, 2.1 Гц, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,19 (dd, J=10,2, 8,5 Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,10
 15 - 5,03 (m, 1H), 4,77 (t, J=3,5 Гц, 1H), 4,31 - 4,25 (m, 2H), 4,15 - 4,08 (m, 1H), 3,95 - 3,87 (m, 5H), 3,60 - 3,52 (m, 1H), 2,98 (br d, J=3,5 Гц, 1H), 1,89 - 1,81 (m, 1H), 1,79 - 1,71 (m, 1H), 1,67 - 1,61 (m, 2H), 1,59 - 1,51 (m, 2H).

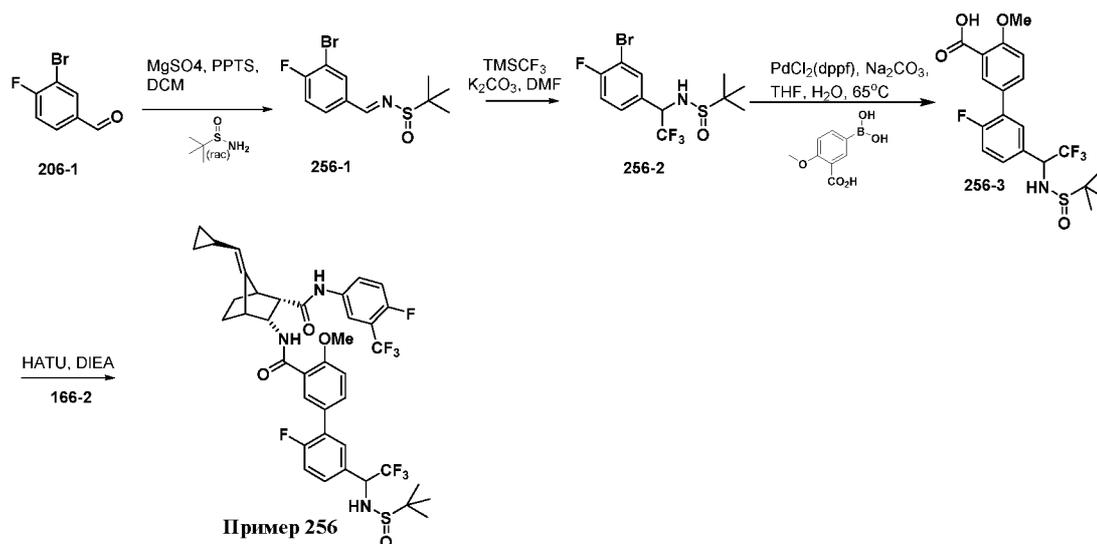
Промежуточное соединение **253-4**: **253-3** (66 мг, 0,14 ммоль) растворяли в THF (4 мл) и добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (31,7 мг, 0,754 ммоль) в
 20 воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 12 ч, разбавляли EtOAc (10 мл) и погасили добавлением 1,0 экв. 1N HCl. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением
 2'-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)-5'-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (**253-4**, 64 мг, 0,14
 25 ммоль, выход 100%), которую использовали для следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение **253-5**: В реакционный сосуд добавляли промежуточное соединение **166-2** (25 мг, 0,068 ммоль), **253-4** (31 мг, 0,068 ммоль), MeCN (1 мл), DIEA (0,036 мл, 0,20 ммоль) и HATU (28,4 мг, 0,0750 ммоль).
 30 Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 12 ч, концентрировали под пониженным давлением и остаток подвергали очистке препаративной HPLC с получением
 (1R,2S,3R,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-N-(4-фтор-3-

(трифторметил)фенил)-3-(2'-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)-5'-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (253-5, 39 мг, 0,049 ммоль, выход 72%). МС (ESI) m/z 809,2 (M+H).

- 5 Пример 253: В реакционный сосуд добавляли 253-5 (15 мг, 0,019 ммоль), DCM (1 мл), пиридин (0,015 мл, 0,19 ммоль), 4-нитрофенилкарбохлоридат (19 мг, 0,093 ммоль) и DMAP (2,3 мг, 0,019 ммоль). После перемешивания при *rt* в течение 2 ч добавляли циклобутанамин (13,2 мг, 0,185 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали при
- 10 пониженном давлении. Остаток был подвергнут очистке препаративной HPLC с получением соответствующего карбамата. Данный продукт был нестабилен из-за присутствия TFA. Выдерживание при *rt* в течение 12 ч с последующим концентрированием и предварительной HPLC-очисткой позволило получить 1-(3'-(((1R,2R,3S,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-3-((4-фтор-3-
- 15 (трифторметил)фенил)карбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамоил)-6-фтор-4'-(2-гидроксиэтокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,2,2-трифторэтилкарбамат (пример 253, 11,0 мг, 0,0130 ммоль, выход 70,0%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,54 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 8,29 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 2H), 7,57 - 7,47 (m, 3H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 2H), 7,10 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 6,11 - 6,05 (m, 1H), 5,32 (br d, J=8,2
- 20 Гц, 1H), 4,93 - 4,85 (m, 1H), 4,69 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,49 - 4,43 (m, 1H), 4,32 - 4,24 (m, 2H), 4,17 - 4,09 (m, 2H), 3,17 (t, J=4,1 Гц, 1H), 3,13 (dd, J=10,5, 3,8 Гц, 1H), 2,75 (t, J=4,0 Гц, 1H), 2,42 - 2,24 (m, 2H), 2,20 - 2,14 (m, 1H), 1,98 - 1,85 (m, 3H), 1,80 - 1,61 (m, 4H), 1,53 - 1,46 (m, 1H), 0,82 - 0,73 (m, 2H), 0,40 - 0,33 (m, 2H). LC-MS RT: 1,33 мин; MS (ESI) m/z 822,1 (M+H)⁺; Способ А.

Пример 256:



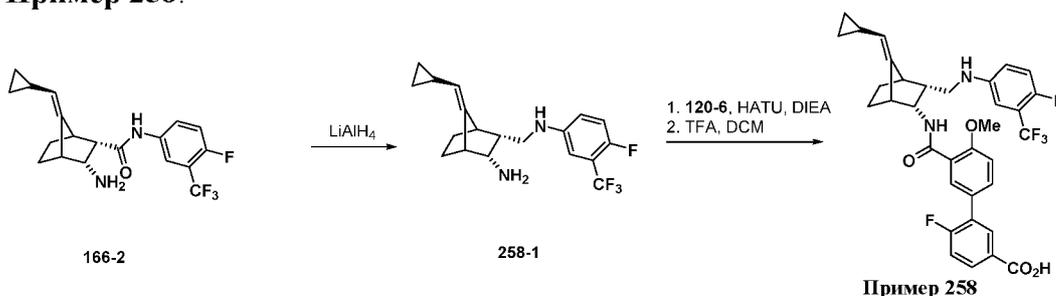
Промежуточное соединение **256-1**: В реакционный сосуд добавляли 3-бром-4-фторбензальдегид (1670 мг, 8,25 ммоль), 2-метилпропан-2-сульфинамид (500 мг, 4,13 ммоль), DCM (2 мл), MgSO₄ (2483 мг, 20,63 ммоль) и PPTS (52 мг, 0,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, загружали на силикагелевый картридж и подвергали хроматографической очистке с получением (*E*)-*N*-(3-бром-4-фторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**256-1**, 1220 мг, 3,98 ммоль, выход 97%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,51 (s, 1H), 8,11 (dd, *J*=6,6, 2,2 Гц, 1H), 7,77 (ddd, *J*=8,5, 4,7, 1,9 Гц, 1H), 7,24 (t, *J*=8,4 Гц, 1H), 1,28 (s, 9H).

Промежуточное соединение **256-2**: В реакционный сосуд добавляли **256-1** (200 мг, 0,653 ммоль), DMF (3 мл), (трифторметил)триметилсилан (0,19 мл, 1,3 ммоль) и K₂CO₃ (45 мг, 0,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 60 мин и добавляли 2N HCl (15 мл). После перемешивания при rt в течение 1 ч, реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), и органическую часть промывали насыщенным NH₄Cl. Водную фазу экстрагировали добавлением EtOAc (10 млx2). Объединенную органическую часть сушили над Na₂SO₄, концентрировали, фильтровали и очищали хроматографией на силикагеле с получением *N*-(1-(3-бром-4-фторфенил)-2,2,2-трифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**256-2**, 163 мг, 0,433 ммоль, выход 66%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,65 (dd, *J*=6,3, 2,1 Гц, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,18 (t, *J*=8,4 Гц, 1H), 4,81 (quin, *J*=7,1 Гц, 1H), 3,58 (br d, *J*=6,6 Гц, 1H), 1,27 (s, 9H).

Промежуточное соединение **256-3**: В реакционный сосуд, содержащий **256-2** (50 мг, 0,13 ммоль), добавляли 5-бороно-2-метоксибензойную кислоту (31 мг, 0,16 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (16 мг, 0,020 ммоль), Na₂CO₃ (56 мг, 0,53 ммоль) и H₂O (0,5 мл). Реакционную смесь дегазировали, продувая N₂ в течение 10 мин, герметично закрывали и перемешивали при 65 °С в течение 3 ч. После охлаждения до rt реакционную смесь гасили добавлением 1N HCl, раствор экстрагировали EtOAc, объединенные органические порции сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и подвергали очистке препаративной HPLC с получением 5'-(1-((трет-бутилсульфинил)амино)-2,2,2-трифторэтил)-2'-фтор-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (**256-3**, 47 мг, 0,10 ммоль, выход 79%). МС (ESI) *m/z* 448,1 (M+H).

Пример **256**: В реакционный сосуд добавляли **166-2** (10 мг, 0,027 ммоль), **256-3** (12 мг, 0,027 ммоль), MeCN (1 мл), DIEA (0,014 мл, 0,081 ммоль) и HATU (11 мг, 0,030 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 12 ч, концентрировали под пониженным давлением и остаток подвергали очистке препаративной HPLC с получением (1R,2S,3R,4R,Z)-3-(5'-(1-((трет-бутилсульфинил)амино)-2,2,2-трифторэтил)-2'-фтор-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)-7-(циклопропилметил)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (пример **256**, 7,5 мг, 9,3 мкмоль, выход 34%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,95 (br t, J=6,4 Гц, 1H), 8,27 - 8,19 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,87 - 7,74 (m, 2H), 7,70 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,48 (br d, J=9, 7 Гц, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 2H), 6,51 (d, J=9,6 Гц, 1H), 5,39 - 5,27 (m, 1H), 4,68 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,51 - 4,41 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,19 - 3,14 (m, 1H), 3,11 (br s, 1H), 1,88 - 1,75 (m, 2H), 1,56 - 1,46 (m, 1H), 1,44 - 1,35 (m, 2H), 1,14 (s, 9H), 0,79 - 0,68 (m, 2H), 0,39 - 0,30 (m, 2H). LC-MS RT: 1,25 мин; MS (ESI) *m/z* 798,1 (M+H)⁺; Способ А.

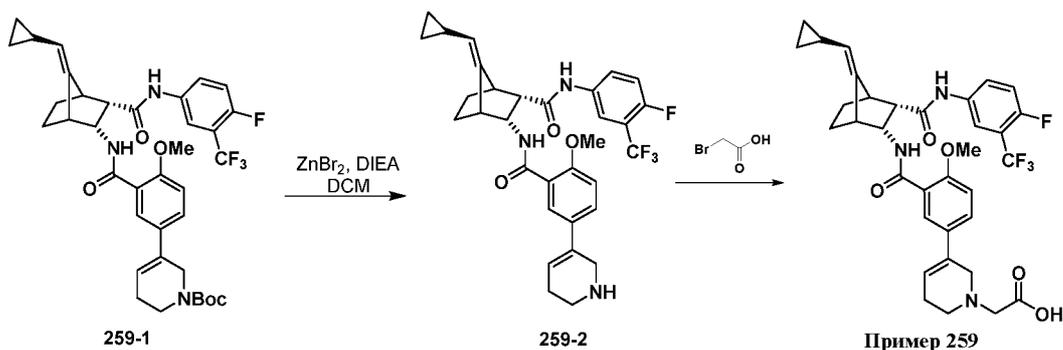
Пример 258:



Промежуточное соединение **258-1**: В реакционный сосуд добавляли промежуточное соединение **166-2** (15 мг, 0,041 ммоль) и THF (1 мл). После охлаждения до 0° С добавляли LiAlH₄ (0,5 мл, 0,500 ммоль). После перемешивания при 0° С в течение 5 мин реакционную смесь нагревали до гт и перемешивали при гт в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc. После промывки органического раствора насыщенным NaHCO₃ органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,2R,3R,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-3-(((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)амино)метил)бицикло[2.2.1]гептан-2-амин (258-1, 7,0 мг, 0,020 ммоль, выход 49%). Данный материал был использован для следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) *m/z* 355,3 (M+H).

Пример **258**: В реакционный сосуд добавляли **258-1** (7,0 мг, 0,020 ммоль), **120-6** (6,5 мг, 0,019 ммоль), MeCN (1 мл), DIEA (9,4 мкл, 0,054 ммоль) и HATU (7,5 мг, 0,020 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при гт в течение 12 ч, концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали хроматографической очистке на силикагеле с получением остатка, который обрабатывали 2:1 DCM/TFA при гт в течение 30 мин. Осадок концентрировали и остаток очищали способом HPLC с получением 3'-(((1R,2R,3R,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-3-(((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)амино)метил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамоил)-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты, пример **258**, 6,5 мг, 8,4 мкмоль, выход 47%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,59 (br d, J=7,4 Гц, 1H), 8,41 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=7,6, 2,1 Гц, 1H), 8,09 (ddd, J=8,5, 4,6, 2,1 Гц, 1H), 7,71 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 2H), 6,99 - 6,94 (m, 2H), 4,65 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,63 - 4,57 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,32 (dd, J=11,4, 2,9 Гц, 1H), 3,09 (t, J=4,1 Гц, 1H), 3,04 - 2,97 (m, 1H), 2,59 - 2,52 (m, 2H), 1,83 - 1,74 (m, 1H), 1,73 - 1,67 (m, 1H), 1,64 - 1,55 (m, 2H), 1,47 - 1,39 (m, 1H), 0,76 - 0,69 (m, 2H), 0,41 - 0,31 (m, 2H). LC-MS RT: 1,31 мин; MS (ESI) *m/z* 683,5 (M+H)⁺; Способ А.

Пример 259



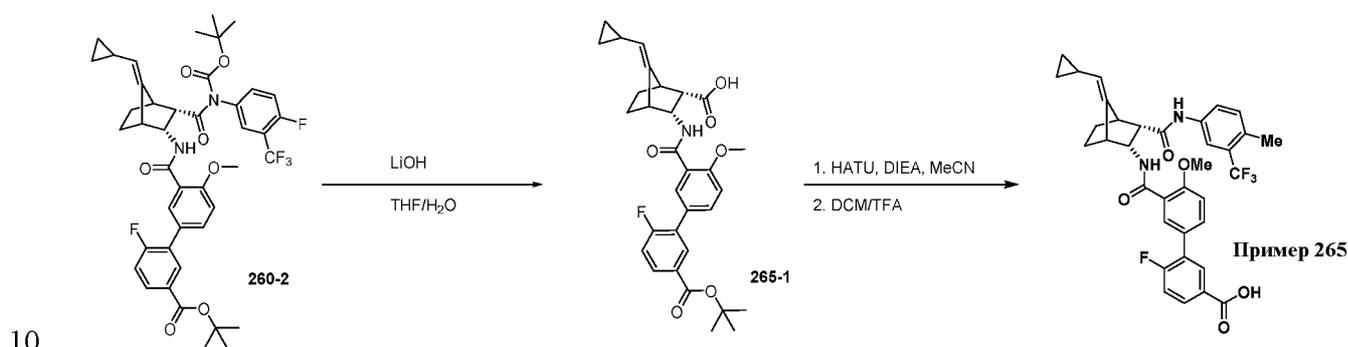
Промежуточное соединение **259-1**: **259-1** было получено из промежуточного соединения **166-2** и **140-2** в соответствии с процедурой, описанной для **примера 168**. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,58 - 9,15 (br s, 1H), 8,20 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,17 - 7,93 (m, 1H), 7,90 (dd, $J=6,1, 2,5$ Гц, 1H), 7,56 (dt, $J=8,9, 3,4$ Гц, 1H), 7,41 (dd, $J=8,5, 2,5$ Гц, 1H), 7,08 (t, $J=9,4$ Гц, 1H), 6,92 (br d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,16 (dt, $J=4,0, 2,1$ Гц, 1H), 4,87 - 4,79 (m, 1H), 4,63 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,32 - 4,18 (m, 2H), 3,99 (c, 3H), 3,55 (br s, 2H), 3,18 (t, $J=3,7$ Гц, 1H), 3,11 - 3,06 (m, 1H), 2,71 (t, $J=3,7$ Гц, 1H), 2,31 (br d, $J=2,8$ Гц, 2H), 2,23 - 2,12 (m, 1H), 1,91 - 1,80 (m, 1H), 1,71 - 1,61 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,49 - 1,42 (m, 1H), 0,77 - 0,70 (m, 2H), 0,40 - 0,30 (m, 2H).

Промежуточное соединение **259-2**: В реакционный сосуд добавляли **259-1** (13 мг, 0,019 ммоль), DCM (1,5 мл), DIEA (0,012 мл, 0,067 ммоль) и бромид цинка (150 мг, 0,665 ммоль). После перемешивания в течение 12 ч реакционную смесь гасили добавлением насыщенного NaHCO_3 и экстрагировали раствор EtOAc . Объединенную органическую часть сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением (1R,2S,3R,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(2-метокси-5-(1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)бензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксиамида (**259-2**, 12 мг, 0,021 ммоль, выход 110%). Данное промежуточное соединение использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ESI) m/z 584,4 (M+H).

Пример **259**: В реакционный сосуд добавляли **259-2** (11 мг, 0,019 ммоль), MeCN (1 мл), 2-бromoуксусную кислоту (1,5 мг, 0,011 ммоль) и DIEA (9,9 мкл, 0,057 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. Препаративная HPLC полученного остатка с последующей очисткой способом SFC позволила получить 2-(5-(3-(((1R,2R,3S,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамоил)-4-

метоксифенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)уксусную кислоту, пример **259**, 4,1 мг, 5,4 мкмоль, выход 28%). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 10,31 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,15 (dd, J=6,2, 2,6 Гц, 1H), 8,05 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,78 - 7,68 (m, 1H), 7,59 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,28 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 6,38 - 6,32 (m, 1H), 4,74 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,60 - 4,52 (m, 1H), 4,25 (br s, 4H), 4,09 (s, 3H), 3,25 - 3,19 (m, 1H), 3,17 - 3,11 (m, 1H), 2,77 - 2,68 (m, 3H), 2,01 - 1,89 (m, 2H), 1,59 - 1,47 (m, 3H), 0,80 - 0,71 (m, 2H), 0,41 - 0,29 (m, 2H). LC-MS RT: 0,94 мин; MS (ESI) *m/z* 642,3 (M+H)⁺; Способ А.

Пример 265



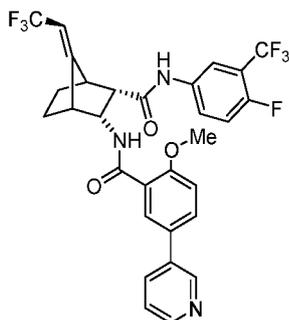
Промежуточное соединение 265-1: К пробирке, содержащей **260-2** (10 мг, 0,013 ммоль) в THF (1,3 мл), добавляли LiOH (63 мкл, 0,063 ммоль) в виде 1M раствора в воде. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем разбавляли 1N HCl. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические порции сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, с получением (1R,2S,3R,4R,Z)-3-(5'-(трет-бутоксикарбонил)-2'-фтор-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)-7-(циклопропилметил)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты, которую использовали без дополнительной очистки, (7,0 мг, 0,013 ммоль, выход 100%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,05 (br s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 - 7,97 (m, 1H), 7,96 - 7,92 (m, 1H), 7,74 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,45 (t, J=9,5 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,66 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,34 - 4,25 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,15 - 3,09 (m, 1H), 2,99 (dd, J=10,8, 3,8 Гц, 1H), 2,68 - 2,61 (m, 1H), 1,76 - 1,63 (m, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,47 (дт, J=8,7,

20

4,2 Гц, 1H), 1,42 (s, 2H), 0,84 - 0,60 (m, 2H), 0,44 - 0,23 (m, 2H). LC-MS RT: 1,17 мин; MS (ESI) m/z 536 (M+H)⁺; Способ D.

Пример 265: В реакционный сосуд добавляли **265-1** (4,0 мг, 0,022 ммоль), MeCN (1 мл), DIEA (10 мкл, 0,060 ммоль) и HATU (6,8 мг, 0,018 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, затем концентрировали под пониженным давлением, остаток растворяли в 1:2 TFA/DCM и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, растворяли в DMSO и очищали способом HPLC, получая 3'-(((1R,2R,3S,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-3-((4-метил-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамоил)-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновую кислоту (3,4 мг, 5,3 мкмоль, выход 35%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,41 (s, 1H), 9,98 (d, J=6,7 Гц, 1H), 8,21 - 8,09 (m, 2H), 8,05 - 7,99 (m, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,64 (dd, J=7,8, 1,1 Гц, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 2H), 7,33 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,69 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,55 - 4,36 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,19 - 3,13 (m, 1H), 3,13 - 3,08 (m, 1H), 2,78 - 2,66 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,90 - 1,84 (m, 1H), 1,83 - 1,76 (m, 1H), 1,55 - 1,47 (m, 1H), 1,47 - 1,37 (m, 2H), 0,84 - 0,60 (m, 2H), 0,42 - 0,23 (m, 2H). LC-MS RT: 2,21 мин; MS (ESI) m/z 653 (M+H)⁺; Способ A.

Пример 310



20

Промежуточное соединение 310-1

К раствору 5-бороно-2-метоксибензойной кислоты (0,200 г, 1,02 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли пинакол (0,121 г, 1,02 ммоль) и полученный раствор перемешивали при rt в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и полученное твердое вещество использовали без дополнительных манипуляций в

25

качестве 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойной кислоты (0,284 г, 1,02 ммоль, выход 100%). Данное твердое вещество соединяли с промежуточным соединением **170-2** по той же процедуре, что и в **примере 108**, с получением промежуточного соединения **310-1**.

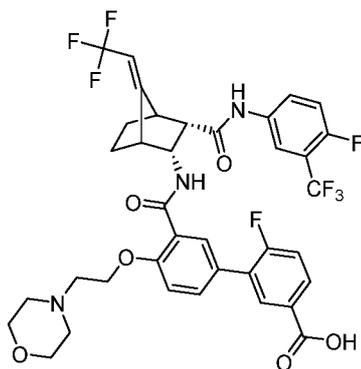
5

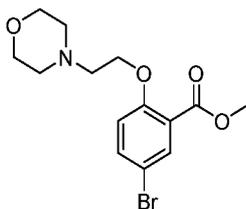
Реакционную смесь **310-1** (50 мг, 0,076 ммоль), PdCl₂(dppf) (5,6 мг, 7,6 мкмоль), 3-бромпиридина (0,1 мл) и K₃PO₄ (48,5 мг, 0,229 ммоль) нагревали до 80 °С. Реакционную смесь охлаждали до rt и разделили между водой и EtOAc.

Органический слой концентрировали и остаток очищали обращенно-фазовой HPLC для получения (1R,2S,3R,4R,Z)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(2-метокси-5-(пиридин-3-ил)бензамидо)-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (11,4 мг, 0,019 ммоль, выход 24%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,68 (s, 1H), 9,99 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,55 (br d, J=3,4 Гц, 1H), 8,24 (br d, J= 2,3 Гц, 2H), 8,07 - 8,00 (m, 1H), 7,90 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 2H), 7,34 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,05 - 5,92 (m, 1H), 4,60 - 4, 51 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,47 (s, 1H), 3,00 (br s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,02 - 1,95 (m, 1H), 1,94 - 1,87 (m, 1H), 1,51 (br d, J=6,6 Гц, 2H). LC-MS RT 2,47 мин; MS (ESI) m/z = 608,3 (M+H)⁺; Способ С.

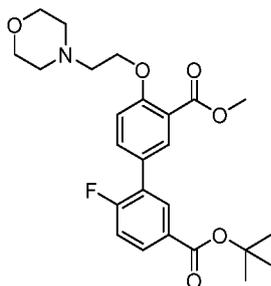
20 **Пример 320** был получен аналогично **примеру 253** с использованием следующих промежуточных соединений.

Пример 320

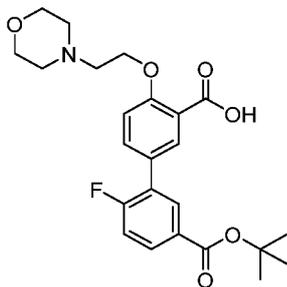


Промежуточное соединение 320-1

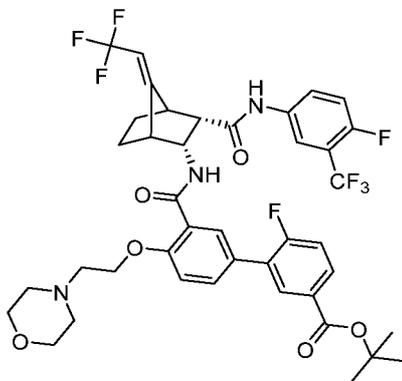
К раствору метил-5-бром-2-гидроксibenзоата (750 мг, 3,25 ммоль) и 4-(2-
 5 бромэтил)морфолина (756 мг, 3,90 ммоль) в DMF (12 мл) добавляли K_2CO_3 (1346
 мг, 9,74 ммоль) и нагревали при 70 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь
 разбавляли EtOAc, промывали водой и насыщенным соевым раствором.
 Отделенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и
 концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с
 10 силикагелем с получением метил-5-бром-2-(2-морфолиноэтокси)бензоата (**320-1**,
 0,800 г, 2,32 ммоль, выход 71,6%). MS, m/z : 343,9 (M+2H).

Промежуточное соединение 320-2

К раствору **320-1** (300 мг, 0,872 ммоль) и трет-бутил 4-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-
 15 1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (309 мг, 0,959 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и
 воде (1 мл) добавляли трифосфат калия (555 мг, 2,61 ммоль) и полученную смесь
 продували азотом в течение 5 мин. Добавляли аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (71 мг,
 0,087 ммоль), реакционную смесь продували азотом в течение 2 мин, затем
 нагревали в запаянной пробирке при 85 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь
 20 отфильтровали через целит. Фильтрат разбавляли EtOAc и промывали
 органическую фазу водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой
 сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.
 Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния с получением
 3'-(трет-бутил)-3-метил-6'-фтор-4-(2-морфолиноэтокси)-[1,1'-бифенил]-3,3'-
 25 дикарбоксилата (**320-2**, 0,310 г, 0,675 ммоль, выход 77%). MS, m/z : 460,2 (M+H).

Промежуточное соединение 320-3

К раствору **320-2** (100 мг, 0,218 ммоль) в THF (2 мл) добавляли раствор NaOH (0,87
 5 мл, 2,2 ммоль) и перемешивали при 50 °С в течение 30 мин. THF удалили под
 вакуумом, добавляли 1 мл воды и подкислили 1,5N HCl до pH 4. Водный слой
 экстрагировали EtOAc (2x20 мл). Объединенные органические слои промывали
 водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и
 концентрировали при пониженном давлении, получая 5'-((трет-бутоксикарбонил)-2'-
 10 фтор-4-(2-морфолиноэтокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоновую кислоту (40 мг, 0,090
 ммоль, выход 41%). MS, *m/z*: 446,2 (M+H).

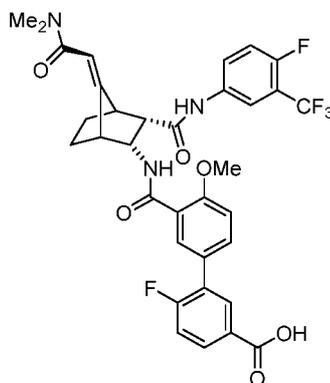
Промежуточное соединение 320-4

15 К раствору **320-3** (30 мг, 0,076 ммоль) и **170-2** (334 мг, 0,0760 ммоль) в DMF (2 мл)
 добавляли DIPEA (0,07 мл, 0,4 ммоль) и HATU (57,6 мг, 0,151 ммоль),
 перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь
 разбавляли EtOAc, промывали водой и насыщенным солевым раствором.
 Отделенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и
 20 концентрировали. Остаточный продукт очищали хроматографией на силикагеле с
 получением трет-бутил-6-фтор-3'-(((1R,2R,3S,4R,Z)-3-((4-фтор-3-
 (трифторметил)фенил)карбамоил)-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-

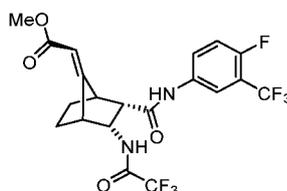
2-ил)карбамоил)-4'-(2-морфолиноэтоксид)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксилата (**320-4**, 50 мг, 0,061 ммоль, выход 80%). MS, m/z : 824,3 (M+H).

К раствору **320-4** (50 мг, 0,061 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,094 мл, 1,2 ммоль) при 0 °C, перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали обращенно-фазовой HPLC для получения 6-фтор-3'-(((1R,2R,3S,4R,Z)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамоил)-4'-(2-морфолиноэтоксид)-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (20 мг, 0,025 ммоль, выход 42%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 13,27 - 13,08 (m, 1H), 10,47 - 10,37 (m, 1H), 10,02 - 9,81 (m, 1H), 8,91 - 8,75 (m, 1H), 8,16 - 7,94 (m, 3H), 7,89 - 7,79 (m, 1H), 7,76 - 7,60 (m, 2H), 5,82 - 5,67 (m, 1H), 4,68 - 4,61 (m, 1H), 4,61 - 4,43 (m, 1H), 4,01 - 3,83 (m, 2H), 3,75 - 3,61 (m, 2H), 3,58 - 3,48 (m, 3H), 2,84 - 2,78 (m, 2H), 2,70 - 2,63 (m, 5H), 2,02 - 1,85 (m, 2H), 1,81 - 1,65 (m, 2H), 1,62 - 1,45 (m, 2H). MS, m/z : 768,2 (M+H).

Пример 323



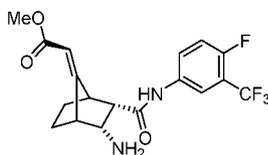
20 Промежуточное соединение 323-1



К **1204** (0,05 г, 0,1 ммоль), растворенному в MeOH (0,5 мл) и THF (0,5 мл), добавляли основание Хунига (0,021 мл, 0,12 ммоль), трифенилфосфин (0,8 мг, 3

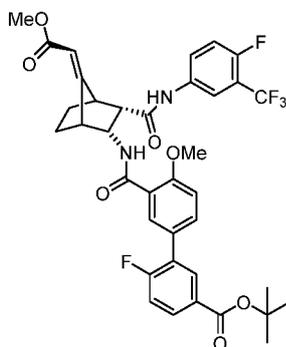
мкмоль) и бис(трифенилфосфин)палладий (II) хлорид (2 мг, 3 мкмоль). В сосуд подавали монооксид углерода под давлением 60 psi и нагревали при 70 °C в течение 36 ч. Реакционный раствор концентрировали под вакуумом и очищали флэш-хроматографией для получения метил (Z)-2-((1R,2S,3R,4R)-2-((4-фтор-3-
 5 (трифторметил)фенил)карбамоил)-3-(2,2,2-
 трифторацетиламино)бицикло[2.2.1]гептан-7-илиден)ацетата **323-1**. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,49 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 - 7,72 (m, 2H), 7,23 (t, J=9,4 Гц, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,51 (dt, J=10,5, 5,3 Гц, 1H), 3,93 (t, J=4,1 Гц, 1H), 3, 86 - 3,75 (m, 3H), 3,18 - 3,05 (m, 1H), 2,89 (t, J=4,0 Гц, 1H), 2,06 - 1,87 (m, 2H), 1,78 - 1,64 (m,
 10 2H).

Промежуточное соединение 323-2



К MeOH (0,8 мл) добавляли AcCl (0,080 мл, 1,1 ммоль) и перемешивали в течение 5
 15 минут, затем добавляли **323-1** (0,029 г, 0,060 ммоль) и реакцию смесь перемешивали 32 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением метил(Z)-2-((1R,2R,3S,4R)-2-амино-3-((4-фтор-3-
 (трифторметил)фенил)карбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-7-илиден)ацетата,
 хлористоводородной соли (**323-2**, 0,025 г, 0,060 ммоль, выход 100%), который
 20 использовали без дополнительной очистки. MS (ESI) *m/z* 387,0 (M+H).

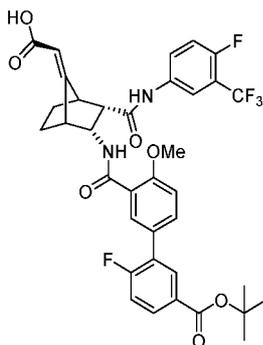
Промежуточное соединение 323-3



К **323-2** и **120-6** (0,025 г, 0,072 ммоль), растворенным в MeCN (0,6 мл), добавляли
 25 DIEA (0,03 мл, 0,2 ммоль) и затем HATU (0,034 г, 0,090 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали 16 ч, концентрировали в вакууме и очищали флэш-хроматографией для получения трет-бутил-6-фтор-3'-(((1R,2R,3S,4R,Z)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-7-(2-метокси-2-оксоэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамоил)-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксилата (**323-3**, 0,028 г, 0,039 ммоль, выход 65%). МС (ESI) m/z 715,3 (M+H).

Промежуточное соединение **323-4**



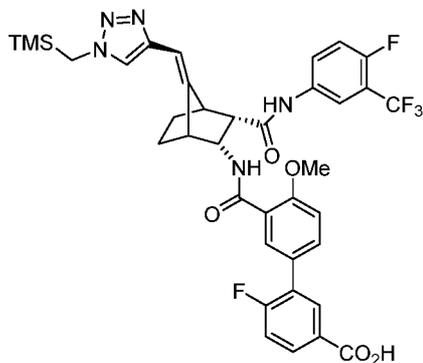
К **323-3** (0,028 г, 0,040 ммоль), растворенному в THF (1 мл), добавляли воду (0,5 мл) и моногидрат гидроксида лития (2 мг, 0,05 ммоль) и перемешивали 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, нейтрализовали 1M HCl и экстрагировали в EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении для получения (Z)-2-((1R,2R,3S,4R)-2-(5'-(трет-бутоксикарбонил)-2'-фтор-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-7-илиден)уксусной кислоты (**323-4**, 0,025 г, 0,036 ммоль, выход 90%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,43 (s, 1H), 8,30 - 8,18 (m, 1H), 8,16 - 8,06 (m, 1H), 8,02 - 7,94 (m, 1H), 7,71 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,25 - 7,13 (m, 2H), 7,00 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 5,82 (c, 1H), 4,85-4,65 (m, 1H), 4,29 (br s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,16-2,96 (m, 2H), 2,22-2,09 (m, 1H), 2,04- 1,86 (m, 2H), 1,75-1,58 (m, 9H). МС (ESI) m/z 701,3 (M+H).

Пример 323 был получен из промежуточного соединения **323-4** путем первоначального получения амида в соответствии с процедурой **примера 34** с последующим удалением т-бутильной группы в соответствии с процедурой **примера 120**. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,67 (s, 1H), 9,85 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,24 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 8,11 (br d, 1H), 8,01 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 7,93 (br s, 1H), 7,80 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,72 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,48 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 7,37 (br t,

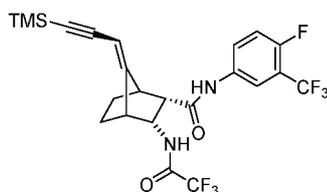
$J=9,5$ Гц, 1H), 7,31 (br d, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,58 - 4,44 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,54 (br s, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,99 (s, 1H), 2,88 (s, 4H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,90-1,73 (m, 1H), 1,45 (br s, 2H). LC-MS RT: 2,19 мин; MS (ESI) $m/z = 627,14$ (M-H)⁺; Способ С.

5

Пример 325

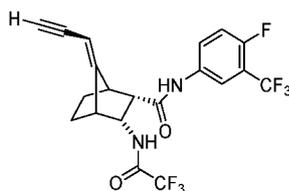


Промежуточное соединение 325-1



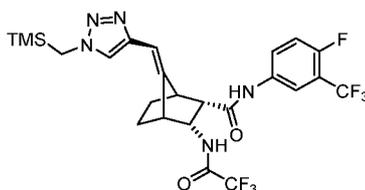
К **1204** (0,05 г, 0,1 ммоль), суспендированному в триэтиламинe (0,2 мл), добавляли
 10 этинилтриметилсилан (0,02 мл, 0,1 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий (II)
 хлорид (3 мг, 5 мкмоль) и иодид меди (I) (2 мг, 10 мкмоль). Реакционную смесь
 нагревали при 90 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разделили между EtOAc и
 буфером pH 7,4 и экстрагировали в EtOAc. Органический слой отделяли, сушили
 над Na₂SO₄, декантировали и концентрировали в вакууме, остаток очищали флэш-
 15 хроматографией с получением (1R,2S,3R,4R,Z)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-
 3-(2,2,2-трифторацетида)-7-(3-(триметилсилил)проп-2-ен-1-
 илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (**325-1**, 40 мг, 0,077 ммоль, выход
 77%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,39 (br d, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 2H), 7,33
 (s, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,60 - 4,41 (m, 1H), 3,32 (t, $J=4,1$ Гц, 1H),
 20 3,05 (ddd, $J=10,5, 4,4, 1,4$ Гц, 1H), 2,81 (t, $J=4,1$ Гц, 1H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,90 -
 1,81 (m, 1H), 1,76 - 1,59 (m, 2H), 0,31 - 0,17 (m, 9H). MS (ESI) m/z 521,0 (M+H).

Промежуточное соединение 325-2



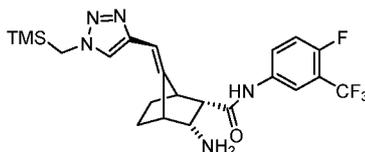
К **325-1** (40 мг, 0,077 ммоль), растворенному в THF (0,8 мл), добавляли 1 М ТВАФ в THF (0,2 мл, 0,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали флэш-хроматографией для получения (1R,2S,3R,4R,Z)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-7-(проп-2-ен-1-илиден)-3-(2,2,2-трифторацетида)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (**325-2**, 38 мг, 0,084 ммоль, количественный выход) МС (ESI) m/z 499,0 (M+H).

10 Промежуточное соединение 325-3



К раствору **325-2** (0,017 г, 0,038 ммоль), (азидометил)триметилсилана (0,011 мл, 0,076 ммоль), растворенному в DMF (0,3 мл) и воде (0,1 мл), добавляли пентагидрат сульфата меди (II) (7 мг, 0,03 ммоль) и аскорбат натрия (8 мг, 0,04 ммоль) и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разделили между EtOAc и водой, органический слой промывали 2 x EtOAc, высушили над MgSO₄, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме для получения (1R,2S,3R,4R,Z)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(2,2,2-трифторацетида)-7-((1-((триметилсилил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид **325-3**, который использовали без дополнительной очистки. МС (ESI) m/z 578,1 (M+H).

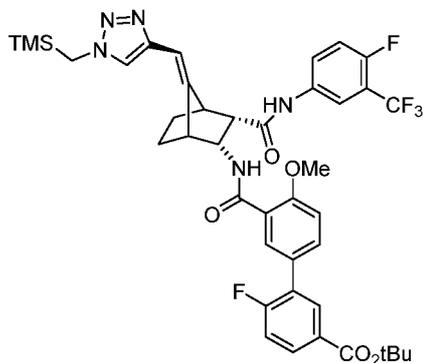
Промежуточное соединение 325-4



К MeOH (0,5 мл) добавляли AcCl (0,050 мл, 0,70 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Добавляли **325-3** (0,022 г, 0,038 ммоль) и

реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаточный растворитель удаляли в высоком вакууме с получением (1R,2S,3R,4R,Z)-3-амино-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-7-((1-((триметилсилил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)ен)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (**325-4**, 0,018 г, 0,038 ммоль, выход 100%), который использовали без дополнительной очистки. МС (ESI) m/z 482,2 (M+H).

Промежуточное соединение 325-5



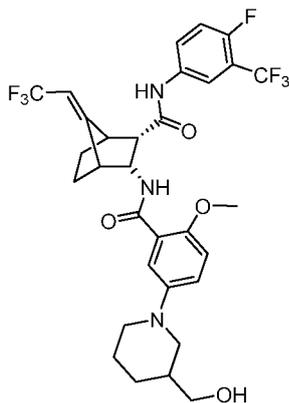
10

Промежуточное соединение **325-5** было получено из **325-4** и **120-6** в соответствии с процедурой примера **108**.

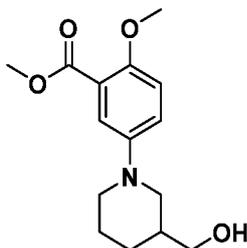
Пример 325 был получен из **325-5** в соответствии с процедурой для **примера 120**.
 ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,53 (s, 1H), 9,85 (br d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,15 (br d, $J=4,6$ Гц, 1H), 8,05 (br s, 1H), 7,99 - 7,81 (m, 3H), 7,71 (br s, 1H), 7,65 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,40 (br t, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,33 (br t, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,24 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,44 (br s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 3,48 (br s, 1H), 3,27-3,09 (m, 1H), 2,83 (br s, 1H), 1,96-1,72 (m, 2H), 1,41 (br d, $J=5,8$ Гц, 2H), 0,00 (s, 9H). LC-MS RT: 2,54 мин; MS (ESI) m/z = 754,36 (M-H) $^+$; Способ С.

20

Пример 329

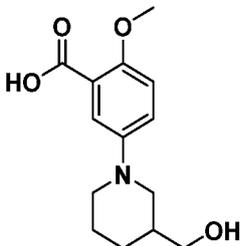


Промежуточное соединение 329-1



К раствору метил-5-йод-2-метоксибензоата (500 мг, 1,71 ммоль) и пиперидин-3-илметанола (394 мг, 3,42 ммоль) в DMSO (10 мл) добавляли K_2CO_3 (710 мг, 5,14 ммоль), CuI (98 мг, 0,51 ммоль) и L-пролин (59 мг, 0,51 ммоль). Полученный раствор дегазировали N_2 в течение 10 мин, затем нагревали при 90 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, насыщенным соевым раствором, высушили над Na_2SO_4 и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением метил-5-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метоксибензоата (**329-1**, 350 мг, 1,25 ммоль, выход 73,2%). МС (ESI) m/z 280,2 (M+H).

Промежуточное соединение 329-2



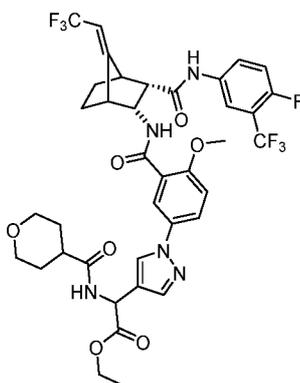
К раствору **329-1** (350 мг, 1,253 ммоль) в MeOH (5 мл), THF (5 мл) и воде (3 мл) добавляли LiOH (150 мг, 6,26 ммоль) и перемешивали при rt в течение 3 ч. Реакционную массу концентрировали при пониженном давлении, водный слой

подкисляли до pH ~ 4-5 с помощью HCl, полученный осадок фильтровали и сушили, получая 5-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метоксибензойную кислоту (300 мг, 1,13 ммоль, выход 90%) в виде белого твердого вещества. МС (ESI) m/z 266,2 (M+H).

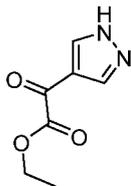
5

Пример 329 был получен из **промежуточных соединений 166-2** и **329-2** в соответствии с процедурой, описанной в **примере 108**. Стереизомеры разделяли на колонке для препаративной HPLC Chiralcel OD-H(250 X 4,6)мм,5 μ с получением (1R,2R,3R,4R,Z)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(5-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метоксибензамидо)-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамида (2,1 мг, 3,231 мкмоль, выход 3,51%) МС (ESI) m/z 644,2 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,43 (s, 1H), 8,41 (d, J=6,5 Гц, 1H), 8,12 (dd, J=2,5, 6,5 Гц, 1H), 7,88 - 7,75 (m, 1H), 7,48 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,20 (d, J= 2,5 Гц, 1H), 7,11 - 6,95 (m, 2H), 5,82 - 5,64 (m, 1H), 4,65 - 4,56 (m, 1H), 4,52 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,51 (br s, 1H), 3,44 - 3,41 (m, 1H), 3,25 - 3,20 (m, 2H), 2,78 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 2,58 - 2,55 (m, 3H), 2,32 - 2,27 (m, 1H), 1,92 (td, J = 4,7, 12,2 Гц, 1H), 1,80 - 1,65 (m, 6H), 1,56 (br s, 2H), 1,09 - 0,94 (m, 1H).

20 **Пример 346**

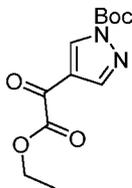


Промежуточное соединение 346-1



К раствору 4-бром-1Н-пиразола (2,00 г, 13,6 ммоль) в THF (100 мл) при -78 °С по каплям добавляли н-бутиллитий (25,5 мл, 40,8 ммоль). После завершения добавления реакционной смеси ей дали согреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Затем смесь охладжали до -78 °С, добавляли раствор диэтилового оксалата (2,8 мл, 20 ммоль) в THF (2,5 мл) и перемешивали в течение 20 минут. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного хлорида аммония и раствор экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединили, сконцентрировали при пониженном давлении и очистили с помощью хроматографии на силикагеле с получением **346-1** (496 мг, 20,6%). МС (ESI) m/z : 168,9 (M+H).

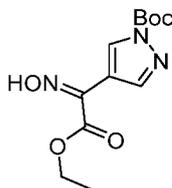
Промежуточное соединение 346-2



К раствору **346-1** (150 мг, 0,892 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DMAP (10,90 мг, 0,089 ммоль), ди-*трет*-бутил дикарбонат (0,249 мл, 1,07 ммоль) и затем TEA (0,149 мл, 1,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением **346-2** (185 мг, 73,4%). МС (ESI) m/z : 269,1 (M+H).

20

Промежуточное соединение 346-3



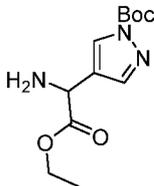
Раствор **346-2** (185 мг, 0,690 ммоль), ацетата натрия (62,2 мг, 0,759 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорида (86 мг, 1,241 ммоль) в этаноле (3 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали 5%-ным

25

13343-WO-PCT

раствором HCl с получением **346-3** (190 мг, 88%), который использовали без дополнительной очистки. МС (ESI) m/z : 183,9 (M+H-Вос).

Промежуточное соединение 346-3



5

К дегазированному раствору **346-3** (190 мг, 0,671 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли палладий на угле (143 мг, 0,134 ммоль) и дегазировали азотом. Реакционную смесь перемешивали под водородным баллоном в течение 1,5 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит с получением **346-4** (181 мг, 100%) МС (ESI) m/z : 270,1 (M+H).

10

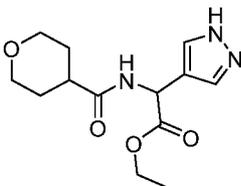
Промежуточное соединение 346-5



К раствору **346-4** (181 мг, 0,672 ммоль) и тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты (87 мг, 0,672 ммоль) в безводном DMF (2 мл) добавляли DIEA (0,587 мл, 3,36 ммоль) и затем ВОР (327 мг, 0,739 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и отфильтровывали. Остаток концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением **346-5** (120 мг, 44,5%). МС (ESI) m/z : 382,3 (M+H).

20

Промежуточное соединение 346-6

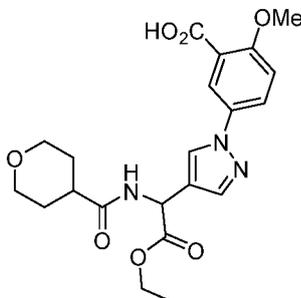


К раствору **346-5** (120 мг, 0,315 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли TFA (1,5 мл, 19,47 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение

13343-WO-РСТ

1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением **346-6** (125 мг, 90%). МС (ESI) m/z : 282,2 (M+H).

Промежуточное соединение **346-7**



5

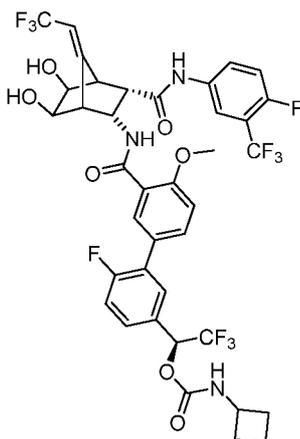
К дегазированному под N₂ раствору 5-бороно-2-метоксибензойной кислоты (87 мг, 0,444 ммоль), **346-6** (125 мг, 0,444 ммоль) и борной кислоты (82 мг, 1,3 ммоль) добавляли ацетат меди (II) (81 мг, 0,44 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле. МС (ESI) m/z : 432,3 (M+H).

10

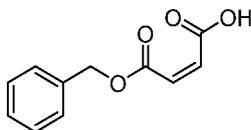
Пример 346 был получен аналогично **примеру 108** из **170-2** и **346-7**. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,66 (s, 1H), 10,03 (d, J=6,7 Гц, 1H), 8,59 - 8,51 (m, 1H), 8,46 (br. s., 1H), 8,32 (br. s., 1H), 8,24 (d, J=4,6 Гц, 1H), 7,98 - 7,88 (m, 1H), 7,79 (br. s., 1H), 7,72 (s, 1H), 7,50 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,00 - 5,88 (m, 1H), 5,38 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,54 (br. s., 1H), 4,17 - 4,09 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,36 - 3,20 (m, 2H), 3,00 (br. s., 1H), 2,01 - 1,82 (m, 2H), 1,69 - 1,55 (m, 5H), 1,50 (d, J=6,1 Гц, 2H), 1,17 (t, J=7,0 Гц, 3H); LC-MS (M+H) = 810,1; HPLC RT = 2,44 мин; Способ В.

20

Пример 348

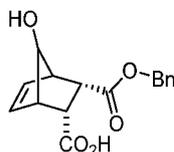


Промежуточное соединение 348-1:



Смесь фуран-2,5-диона (10 г, 102 ммоль) и фенилметанола (31,7 мл, 306 ммоль) в толуоле (50 мл) нагревали до 80° С в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением **348-1** (15,5 г, 73%). МС (ESI) m/z : 206,9 (M+H).

Промежуточное соединение 348-2

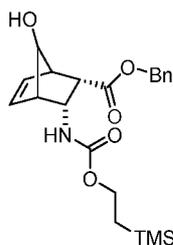


10

К раствору **348-1** (3,6 г, 17 ммоль) в MeCN (40 мл) и воде (0,400 мл) добавляли гексафторфосфат ферроцениума (11,6 г, 34,9 ммоль) и перемешивали в открытой атмосфере в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли DCM. Реакционную смесь обрабатывали 1N HCl (40 мл) в течение 30 минут. Органический слой отделили, водный слой промывали DCM и разделили. Органические слои объединили и промывали насыщенным солевым раствором. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением **348-2** (1,8 г, 35%). МС (ESI) m/z : 289,1 (M+H).

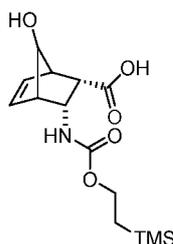
20

Промежуточное соединение 348-3



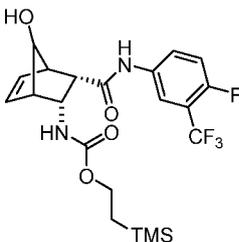
В трехгорлую круглодонную колбу добавляли **348-2** (1,99 г, 6,90 ммоль) и толуол (45 мл), затем ТЕА (2,1 мл, 15 ммоль) и дифенилфосфорил азид (1,26 мл, 5,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 часов при комнатной температуре. К данной реакционной смеси добавляли 2-(триметилсилил)этан-1-ол (3,94 мл, 28,3 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали при 80° С в течение 28 часов. Реакционной смеси дали остыть до комнатной температуры, сконцентрировали при пониженном давлении и очистили с помощью хроматографии на силикагеле с получением **348-3** (1,52 г, 51,8%). МС (ESI) m/z : 403,9 (M+H).

Промежуточное соединение 348-4



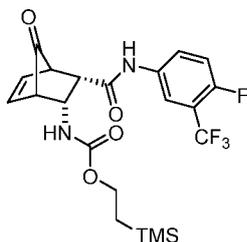
К раствору **348-3** (1,52 г, 3,77 ммоль) в THF (24 мл) и воде (8,0 мл) добавляли LiOH (5,65 мл, 11,3 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкислили и экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединили и сконцентрировали при пониженном давлении с получением **348-4** (1,1 г, 92%). МС (ESI) m/z : 313,9 (M+H).

20 Промежуточное соединение 348-5



К раствору **348-4** (680 мг, 2,17 ммоль) в безводном DMF (12 мл) добавляли 4-фтор-3-(трифторметил)анилин (0,28 мл, 2,2 ммоль), 1-гидроксибензотриазола гидрат (515 мг, 3,36 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (624 мг, 3,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очистили хроматографией на силикагеле с получением **348-5** (260 мг, 25%). МС (ESI) m/z : 474,9 (M+H).

Промежуточное соединение **348-6**

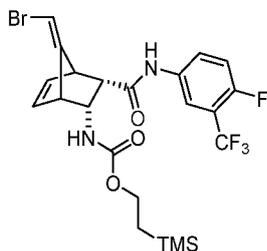


10

В колбу под N₂ добавляли раствор DMSO (4 мл) и триоксида пиридинсульфоксида (279 мг, 1,75 ммоль) к раствору **348-5** (260 мг, 0,548 ммоль) и TEA (0,61 мл, 4,4 ммоль) в DMSO (4 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, затем разбавляли EtOAc и промывали органическую фазу насыщенным соевым раствором. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением **348-6** (280 мг, 100%). МС (ESI) m/z : 473,0 (M+H).

15

Промежуточное соединение **348-7**



20

В круглодонную колбу добавляли (бромметил)трифенилфосфоний бромид (388 мг, 0,889 ммоль) и THF (5,0 мл). Реакционную смесь охлаждали до -78° С и затем добавляли 1М раствор NaHMDS (0,89 мл, 0,89 ммоль) в THF по каплям в течение 2 минут при поддержании внутренней температуры ниже -70° С. Полученную ярко-желтую суспензию перемешивали при -78° С в течение 1 часа. К данной

25

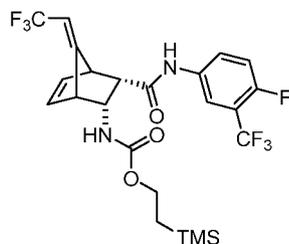
реакционной смеси добавляли раствор **348-6** (280 мг, 0,593 ммоль) в безводном THF (1,0 мл), предварительно обработанный NaHMDS (1,12 мл, 1,12 ммоль) в течение 2 минут при поддержании внутренней температуры ниже -70°C . Полученную реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 3 часов. Затем

5 реакционную смесь гасили медленным добавлением воды (6 мл), а затем этилацетата (6 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут и затем разбавляли EtOAc. Объединенную органическую часть промывали насыщенным соевым раствором и очистили с помощью хроматографии на силикагеле. Остаток был подвергнут хиральному разделению на колонке Chiralcel

10 OD-H, 21 x 250 мм, 5 мкм с подвижной фазой 5% MeOH/CAN/95% CO₂ при скорости потока 45 мл/мин и давлении 150 бар. Разделение проводилось при температуре 40°C и измерялось при длине волны 240 нм. Хиральное разделение дало четыре пика с временем удерживания 9,29 мин (>99,9% ee), 11,16 мин (>99,9% ee), 13,98 мин (>99,9% ee) и 15,30 мин (>81,0% ee). Желаемый продукт был

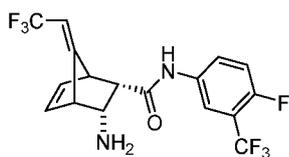
15 обнаружен на 11,16 минуте и имел ee (энантиомерный избыток) >99,9%. (пик 2 из хиральной SFC), что было подтверждено 2D ЯМР анализом с выходом **348-7** (82 мг, 25,16%). МС (ESI) m/z : 473,1 (M+H).

Промежуточное соединение **348-8**

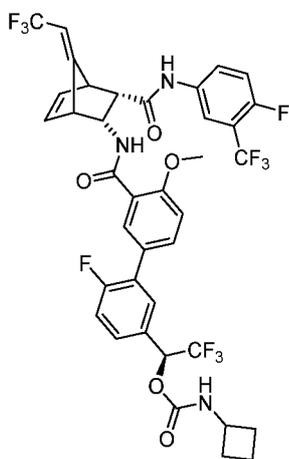


К суспензии **348-7** (83 мг, 0,15 ммоль) и CuI (43,2 мг, 0,227 ммоль) в безводном DMF (1 мл) и НМРА (1,2 мл, 7,0 ммоль) при 75°C под N₂ добавляли метил 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат (0,048 мл, 0,38 ммоль) в безводном DMF (0,5 мл) по каплям в течение 10 мин. Полученную суспензию перемешивали при 75°C под

25 азотом в течение 12 часов. Реакционной смеси дали остыть до комнатной температуры, погасили добавлением NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали раствор EtOAc. Органический слой концентрировали и подвергали хроматографии на силикагеле с получением **348-8** (52 мг, 61%). МС (ESI) m/z : 539,1 (M+H).

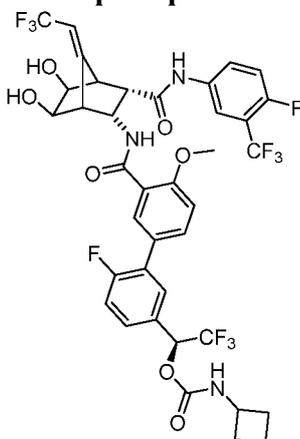
Промежуточное соединение 348-9

К раствору **348-8** (52 мг, 0,097 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) добавляли DCM (1,6 мл) и TFA (0,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и концентрировали при пониженном давлении с получением **348-9**, который использовали без дополнительной очистки (49 мг, 95%). МС (ESI) m/z : 394,9 (M+H).

Промежуточное соединение 348-10

10

348-10 готовили в соответствии с процедурой **примера 230**. МС (ESI) m/z : 818,2 (M+H).

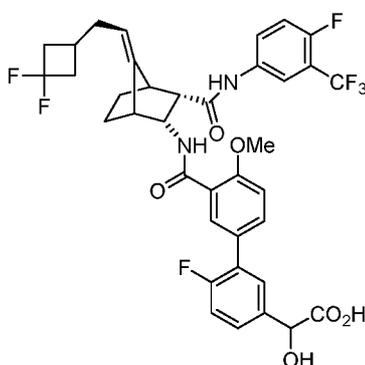
Пример 348

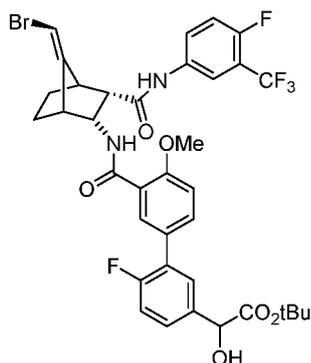
15

К раствору **348-10** (35 мг, 0,043 ммоль) в ацетоне (1 мл) добавляли N-метилморфолин N-оксид (10 мг, 0,086 ммоль), затем OsO₄ в т-бутаноле (0,054 мл, 4,2 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали раствор тиосульфатом натрия. Органический слой отделяли, концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали препаративной обращенно-фазовой HPLC с получением примера **348** (14,6 мг, 38,0%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 10,41 (s, 1H), 10,15 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,27 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,19 (dd, J=6,3, 2,5 Гц, 1H), 7,84 - 7,72 (m, 2H), 7,69 - 7,61 (m, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 1H), 7,38 - 7,24 (m, 3H), 6,18 (q, J=7,0 Гц, 1H), 5,94 (q, J=7,5 Гц, 1H), 4,70 (ddd, J=10,9, 7,1, 4,2 Гц, 1H), 4,55 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,45 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,12 - 3,99 (m, 1H), 3,42 (d, J=1,5 Гц, 1H), 3,38 (s, 1H), 2,90 (d, J=4,0 Гц, 1H), 2,39 - 2,19 (m, 2H), 2,09 - 1,90 (m, 2H), 1,78 - 1,63 (m, 2H); LC-MS (M+H) = 852,1; HPLC RT = 11,48 мин; Способ С.

Раствор **351-5** (120 мг, 0,176 ммоль) и LiOH (21,05 мг, 0,879 ммоль) в MeOH (2 мл), THF (2 мл) и воде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную массу концентрировали и подкисляли 1,5N HCl. Реакцию экстрагировали DCM и органический слой сконцентрировали. Остаток очищали препаративной обращенно-фазовой HPLC с получением 4-фтор-3'-((1R,2R,3R,4R,Z)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамоил)-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (11,5 мг, 0,016 ммоль, выход 9%). ¹H ЯМР. MS (E⁻) m/z: 669,2 (M+H).

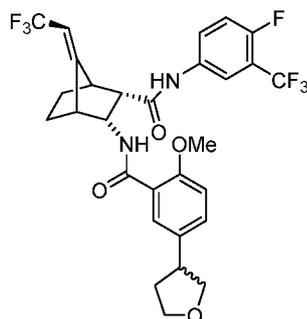
25

Пример 352

Промежуточное соединение 352-1

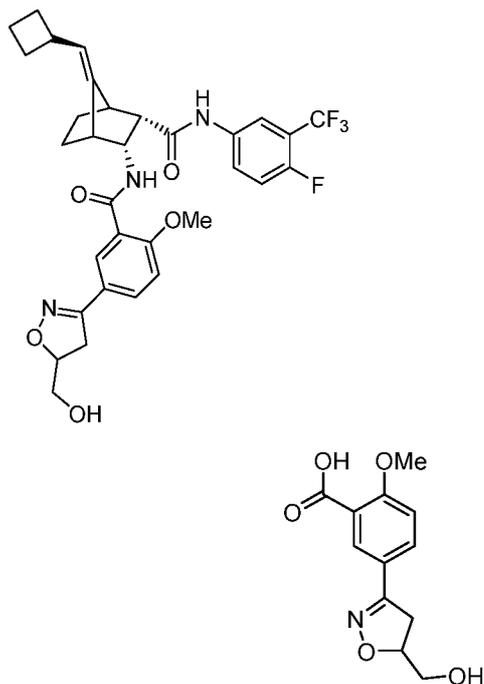
Промежуточное соединение 352-1 было получено из **120-5** и **177-4** в соответствии с методикой, описанной для **примера 108**. LC-MS (M+H) = 767,1; HPLC RT = 1,25 мин; способ А.

Суспензия **352-1** (0,038 г, 0,050 ммоль), Na₂CO₃ (5,30 мг, 0,0500 ммоль), (4,4'-ди-*t*-бутил-2,2'-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-*k*N)фенил-*k*C]иридий(III) PF₆ (0,515 мг, 0,500 мкмоль), комплекс NiCl₂ - диметилловый эфир этиленгликоля (0,549 мг, 2,50 мкмоль), 4,4'-ди-*t*-бутил-2,2'-бипиридин (0,551 мг, 2,50 μmol), (TMC)₃SiH (0,03 мл) и 3-(бромметил)-1,1-дифторциклобутан (0,019 г, 0,10 ммоль) в DME дегазировали N₂ и облучали синим светодиодом в течение 96 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, отфильтровали через силикагель и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM (0,4 мл) и обработали TFA (0,08 мл). Через 15 мин раствор разбавляли толуолом и сконцентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали препаративной обращенно-фазовой HPLC с получением 2-(3'-(((1R,2R,3S,4R,Z)-7-(2-(3,3-дифторциклобутил)этилиден)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамоил)-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-гидроксиуксусной кислоты (2,6 мг, 3,2 мкмоль, выход 6,5%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,56 (br s, 1H), 9,92 (br dd, J=15,4, 7,2 Гц, 1H), 8,18 (br t, J=4,9 Гц, 1H), 8,08 (br d, J=11,0 Гц, 1H), 7,81-7,61 (m, 2H), 7,52-7,35 (m, 3H), 7,32-7,13 (m, 2H), 5,26-5,13 (m, 1H), 4,92 (br d, J=1,8 Гц, 1H), 4,38 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,89 - 3,71 (m, 3H), 3,19 - 3,09 (m, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,72 (s, 2H), 2,64 (br s, 2H), 2,32 - 2,06 (m, 5H), 1,89-1,66 (m, 2H), 1,38 (br s, 2H). LC-MS (M+H) = 734,24; HPLC RT = 2,48 мин; Способ С.

Пример 360

Суспензию **примера 292** (0,025 г, 0,041 ммоль), Na₂CO₃ (4,35 мг, 0,0410 ммоль),
 5 (4,4'-ди-*t*-бутил-2,2'-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-
 кN)фенил-кC]иридий(III) PF₆ (0.423 мг, 0,410 мкмоль), комплекс NiCl₂
 этиленгликоль диметилэфир (0.451 мг, 2,05 мкмоль), 4,4'-ди-*t*-бутил-2,2'-бипиридин
 (0,551 мг, 2,50 мкмоль), (TMS)₃SiH (0,03 мл) и 3-бромтетрагидрофуран (0,012 г,
 0,082 ммоль) в DME (1,641 мл) дегазировали, покрывали N₂ и облучали синим
 10 светодионом. Через 96 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc, отфильтровали
 через силикагель и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали
 препаративной обращенно-фазовой HPLC с получением (1R,2S,3R,4R,Z)-N-(4-
 фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(2-метокси-5-(тетрагидрофуран-3-ил)бензамидо)-
 7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (3,5 мг, 5,5 мкмоль,
 15 выход 13%) в виде смеси диастереомеров. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s,
 1H), 9,78 (br d, J=5,8 Гц, 1H), 8,14 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 7,81 - 7,65 (m, 2H), 7,49 - 7,28
 (m, 2H), 7,04 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 5,84 (q, J=7,9 Гц, 1H), 4,43 (br s, 1H), 3,95 - 3,78 (m,
 5H), 3,74 - 3,64 (m, 1H), 3,37 - 3,07 (m, 2H), 2,89 (br s, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,71 - 2,62
 (m, 1H), 2,24 - 2,11 (m, 1H), 1,99 - 1,87 (m, 1H), 1,83 - 1,71 (m, 2H), 1,50 - 1,26 (m,
 20 2H). LC-MS (M+H) = 601,16; HPLC RT = 2,58 мин; Способ С.

Пример 378



Промежуточное соединение **378-1**: Получение метил (E)-5-((гидроксиимино)метил)-2-метоксибензоата. Коммерчески доступный метил-5-формил-2-метоксибензоат (1,16 г, 5,97 ммоль) растворяли в DCM (5 мл), к данному раствору добавляли гидроксиламин.HCl (415 мг, 5,97 ммоль), затем TEA (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при *rt* в течение 18 ч. Добавляли воду (100 мл), раствор экстрагировали EtOAc (2 x 25 мл), объединенные органические порции высушили (MgSO₄), отфильтровали и выпарили при пониженном давлении с получением **378-1**, 1,19 г, выход 95%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 1H), 7,03 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,93 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* = 210,1 (M+H).

Промежуточное соединение **378-2**: Получение метил-5-(5-(гидроксиметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метоксибензоата. Промежуточное соединение **378-1** (55 мг, 0,26 ммоль) растворяли в DMF (2 мл), к данному раствору добавляли NCS (35 мг, 0,26 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при *rt* в течение 4 ч. Добавляли воду и раствор экстрагировали EtOAc (2 x 25 мл), объединенные органические порции высушили (MgSO₄), отфильтровали, сконцентрировали при пониженном давлении и остаток немедленно повторно растворяли в DCM (5 мл). К раствору добавляли аллиловый спирт (61 мг, 1,05 ммоль), затем TEA (0,5 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали при *rt* в течение 18 ч. Добавляли воду (20 мл), раствор экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл), объединенные

органические порции высушили (MgSO₄), отфильтровали и очистили с помощью нормально-фазовой хроматографии, используя гексаны/EtOAc, с получением **378-2**, 58 мг, выход 85%. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,05 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,89 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,05 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,90 (ddd, J=10,8, 7,7, 4,6, 3,2 Гц, 1H), 4,08 - 3,85 (s, 6H), 3,81 - 3,68 (m, 1H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 1,89 (br t, J=6,2 Гц, 1H), 1,57 (s, 2H). MS (ESI) *m/z* = 266,1 (M+H).

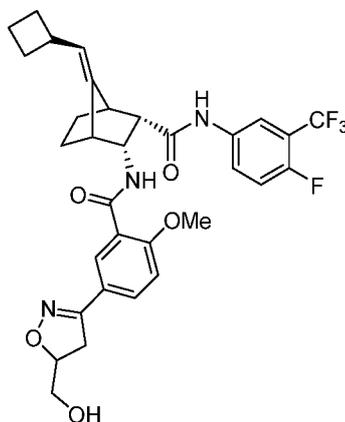
Промежуточное соединение **378-3**: **378-2** (58 мг, 0,22 ммоль) растворяли в THF (2 мл), добавляли LiOH (6,3 г, 0,26 ммоль), затем воду (2 мл) и метанол (1 мл) и перемешивали при rt в течение 4 ч. Раствор экстрагировали EtOAc (2 x 25 мл), объединенные органические порции сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали до **378-3**. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,28 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,14 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,28 - 7,14 (m, 1H), 4,92 (dddd, J=10,8, 7,7, 4,6, 3,1 Гц, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,09 - 3,89 (m, 1H), 3,72 (dd, J=12,4, 4,6 Гц, 1H), 3,48-3,39 (m, 1H), 3,38-3,29 (m, 1H), 1,94-1,72 (m, 1H), 1,60 (br s, 1H). MS (ESI) *m/z* = 252,3 (M+H).

Промежуточные соединения **378-4** и **378-5**. **378-3** подвергали хиральному разделению способом SFC в соответствии со следующим препаративным способом: Прибор: Berger MG II, колонка: Chiralpak IC, 21 x 250 мм, 5 микрон Мобильная фаза: 20% метанол / 80% CO₂ Условия потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 0,7 мл ~35 мг/мл в MeOH для получения **378-4** (пик 1, > 99 % de, аналитическое RT = 5,6 мин) и **378-5** (пик 2, 99 % de, аналитическое RT = 6,6 мин), условия аналитической хроматографии: Прибор: Shimadzu Nexera SFC (CTR-L410-SFC3), колонка: Chiralpak IC, 4,6 x 100 мм, 3 мкм, Мобильная фаза: 20% метанол / 80% CO₂ Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 5 мкл ~1 мг/мл в MeOH

(1R,2S,3R,4R,Z)-7-(циклобутилметил)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(5-(5-(гидроксиметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метоксибензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид **378** (диастереомерная смесь) был получен соединением промежуточного соединения **378-3** (4,6 мг, 0,018 ммоль) с циклобутилнорборнильным промежуточным соединением **369-1** (7 мг, 0,02 ммоль), реагентом BOP (8,1 мг, 0,018 ммоль) и основанием Хунига (0,05 мл) в

DMF. Очистка с помощью обращенно-фазовой HPLC позволила получить **378** в виде твердого вещества (5 мг, выход 44%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,89 (dd, J=7,1, 2,8 Гц, 1H), 8,26 - 8,17 (m, 2H), 7,84 - 7,73 (m, 2H), 7,48 (br t, J=9,7 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,37 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,78 - 4,65 (m, 1H), 4,35 (br s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,63 (br s, 1H), 3,22 - 3,05 (m, 3H), 2,96 (br s, 1H), 2,70 (br s, 1H), 2,23 - 2,06 (m, 3H), 1,91 - 1,70 (m, 7H), 1,43 - 1,22 (m, 2H). MS (ESI) m/z = 616,1 (M+H). HPLC Чистота: 100%; Время удерживания: 2,54 мин; Способ С.

Пример 379

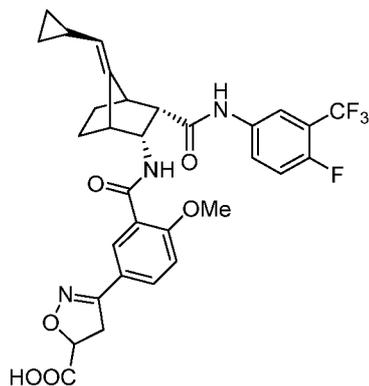


10

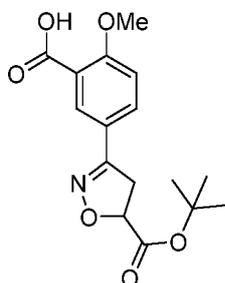
Пример 379. (1R,2S,3R,4R,Z)-7-(циклобутилметил)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(5-(5-(гидроксиметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метоксибензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (гомохиральный изомер-2) был получен (выход 49%) способом соединения, описанным для примера **378**, с использованием циклобутилнорборнильного промежуточного продукта **369-1** и промежуточного продукта **378-5**. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,88 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,23 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,79 (br d, J=8,2 Гц, 2H), 7,49 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,38 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 4,70 (br d, J=3,1 Гц, 2H), 4,36 (br s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,51 (br s, 1H), 3,37 (br s, 2H), 3,22 - 3,04 (m, 2H), 2,97 (br s, 1H), 2,71 (br s, 1H), 2,19 (br d, J=5,8 Гц, 1H), 2,14 (br s, 1H), 1,92-1,71 (m, 6H), 1,37 (br s, 2H). MS (ESI) m/z = 616,1 (M+H). HPLC Чистота: 100%; Время удерживания: 2,54 мин; Способ С.

20

Пример 384



Промежуточное соединение **384-1** (рацемат) и **384-2** (гомохиральный пик-1) и **384-3** (гомохиральный пик-2)

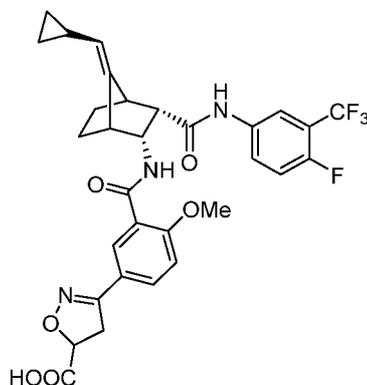


- 5 Промежуточное соединение **384-1**: Промежуточное соединение 5-(5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метоксибензойной кислоты было получено из продукта **378-1** путем гидролиза сложного эфира и обработки NCS в DMF, как описано для **378-2**, чтобы получить 5-(хлор(гидроксиимино)метил)-2-метоксибензойную кислоту, которая при обработке избытком т-бутилакрилата
- 10 давала желаемое промежуточное соединение 5-(5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)-2-метоксибензойной кислоты (**384-1**) с выходом 76%. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,25 (d, *J*=2,3 Гц, 1H), 8,19 (dd, *J*=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 5,10 (dd, *J*=9,9, 8,7 Гц, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,67 - 3,60 (m, 2H), 1,74 - 1,51 (m, 9H). MS (ESI) *m/z* = 322,1 (M+H).
- 15 Промежуточные соединения **384-2** и **384-3**: Хиральные промежуточные соединения **384-1** были разделены с помощью хиральной SFC с использованием следующих способов препаративной хроматографии: Прибор: Berger MG II, колонка: Chiralpak IC, 21 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 20% метанол / 80% CO₂, Условия потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40°C, Длина волны детектора: 220 нм, Детали инъекции:
- 20 0,7 мл ~35 мг/мл в MeOH для получения **384-2** (пик 1, > 99% de, аналитическое RT = 7,93 мин) и **384-3** (пик 2, > 99% de, аналитическое RT = 9,65 мин). Условия аналитической хроматографии: Прибор: Shimadzu Nexera SFC (CTR-L410-SFC3),

колонка: Chiralpak IC, 4,6 x 100 мм, 3 мкм Мобильная фаза: 20% метанол / 80% CO₂, Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, Длина волны детектора: 220 нм, Детали инъекции: 5 мкл ~1 мг/мл в метаноле.

- 5 3-(3-(((1R,2R,3S,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамоил)-4-метоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоновая кислота (диастереомерная смесь) была получена (выход 7%) способом соединения, описанным для примера **378**, с использованием норборнильного промежуточного продукта **166-2** и
- 10 промежуточного продукта **384-1**. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,92 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,32 - 8,20 (m, 2H), 7,87 - 7,75 (m, 2H), 7,49 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,34 - 7,22 (m, 1H), 5,15 (dd, J=11,6, 6,7 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,74 (dd, J=17,1, 11,6 Гц, 1H), 3,23 - 3,13 (m, 2H), 3,11 (br s, 2H), 2,86 - 2,64 (m, 1H), 1,88 - 1,68 (m, 2H), 1,62 - 1,46 (m, 1H), 1,42 (br s, 2H), 0,88 - 0,68 (m, 2H),
- 15 0,36 (br s, 2H). MS (ESI) *m/z* = 616,3 (M+H). Чистота при HPLC: 100%; Время удерживания: 2,38 мин. Способ С.

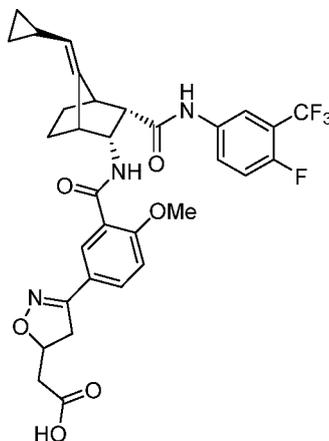
Пример 385



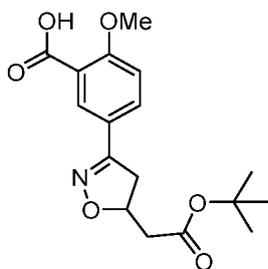
- 20 3-(3-(((1R,2R,3S,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамоил)-4-метоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоновая кислота, гомохиральный изомер-1 был получен соединением промежуточного продукта **384-2** (13.9 мг, 0,04 ммоль) с промежуточным соединением **166-2** (16 мг, 0,04 ммоль) в присутствии
- 25 реагента ВОР (19 мг, 0,04 ммоль) и основания Хунига (0,05 мл) в DMF. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли воду

(25 мл) и раствор экстрагировали EtOAc (2 x 25 мл), объединенные органические порции сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM (1 мл), добавляли TFA (0,2 мл) и перемешивали при rt в течение 15 мин. Раствор концентрировали при пониженном давлении, повторно растворяли в DMF (1 мл) и очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC, получая **385**, 3-(3-(((1R,2R,3S,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамоил)-4-метоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоновую кислоту (гомохиральную) в виде твердого вещества (12 мг, выход 99%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,62 (s, 1H), 9,92 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,24 (br s, 2H), 7,88 - 7,76 (m, 2H), 7,49 (br t, J=9,5 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,01 - 4,84 (m, 1H), 4,69 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,67-3,43 (m, 1H), 3,18 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 3,12 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,88-1,66 (m, 2H), 1,51 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 1,42 (br s, 2H), 0,89 - 0,68 (m, 2H), 0,35 (br s, 2H). HPLC чистота 100%. Аналитическая LC-MS: 2,33 мин; (ESI) *m/z* = 616,28 (M+H)⁺, способ С.

Пример 390



Промежуточное соединение 390-1

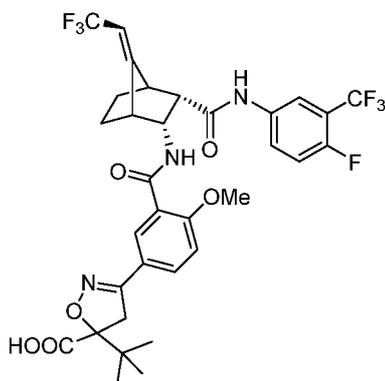


Промежуточное соединение **390-1** было получено идентичным способом (выход 71%), описанным для промежуточного соединения **378-3**, в данном случае путем замены аллилового спирта на трет-бутил бут-3-иноат. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,40 (br s, 1H), 8,29 - 8,25 (m, 1H), 8,18 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,16 (d, J =8,8 Гц, 1H), 5,21 - 5,09 (m, 1H), 4,23 - 4,12 (m, 3H), 3,58 (dd, J=16,8, 10,5 Гц, 1H), 3,17 (dd, J=16,7, 7,5 Гц, 1H), 2,82 (dd, J=15,8, 5,9 Гц, 1H), 2,61 (dd, J =15,8, 7,5 Гц, 1H), 1,52 - 1,43 (m, 9H). MS (ESI) *m/z* = 336,1 (M+H).

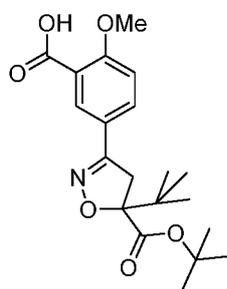
Промежуточные соединения **390-2** и **390-3**: Хиральные промежуточные соединения **390-1** были разделены с помощью хиральной SFC с использованием следующих способов препаративной хроматографии: Прибор: PIC Solution SFC Prep-200, колонка: Chiralpak IC, 30 x 250 мм, 5 микрон Мобильная фаза: 15% MeOH / 85% CO₂ Условия потока: 85 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 227 нм, Детали инъекции: 0,5 мл ~53 мг/мл в MeOH для получения **390-2** (пик 1, 100% де, аналитическое RT = 11,3 мин) и **390-3** (пик 2, 93,8% де, аналитическое RT = 12,6 мин). Условия аналитической хроматографии: Прибор: Aurora Infinity SFC. Колонка: Chiralpak IC, 4,6 x 250 мм, 3 мкм, Мобильная фаза: 20% MeOH / 80% CO₂, Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, Длина волны детектора: 220 нм, Детали инъекции: 5 мкл ~1 мг/мл в MeOH.

2-(3-(3-(((1R,2R,3S,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамоил)-4-метоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)уксусная кислота, гомохиральный изомер-2, **390** был получен (выход 47%) способом соединения, описанным для примера **378**, с использованием циклопропилнорборнильного промежуточного соединения **166-2** и промежуточного соединения **390-3** с последующим депротектированием с помощью TFA. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,92 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 8,26 - 8,19 (m, 2H), 7,84 - 7,77 (m, 2H), 7,49 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,04 - 4,90 (m, 1H), 4,70 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,46 (br s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,22-3,09 (m, 2H), 2,73 (br s, 1H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,55 (s, 2H), 1,89 - 1,71 (m, 2H), 1,51 (br d, J=4,9 Гц, 1H), 1,42 (br s, 2H), 0,87 - 0,69 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H). MS (ESI) *m/z* = 630,3 (M+H). Чистота при HPLC: 100%; Время удерживания: 2 мин. Способ В.

Пример 397



Промежуточное соединение 397-1



5

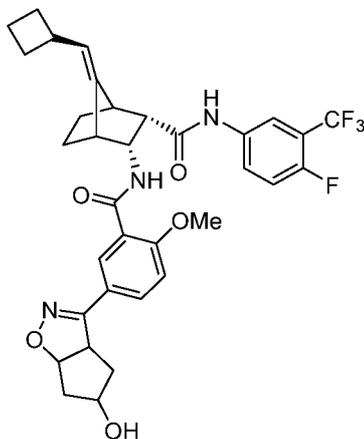
Промежуточное соединение **397-1** было получено идентичным способом (выход 81%), описанным для промежуточного соединения **378-3**, в данном случае путем замены аллилового спирта на трет-бутил 3,3-диметил-2-метиленбутаноат. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,12 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,06 - 3,88 (s, 3H), 3,62 (к, $J=18,0$ Гц, 2H), 1,61 - 1,39 (m, 9H). MS (ESI) $m/z = 378,3$ (M+H).

5-(трет-бутил)-3-(3-(((1R,2R,3S,4R,Z)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамоил)-4-метоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоновой кислоты диастереомерная смесь, **397** была получена (выход 54%) способом соединения, описанным для примера **378**, с использованием трифторметилнорборнилового промежуточного соединения **170-2** и промежуточного соединения **397-1** с последующей обработкой TFA. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,74 - 10,63 (m, 1H), 9,98 - 9,88 (m, 1H), 8,21 (br d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,79 (br s, 1H), 7,50 (br t, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,26 (br s, 1H), 7,08 (br s, 1H), 5,99 - 5,86 (m, 1H), 4,50 (br s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,51 (br s, 3H), 3,24 (br s, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,11 - 1,90 (m, 1H), 1,86 (br s, 1H), 1,49 (br

20

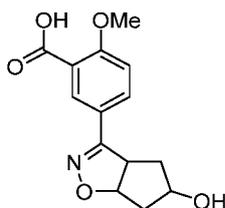
s, 1H), 0,99 (br s, 9H). MS (ESI) m/z = 700,3 (M+H). Чистота при HPLC: 98,8%;
Время удерживания: 2,07 мин. Способ В.

Пример 406



5

Промежуточное соединение 406-1



Промежуточное соединение **406-1** было получено идентичным способом (выход 31%), описанным для промежуточного соединения **378-3**, в данном случае путем замены аллилового спирта на циклопент-3-ен-1-ол в виде смеси диастереомеров. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 8,04 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,85 (dd, $J=8,8, 2,3$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,30 (ddd, $J=9,4, 6,2, 2,9$ Гц, 1H), 4,50 (quin, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,19 (td, $J=9,3, 4,7$ Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,33 - 2,27 (m, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 3H). MS (ESI) m/z = 292,0 (M+H).

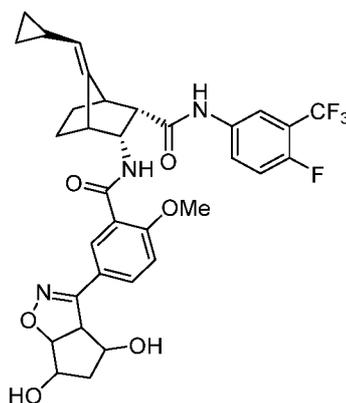
15 Промежуточные соединения от **406-2** до **406-5** (хиральные). Хиральные промежуточные соединения **406-1** были разделены с помощью хиральной SFC с использованием следующих способов препаративной хроматографии: Прибор: Berger SFC (LVL-L4021 Lab) Колонка: IC 25 X 3 см ID, 5 мкм, Температура: 40С, Скорость потока: 85 мл/мин, Мобильная фаза: градиент 75/25 CO_2 /MeOH в течение
20 12 мин, затем до 45% MeOH, Длина волны детектора: 235 нм, Объем инъекции: 1000 мкл для получения хирального **406-2** Пик-1, > 99% de, Аналитическое RT = 8,80 мин), хиральный **406-3** (пик-2, >95% de, аналитическое RT = 9,86 мин),

хиральный **406-4** (пик-3, > 99% de, аналитическое RT = 13,53 мин), хиральный **406-5** (пик-4, > 99% de, аналитическое RT = 16,67 мин). Условия аналитической хроматографии: Прибор: Agilent SFC (LVL-L4021 Lab), Колонка: IC 250 X 4,6 мм ID, 5 мкм, Температура: Окружающая среда, Скорость потока: 2,0 мл/мин, Мобильная фаза: градиент 75/25 CO₂/MeOH 12 мин, затем до 45%MeOH.

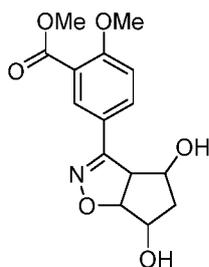
(1R,2S,3R,4R,Z)-7-(циклобутилметилден)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(5-(5-гидрокси-3а,5,6,6а-тетрагидро-4Н-циклопента[*d*]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид, диастереомерная смесь, **406** была получена (выход 74%) способом соединения, описанным для примера **378**, с использованием циклобутилнорборнильного промежуточного соединения **369-1** и промежуточного соединения **406-1**. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ (10,56 (s, 1H), 9,89 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,21 (br s, 2H), 7,78 (br d, J=8,7 Гц, 2H), 7,48 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,26 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 5,37 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,10 (br t, J=7,2 Гц), 1H), 4,34 (br s, 1H), 4,15 (br s, 1H), 4,12-4,05 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,72-3,56 (m, 3H), 3,20-3,02 (m, 2H), 2,95 (br s, 1H), 2,70 (br s, 1H), 2,16 (br s, 1H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,92-1,70 (m, 6H), 1,36 (br s, 2H). MS (ESI) *m/z* = 642,1 (M+H). Чистота при HPLC: 100%; Время удерживания: 2,49 мин. Способ С.

20

Пример 413

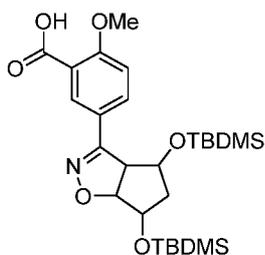


Промежуточное соединение 413-1 (смесь диастереомеров)



Промежуточное соединение **413-1** было получено идентичным способом (выход 10%), описанным для промежуточного соединения **378-3**, в данном случае путем замещения аллилового спирта на (1R,3S)-циклопент-4-ен-1,3-диол в виде смеси диастереомеров. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,09 - 7,91 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 1H), 5,46 - 5,21 (m, 1H), 4,45 - 4,23 (m, 1H), 4,04 - 3,88 (s, 6H), 3,02 - 2,98 (m, 1H), 2,92 (d, J=0,7 Гц, 1H), 2,45 - 2,35 (m, 1H), 2,02 (s, 2H). MS (ESI) m/z = 294,1 (M+H).

Промежуточное соединение 413-2 (смесь диастереомеров)



10

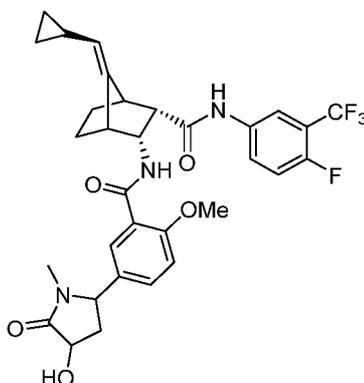
413-2 был получен из промежуточного соединения **413-1** в две стадии путем защиты избытком трифлата TBDMS (2,64 г, 9,99 ммоль) и 2,6-лутидина (1,61 г, 14,9 ммоль) в DCM (5 мл) с последующим гидролизом эфира с помощью LiOH в THF/MeOH/вода (1:1:1, 5 мл). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,48 - 8,46 (m, 1H), 8,04 - 8,00 (m, 1H), 7,10 - 7,05 (m, 1H), 5,06 - 5,02 (m, 1H), 4,33 - 4,29 (m, 1H), 4,23 - 4,18 (s, 3H), 4,15 - 4,13 (m, 1H), 4,12 - 4,10 (m, 1H), 4,00 - 3,94 (m, 1H), 1,29 - 1,24 (m, 1H), 0,93 (cc, 18H), 0,12 (s, 3H), 0,12 - 0,03 (m, 3H), 0,03 (s, 1H), 0,02 (s, 3H), -0,05 - 0,06 (m, 3H). MS (ESI) m/z 522,5 (M+H).

20 Диастереомерную смесь (1R,2S,3R,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-3-(5-(4,6-дигидрокси-3а,5,6,6а-тетрагидро-4Н-циклопента[д]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензамидо)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксиамида, **413**, получали (выход 36%) способом соединения, описанным для примера **378**, с использованием циклопропилнорборнильного промежуточного

соединения **166-2** и промежуточного соединения **413-2** с последующим депротектированием тетрабутиламмонийфторидом (1 М в THF, 1 мл). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,90 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,43 - 8,37 (m, 1H), 8,21 (br d, J=6, 1 Гц, 1H), 7,89 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,83 - 7,66 (m, 1H), 7,48 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,96 (dd, J=10,2, 2,0 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,54 (br s, 1H), 3,21 - 3,07 (m, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,85 - 2,64 (m, 1H), 1,92 - 1,76 (m, 3H), 1,76 - 1,62 (m, 1H), 1,52 (br s, 1H), 1,42 (br s, 2H), 0,85 - 0,68 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H). MS (ESI) *m/z* = 644,4 (M+H). Чистота при HPLC: 100%; Время удерживания: 2,36 мин. Способ С.

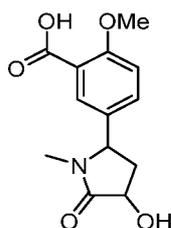
10

Пример 414



Промежуточное соединение **414-3** (рацемат) и хиральное **414-4** (хиральный пик-1), хиральное **414-5** (хиральный пик-2), хиральное **414-6** (хиральный пик-3), хиральное **414-7** (хиральный пик-4).

15



Промежуточное соединение **414-1**: Коммерчески доступный метил-5-формил-2-метоксибензоат (948 мг, 4,88 ммоль) растворяли в EtOH (10 мл) и к данному раствору добавляли NMeNHON.HCl (408 мг, 4,88 ммоль), затем K₂CO₃ (675 мг, 4,88 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при rt в течение 1 ч. Затем добавляли воду (100 мл) и раствор экстрагировали EtOAc (2 x 25 мл), объединенные органические порции высушили (MgSO₄) и выпарили при пониженном давлении до твердого вещества. Твердое вещество перенесли в пробирку, добавляли толуол (7

20

мл), затем метилакрилат (3 мл) и закрывали пробирку. Реакционную смесь нагревали при 95 °С в течение 18 ч. Охлажденную реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на силикагеле. **414-3** был выделен в виде масла (200 мг, 13%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,96 (m, 1H), 7,88 (m, 1), 7,02 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 4,01 - 3,84 (MS, 8H), 3,79 - 3,71 (m, 3H), 3,17 - 3,01 (m, 3H), 2,92 - 2,67 (m, 1H), 2,07 - 1,81 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* = 310,0 (M+H).

Промежуточное соединение **414-2**: Продукт **414-1** (49 мг, 0,158 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) в колбе Парра, добавляли Pd/C 10% (20 мг) и гидрировали при 60 psi в течение 5 ч. Реакционную смесь отфильтровали через целит и выпарили при пониженном давлении, получив метил-5-(4-гидрокси-1-метил-5-оксопирролидин-2-ил)-2-метоксибензоат в виде масла (35 мг, 79%). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,71 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,50 (dd, *J*=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,18 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 4,51 - 4,42 (m, 1H), 4,38 (t, *J*=8,5 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,84 (ddd, *J*=13,1, 8,4, 6,9 Гц, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,74 (dt, *J*=13,0, 8,5 Гц, 1H). MS (ESI) *m/z* = 280,2 (M+H).

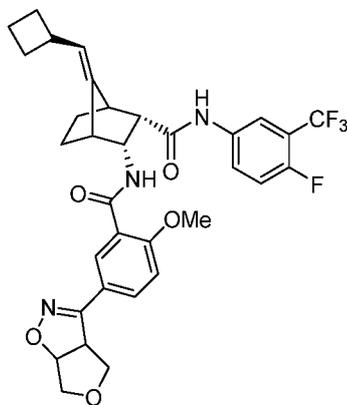
Промежуточное соединение **414-3**: Продукт **414-2** (30 мг) растворяли в MeOH (1 мл), к данному раствору добавляли LiOH, затем воду (1 мл) и перемешивали при rt в течение 5 ч. Добавляли HCl и сконцентрировали полученный раствор при пониженном давлении до липкого твердого вещества. Добавляли метанол, реакцию смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (20 мг, выход 71%) **414-3**. MS *m/z* = 266,08 (M+H).

Хиральное промежуточное соединение **414-(4-7)**: **414-3** было выделено способом SFC в следующих препаративных условиях: Прибор: Berger SFC (LVL-L4021 Lab), Колонка: IG 25 X 3 см ID, 5 мкм, Температура: 40С, Скорость потока: 85 мл/мин, Мобильная фаза: 82/18 CO₂ /MeOH-0,1% DEA, Длина волны детектора: 220 нм, Объем инъекции: 1200 мкл, чтобы получить хиральное **414-4** (Пик-1, > 99% de, Аналитическое RT = 15,56 мин), хиральное **414-5** (пик-2 > 95 % de, аналитическое RT = 18,09 мин), хиральное **414-6** (пик-3, > 99 % de, аналитическое RT = 26,38 мин) и хиральное **414-7** (пик-4, > 95 % de, аналитическое RT = 29,29 мин). Условия аналитической хроматографии: Прибор: Agilent SFC (LVL-L4021 Lab), колонка: IG

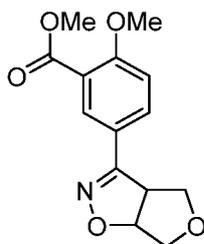
250 X 4,6 мм ID, 5 мкм, Температура: Окружающая среда, Скорость потока: 2,0 мл/мин, Мобильная фаза: 80/20 CO₂ /MeOH-0,1%DEA

(1R,2S,3R,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(5-
 5 (4-гидрокси-1-метил-5-оксопирролидин-2-ил)-2-
 метоксибензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид гомотральный изомер-1,
414 был получен (выход 48%) способом соединения, описанным для примера **378**, с
 использованием циклопропилнорборнильного промежуточного соединения **166-2** и
 промежуточного соединения **414-4**. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H),
 10 9,89 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=6,6, 2,3 Гц, 1H), 7,89 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,84 - 7,67
 (m, 1H), 7,49 (t, J=9,2 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,70 (d,
 J=9,8 Гц, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,20 (br s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,16 (br dd, J=10,7, 4,0 Гц,
 1H), 3,09 (br s, 1H), 2,80 - 2,63 (m, 2H), 2,50-2,39 (m, 2H), 1,94 - 1,74 (m, 2H), 1,65 -
 1,45 (m, 1H), 1,45 - 1,24 (m, 2H), 0,88 - 0,67 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H). MS (ESI) *m/z* =
 15 616,2 (M+H). Чистота при HPLC: 100%; Время удерживания: 2,12 мин. Способ С.

Пример 416



Промежуточное соединение **416-1**: (рацемат) и хиральные соединения **416-2**
 20 (хиральный пик-1), **416-3** (хиральный пик-2).

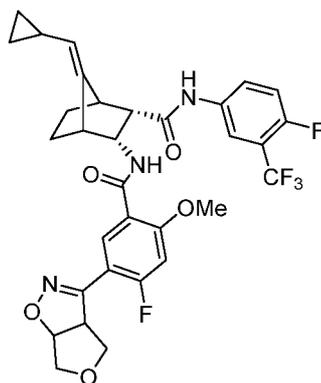


Промежуточное соединение **416-1** было получено идентичным способом (выход 50%), описанным для промежуточного соединения **378-1**. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,98 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,86 (dd, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,38 (dd, $J=9,2, 3,9$ Гц, 1H), 4,34 - 4,26 (m, 2H), 4,20 - 4,09 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,83 - 3,76 (m, 1H), 2,92 - 2,70 (m, 1H). MS (ESI) $m/z = 278,3$ (M+H).

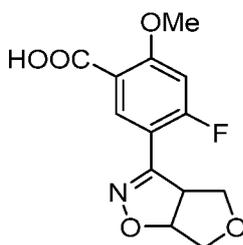
416-2 и 416-3: Следующие хиральные промежуточные соединения были выделены с помощью хиральной SFC следующими способами препаративной хроматографии из рацемата DP39-1: Прибор: Berger MG II Колонка: Chiralpak IA, 21 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 20% MeOH / 80% CO_2 , Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм для получения хирального **416-2** (пик-1, > 99% de, аналитическое RT = 3,80 мин) и хирального **416-3** (пик-2, > 98% de, аналитическое RT = 7,43 мин). Условия аналитической хроматографии: Прибор: Shimadzu Nexera SFC, колонка: Chiralpak IA, 4,6 x 100 мм, 3 мкм, Мобильная фаза: 20% MeOH / 80% CO_2 , Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, Длина волны детектора: 220 нм, Детали инъекции: 5 мкл ~1 мг/мл в MeOH.

(1R,2S,3R,4R,Z)-7-(циклобутилметил)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(2-метокси-5-(3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d]изоксазол-3-ил)бензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид гомохиральный изомер-2, **416** был получен (выход 62%) по способу, описанному для примера **378**, с использованием циклобутилнорборнильного промежуточного соединения **369-1** и промежуточного соединения **416-2**. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,56 (s, 1H), 9,93 (dd, $J=10,8, 7,2$ Гц, 1H), 8,25 - 8,20 (m, 2H), 7,84 - 7,76 (m, 2H), 7,48 (t, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,35 (dd, $J=9,0, 3,2$ Гц, 1H), 4,70 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 4,54 - 4,41 (m, 2H), 4,12 - 4,02 (m, 3H), 3,90 (br d, $J=9,5$ Гц, 1H), 3,84 - 3,73 (m, 1H), 3,50 (br dd, 1H), 3,16 (br dd, $J=10,8, 4,4$ Гц, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 2,56 (s, 4H), 1,91 - 1,71 (m, 2H), 1,50 (br s, 1H), 1,42 (br s, 2H), 0,87-0,68 (m, 2H), 0,35 (br s, 2H). MS (ESI) $m/z = 614,2$ (M+H). Чистота при HPLC: 100%; Время удерживания: 2,42 мин. Способ С.

Пример 419



Промежуточные соединения **419-5** (хиральный пик-1) и **419-6** (хиральный пик-2)



- 5 Промежуточное соединение **419-1**: К метил-4-фтор-5-формил-2-метоксибензоату (0,15 г, 0,68 ммоль) (приготовленному, как описано у Chen, Xiao-Yang, Sorensen, Eric, *J. ACS*, **2018**, 140, 2789-2792) и $\text{NH}_2\text{OH HCl}$ (48 мг, 0,68 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли DIEA (0,12 мл, 0,68 ммоль). Через 24 часа реакционную смесь разбавляли водой и белое твердое вещество (0,15 г, 96%), метил (*E*)-4-фтор-5-
- 10 ((гидроксиимино)метил)-2-метоксибензоат, собрали фильтрованием, высушили и использовали как есть. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,53 - 8,37 (m, 1H), 8,33 - 8,22 (m, 2H), 6,79 - 6,61 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H). MS (ESI) m/z 228,2 (M+H).⁺
- Промежуточное соединение **419-2**: К промежуточному соединению **419-1** (0,15 г, 0,66 ммоль) и DMF (1 мл) добавляли NCS (88 мг, 0,66 ммоль). Через 24 часа
- 15 реакционную смесь разделили на воду (20 мл) и этилацетат (50 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (15 мл) и высушили (Na_2SO_4), чтобы получить твердое вещество К твердому веществу в DCM (3 мл) добавляли 2,5-
- 20 дигидрофуран (0,46 г, 6,6 ммоль) и TEA (0,1 мл, 0,66 ммоль). Через 24 часа реакционную смесь охлаждали водой (20 мл) и экстрагировали DCM (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (15 мл) и сушили (MgSO_4). Остаток очистили хроматографией на силикагеле,

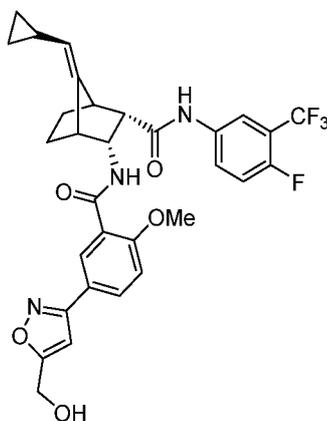
используя в качестве элюентов гексаны/EtOAc, и получили метил 4-фтор-2-метокси-5-(3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d]изоксазол-3-ил)бензоат (0,13 г, 66%) в виде твердого вещества желтовато-коричневого цвета. MS (ESI) $m/z = 296,2$ (M+H).⁺

- 5 Хиральные промежуточные соединения **419-3** и **419-4**: Промежуточное соединение **419-2** разделяли на Jasco SFC Prep с колонкой Chiralpak IA, 21 x 250 мм, элюируя 20% MeOH / 80% CO₂ при 45 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора 267 нм, получая **419-3** (33 мг, 0,11 ммоль, выход 17%) (пик-1, 99% ee, аналитическое RT = 1,693 мин.); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,45 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,75 (d, J=13,2 Гц, 1H), 5,39 (dd, J=9,1, 3,9 Гц, 1H), 4,40 (dt, J=4,6, 2,3 Гц, 1H), 4,34 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,11 (br d, J=9,7 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (dd, J=9,7, 6,8 Гц, 1H), 3,79 (dd, J=10,8, 4,0 Гц, 1H); **419-4** (32 мг, 0,11 ммоль, выход 16%) (Пик-2, 99% ee, Аналитическое RT = 5,463 мин.); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,45 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,75 (d, J=13,4 Гц, 1H), 5,39 (dd, J=9,5, 4,0 Гц, 1H), 4,46 – 4,38 (m, 1H), 4,34 (d, J=11,0 Гц, 1H), 4,16 - 4,09 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (dd, J=9,7, 6,8 Гц, 1H), 3,79 (dd, J=10,8, 4,0 Гц, 1H). Условия аналитической хроматографии: Прибор: Shimadzu Nexera SFC, колонка: Chiralpak IC, 4,6 x 100 мм, 3 мкм, Мобильная фаза: 20% метанол / 80% CO₂ Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм.
- 20 Промежуточное соединение **419-5**: К **419-3** (33 мг, 0,11 ммоль) в THF (2 мл)/MeOH (0,1 мл), охлажденному до 0°C, добавляли 2 М водный раствор LiOH (0,17 мл, 0,34 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч реакцию гасили разбавленной HCl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили (MgSO₄), 25 фильтровали и концентрировали, получая **419-5** (31 мг, 0,11 ммоль, выход 99%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 12,90 (br s, 1H), 8,07 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,17 (d, J=13,8 Гц, 1H), 5,34 (dd, J= 9,2, 3,7 Гц, 1H), 4,49 - 4,42 (m, 1H), 4,09 (d, J=10,7 Гц, 1H), 3,90 (br d, J=9, 7 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,73 (dd, J=9,5, 6,9 Гц, 1H), 3,64 (dd, J=10,8, 3,7 Гц, 1H). LCMS(ESI) $m/z = 282,2$ (M+H).⁺
- 30 Промежуточное соединение **419-6**: **419-6** (30 мг, 0,11 ммоль, выход 96%) получали аналогично **419-5**, заменяя **419-4** на **419-3**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,86 (d, J=12,5 Гц, 1H), 5,40 (dd, J=9,2, 4,0 Гц, 1H), 4,55 - 4,28 (m,

2H), 4,11 (s, 3H), 4,08 (s, 1H), 3,87 (dd, $J=9,7$, 6,8 Гц, 1H), 3,79 (dd, $J=10,8$, 4,0 Гц, 1H). LCMS(ESI) $m/z = 282,2$ (M+H).⁺

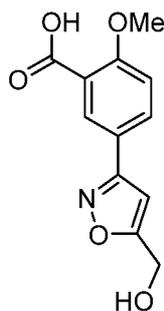
Пример 419. (1R,2S,3R,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-3-(4-фтор-2-метокси-5-(3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d]изоксазол-3-ил)бензамидо)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид, **419** был получен (5,9 мг, выход 67%) аналогично примеру **378**, с использованием циклопропилнорборнильного промежуточного соединения **204** и промежуточного соединения **419-5**. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,67 - 10,38 (m, 1H), 9,89 (br d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,33 (br d, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,20 (br d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,85 - 7,71 (m, 1H), 7,48 (br t, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,22 (br d, $J=13,1$ Гц, 1H), 5,35 (br dd, $J=9,5$, 3,4 Гц, 1H), 4,69 (br d, $J=9,5$ Гц, 1H), 4,52 - 4,36 (m, 2H), 4,10 (br d, $J=10,7$ Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,77 - 3,66 (m, 1H), 3,66 - 3,54 (m, 2H), 3,22 - 3,12 (m, 1H), 3,09 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 1,90 - 1,79 (m, 1H), 1,79 - 1,66 (m, 1H), 1,50 (br dd, $J=8,5$, 4,3 Гц, 1H), 1,45 - 1,32 (m, 2H), 0,87 - 0,61 (m, 2H), 0,35 (br d, $J=2,7$ Гц, 2H). HPLC чистота 98%. Аналитическая LC-MS: 2,48 мин; MS (ESI) $m/z = 631,9$ (M+H).⁺ Способ В.

Пример 423



20 Промежуточное соединение

423-1

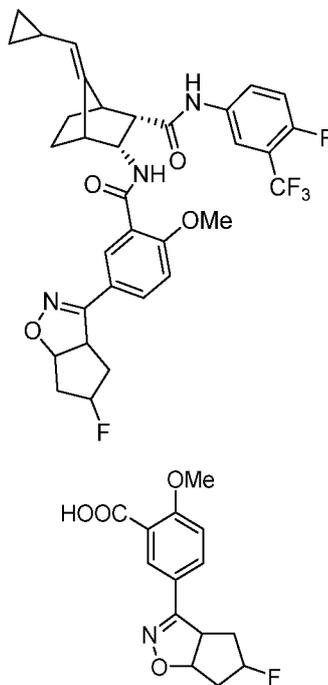


Промежуточное соединение **423-1** было получено идентичным способом, описанным для промежуточного соединения **378-3**, в данном случае путем замены аллилового спирта на пропаргиловый спирт. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,28 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,01 (dd, $J=8,7, 2,3$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,91 - 4,82 (m, 5H), 4,73 (s, 2H), 4,00 - 3,96 (m, 3H). MS (ESI) $m/z = 250,3$ (M+H).

(1R,2S,3R,4R,Z)-7-(циклопропилметилен)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(5-(5-(гидроксиметил)изоксазол-3-ил)-2-метоксибензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид, **423** был получен (выход 77%) способом соединения, описанным для примера **378**, с использованием норборнильного промежуточного продукта **204** и промежуточного продукта **423-1**. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,56 (s, 1H), 9,95 (br d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,40 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,19 (br d, $J=4,3$ Гц, 1H), 7,97 (дд, $J=8,5, 2,1$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,46 (dd, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,69 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 4,61 (d, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,45 (br s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,21-3,06 (m, 2H), 2,72 (br s, 1H), 1,92-1,73 (m, 2H), 1,62-1,45 (m, 1H), 1,41 (br s, 2H), 0,84 - 0,67 (m, 2H), 0,35 (br d, $J=4,3$ Гц, 2H). MS (ESI) $m/z = 600,1$ (M+H). HPLC Чистота: 100%; Время удерживания: 2,39 мин; Способ В.

20

Пример 427



- Получение метил-5-(5-фтор-3а,5,6,6а-тетрагидро-4H-циклопента[d]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензоата (смесь диастереомеров). К эфиру **406-1** (0,1 г, 0,3 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли DAST (0,05 мл, 0,412 ммоль). Через 24 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, получая соответствующий фторид (66 мг, 0,23 ммоль, выход 66%) в виде прозрачной пленки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,06 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,88 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,06 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,53 - 5,38 (m, 1H), 4,25 (dd, J=9,5, 2,0 Гц, 1H), 4,01 - 3,97 (m, 4H), 3,94 - 3,92 (m, 3H), 2,76 - 2,47 (m, 2H), 2,33 - 2,12 (m, 1H), 2,10 - 1,90 (m, 1H). LCMS(ESI) *m/z* = 294,2 (M+H).⁺
- 10 Промежуточное соединение **427-2**: Получение 5-(5-фтор-3а,5,6,6а-тетрагидро-4H-циклопента[d]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензойной кислоты. К промежуточному соединению **427-1** (14 мг, 0,048 ммоль) в THF (1 мл) добавляли 2M водный раствор LiOH (72 мкл, 0,14 ммоль). Через 24 ч добавляли разбавленную HCl (10 мл) и экстрагировали раствор EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении для получения **427-2** (13 мг, 0,047 ммоль, выход 98%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,28 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,13 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 1H), 5,95 - 5,83 (m, 1H), 5,45 (ddd, J=10,0, 6,8, 4,7 Гц, 1H), 5,38 - 5,18 (m, 1H), 4,28 (td, J=9,4, 7,5 Гц, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,75 - 2,55 (m, 2H), 2,32 - 2,17 (m, 1H), 2,06 - 1,92 (m, 1H). LCMS(ESI) *m/z* = 280,2 (M+H).⁺
- 20 (1R,2S,3R,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(5-(5-фтор-3а,5,6,6а-тетрагидро-4H-циклопента[d]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид, диастереомерная смесь, **427** был получен (5,7 мг, 9,1 мкмоль, выход 67%) с использованием циклопропилнорборнильного промежуточного соединения **204** аналогично примеру **378**, используя циклопропилнорборнильное промежуточное соединение **204** и промежуточное соединение **427-2**. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,69 - 10,39 (m, 1H), 9,92 (br t, J=7,0 Гц, 1H), 8,49 - 8,08 (m, 2H), 7,91 - 7,71 (m, 2H), 7,50 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,45 - 5,26 (m, 1H), 4,71 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 4,46 (br s, 1H), 4,39 - 4,30 (m, 1H), 4,06 (d, J=2, 4 Гц, 3H), 3,41 (br s, 1H), 3,18 (br dd, J=10,8, 3,5 Гц, 1H), 3,12 (br s, 1H), 2,74 (br s, 1H), 2,51 - 2,35 (m, 2H), 2,17 - 2,06 (m, 1H), 2,06 -

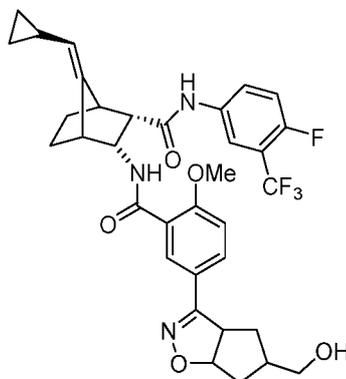
13343-WO-PCT

2,00 (m, 1H), 1,92 - 1,84 (m, 1H), 1,80 (br d, $J=11,3$ Гц, 1H), 1,61 - 1,50 (m, 1H), 1,49 - 1,36 (m, 2H), 0,86 - 0,68 (m, 2H), 0,37 (br s, 2H). HPLC чистота 100%. Аналитическая LC-MS: 2,65 мин; MS (ESI) $m/z = 630,3$ (M+H).⁺ Способ В.

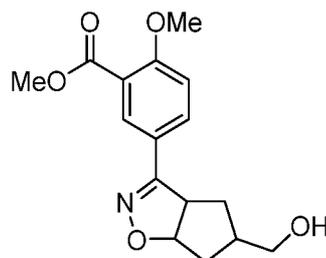
- 5 **428** был получен (6,1 мг, выход 69%) аналогично примеру **379**, используя циклопропилнорборнильное промежуточное соединение **204** и промежуточное соединение **428-1**. ¹H ЯМР. HPLC чистота 100%. Аналитическая LC-MS: 2,84 мин; MS (ESI) $m/z = 638,2$ (M+H).⁺ Способ В.

10

Пример 429



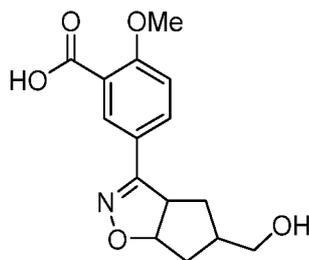
Промежуточное соединение 429-1: Получение метил-5-(5-(гидроксиметил)-3а,5,6,6а-тетрагидро-4Н-циклопента[*d*]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензоата.



15

Промежуточное соединение **429-1** было получено идентичным способом (выход 75%), описанным для промежуточного соединения **378-3**, в данном случае путем замены алилового спирта на циклопент-3-ен-1-илметанол.

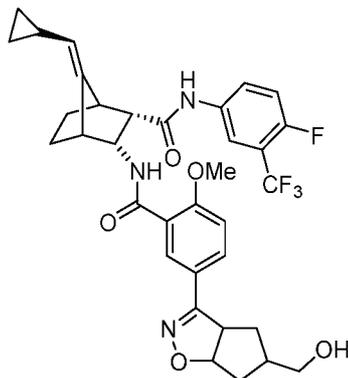
- 20 **Промежуточное соединение 429-2:** Получение 5-(5-(гидроксиметил)-3а,5,6,6а-тетрагидро-4Н-циклопента[*d*]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензойной кислоты.



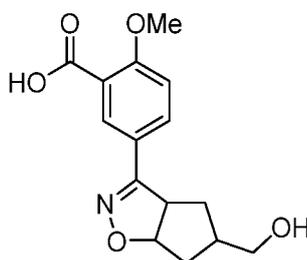
Метил-5-(5-(гидроксиметил)-3а,5,6,6а-тетрагидро-4Н-циклопента[д]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензоат (58 мг, 0,22 ммоль) растворяли в THF (1 мл)/MeOH (1 мл) и обрабатывали моногидратом LiOH (36 мг, 0,86 ммоль) в H₂O (1 мл) при rt. Через 3 ч реакционную смесь разбавляли H₂O (5 мл) и освободили от органики. pH оставшегося уксусного слоя доводили до pH 7 1М раствором HCl, экстрагировали EtOAc (2 x 25 мл), промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и выпаривали, получая промежуточное соединение **429-2** (62 мг, 74,2%). Карбоновая кислота была перенесена в следующую реакцию без дополнительной очистки. MS (ESI) *m/z* = 292,3 (M+H).

Пример 429 был получен соединением промежуточного продукта **429-2** (3,95 мг, 0,014 ммоль) с промежуточным продуктом **166-2** (5 мг, 0,014 ммоль), растворенным в безводном DMF (2 мл) в присутствии DIEA (0,012 мл, 0,068 ммоль) и BOP (6,60 мг, 0,015 ммоль). Через 3 ч реакционную смесь фильтровали и очищали способом обращенно-фазовой препаративной HPLC с получением желаемого продукта (1R,2S,3R,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(5-(5-(гидроксиметил)-3а,5,6,6а-тетрагидро-4Н-циклопента[д]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид, диастереомерная смесь, **429** (5,1 мг, 0,0079 ммоль, выход 58%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,90 (br d, J=6,4 Гц, 1H), 8,23 - 8,17 (m, 2H), 7,81 - 7,74 (m, 2H), 7,46 (br t, J= 9,8 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,15 - 5,07 (m, 1H), 4,68 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,42 (br s, 1H), 4,20 - 4,14 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,58 - 3,47 (m, 2H), 3,39 - 3,18 (m, 2H), 3,17 - 3,06 (m, 2H), 2,73 - 2,68 (m, 1H), 1,99 - 1,73 (m, 5H), 1,66 - 1,59 (m, 1H), 1,56 - 1,37 (m, 4H), 0,78 - 0,68 (m, 2H), 0,38 - 0,29 (m, 2H). Чистота HPLC: 99,2%. Аналитическая LC-MS: 2,53 мин; MS (ESI) *m/z* = 642,2 (M+H); Способ В.

Пример 430



Промежуточные соединения **429-4** (хиральный пик-1), **429-6** (хиральный пик-2), **429-8** (хиральный пик-3) и **429-10** (хиральный пик-4)



- 5 Отдельные хиральные диастереомерные эфирные промежуточные соединения **429-4A**, **429-6A**, **429-8A** и **429-10A** были получены хиральной SFC из диастереомерной смеси промежуточного соединения **429** (524,9 мг, 1,72 ммоль). Хиральная SFC Условия препаративной хроматографии: Прибор: Berger MG II (SFC); колонка: Chiralpak AD-H, 21 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза: 15% MeOH / 85% CO₂;
- 10 Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C; Длина волны детектора: 210 нм; Инъекции: 0,5 мл ~35 мг/мл в MeOH. Условия аналитической хроматографии: Прибор: Shimadzu Nexera SFC; Колонка: Chiralpak AD-H, 4,6 x 100 мм, 3 мкм; Мобильная фаза: 15% MeOH / 85% CO₂; Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C; Длина волны детектора: 220 нм; Детали инъекции: 5 мкл ~1 мг/мл в MeOH.
- 15 Промежуточное соединение **429-4A** (пик-1, >99% de, аналитическое RT = 4,02 мин) было получено в виде пленки (152,8 мг, 29,1%). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,04 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,87 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,01 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,23 (dd, J=8,8, 5,1 Гц, 1H), 4,10 (t, J=8,7 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,72 - 3,66 (m, 1H), 3,61 (dt, J=10,5, 5,2 Гц, 1H), 2,30 - 2,16 (m, 2H), 2,05 (dd, J=13,0, 6,1 Гц, 1H), 1,76 (ddd, J=12,9, 11,5, 9,4 Гц, 1H), 1,68 - 1,62 (m, 1H), 1,39 (br t, J=4,8 Гц, 1H).
- 20

Промежуточное соединение **429-4** (104,4 мг, 78%) было получено аналогично промежуточному соединению **429-2** путем гидролиза промежуточного соединения **429-4A**. MS (ESI) $m/z = 292,3$ (M+H).

- 5 Промежуточное соединение **429-6A** (пик-2, >99% de, аналитическое RT = 4,56 мин) было получено в виде пленки (33,2 мг, 6,3%). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 8,05 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,87 (dd, $J=8,8, 2,3$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,25 (ddd, $J=10,1, 6,2, 4,2$ Гц, 1H), 4,04 - 3,98 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,63 - 3,57 (m, 1H), 3,56 - 3,50 (m, 1H), 2,38 - 2,26 (m, 3H), 1,92 - 1,85 (m, 1H), 1,73 - 1,66 (m, 1H), 1,51 (t, $J=5,3$ Гц, 1H).

10 Промежуточное соединение **429-6** (20,2 мг, 92%) было получено аналогично промежуточному соединению **429-2** путем гидролиза промежуточного соединения **429-6a**. MS (ESI) $m/z = 292,3$ (M+H).

- 15 Промежуточное соединение **429-8A** (пик-3, >99% de, аналитическое RT = 5,67 мин) было получено в виде пленки (160,8 мг, 30,6%). ^1H ЯМР: (600 МГц, CDCl_3) δ 8,05 - 8,03 (m, 1H), 7,86 (dd, $J=8,7, 2,3$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,23 (dd, $J=8,7, 5,2$ Гц, 1H), 4,10 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,69 (br dd, $J=10,6, 5,2$ Гц, 1H), 3,63 - 3,58 (m, 1H), 2,28 - 2,17 (m, 2H), 2,05 (br dd, $J=12,9, 6,2$ Гц, 1H), 1,76 (ddd, $J=13,0, 11,5, 9,4$ Гц, 1H), 1,64 - 1,60 (m, 1H), 1,49 (br s, 1H).

20 Промежуточное соединение **429-8** (121 мг, 85%) было получено аналогично промежуточному соединению **429-2** путем гидролиза промежуточного соединения **429-8a**. MS (ESI) $m/z = 292,3$ (M+H).

25

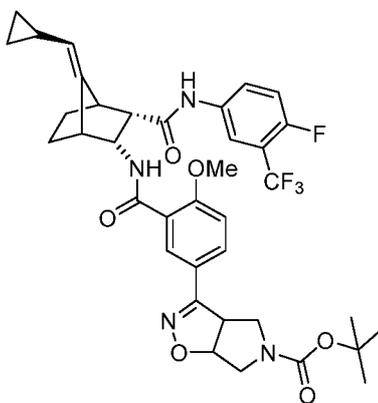
- Промежуточное соединение **429-10A** (пик-4, >99% de, аналитическое RT = 9,78 мин) было получено в виде пленки (47,1 мг, 9,0%). ^1H ЯМР: (600 МГц, CDCl_3) δ 8,04 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,87 (dd, $J=8,7, 2,3$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,24 (ddd, $J=10,1, 6,2, 4,2$ Гц, 1H), 4,03 - 3,98 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,63 - 3,57 (m, 1H), 3,56 - 3,49 (m, 1H), 2,38 - 2,25 (m, 3H), 1,91 - 1,85 (m, 1H), 1,72 - 1,66 (m, 1H), 1,55 (br s, 1H).

30

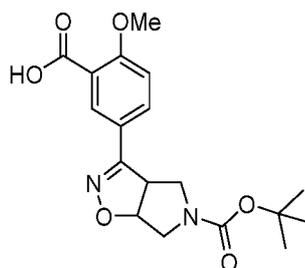
Промежуточное соединение **429-10** (18,2 мг, 51,6%) было получено аналогично промежуточному соединению **429-2** путем гидролиза промежуточного соединения **429-10A**. MS (ESI) $m/z = 292,3$ (M+H).

- 5 **Пример 430** был получен аналогично примеру **429** с использованием промежуточного соединения **429-4** (пик-1 из SFC). (1R,2S,3R,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(5-(5-метоксibenзамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид гомохиральный изомер-1
- 10 (10,5 мг, 0,016 ммоль, выход 60,3%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,53 (s, 1H), 9,90 (br d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,23 - 8,18 (m, 2H), 7,81 - 7,75 (m, 2H), 7,47 (br t, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,11 (br dd, $J=8,2, 5,5$ Гц, 1H), 4,68 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 4,46 - 4,39 (m, 1H), 4,22 - 4,13 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,49 - 3,28 (m, 1H), 3,19 - 3,05 (m, 2H),
- 15 2,73 - 2,68 (m, 1H), 1,98 (br dd, $J=13,6, 5,0$ Гц, 1H), 1,93 - 1,74 (m, 4H), 1,69 - 1,60 (m, 1H), 1,58 - 1,36 (m, 4H), 0,77 - 0,68 (m, 2H), 0,37 - 0,30 (m, 2H). Чистота HPLC: 100%. Аналитическая LC-MS: 2,3 мин; MS (ESI) $m/z = 642,3$ (M+H); Способ В.

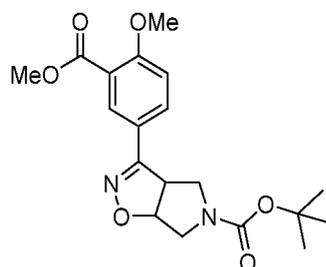
Пример 434



- 20 **Промежуточное соединение 434-2 (диастереомерная смесь)**



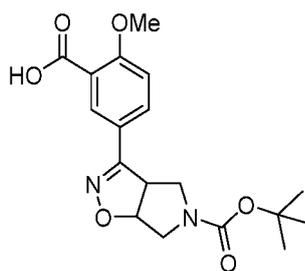
Промежуточное соединение **434-1**: Получение трет-бутил-3-(4-метокси-3-(метоксикарбонил)фенил)-3а,4,6,6а-тетрагидро-5Н-пирроло[3,4-*d*]изоксазол-5-карбоксилата.



- 5 Промежуточное соединение **434-1** (499,5 мг, 46%) было получено по методике, описанной для промежуточного соединения **429-1**, в данном случае путем замены циклопент-3-ен-1-илметанола на трет-бутил-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-карбоксилат. ¹Н ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 7,99 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,84 (dd, *J*=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,04 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 5,31 (ddd, *J*=9,2, 5,4, 1,2 Гц, 1H), 4,21 (br dd, *J*=12,4, 9,1 Гц, 1H),
10 3,96 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,72 - 3,61 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). MS (ESI) *m/z* = 377,4 (M+H).

- Промежуточное соединение **434-2**: Получение 5-(5-(трет-бутоксикарбонил)-3а,5,6,6а-тетрагидро-4Н-пирроло[3,4-*d*]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензойной кислоты. **434-2** (151,4 мг, 43,7% за три стадии) получали по методике, описанной
15 для промежуточного соединения **429-2**, заменяя промежуточное соединение **429-1** на промежуточное соединение **434-1**. MS (ESI) *m/z* = 363,4 (M+H).

Промежуточные соединения **434-4** и **434-6** (гомохиральные)



- Промежуточные соединения **434-3** и **434-4** были получены способом хиральной
20 SFC из диастереомерной смеси промежуточного соединения **434-2** (499 мг, 1,33 ммоль). Хиральная SFC Условия препаративной хроматографии: Прибор: Berger MG II (SFC); Колонка: Regis Whelk-01, 21 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза: 15% MeOH / 85% CO₂; Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C; Длина волны детектора: 220 нм; Инъекции: 1,0 мл ~31 мг/мл в MeOH-ACN. Условия

аналитической хроматографии: Прибор: Shimadzu Nexera SFC; Колонка: Regis Whelk-01, 4,6 x 100 мм, 3 мкм; Мобильная фаза: 15% MeOH / 85% CO₂; Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C; Длина волны детектора: 220 нм; Детали инъекции: 5 мкл ~1 мг/мл в ацетонитриле.

- 5 Промежуточное соединение **434-3** (пик-1, > 99% de, аналитическое RT = 4,02 мин) было получено в виде белого твердого вещества (95,9 мг, выход 19,2%). ¹H ЯМР: (600 МГц, CDCl₃) δ 7,99 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,86 - 7,82 (m, 1H), 7,04 (br d, J=8,7 Гц, 1H), 5,31 (ddd, J=9,2, 5,4, 1,3 Гц, 1H), 4,24 - 4,18 (m, 1H), 4,01 - 3,93 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,83 - 3,76 (m, 1H), 3,71 - 3,67 (m, 1H), 3,63 (br s, 1H), 1,43 (br s, 9H).

10

Промежуточное соединение **434-4**. Получение 5-(5-(трет-бутоксикарбонил)-3a,5,6,6a-тетрагидро-4H-пирроло[3,4-d]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензойной кислоты. Промежуточное соединение **434-4** (52 мг, выход 67,5%) было получено аналогично промежуточному соединению **434-2** путем гидролиза промежуточного соединения **434-3**. MS (ESI) *m/z* = 363,1 (M+H).

15

Промежуточное соединение **434-5** (пик-2, 99,6% de, аналитическое RT = 4,56 мин) было получено в виде белого твердого вещества (96,7 мг, выход 19,4%). ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 7,98 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,83 (dd, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,03 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,32 - 5,28 (m, 1H), 4,21 (td, J=8,8, 4,0 Гц, 1H), 4,01 - 3,94 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,83 - 3,73 (m, 1H), 3,68 (dd, J=11,4, 8,9 Гц, 1H), 3,65 - 3,58 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

20

Промежуточное соединение **434-6**. Получение 5-(5-(трет-бутоксикарбонил)-3a,5,6,6a-тетрагидро-4H-пирроло[3,4-d]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензойной кислоты. Промежуточное соединение **434-6** (48 мг, выход 62,3%) было получено аналогично промежуточному соединению **434-2** путем гидролиза промежуточного соединения **434-5**. MS (ESI) *m/z* = 363,1 (M+H).

25

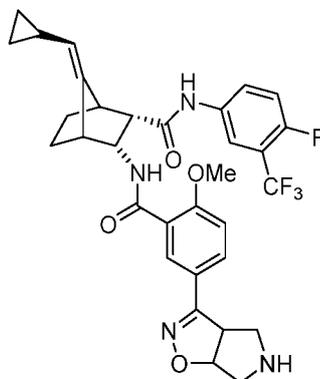
Пример **434** получали аналогично примеру **429**, заменяя промежуточное соединение **429-2** промежуточным соединением **434-2**. трет-бутил-3-(3-(((1R,2R,3S,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил) бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамоил)-4-

30

метоксифенил)-3а,4,6,6а-тетрагидро-5Н-пирроло[3,4-*d*]изоксазол-5-карбоксилат диастереомерная смесь, **434** (7,1 мг, 0,0098 ммоль, выход 72,3%, диастереомерная смесь). ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,91 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,21 (br d, J=7,0 Гц, 2H), 7,47 (br d, J=7,0 Гц, 2H), 7,47 (br t, J=9,5 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,25 (br dd, J=8,9, 4,9 Гц, 1H), 4,68 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,46 - 4,39 (m, 2H), 4,04 (d, J=3,1 Гц, 3H), 3,80 - 3,69 (m, 1H), 3,15 (br dd, J=11,0, 3,7 Гц, 1H), 3,10 (br d, J=3,4 Гц, 1H), 2,73 - 2,68 (m, 1H), 1,90 (s, 1H), 1,85 - 1,74 (m, 2H), 1,55 - 1,15 (m, 14H), 0,79 - 0,67 (m, 2H), 0,40 - 0,24 (m, 2H). Чистота HPLC: 98,5%. Аналитическая LC-MS: 2,81 мин; MS (ESI) *m/z* = 713,2 (M+H); Способ В.

10

Пример 437



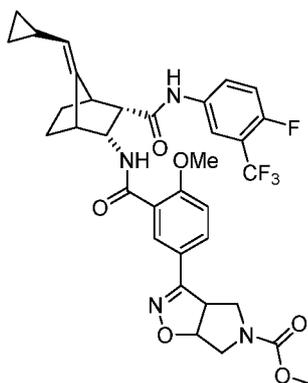
Получено соединением промежуточного соединения **434-2** (9,84 мг, 0,027 ммоль) с промежуточным соединением **166-2** (10 мг, 0,027 ммоль), растворенным в безводном THF (2 мл) в присутствии DIEA (0,024 мл, 0,136 ммоль) и BOP (13,21 мг, 0,030 ммоль). Через 1 ч реакцию смесь концентрировали, растворяли в DCM (1 мл) и обрабатывали 50% TFA/DCM (1 мл). Через 1 ч реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали способом обращенно-фазовой препаративной HPLC с получением **437** (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,*Z*)-7-(циклопропилметил)-*N*-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(2-метокси-5-(3а,5,6,6а-тетрагидро-4Н-пирроло[3,4-*d*]изоксазол-3-ил)бензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксиамида, диастереомерная смесь, (10,3 мг, 0,0140 ммоль, выход 51,5%). ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,58 - 10,55 (m, 1H), 9,94 (dd, J=18,8, 7,1 Гц, 1H), 8,25 (dd, J=10,2, 2,0 Гц, 1H), 8,22 - 8,17 (m, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,46 (br t, J=9,5 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,43 (dd, J=9,3, 4,6 Гц, 1H), 4,69 - 4,64 (m, 2H), 4,44 - 4,37 (m, 1H), 4,04 (d, J=1,7 Гц,

25

3H), 3,72 - 3,65 (m, 2H), 3,46 - 3,38 (m, 1H), 3,16 - 3,11 (m, 1H), 3,09 - 3,05 (m, 1H), 2,73 - 2,68 (m, 1H), 1,83 - 1,70 (m, 2H), 1,51 - 1,34 (m, 4H), 0,76 - 0,66 (m, 2H), 0,33 (br d, J=3,2 Гц, 2H). Чистота HPLC: 98,6%. Аналитическая LC-MS: 2,32 мин; MS (ESI) m/z = 613,2 (M+H); Способ С.

5

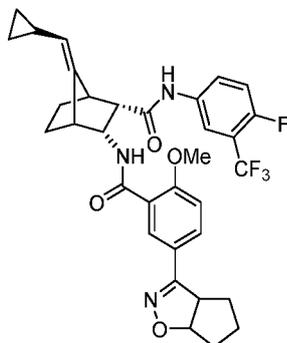
Пример 438



Промежуточное соединение **434-2** (9,84 мг, 0,027 ммоль) и циклопропилнорборнильное промежуточное соединение **166-2** (10 мг, 0,027 ммоль) растворяли в безводном THF (2,0 мл), затем добавляли DIEA (0,024 мл, 0,136 ммоль) и BOP (13,21 мг, 0,030 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь концентрировали, полученный остаток повторно растворяли в DCM (0,25 мл) и обрабатывали 50% TFA/DCM (0,25 мл). Через 1 ч реакционную смесь концентрировали до сухости. Амин растворяли в THF (2,0 мл) и обработали TEA (0,019 мл, 0,13 ммоль) и затем метилхлороформатом (2,6 мг, 0,027 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 2 ч при rt, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной RP-HPLC для получения метил 3-(3-(((1R,2R,3S,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамоил)-4-метоксифенил)-3a,4,6,6a-тетрагидро-5H-пирроло[3,4-d]изоксазол-5-карбоксилата (диастереомерная смесь), **438** (2,6 мг, 0,0036 ммоль, выход 14,2%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,92 (br t, J=6,1 Гц, 1H), 8,18 (br s, 2H), 7,81 - 7,74 (m, 2H), 7,45 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 5,28 (br dd, J=8,5, 4,9 Гц, 1H), 4,68 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,48 - 4,38 (m, 2H), 4,03 (d, J=3,1 Гц, 2H), 3,81 - 3,74 (m, 1H), 3,64 - 3,48 (m, 4H), 3,17 - 3,06 (m, 2H), 2,73 - 2,66 (m, 1H), 1,84 - 1,72 (m, 2H),

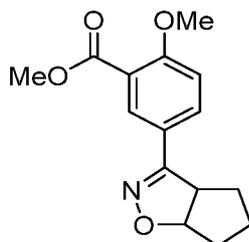
1,52 - 1,33 (m, 4H), 0,77 - 0,67 (m, 2H), 0,33 (br d, J=3,4 Гц, 2H). Чистота HPLC: 99,1%. Аналитическая LC-MS: 2,48 мин; MS (ESI) $m/z = 671,1$ (M+H); Способ В.

Пример 439



5

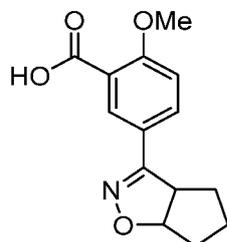
Промежуточное соединение 439-1: Получение метил 2-метокси-5-(3а,5,6,6а-тетрагидро-4Н-циклопента[d]изоксазол-3-ил)бензоата.



10

Промежуточное соединение **439-1** (128 мг, выход 23%) было получено идентичным способом, описанным для промежуточного соединения **378-3**, в данном случае путем замены аллилового спирта на циклопентен.

Промежуточное соединение 439-2: Получение 2-метокси-5-(3а,5,6,6а-тетрагидро-4Н-циклопента[d]изоксазол-3-ил)бензойной кислоты.



15

Промежуточное соединение **439-2** (45,2 мг, 60,3%) было получено аналогично промежуточному соединению **429-2** путем гидролиза промежуточного соединения **439-1**. MS (ESI) $m/z = 262,2$ (M+H).

Индивидуальные хиральные диастереомерные эфирные промежуточные соединения **439-4A** (хиральный пик-1) и **439-6A** (хиральный пик-2) были получены хиральной SFC из диастереомерной смеси промежуточного соединения

5 **439-1** (128 мг, 0,465 ммоль). Хиральная SFC Условия препаративной хроматографии: Прибор: Jasco SFC Prep; колонка: Chiralpak OJ-H, 21 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза: 5% IPA / 95% CO₂; Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C; Длина волны детектора: 220 нм; Инъекции: 0,5 мл ~35 мг/мл в IPA-ACN.

Условия аналитической хроматографии: Прибор: Shimadzu Nexera SFC; Колонка: Chiralpak OJ-H, 4,6 x 100 мм, 3 мкм; Мобильная фаза: 10% IPA / 90% CO₂; Условия

10 потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C; Длина волны детектора: 220 нм; Детали инъекции: 5 мкл ~1 мг/мл в MeOH.

Промежуточное соединение **439-4A** (пик-1, >99% de, аналитическое RT = 2,84 мин) было получено в виде пленки (48,8 мг, 38,1%). ¹H ЯМР: (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,06 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,86 (dd, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,01 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,21 (dd, J=8,8, 4,6 Гц, 1H), 4,03 (td, J=8,4, 3,0 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,21 - 2,14 (m, 1H), 1,94 - 1,85 (m, 2H), 1,83 - 1,72 (m, 2H), 1,60 - 1,47 (m, 1H).

Промежуточное соединение **439-4** (41,9 мг, 90%) было получено аналогично промежуточному соединению **429-2** путем гидролиза промежуточного соединения

20 **439-4A**. MS (ESI) *m/z* = 262,3 (M+H).

Промежуточное соединение **439-6A** (пик-2, >95%de, аналитическое RT = 3,60 мин) было получено в виде пленки (51,5 мг, 40,2%). ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 8,06 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,86 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,01 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,21 (dd, J=8,8, 4,6

25 Гц, 1H), 4,07 - 4,00 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,21 - 2,15 (m, 1H), 1,94 - 1,87 (m, 2H), 1,83 - 1,71 (m, 2H), 1,60 - 1,49 (m, 1H).

Промежуточное соединение **439-6** (45,3 мг, 93%) было получено аналогично промежуточному соединению **429-2** путем гидролиза промежуточного соединения **439-6A**. MS (ESI) *m/z* = 262,3 (M+H).

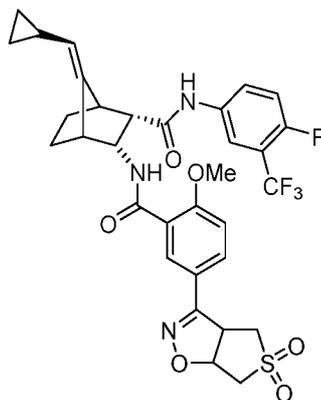
30

Пример **439** был получен аналогично примеру **429** с заменой промежуточного соединения **429-2** на промежуточное соединение **439-2**. (1R,2S,3R,4R,Z)-7-

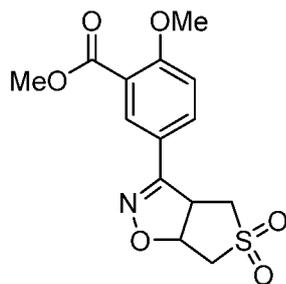
(циклопропилметилден)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(2-метокси-5-
 (3а,5,6,6а-тетрагидро-4Н-циклопента[*d*]изоксазол-3-
 ил)бензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид диастереомерная смесь, **439** (6,2
 мг, 0,010 ммоль, выход 74,2%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*6) δ 10,57 - 10,50 (m,
 5 1H), 9,93 - 9,85 (m, 1H), 8,23 - 8,17 (m, 2H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,49 - 7,44 (m, 1H),
 7,28 - 7,24 (m, 1H), 5,16 - 5,09 (m, 1H), 4,71 - 4,66 (m, 1H), 4,46 - 4,37 (m, 1H), 4,18 -
 4,12 (m, 1H), 4,05 - 3,99 (m, 3H), 3,17 - 3,06 (m, 2H), 2,73 - 2,67 (m, 1H), 1,99 - 1,90
 (m, 1H), 1,86 - 1,63 (m, 6H), 1,52 - 1,26 (m, 4H), 0,78 - 0,68 (m, 2H), 0,39 - 0,29 (m,
 2H). Чистота HPLC: 99,4%. Аналитическая LC-MS: 2,82 мин; MS (ESI) *m/z* 612,2
 10 (M+H); Способ В.

Получено аналогично примеру **429 с** заменой промежуточного соединения **429-2** на
 промежуточное соединение **439-6** (пик-2 из SFC). (1R,2S,3R,4R,*Z*)-7-
 (циклопропилметилден)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(2-метокси-5-
 15 (3а,5,6,6а-тетрагидро-4Н-циклопента[*d*]изоксазол-3-
 ил)бензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид гоохиральный изомер-2, **441**
 (10,9 мг, 0,017 ммоль, выход 63,1%). ¹H ЯМР. Чистота HPLC: 100%. Аналитическая
 LC-MS: 2,71 мин; MS (ESI) *m/z* = 612,3 (M+H); Способ В.

20

Пример 442

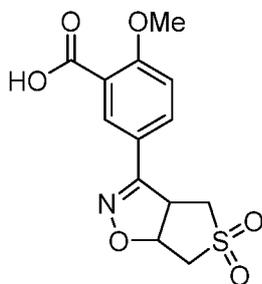
Промежуточное соединение 442-1: Получение метил-5-(5,5-диоксидо-3а,4,6,6а-
 тетрагидротиено[3,4-*d*]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензоата.



Промежуточное соединение **442-1** (128 мг, выход 23%) было получено идентичным способом, описанным для промежуточного соединения **378-3**, в данном случае путем замены аллилового спирта на 2,5-дигидротиофен-1,1-диоксид.

5

Промежуточное соединение 442-2: Получение 5-(5,5-диоксидо-3а,4,6,6а-тетрагидротиено[3,4-*d*]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензойной кислоты.



Промежуточное соединение **442-2** (59,0 мг, 39,6%) было получено аналогично промежуточному соединению **429-2** путем гидролиза промежуточного соединения **442-1**. MS (ESI) $m/z = 312,2$ (M+H).

Индивидуальные хиральные диастереомерные эфирные промежуточные соединения **442-4A** и **442-6A** были получены способом хиральной SFC из диастереомерной смеси промежуточного соединения **441-1** (600 мг, 1,84 ммоль).
 Хиральная SFC Условия препаративной хроматографии: Прибор: PIC Solution SFC Prep-200; Колонка: Chiralcel OD-H, 21 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза: 25% MeOH / 75% CO₂; Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C; Длина волны детектора: 271 нм; Инъекции: 1,0 мл ~50 мг/мл в MeOH:ACN.
 Условия аналитической хроматографии: Прибор: Shimadzu Nexera SFC; Колонка: Chiralcel OD-H, 4,6 x 100 мм, 3 мкм; Мобильная фаза: 15% MeOH / 85% CO₂; Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C; Длина волны детектора: 220 нм; Детали инъекции: 5 мкл ~1 мг/мл в MeOH.

Промежуточное соединение **442-4A** (пик-1, >99% de, аналитическое RT = 3,74 мин.) было получено в виде белого твердого вещества (108,1 мг, 18%). ¹H ЯМР: (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,96 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,85 (dd, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,07 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,43 (ddd, J=10,1, 7,2, 4,1 Гц, 1H), 4,52 - 4,44 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,66 - 3,47 (m, 3H), 3,14 (dd, J=13,6, 8,1 Гц, 1H).

Промежуточное соединение **442-4** (82 мг, 79%) было получено аналогично промежуточному соединению **429-2** путем гидролиза промежуточного соединения **442-4A**. MS (ESI) *m/z* = 312,3 (M+H).

10

Промежуточное соединение **442-6A** (пик-2, >99% de, аналитическое RT = 5,44 мин.) было получено в виде белого твердого вещества (108,8 мг, 18%). ¹H ЯМР: (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,96 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,85 (dd, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,06 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,42 (ddd, J=10,1, 7,2, 4,1 Гц, 1H), 4,52 - 4,44 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,66 - 3,46 (m, 3H), 3,14 (dd, J=13,6, 8,4 Гц, 1H).

15

Промежуточное соединение **442-6** (89,6 мг, 87%) было получено аналогично промежуточному соединению **429-2** путем гидролиза промежуточного соединения **442-6A**. MS (ESI) *m/z* = 312,3 (M+H).

20

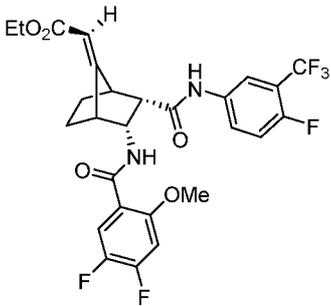
Пример **442** был получен аналогично примеру **429** с заменой промежуточного соединения **429-2** на промежуточное соединение **442-2**. (1R,2S,3R,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-3-(5-(5,5-диоксидо-3а,4,6,6а-тетрагидротиено[3,4-d]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензамидо)-N-(4-фтор-3-

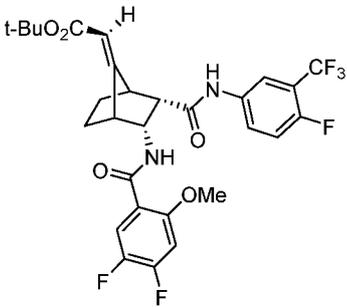
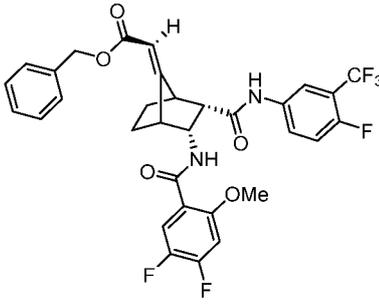
25

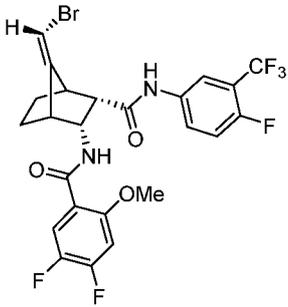
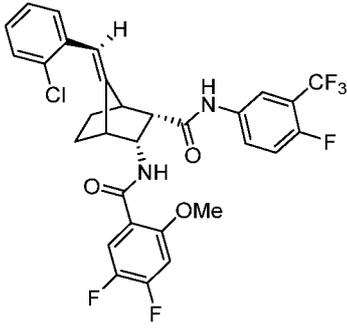
(трифторметил)фенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид диастереомерная смесь, **442** (4,8 мг, 0,0072 ммоль, выход 53,0%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,91 (br t, J=8,4 Гц, 1H), 8,26 - 8,20 (m, 2H), 7,81 - 7,74 (m, 2H), 7,48 (br t, J=9,9 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,43 - 5,38 (m, 1H), 4,78 - 4,72 (m, 1H), 4,69 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 4,43 (br s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,65 (br dd, J=14,3, 6,7 Гц, 1H), 3,44-3,33 (m, 1H), 3,18-3,08 (m, 3H), 2,72 (br s, 1H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,52-1,46 (m, 1H), 1,45-1,34 (m, 2H), 0,79-0,68 (m, 2H), 0,34 (br s, 2H). Чистота HPLC: 99,2%. Аналитическая LC-MS: 2,33 мин; MS (ESI) *m/z* 662,2 (M+H); Способ В.

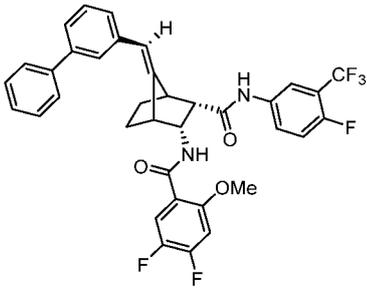
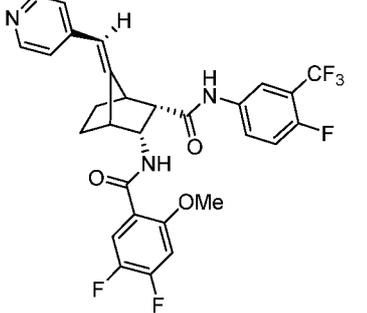
30

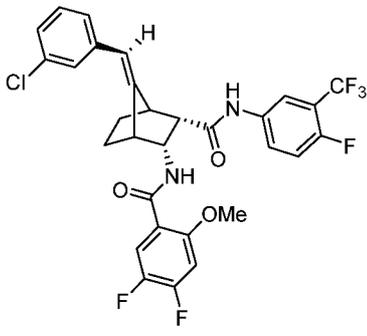
Таблица 2

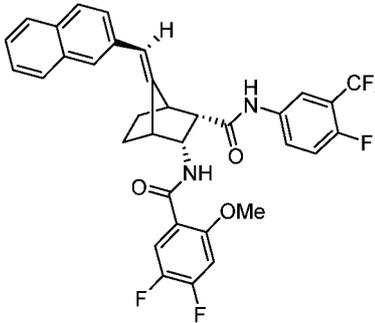
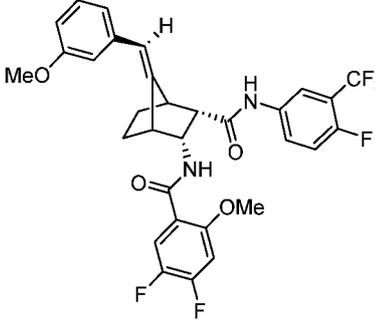
Номер примера	Структура	Название	MS (ESI) (M+H)	¹ H ЯМР	LC RT Способ (мин.)
7		этил-2-[(2R,3S,7Z)-2-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-7-илиден]ацетат	571,1	(400 МГц, CDCl ₃) δ 9,30 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,99 (dd, J=11,2, 9,2 Гц, 1H), 7,92 (dd, J=6,3, 2,5 Гц, 1H), 7,56 (dt, J=8,7, 3,5 Гц, 1H), 7,10 (t, J=9,4 Гц, 1H), 6,78 (dd, J=11,4, 6,2 Гц, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,85 - 4,76 (m, 1H), 4,21 (qd, J=7,2, 1,0 Гц, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,91 (t, J=4,1 Гц, 1H), 3,14 (dd, J=10,7, 3,0 Гц, 1H), 2,86 (t, J=4,0 Гц, 1H), 2,39 - 2,30 (m, 1H), 1,97 - 1,87 (m, 1H), 1,78 - 1,65 (m, 2H), 1,32 (t, J=7,2 Гц, 3H)	1,20, А

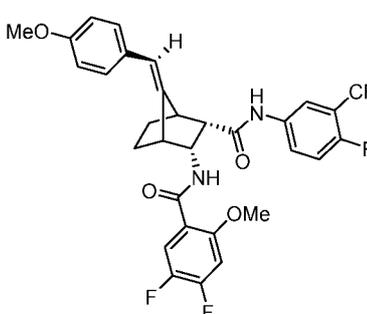
8		<p>трет-бутил-2-[(2R,3S,7Z)-2-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-3-{{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-7-илиден]ацетат</p>	<p>599,1</p> <p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,50 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,00 (dd, J=6,3, 2,5 Гц, 1H), 7,97 - 7,92 (m, 1H), 7,66 (dt, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 7,11 (t, J=9,4 Гц, 1H), 6,78 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,78 - 4,68 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,86 (t, J=4,1 Гц, 1H), 3,16 (dd, J=10,7, 3,3 Гц, 1H), 2,83 (t, J=4,0 Гц, 1H), 2,33 - 2,25 (m, 1H), 1,98 - 1,92 (m, 1H), 1,74 - 1,59 (m, 3H), 1,50 (s, 9H)</p>	1,25, C
9		<p>бензил-2-[(2R,3S,7Z)-2-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-3-{{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-7-илиден]ацетат</p>	<p>633,2</p> <p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,29 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02 (dd, J=11,3, 9,3 Гц, 1H), 7,93 (dd, J=6,3, 2,6 Гц, 1H), 7,56 (dt, J=8,7, 3,5 Гц, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 5H), 7,12 (t, J=9,3 Гц, 1H), 6,80 (dd, J=11,4, 6,1 Гц, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,27 - 5,18 (m, 2H), 4,90 - 4,79 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,99 - 3,96 (m, 1H), 3,19 - 3,11 (m, 1H), 2,87 (t, J=4,0 Гц, 1H), 2,41 - 2,32 (m, 1H), 1,98 - 1,89 (m, 1H), 1,79 - 1,66 (m, 2H)</p>	1,25, B

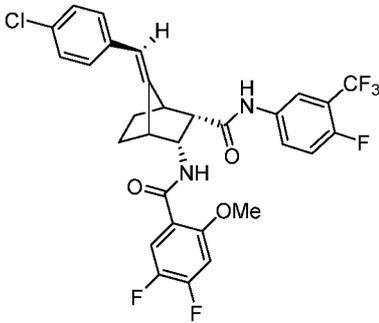
10		<p>(2S,3R,7E)-7-(бромметилен)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	578,9	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,65 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,03 - 7,96 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,53 (dt, J=8,7, 3,5 Гц, 1H), 7,14 (t, J=9,4 Гц, 1H), 6,79 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,75 - 4,67 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,24 (t, J=3,9 Гц, 1H), 3,12 (dd, J=10,7, 4,1 Гц, 1H), 2,98 (t, J=4,0 Гц, 1H), 2,22 - 2,13 (m, 1H), 1,96 - 1,88 (m, 1H), 1,70 - 1,61 (m, 1H)</p>	2,60, В
14		<p>(2S,3R,7Z)-7-[(2-хлорфенил)метилиден]-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	609,1	-	1,28, В

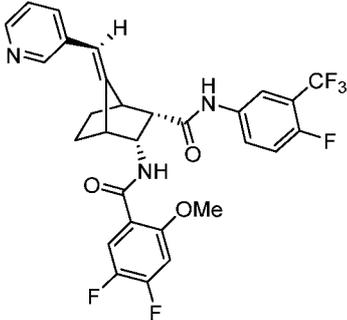
15		<p>(2S,3R,7Z)-7-({[1,1'-бифенил]-3-ил}метилен)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	651,2	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,51 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=11,2, 9,4 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=6,1, 2,4 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 2H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,51 - 7,42 (m, 4H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,14 (t, J=9,3 Гц, 1H), 6,80 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,92 - 4,84 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,56 - 3,51 (m, 1H), 3,21 (dd, J=10,7, 4,0 Гц, 1H), 2,92 (бр, с, 1H), 2,30 - 2,23 (m, 1H), 1,98 - 1,92 (m, 1H), 1,79 - 1,69 (m, 2H)</p>
16		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-[(пиридин-4-ил)метилен]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	576,1	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,65 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,58 (бр, с., 2H), 8,10 - 7,98 (m, 2H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 7,27 (бр, с., 1H), 7,15 (t, J=9,3 Гц, 1H), 6,82 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,83 (t, J=10,8 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,51 (d, J=2,6 Гц, 1H), 3,22 (dd, J=11,0, 4,0 Гц, 1H), 2,94 (br s, 1H), 2,26 (t, J=9,2 Гц, 1H), 2,00 (t, J=8,7 Гц, 1H), 1,73 (m, 2H)</p>

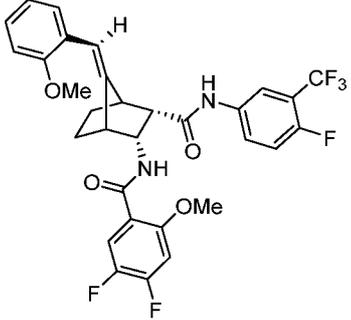
17		<p>(2S,3R,7Z)-7-[(3-хлорфенил)метилиден]-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,49 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,05 (dd, J=11,3, 9,3 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=6,1, 2,6 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 7,26 - 7,22 (m, 2H), 7,15 (t, J=9,4 Гц, 1H), 6,81 (dd, J=11,4, 6,1 Гц, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,89 - 4,81 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,49 - 3,41 (m, 1H), 3,19 (dd, J=10,8, 3,8 Гц, 1H), 2,91 (br s, 1H), 2,28 (t, J=8,9 Гц, 1H), 1,96 (t, J=8,7 Гц, 1H), 1,78 - 1,67 (m, 2H)</p>	<p>609,0 1,29, В</p>
----	---	---	---	--------------------------

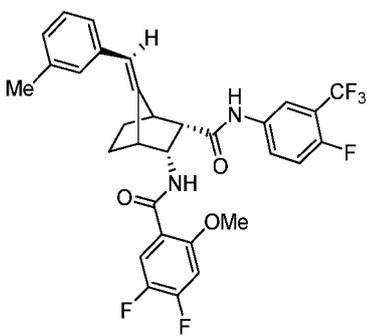
18		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-[(нафталин-2-ил)метилен]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,51 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,06 (dd, J=11,3, 9,3 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=6,2, 2,7 Гц, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 3H), 7,78 (d, J=13,9 Гц, 2H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,15 (t, J=9,3 Гц, 1H), 6,81 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,97 - 4,88 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,61 (t, J=3,4 Гц, 1H), 3,24 (dd, J=10,8, 3,8 Гц, 1H), 2,96 (br s, 1H), 2,29 (t, J=8,6 Гц, 1H), 1,97 (t, J=8,6 Гц, 1H), 1,82 - 1,69 (m, 2H)</p>	1,31, В
19		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-[(3-метоксифенил)метилен]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	605,2 -	1,25, В

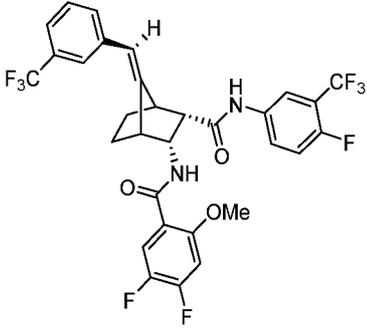
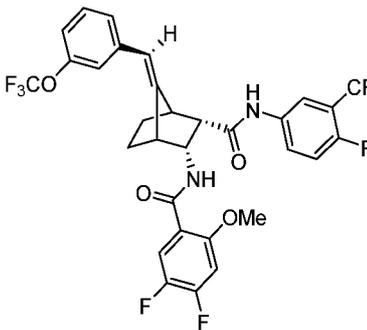
20		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-[(4-метоксифенил)метилен]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,57 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=11,4, 9,4 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=6,1, 2,6 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,55 (dt, J=8,7, 3,5 Гц, 1H), 7,31 - 7,29 (m, 1H), 7,14 (t, J=9,3 Гц, 1H), 6,92 - 6,87 (m, 2H), 6,80 (dd, J=11,5, 6,2 Гц, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,87 - 4,77 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,49 (t, J=3,4 Гц, 1H), 3,16 (dd, J=10,8, 3,8 Гц, 1H), 2,88 - 2,84 (m, 1H), 2,21 (t, J=8,9 Гц, 1H), 1,93 (t, J=8,6 Гц, 1H), 1,73 - 1,64 (m, 2H)</p>	1,26, C
----	---	--	---	---------

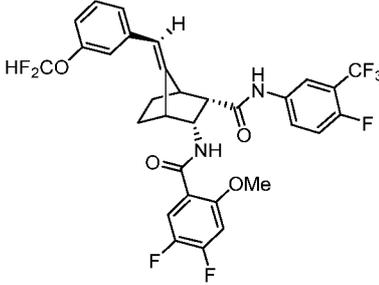
21		<p>(2S,3R,7Z)-7-[(4-хлорфенил)метилиден]-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,56 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,05 (dd, J=11,4, 9,4 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=6,1, 2,6 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,55 (dt, J=8,7, 3,5 Гц, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 2H), 7,28 - 7,26 (m, 2H), 7,15 (t, J=9,3 Гц, 1H), 6,81 (dd, J=11,4, 6,1 Гц, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,90 - 4,78 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,51 - 3,42 (m, 1H), 3,18 (dd, J=10,8, 4,0 Гц, 1H), 2,90 (br s, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,76 - 1,65 (m, 2H)</p>	1,29, C
----	---	---	--	---------

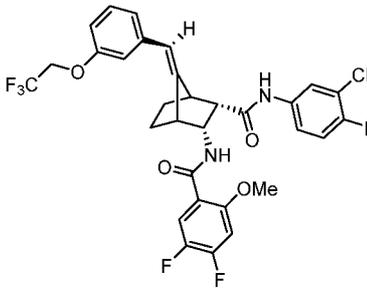
22	 <p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксibenзамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-[(пиридин-3-ил)метилен]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	576,0	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,62 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,57 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,49 (dd, J=4,7, 1,5 Гц, 1H), 8,16 (бр, с, 1H), 8,06 - 7,99 (m, 2H), 7,74 (dt, J=8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,59 (dt, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 7,31 (dd, J=7,8, 4,9 Гц, 1H), 7,16 (t, J=9,3 Гц, 1H), 6,81 (dd, J=11,4, 6,1 Гц, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,88 - 4,76 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,46 (t, J=3,6 Гц, 1H), 3,21 (dd, J=10,8, 3,9 Гц, 1H), 2,96 (t, J=3,4 Гц, 1H), 2,28 (t, J=9,0 Гц, 1H), 2,03 - 1,97 (m, 1H), 1,79 - 1,69 (m, 2H)</p>	0,95, В
----	--	-------	---	---------

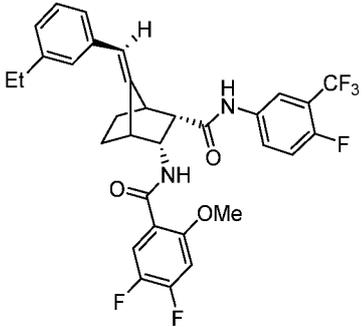
23	 <p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-[(2-метоксифенил)метилен]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	605,1	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,49 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=11,4, 9,4 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=6,1, 2,6 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,55 (dt, J=8,8, 3,5 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,14 (t, J=9,4 Гц, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 1H), 6,91 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,80 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,90 - 4,81 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,36 (t, J=3,9 Гц, 1H), 3,22 (dd, J=10,8, 4,0 Гц, 1H), 2,93 (t, J=3,7 Гц, 1H), 2,29 - 2,20 (m, 1H), 1,95 - 1,88 (m, 1H), 1,80 - 1,67 (m, 2H)</p>	1,26, C
----	--	-------	---	---------

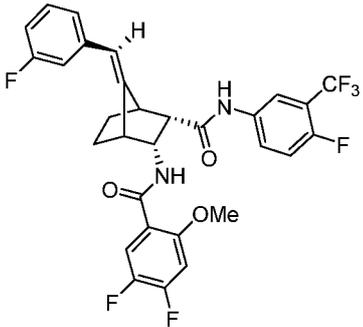
24		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-[(3-метилфенил)метилен]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>589,2</p> <p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,53 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,03 (dd, J=11,3, 9,3 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=6,3, 2,6 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,56 (dt, J=8,6, 3,6 Гц, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,20 - 7,11 (m, 3H), 7,07 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,80 (dd, J=11,5, 6,2 Гц, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,87 - 4,80 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,50 (t, J=3,7 Гц, 1H), 3,18 (dd, J=10,5, 3,7 Гц, 1H), 2,87 (t, J=3,7 Гц, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (t, J=8,9 Гц, 1H), 1,98 - 1,91 (m, 1H), 1,74 - 1,67 (m, 2H)</p>	<p>1,30, C</p>
----	---	--	--	----------------

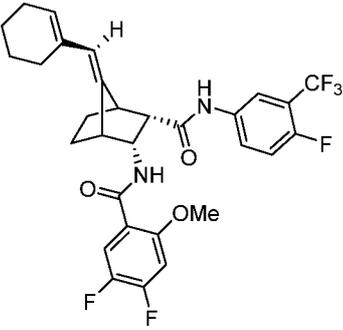
25		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксibenзамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-{[3-(трифторметил)фенил]метилен}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>643,0</p> <p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,53 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=11,4, 9,4 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=6,2, 2,7 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,59 - 7,46 (m, 5H), 7,15 (t, J=9,3 Гц, 1H), 6,81 (dd, J=11,4, 6,1 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,89 - 4,81 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,43 (t, J=3,4 Гц, 1H), 3,20 (dd, J=10,8, 3,8 Гц, 1H), 2,93 (br s, 1H), 2,29 (t, J=8,9 Гц, 1H), 1,97 (t, J=8,6 Гц, 1H), 1,80 - 1,65 (m, 2H)</p>	1,29, C
26		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксibenзамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-{[3-(трифторметокси)фенил]метилен}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>659,1</p> <p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,51 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=11,2, 9,4 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=6,2, 2,5 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,55 (dt, J=8,7, 3,5 Гц, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,31 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,14 (q, J=9,5 Гц, 3H), 6,81 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,90 - 4,80 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,44 (бр, с, 1H), 3,19 (dd, J=10,8, 4,0 Гц, 1H), 2,91 (бр, с, 1H), 2,28 (t, J=9,0 Гц, 1H), 2,01 - 1,91 (m, 1H), 1,79 - 1,68 (m, 2H)</p>	1,31, C

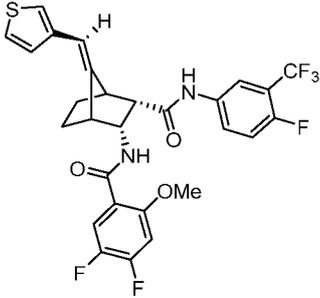
27	 <p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксibenзамидо)-7-{{3-(дифторметокси)фенил}метилен}-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	641,0	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,55 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,03 (dd, J=11,3, 9,3 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=6,1, 2,6 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,56 (dt, J=8,8, 3,4 Гц, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,22 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,14 (t, J=9,3 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,01 (dd, J=8,0, 1,9 Гц, 1H), 6,81 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,74 - 6,41 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,89 - 4,76 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,45 (br s, 1H), 3,19 (dd, J=10,8, 4,0 Гц, 1H), 2,90 (шир. с, 1H), 2,26 (t, J=8,9 Гц, 1H), 2,01 - 1,90 (m, 1H), 1,77 - 1,67 (m, 2H)</p>	1,27, C
----	--	-------	---	---------

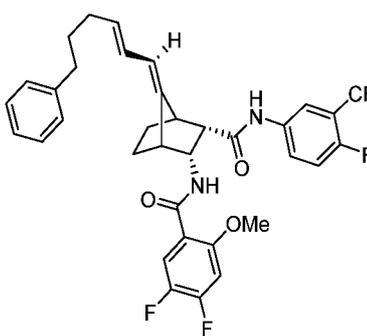
28		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-7-{[3-(2,2,2-трифторэтоксифенил)метилен}бicyclo[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,56 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=11,3, 9,5 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=6,1, 2,4 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,15 (t, J=9,3 Гц, 1H), 7,05 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,88 - 6,78 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 4,90 - 4,79 (m, 1H), 4,44 (q, J=8,2 Гц, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,48 (br s, 1H), 3,20 (dd, J=10,7, 4,1 Гц, 1H), 2,91 (br s, 1H), 2,23 (t, J=9,0 Гц, 1H), 1,95 (t, J=8,8 Гц, 1H), 1,76 - 1,66 (m, 2H)</p>	1,29, В
----	---	---	--	---------

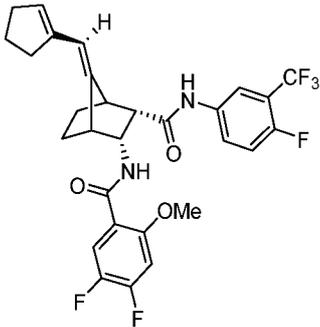
29		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксibenзамидо)-7-[(3-этилфенил)метилен]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,50 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=11,3, 9,5 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=6,2, 2,4 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,56 (dt, J=8,7, 3,3 Гц, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 7,21 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 3H), 6,80 (dd, J=11,4, 6,1 Гц, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,91 - 4,82 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,53 - 3,46 (m, 1H), 3,19 (dd, J=10,7, 3,8 Гц, 1H), 2,90 - 2,86 (m, 1H), 2,68 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 1,97 - 1,87 (m, 1H), 1,77 - 1,66 (m, 2H), 1,28 (t, J=7,6 Гц, 3H)</p>	1,34, C
----	---	---	--	---------

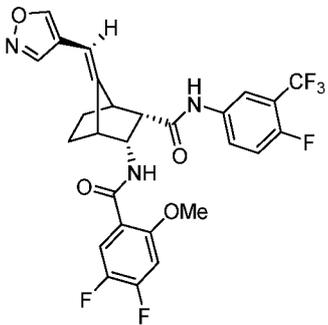
30		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-[(3-фторфенил)метилиден]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,52 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=11,3, 9,3 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=6,3, 2,6 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,55 (dt, J=8,7, 3,4 Гц, 1H), 7,32 (td, J=7,9, 6,1 Гц, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 2H), 7,01 (dt, J=10,1, 1,9 Гц, 1H), 6,95 (td, J=8,2, 2,3 Гц, 1H), 6,81 (dd, J=11,5, 6,2 Гц, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,89 - 4,78 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,47 (t, J=3,6 Гц, 1H), 3,19 (dd, J=10,8, 3,9 Гц, 1H), 2,90 (t, J=3,5 Гц, 1H), 2,27 (t, J=8,9 Гц, 1H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,76 - 1,67 (m, 2H)</p>	<p>593,0 1,28, C</p>

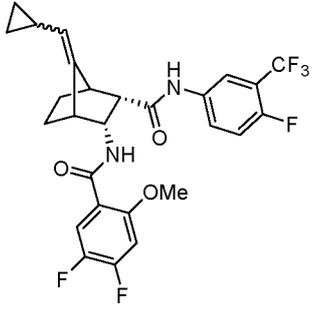
35		<p>(2S,3R,7Z)-7-[(циклогекс-1-ен-1-ил)метилен]-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,55 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,06 (dd, J=11,4, 9,4 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=6,2, 2,5 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 - 7,50 (m, 1H), 7,14 (t, J=9,3 Гц, 1H), 6,80 (dd, J=11,5, 6,2 Гц, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,74 (br s, 1H), 4,80 - 4,69 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,41 (t, J=3,9 Гц, 1H), 3,06 (dd, J=10,7, 3,5 Гц, 1H), 2,74 (t, J=3,9 Гц, 1H), 2,42 - 2,33 (m, 1H), 2,29 - 2,20 (m, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 3H), 1,92 - 1,85 (m, 1H), 1,73 - 1,66 (m, 2H), 1,65 - 1,53 (m, 4H)</p>	1,35, В
----	---	---	---	---------

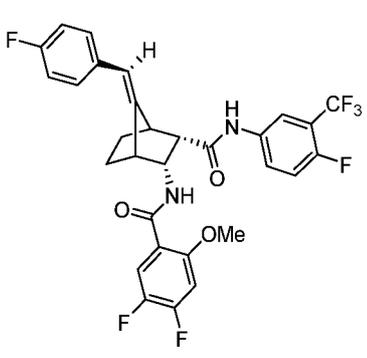
36		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5- дифтор-2- метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]-7-[(тиофен-3- ил)метилен]биц икло[2.2.1]гептан- 2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,59 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,05 (dd, J=11,4, 9,4 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=6,1, 2,6 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (dt, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 7,31 (dd, J=4,5, 3,4 Гц, 1H), 7,22 - 7,19 (m, 2H), 7,15 (t, J=9,2 Гц, 1H), 6,81 (dd, J=11,5, 6,2 Гц, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,87 - 4,78 (m, 1H), 3,54 - 3,45 (m, 1H), 3,17 (dd, J=10,7, 4,0 Гц, 1H), 2,86 (br s, 1H), 2,24 - 2,16 (m, 1H), 1,99 - 1,89 (m, 1H), 1,74 - 1,65 (m, 2H)</p>	1,26, В
----	---	---	---	---------

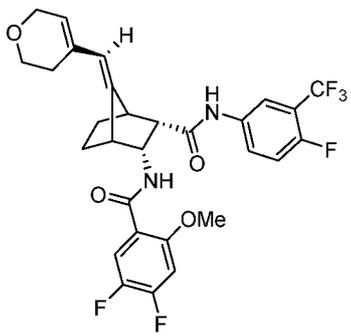
37		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-[(2E)-6-фенилгекс-2-ен-1-илиден]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,53 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,05 (dd, J=11,4, 9,4 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=6,2, 2,5 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,24 - 7,19 (m, 3H), 7,14 (t, J=9,2 Гц, 1H), 6,80 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,20 (dd, J=15,2, 10,8 Гц, 1H), 5,88 (d, J=10,7 Гц, 1H), 5,76 - 5,67 (m, 1H), 4,76 - 4,68 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,23 (br s, 1H), 3,07 (dd, J=10,7, 4,0 Гц, 1H), 2,77 (br s, 1H), 2,69 - 2,64 (m, 2H), 2,22 - 2,13 (m, 3H), 1,87 (t, J=8,6 Гц, 1H), 1,77 (quin, J=7,6 Гц, 2H), 1,60 (d, J=8,5 Гц, 4H)</p>	1,33, В
----	---	---	---	---------

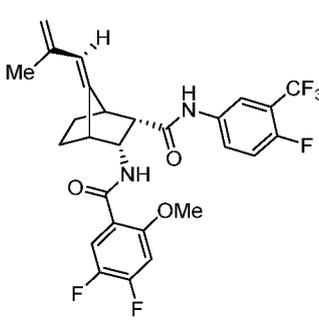
38		<p>(2S,3R,7Z)-7-[(циклопент-1-ен-1-ил)метилен]-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,53 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,06 (dd, J=11,4, 9,3 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=6,2, 2,5 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,14 (t, J=9,3 Гц, 1H), 6,80 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,79 - 4,70 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,38 (t, J=3,9 Гц, 1H), 3,08 (dd, J=10,8, 4,0 Гц, 1H), 2,78 (t, J=3,7 Гц, 1H), 2,73 - 2,66 (m, 1H), 2,60 - 2,53 (m, 1H), 2,44 - 2,38 (m, 2H), 2,16 - 2,10 (m, 1H), 1,98 (quin, J=7,2 Гц, 2H), 1,92 - 1,86 (m, 1H), 1,67 - 1,61 (m, 2H)</p>	1,28, В
----	---	---	---	---------

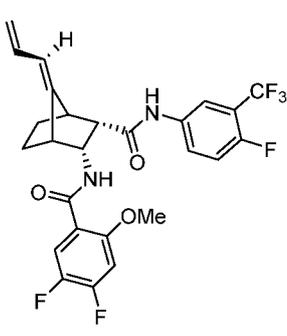
39		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-[(1,2-оксазол-4-ил)метилен]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,54 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,03 (dd, J=11,3, 9,4 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=6,1, 2,5 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 1H), 7,13 (t, J=9,4 Гц, 1H), 6,79 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,83 - 4,74 (m, 1H), 4,03 - 3,97 (m, 3H), 3,26 (br s, 1H), 3,14 (dd, J=10,7, 4,1 Гц, 1H), 2,88 (br s, 1H), 2,23 (t, J=8,9 Гц, 1H), 1,95 (t, J=8,7 Гц, 1H), 1,72 - 1,63 (m, 2H)</p>	1,03, A
----	---	--	--	---------

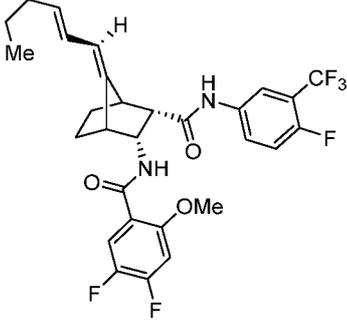
40		<p>(2S,3R)-7-(циклопропилметилен)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,48 (d, J=7,7 Гц, 1H), 9,38 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,03 (ddd, J=11,4, 9,4, 4,8 Гц, 2H), 7,92 (dt, J=6,1, 2,9 Гц, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 2H), 7,11 (t, J=9,4 Гц, 2H), 6,78 (ddd, J=11,6, 6,2, 4,3 Гц, 2H), 4,78 - 4,71 (m, 1H), 4,71 - 4,65 (m, 1H), 4,63 (d, J=3,3 Гц, 1H), 4,61 (d, J=3,3 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,20 - 3,13 (m, 2H), 3,13 - 3,07 (m, 1H), 3,04 (ddd, J=10,7, 4,1, 1,1 Гц, 1H), 2,72 (t, J=4,3 Гц, 1H), 2,68 (t, J=3,9 Гц, 1H), 2,17 (ddd, J=12,1, 8,8, 3,6 Гц, 1H), 2,13 - 2,06 (m, 1H), 1,87 - 1,81 (m, 1H), 1,80 - 1,74 (m, 1H), 1,68 - 1,53 (m, 2H), 1,51 - 1,40 (m, 2H), 0,76 - 0,66 (m, 4H), 0,40 - 0,29 (m, 4H)</p>	1,23, А
----	--	--	---	---------

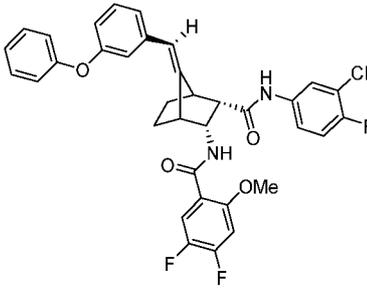
41		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-[(4-фторфенил)метилиден]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,56 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,05 (dd, J=11,4, 9,4 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=6,1, 2,6 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (dt, J=8,7, 3,5 Гц, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 2H), 7,15 (t, J=9,3 Гц, 1H), 7,07 - 7,02 (m, 2H), 6,81 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,88 - 4,79 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,45 (t, J=3,4 Гц, 1H), 3,18 (dd, J=10,8, 3,7 Гц, 1H), 2,89 (t, J=3,3 Гц, 1H), 2,23 (t, J=8,9 Гц, 1H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,76 - 1,65 (m, 2H)</p>	1,29, C
----	---	---	---	---------

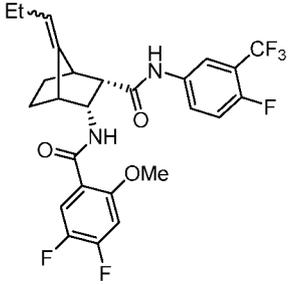
42		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-7-[(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)метилен]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,60 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,07 - 7,96 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,56 (dt, J=8,7, 3,5 Гц, 1H), 7,15 (t, J=9,4 Гц, 1H), 6,80 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,72 (d, J=0,8 Гц, 1H), 4,77 - 4,69 (m, 1H), 4,27 (d, J=2,6 Гц, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,91 - 3,80 (m, 2H), 3,39 (t, J=3,9 Гц, 1H), 3,08 (dd, J=10,7, 4,3 Гц, 1H), 2,76 (t, J=3,8 Гц, 1H), 2,52 - 2,44 (m, 1H), 2,43 - 2,35 (m, 1H), 2,16 - 2,09 (m, 1H), 1,95 - 1,87 (m, 1H), 1,67 - 1,58 (m, 2H)</p>	1,19, C
----	---	---	---	---------

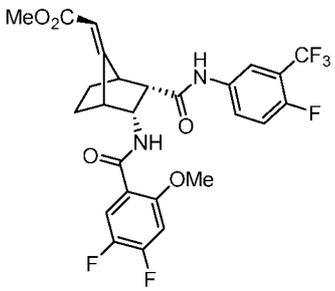
43		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(2-метилпроп-2-ен-1-илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,53 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,05 (dd, J=11,4, 9,3 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=6,3, 2,6 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (dt, J=8,8, 3,5 Гц, 1H), 7,14 (t, J=9,3 Гц, 1H), 6,81 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,82 - 4,71 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,45 (t, J=4,0 Гц, 1H), 3,12 - 3,06 (m, 1H), 2,77 (t, J=3,9 Гц, 1H), 2,18 - 2,11 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,94 - 1,87 (m, 1H), 1,70 - 1,61 (m, 2H)</p>	1,25, В
----	---	--	--	---------

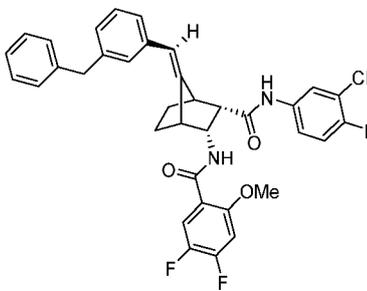
44		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(проп-2-ен-1-илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,51 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,05 (dd, J=11,4, 9,4 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=6,3, 2,6 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 (dt, J=8,8, 3,5 Гц, 1H), 7,14 (t, J=9,3 Гц, 1H), 6,81 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,51 (dt, J=16,9, 10,5 Гц, 1H), 5,93 (d, J=10,8 Гц, 1H), 5,22 (dd, J=16,9, 1,4 Гц, 1H), 5,12 (dd, J=10,1, 1,5 Гц, 1H), 4,78 - 4,68 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,24 (t, J=3,6 Гц, 1H), 3,08 (dd, J=10,8, 3,9 Гц, 1H), 2,79 (t, J=3,4 Гц, 1H), 2,19 (t, J=8,9 Гц, 1H), 1,95 - 1,85 (m, 1H), 1,68 - 1,60 (m, 2H)</p>	1,21, В
----	---	---	--	---------

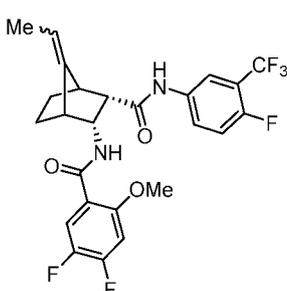
45		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-[(2E)-гекс-2-ен-1-илиден]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,57 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,06 (dd, J=11,4, 9,4 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=6,2, 2,7 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 1H), 7,15 (t, J=9,3 Гц, 1H), 6,81 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,19 (dd, J=15,1, 10,8 Гц, 1H), 5,87 (d, J=10,7 Гц, 1H), 5,75 - 5,64 (m, 1H), 4,77 - 4,66 (m, 1H), 4,06 - 3,97 (m, 3H), 3,23 (br s, 1H), 3,07 (dd, J=10,8, 3,9 Гц, 1H), 2,76 (br s, 1H), 2,17 - 2,06 (m, 3H), 1,86 (t, J=8,6 Гц, 1H), 1,70 - 1,55 (m, 2H), 1,45 (sxt, J=7,4 Гц, 2H), 0,98 - 0,91 (m, 3H)</p>	1,33, C
----	---	--	--	---------

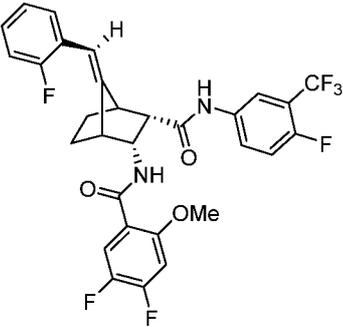
46		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксibenзамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-[(3-феноксифенил)метилен]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,43 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,05 (dd, J=11,3, 9,3 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=6,3, 2,6 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 3H), 7,08 - 7,04 (m, 2H), 6,96 (t, J=1,9 Гц, 1H), 6,89 (dd, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 6,81 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,88 - 4,80 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,47 (br s, 1H), 3,18 (dd, J=10,8, 3,7 Гц, 1H), 2,91 - 2,87 (m, 1H), 2,27 (t, J=8,7 Гц, 1H), 1,96 - 1,90 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 2H)</p>	1,31, В
----	---	--	--	---------

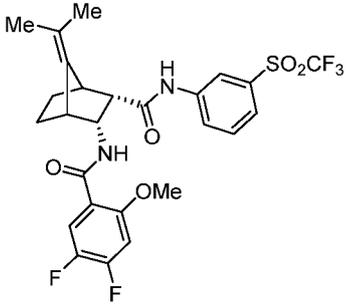
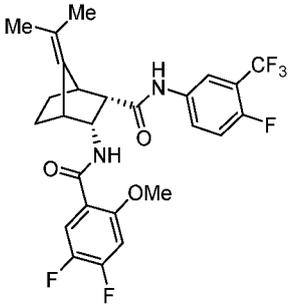
47		<p>(2S,3R)-3-(4,5- дифтор-2- метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]-7- пропилиденебици кло[2.2.1]гептан- 2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,45 (d, J=7,7 Гц, 1H), 9,34 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,02 (dd, J=11,3, 9,4 Гц, 2H), 7,96 - 7,88 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52 (tt, J=9,2, 3,6 Гц, 2H), 7,10 (tt, J=9,4 Гц, 2H), 6,77 (ddd, J=11,6, 6,3, 3,0 Гц, 2H), 5,23 (t, J=7,3 Гц, 2H), 4,74 - 4,63 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,09 - 2,98 (m, 4H), 2,70 (dt, J=13,1, 3,9 Гц, 2H), 2,21 - 2,03 (m, 6H), 1,84 - 1,74 (m, 2H), 1,63 - 1,53 (m, 4H), 1,00 (m, 6H)</p>	1,24, А
----	---	---	---	---------

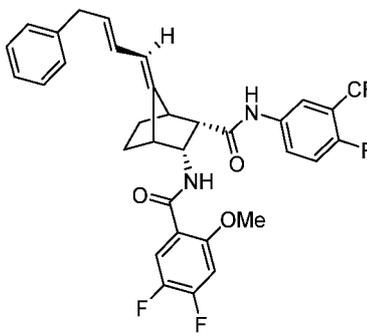
48		метил-2- [(2R,3S,7Z)-2-(4,5- дифтор-2- метоксibenзамидо)-3-[[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}би цикло[2.2.1]гепта н-7-илиден]ацетат	599,1	(500 МГц, CDCl ₃) δ 9,33 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02 (dd, J=11,3, 9,3 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=6,2, 2,7 Гц, 1H), 7,58 (dt, J=8,5, 3,6 Гц, 1H), 7,12 (t, J=9,4 Гц, 1H), 6,81 (dd, J=11,4, 6,1 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,89 - 4,77 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,93 (t, J=4,2 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,16 (ddd, J=10,8, 4,1, 1,2 Гц, 1H), 2,89 (t, J=4,0 Гц, 1H), 2,42 - 2,32 (m, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,81 - 1,65 (m, 2H)
----	---	---	-------	--

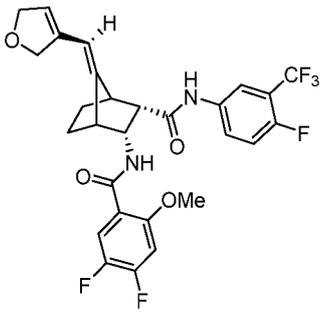
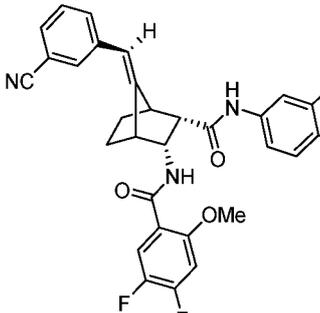
49		<p>(2S,3R,7Z)-7-[(3-бензилфенил)метилен]-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,44 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,06 (dd, J=11,4, 9,4 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=6,3, 2,7 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,55 (dt, J=8,7, 3,5 Гц, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 3H), 7,26 - 7,19 (m, 4H), 7,16 - 7,07 (m, 3H), 6,81 (dd, J=11,5, 6,2 Гц, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,89 - 4,80 (m, 1H), 4,01 (s, 5H), 3,43 (t, J=3,4 Гц, 1H), 3,17 (dd, J=10,9, 3,9 Гц, 1H), 2,87 (br s, 1H), 2,24 (t, J=8,9 Гц, 1H), 1,95 - 1,86 (m, 1H), 1,75 - 1,64 (m, 2H)</p>	1,33, В
----	---	---	---	---------

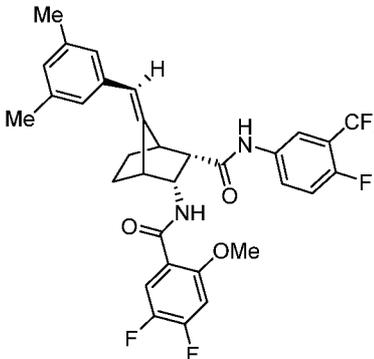
50		<p>(2S,3R)-3-(4,5- дифтор-2- метоксибензамидо)-7-этилиден-N-[4- фтор-3- (трифторметил)фе нил]бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,49 (d, J=7,7 Гц, 1H), 9,38 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,02 (ddd, J=11,6, 9,4, 3,0 Гц, 2H), 7,92 (td, J=5,6, 2,8 Гц, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,10 (t, J=9,4 Гц, 2H), 6,78 (ddd, J=11,6, 6,1, 3,0 Гц, 2H), 5,25 (q, J=6,8 Гц, 2H), 4,71 - 4,62 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,11 - 3,00 (m, 4H), 2,71 (dt, J=14,9, 3,7 Гц, 2H), 2,20 - 2,07 (m, 2H), 1,84 - 1,73 (m, 2H), 1,69 (d, J=3,0 Гц, 3H), 1,68 (d, J=3,0 Гц, 3H), 1,62 - 1,51 (m, 4H)</p>	1,20, А
----	---	--	--	---------

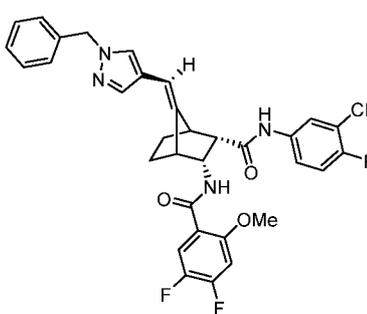
54		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-[(2-фторфенил)метилиден]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,57 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=11,4, 9,4 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=6,2, 2,5 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,55 (dt, J=8,7, 3,5 Гц, 1H), 7,38 (td, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 2H), 7,10 - 7,04 (m, 1H), 6,81 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,88 - 4,79 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,35 (t, J=3,6 Гц, 1H), 3,21 (dd, J=10,5, 3,8 Гц, 1H), 2,93 (t, J=3,7 Гц, 1H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,79 - 1,68 (m, 2H)</p>	1,30, В
----	---	---	---	---------

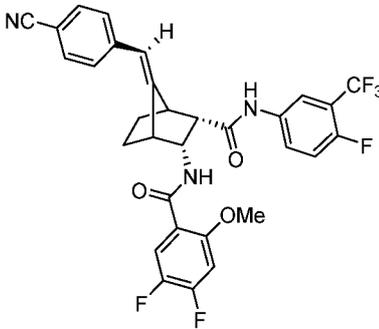
55		(2S,3R)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-7-(пропан-2-илиден)-N-(3-трифторметансульфонилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид	573,3	(500 МГц, CDCl ₃) δ 9,45 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,13 (br s, 1H), 8,07 (dd, J=11,4, 9,4 Гц, 1H), 7,80 (dt, J=8,2, 1,0 Гц, 1H), 7,74 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,59 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,81 (dd, J=11,4, 6,1 Гц, 1H), 4,74 - 4,63 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,11 - 2,99 (m, 3H), 2,18 - 2,07 (m, 1H), 1,84 - 1,77 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,66 - 1,52 (m, 2H)	1,21, В
56		(2S,3R)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-(трифторметил)фенил]-7-(пропан-2-илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид	527,2	(500 МГц, CDCl ₃) δ 9,35 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,03 (dd, J=11,6, 9,4 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=6,2, 2,6 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 1H), 7,10 (t, J=9,4 Гц, 1H), 6,77 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 4,65 (d, J=4,4 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,03 - 2,95 (m, 3H), 2,14 - 2,08 (m, 1H), 1,79 - 1,73 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,57 - 1,53 (m, 2H)	1,24, А

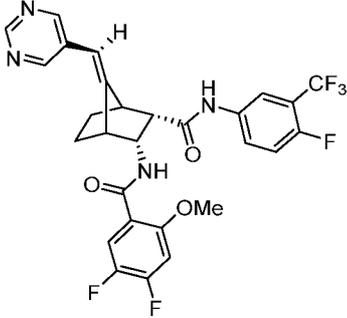
57		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5- дифтор-2- метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]-7-(2- фенилэтилиден)би цикло[2.2.1]гепта н-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,52 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,10 - 8,02 (m, 1H), 7,98 - 7,93 (m, 1H), 7,69 (br s, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 7,25 - 7,18 (m, 3H), 7,13 (t, J=9,2 Гц, 1H), 6,81 (dd, J=11,5, 6,2 Гц, 1H), 5,43 (t, J=7,5 Гц, 1H), 4,77 (t, J=10,9 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,22 (br s, 1H), 3,10 (dd, J=10,6, 3,7 Гц, 1H), 2,76 (br s, 1H), 2,21 - 2,13 (m, 1H), 1,94 - 1,87 (m, 1H), 1,64 (d, J=8,5 Гц, 2H)</p>	1,26, А
----	---	--	--	---------

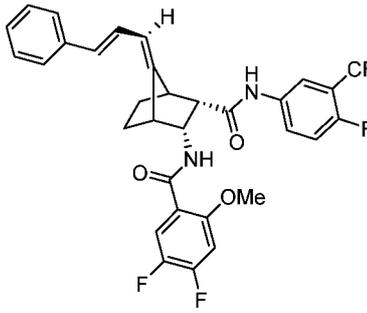
58		(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-7-[(2,5-дигидрофуран-3-ил)метиленден]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид	567,0	(500 МГц, CDCl ₃) δ 9,48 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=11,3, 9,4 Гц, 1H), 7,93 (dd, J=6,2, 2,6 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (dt, J=8,9, 3,4 Гц, 1H), 7,11 (t, J=9,2 Гц, 1H), 6,78 (dd, J=11,6, 6,3 Гц, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,83 (t, J=1,8 Гц, 1H), 4,92 - 4,85 (m, 1H), 4,81 - 4,74 (m, 1H), 4,73 - 4,66 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,08 (dd, J=10,7, 3,9 Гц, 1H), 2,97 (t, J=3,4 Гц, 1H), 2,79 (t, J=3,3 Гц, 1H), 2,19 - 2,14 (m, 1H), 1,89 (t, J=8,7 Гц, 1H), 1,65 - 1,59 (m, 2H)	1,18, В
59		(2S,3R,7Z)-7-[(3-цианофенил)метиленден]-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид	600,1	(500 МГц, CDCl ₃) δ 9,59 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,05 - 7,96 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 4H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,16 (t, J=9,3 Гц, 1H), 6,80 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,86 - 4,77 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,42 (br s, 1H), 3,23 (dd, J=10,8, 4,1 Гц, 1H), 2,95 (br s, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 1,99 (t, J=8,7 Гц, 1H), 1,77 - 1,67 (m, 2H)	1,29, В

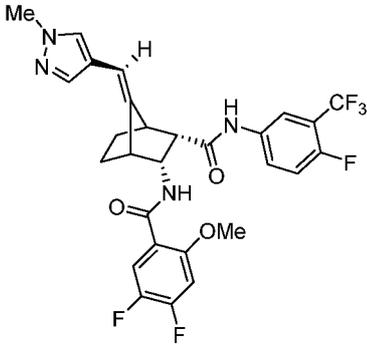
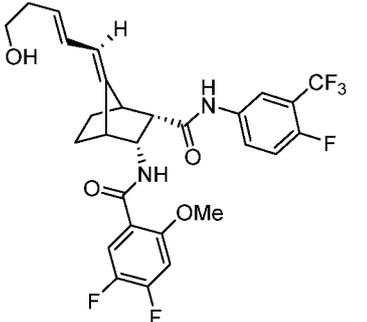
60		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5- дифтор-2- метоксibenзамидо)-7-[(3,5- диметилфенил)ме тилиден]-N-[4- фтор-3- (трифторметил)фе нил]бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,42 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,05 (dd, J=11,3, 9,3 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=6,2, 2,5 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,13 (t, J=9,4 Гц, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,84 - 6,76 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,90 - 4,83 (m, 1H), 4,03 - 3,99 (m, 3H), 3,51 - 3,47 (m, 1H), 3,18 (dd, J=10,9, 3,9 Гц, 1H), 2,88 (t, J=3,6 Гц, 1H), 2,34 (s, 6H), 2,29 - 2,23 (m, 1H), 1,96 - 1,89 (m, 1H), 1,77 - 1,68 (m, 2H)</p>	1,35, В
----	---	--	---	---------

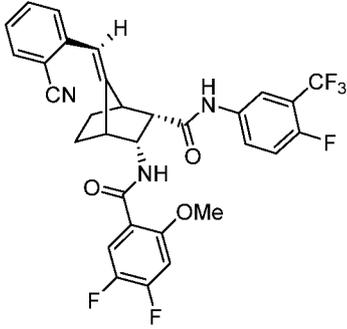
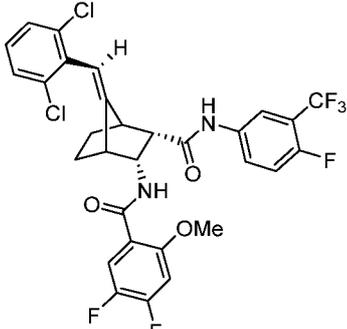
61	 <p>(2S,3R,7Z)-7-[(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)метилен]-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	655,1	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,60 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,05 (dd, J=11,3, 9,5 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=6,1, 2,4 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 4H), 7,27 - 7,23 (m, 2H), 7,14 (t, J=9,3 Гц, 1H), 6,81 (dd, J=11,4, 6,1 Гц, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,38 - 5,28 (m, 2H), 4,82 - 4,74 (m, 1H), 4,06 - 3,98 (m, 3H), 3,33 (br s, 1H), 3,12 (dd, J=10,8, 3,9 Гц, 1H), 2,83 (br s, 1H), 2,18 (t, J=8,9 Гц, 1H), 1,96 - 1,88 (m, 1H), 1,71 - 1,62 (m, 2H)</p>	1,23, C
----	--	-------	--	---------

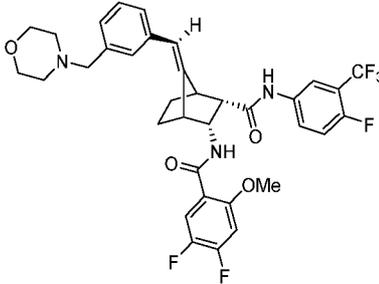
62		<p>(2S,3R,7Z)-7-[(4- цианофенил)мети лиден]-3-(4,5- дифтор-2- метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,61 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,05 (dd, J=11,3, 9,3 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=6,3, 2,6 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 - 7,66 (m, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 2H), 7,55 (dt, J=8,8, 3,5 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,16 (t, J=9,3 Гц, 1H), 6,82 (dd, J=11,4, 6,1 Гц, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,89 - 4,78 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,46 (t, J=3,4 Гц, 1H), 3,19 (dd, J=10,7, 4,0 Гц, 1H), 2,97 - 2,89 (m, 1H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 1H), 1,78 - 1,67 (m, 2H)</p>	1,29, В
----	---	---	---	---------

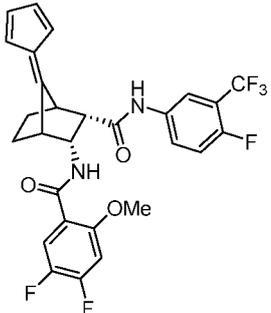
63		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-[(пиримидин-5-ил)метилен]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,52 (d, J=7,5 Гц, 1H), 9,11 (br s, 1H), 8,72 (br s, 2H), 8,02 (dd, J=11,2, 9,4 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=6,1, 2,4 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,56 (dt, J=8,7, 3,4 Гц, 1H), 7,16 (t, J=9,3 Гц, 1H), 6,81 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,89 - 4,79 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,38 (br s, 1H), 3,21 (dd, J=10,8, 4,0 Гц, 1H), 2,98 (br s, 1H), 2,33 (t, J=9,1 Гц, 1H), 2,02 (t, J=8,7 Гц, 1H), 1,79 - 1,71 (m, 2H)</p>	1,14, В
----	---	--	--	---------

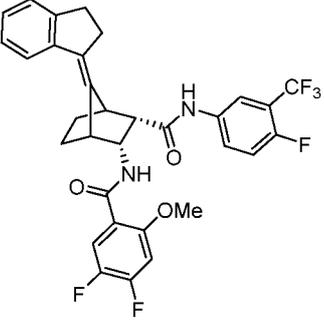
64		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-[(2E)-3-фенилпроп-2-ен-1-илиден]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,59 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,07 (dd, J=11,4, 9,4 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=6,2, 2,5 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,44 (d, J=7,5 Гц, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 3H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,15 (t, J=9,4 Гц, 1H), 6,93 (dd, J=15,6, 10,8 Гц, 1H), 6,82 (dd, J=11,5, 6,0 Гц, 1H), 6,56 (d, J=15,6 Гц, 1H), 6,10 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,81 - 4,74 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,38 (br s, 1H), 3,12 (dd, J=10,8, 4,0 Гц, 1H), 2,85 (br s, 1H), 2,21 (t, J=8,6 Гц, 1H), 1,96 - 1,90 (m, 1H), 1,65 (d, J=6,6 Гц, 2H)</p>	1,35, C
----	---	---	---	---------

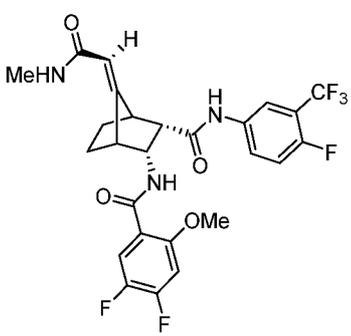
66		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метилен]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,66 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,05 (dd, J=11,3, 9,3 Гц, 1H), 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,56 (dt, J=8,7, 3,5 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,16 (t, J=9,2 Гц, 1H), 6,82 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,80 - 4,71 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,37 - 3,33 (m, 1H), 3,17 - 3,08 (m, 1H), 2,84 (br s, 1H), 2,17 (t, J=8,9 Гц, 1H), 1,97 - 1,87 (m, 1H), 1,71 - 1,65 (m, 2H)</p>	1,14, C
67		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-[(2E)-5-гидроксипент-2-ен-1-илиден]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,66 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,05 (dd, J=11,3, 9,3 Гц, 1H), 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,56 (dt, J=8,7, 3,5 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,16 (t, J=9,2 Гц, 1H), 6,82 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,80 - 4,71 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,37 - 3,33 (m, 1H), 3,17 - 3,08 (m, 1H), 2,84 (br s, 1H), 2,17 (t, J=8,9 Гц, 1H), 1,97 - 1,87 (m, 1H), 1,71 - 1,65 (m, 2H)</p>	1,13, C

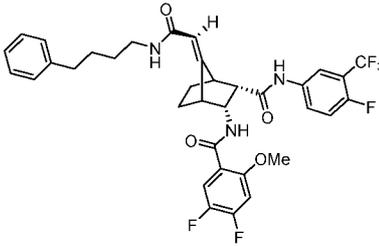
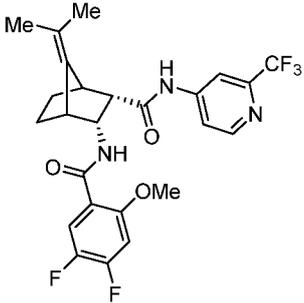
68		(2S,3R,7Z)-7-[(2-цианофенил)метилен]-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид	600,0	(500 МГц, CDCl ₃) δ 9,81 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,13 - 8,05 (m, 2H), 8,01 (dd, J=11,4, 9,4 Гц, 1H), 7,67 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 3H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,18 (t, J=9,3 Гц, 1H), 6,82 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,84 - 4,75 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,40 (t, J=3,7 Гц, 1H), 3,26 (dd, J=10,7, 3,8 Гц, 1H), 2,96 (t, J=3,7 Гц, 1H), 2,25 - 2,17 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,78 - 1,67 (m, 2H)	1,29, В
69		(2S,3R,7Z)-7-[(2,6-дихлорфенил)метилен]-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид	643,0	(500 МГц, CDCl ₃) δ 9,81 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,13 - 8,05 (m, 2H), 8,01 (dd, J=11,4, 9,4 Гц, 1H), 7,67 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 3H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,18 (t, J=9,3 Гц, 1H), 6,82 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,84 - 4,75 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,40 (t, J=3,7 Гц, 1H), 3,26 (dd, J=10,7, 3,8 Гц, 1H), 2,96 (t, J=3,7 Гц, 1H), 2,25 - 2,17 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,78 - 1,67 (m, 2H)	1,29, В

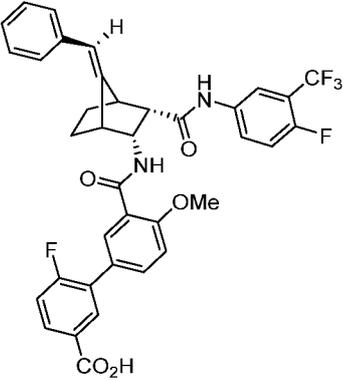
70		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-({3-[(морфолин-4-ил)метил]фенил}метилен)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) d 9,65 (br s, 1H), 8,02 (t, J=10,2 Гц, 2H), 7,63 - 7,54 (m, 1H), 7,31 (br s, 3H), 7,21 (br s, 1H), 7,15 (t, J=9,3 Гц, 1H), 6,80 (dd, J=11,5, 6,2 Гц, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,80 (br s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,80 (br s, 4H), 3,65 (br s, 2H), 3,47 (br s, 1H), 3,21 (dd, J=10,7, 4,0 Гц, 1H), 2,89 (br s, 1H), 2,64 (br s, 2H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,69 (br s, 3H)</p>	1,02, В
----	---	---	--	---------

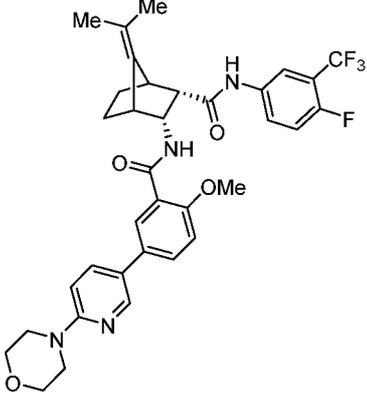
71		<p>(2S,3R)-7-(циклопента-2,4-диен-1-илиден)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,39 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,85 (dd, J=11,3, 9,4 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=6,2, 2,6 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,37 (dt, J=8,7, 3,5 Гц, 1H), 6,97 (t, J=9,4 Гц, 1H), 6,62 (dd, J=11,6, 6,3 Гц, 1H), 6,44 - 6,39 (m, 2H), 6,30 - 6,26 (m, 1H), 6,21 (dt, J=4,3, 2,1 Гц, 1H), 4,70 - 4,60 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,20 (t, J=3,9 Гц, 1H), 3,14 (t, J=3,7 Гц, 1H), 2,99 (dd, J=10,9, 4,0 Гц, 1H), 2,23 - 2,15 (m, 1H), 1,86 - 1,79 (m, 1H), 1,60 - 1,51 (m, 2H)</p>	1,19, A
----	---	--	---	---------

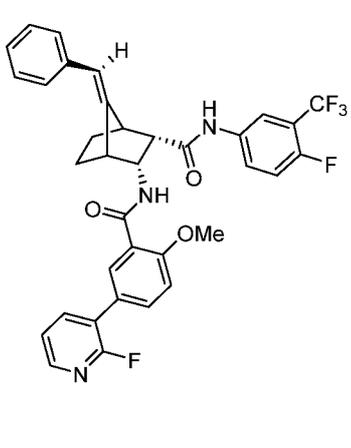
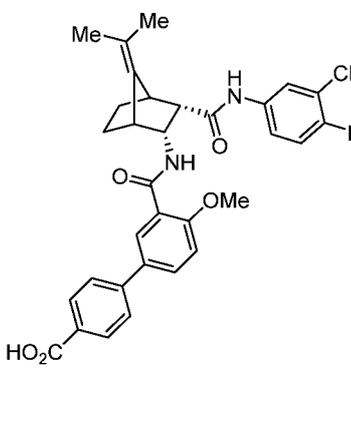
72		<p>(2S,3R)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-7-[(1Z)-2,3-дигидро-1H-инден-1-илиден]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(400 МГц, CDCl₃) δ 9,48 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,06 (dd, J=11,4, 9,2 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=6,2, 2,6 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,22 - 7,17 (m, 2H), 7,12 (t, J=9,5 Гц, 1H), 6,79 (dd, J=11,7, 6,2 Гц, 1H), 4,86 - 4,77 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,71 (t, J=4,2 Гц, 1H), 3,12 (dd, J=10,1, 3,5 Гц, 1H), 3,06 (t, J=3,9 Гц, 1H), 3,03 - 2,96 (m, 2H), 2,84 - 2,75 (m, 2H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 1,97 - 1,89 (m, 1H), 1,75 - 1,66 (m, 2H)</p>	601,1 1,34, A
----	---	--	---	------------------

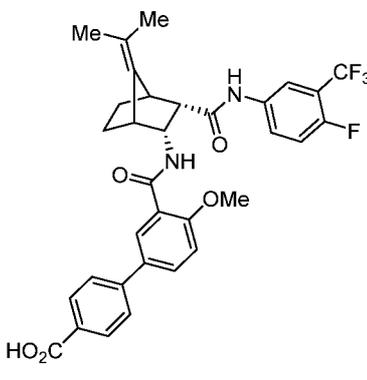
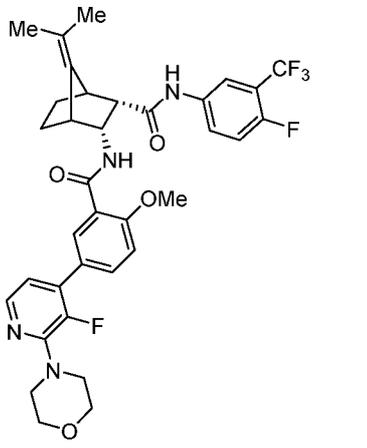
73		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-[(метилкарбамоил)метилен]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 10,00 (br s, 1H), 9,75 (br s, 1H), 8,16 (dd, J=6,2, 2,4 Гц, 1H), 7,92 (t, J=10,2 Гц, 1H), 7,73 - 7,61 (m, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 1H), 6,79 (dd, J=11,4, 6,1 Гц, 1H), 6,38 (br s, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,62 (br s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,81 (br s, 1H), 3,26 (dd, J=10,8, 3,7 Гц, 1H), 2,86 (br s, 3H), 2,22 - 2,09 (m, 1H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,70 - 1,51 (m, 2H)</p>	1,04, C
----	---	--	--	---------

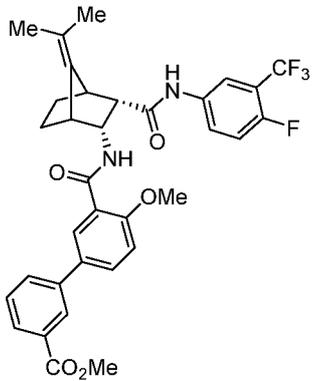
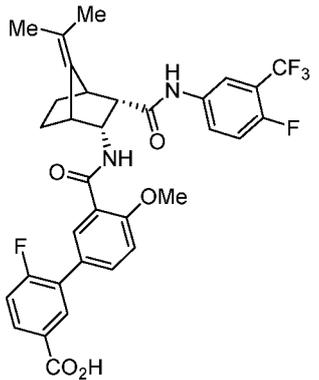
74		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-{[(4-фенилбутил)карбамоил]метилен} бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,75 (br s, 1H), 9,44 (br s, 1H), 8,11 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,93 (t, J=10,2 Гц, 1H), 7,73 - 7,60 (m, 1H), 7,26 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 3H), 6,76 (dd, J=11,5, 6,0 Гц, 1H), 5,97 (br s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,67 (br s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,85 (br s, 1H), 3,30 (br s, 2H), 3,24 (dd, J=10,7, 3,8 Гц, 1H), 2,83 (br s, 1H), 2,61 - 2,54 (m, 2H), 2,22 (t, J=9,4 Гц, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,59 (d, J=16,6 Гц, 4H)</p>	1,20, В
75		<p>(2S,3R)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-7-(пропан-2-илиден)-N-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,20 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,55 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,05 (dd, J=11,2, 9,4 Гц, 1H), 8,00 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=5,5, 2,0 Гц, 1H), 6,80 (dd, J=11,4, 6,1 Гц, 1H), 4,74 - 4,68 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,14 - 3,00 (m, 3H), 2,17 - 2,07 (m, 1H), 1,80 - 1,71 (m, 7H), 1,68 - 1,56 (m, 2H)</p>	1,18, В

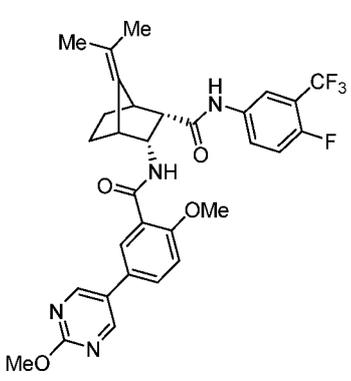
80		<p>6-фтор-3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)-3-{[4-фтор-3-((трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7- (фенилметилен) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4'- метокси-[1,1'- бифенил]-3- карбоновая кислота</p>	<p>677,4</p> <p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,65 (s, 1H), 10,04 (d, J=6,7 Гц, 1H), 8,25 (d, J=4,3 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,02 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,94 (br s, 1H), 7,81 (br s, 1H), 7,74 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,49 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 5H), 7,33 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,45 (br s, 1H), 3,36 - 3,24 (m, 1H), 2,97 - 2,88 (m, 1H), 1,91 (dd, J=20,0, 10,8 Гц, 2H), 1,53 (br s, 2H)</p>	2,18, В
----	---	---	--	---------

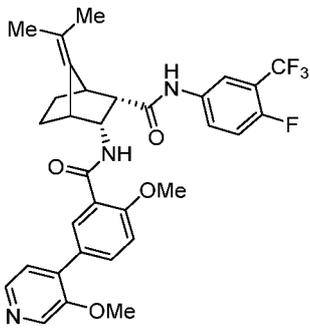
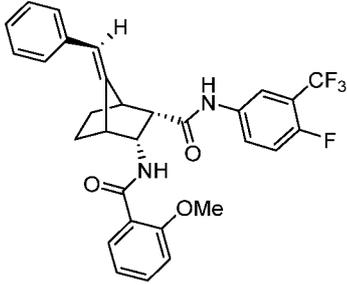
81		<p>(1R,2S,3R,4R)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{2-метокси-5-[6-(морфолин-4-ил)пиридин-3-ил]бензамидо}-7-(пропан-2-илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	652,9	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,87 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,20 (d, J=4,3 Гц, 1H), 8,13 - 8,07 (m, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 2H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 1H), 7,23 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,90 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,36 (br s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,75 - 3,64 (m, 4H), 3,51 (d, J=7,0 Гц, 1H), 3,49 - 3,41 (m, 2H), 3,16 (d, J=4,6 Гц, 1H), 3,10 (dd, J=10,7, 4,0 Гц, 1H), 3,02 (br s, 1H), 2,93 (br s, 1H), 1,83 (s, 1H), 1,72 (d, J=9,5 Гц, 7H), 1,34 (d, J=5,8 Гц, 2H)</p>	2,19, C
----	---	--	-------	--	---------

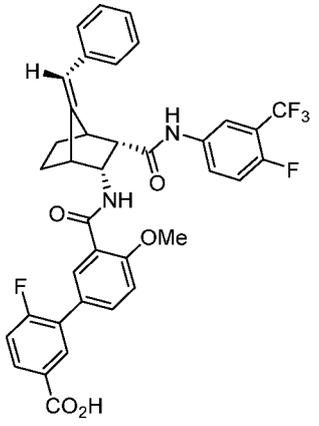
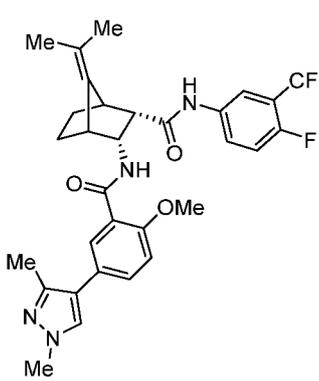
82		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)- N-[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]-3-[5-(2- фторпиридин-3- ил)-2- метоксибензамидо]-7- (фенилметилен) бицикло[2.2.1]геп тан-2- карбоксамид</p>	<p>634,2</p> <p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,70 - 10,59 (m, 1H), 10,05 (d, J=6,3 Гц, 1H), 8,26 (br s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,11 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,88 - 7,72 (m, 2H), 7,55 - 7,43 (m, 2H), 7,43 - 7,30 (m, 5H), 7,26 (d, J=4,5 Гц, 1H), 6,43 - 6,34 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,29 (br s, 1H), 2,94 (br s, 1H), 1,99 - 1,82 (m, 2H), 1,53 (br s, 2H)</p>	2,72, B
83		<p>3'- {[(1R,2R,3S,4R)-3- {4-фтор-3- (трифторметил)фе нил}карбамоил}- 7-(пропан-2- илиден)бицикло[2 .2.1]гептан-2- ил}карбамоил}-4'- метокси-[1,1'- бифенил]-4- карбоновая кислота</p>	<p>611,3</p> <p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,53 (s, 1H), 9,89 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,21 (d, J=4,9 Гц, 1H), 8,00 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,88 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,84 - 7,68 (m, 3H), 7,47 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,38 (br s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,11 (d, J=10,7 Гц, 1H), 3,03 (br s, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,95 (br s, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,72 (d, J=9,2 Гц, 7H), 1,35 (d, J=5,5 Гц, 2H)</p>	2,54, C

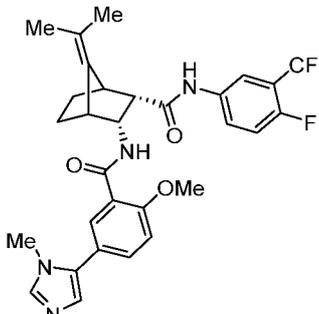
84		<p>2-фтор-3'- {[(1R,2R,3S,4R)-3- {4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(пропан-2- илиден)бицикло[2 .2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-4'- метокси-[1,1'- бифенил]-4- карбоновая кислота</p>	<p>629,5</p> <p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,66 - 10,45 (m, 1H), 10,00 - 9,83 (m, 1H), 8,25 - 8,18 (m, 1H), 8,18 - 8,12 (m, 1H), 7,88 - 7,67 (m, 4H), 7,68 - 7,59 (m, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 1H), 4,45 - 4,28 (m, 1H), 4,11 - 3,92 (m, 3H), 3,14 - 3,06 (m, 1H), 3,06 - 2,98 (m, 1H), 2,97 - 2,85 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 2H), 1,80 - 1,58 (m, 7H), 1,41 - 1,25 (m, 2H)</p>	2,07, B
85		<p>(1R,2S,3R,4R)-3- {5-[3-фтор-2- (морфолин-4- ил)пиридин-4-ил]- 2- метоксибензамидо }-N-[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]-7-(пропан-2- илиден)бицикло[2 .2.1]гептан-2- карбоксамида</p>	<p>671,4</p> <p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,54 (s, 1H), 9,90 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,19 (d, J=4,3 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,03 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,83 - 7,68 (m, 2H), 7,46 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,99 (t, J=5,0 Гц, 1H), 4,34 (br s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,76 - 3,67 (m, 3H), 3,60 - 3,51 (m, 5H), 3,10 (dd, J=10,5, 3,8 Гц, 1H), 3,02 (br s, 1H), 2,93 (br s, 1H), 1,85 - 1,77 (m, 1H), 1,70 (s, 4H), 1,72 (s, 3H), 1,34 (d, J=5,5 Гц, 2H)</p>	2,78, C

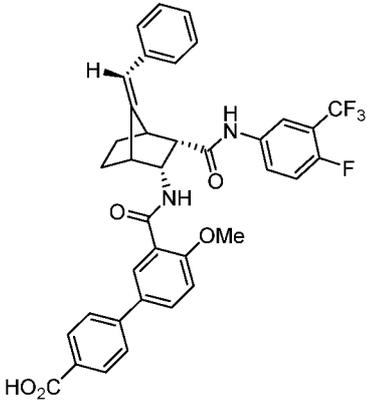
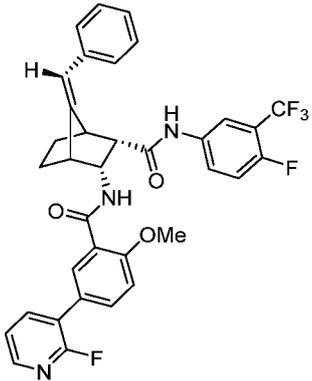
86		<p>метил 3'- {[(1R,2R,3S,4R)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(пропан-2- илиден)бицикло[2 .2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-4'- метокси-[1,1'- бифенил]-3- карбоксилат</p>	<p>625,4</p> <p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,53 (s, 1H), 9,92 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,26 - 8,16 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,91 (t, J=7,0 Гц, 2H), 7,85 (dd, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,79 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,61 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,46 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,37 (br s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,14 - 3,07 (m, 1H), 3,03 (br s, 1H), 2,95 (br s, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 1,72 (d, J=8,9 Гц, 7H), 1,35 (d, J=6,1 Гц, 2H)</p>	2,84, В
87		<p>6-фтор-3'- {[(1R,2R,3S,4R)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(пропан-2- илиден)бицикло[2 .2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-4'- метокси-[1,1'- бифенил]-3- карбоновая кислота</p>	<p>629,4</p> <p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,53 (br s, 1H), 9,92 (br s, 1H), 8,22 (br s, 1H), 8,13 (br s, 1H), 8,02 (d, J=5,8 Гц, 1H), 7,96 (br s, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,73 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,52 - 7,38 (m, 2H), 7,31 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,37 (br s, 1H), 4,05 (br s, 3H), 3,11 (d, J=10,4 Гц, 1H), 3,04 (br s, 1H), 2,95 (br s, 1H), 1,84 (br s, 1H), 1,71 (s., 3H), 1,73 (s., 4H), 1,35 (br s, 2H)</p>	2,09, В

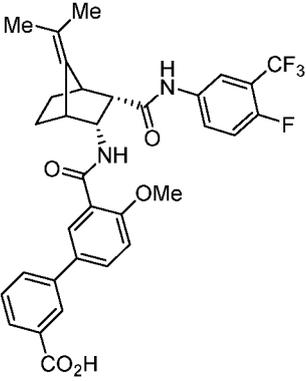
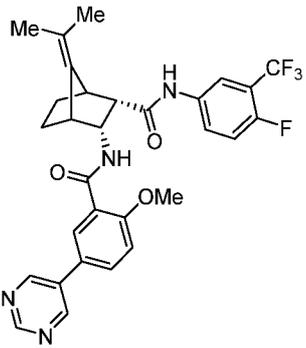
88	 <p>(1R,2S,3R,4R)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-[2-метокси-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)бензамидо]-7-(пропан-2-илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	599,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,88 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,86 (s, 2H), 8,22 (d, J=4,3 Гц, 1H), 8,19 - 8,13 (m, 1H), 7,80 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,84 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,37 (br s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,15 - 3,07 (m, 1H), 3,04 (br s, 1H), 2,94 (br s, 1H), 1,89 - 1,78 (m, 1H), 1,72 (s, 4H), 1,74 (s, 3H), 1,35 (d, J=6,1 Гц, 2H)</p>	2,59, В
----	--	-------	--	---------

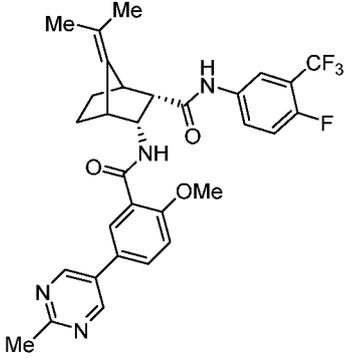
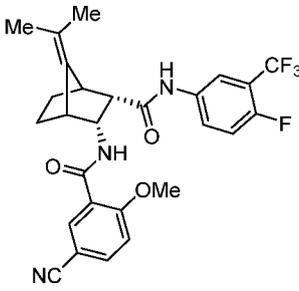
89		<p>(1R,2S,3R,4R)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-[2-метокси-5-(3-метокси-2-метокси-2-метилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>598,2</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,89 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,41 (br s, 1H), 8,23 (br s, 1H), 8,19 (d, J=4,3 Гц, 1H), 8,14 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,72 (dd, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,45 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=4,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,34 (br s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,16 (s, 1H), 3,09 (dd, J=10,7, 4,0 Гц, 1H), 3,02 (br s, 1H), 2,92 (br s, 1H), 1,87 - 1,78 (m, 1H), 1,70 (s, 4H), 1,72 (s, 4H), 1,34 (d, J=5,8 Гц, 2H)</p>	2,53, В
90		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-(2-метоксибензамидо)-7-(фенилметилен)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>539,4</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,95 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,26 (d, J=4,3 Гц, 1H), 7,94 (d, J=6,7 Гц, 1H), 7,81 (br s, 1H), 7,50 (t, J=8,2 Гц, 3H), 7,44 - 7,32 (m, 6H), 7,25 (br s, 2H), 7,18 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,04 (t, J=7,5 Гц, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,52 (br s, 1H), 3,28 (br s, 1H), 2,93 (br s, 1H), 2,02 - 1,79 (m, 3H), 1,53 (br s, 3H)</p>	2,64, С

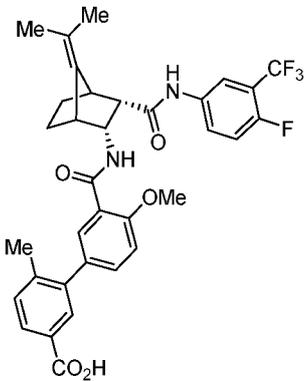
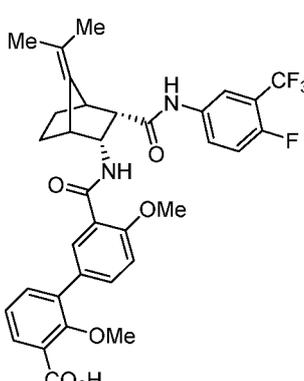
91		<p>6-фтор-3'- {(1R,2R,3S,4R,7E)-3-[4-фтор-3-(трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-((фенилметилен) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4'- метокси-[1,1'- бифенил]-3- карбоновая кислота</p>	<p>677,5</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,62 (s, 1H), 10,00 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,21 (d, J=4,3 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,02 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,73 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,44 - 7,28 (m, 6H), 7,25 (t, J=7,0 Гц, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,45 (d, J=15,3 Гц, 1H), 3,35 - 3,22 (m, 1H), 2,85 (br s, 1H), 2,02 - 1,94 (m, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 1H), 1,54 (t, J=14,2 Гц, 2H)</p>	2,21, В
92		<p>(1R,2S,3R,4R)-3-[5-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-метоксибензамидо]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(пропан-2-илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>585,2</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,51 (s, 1H), 9,85 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,21 (d, J=4,3 Гц, 1H), 7,97 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,85 - 7,74 (m, 2H), 7,55 - 7,41 (m, 2H), 7,18 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,36 (br s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,47 - 3,35 (m, 2H), 3,10 (dd, J=10,5, 3,8 Гц, 1H), 3,03 (br s, 1H), 2,93 (br s, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,89 - 1,79 (m, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,73 (s, 4H), 1,35 (d, J=6,1 Гц, 2H)</p>	2,51, В

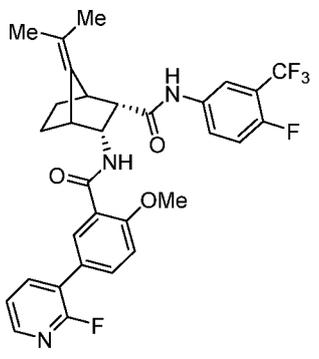
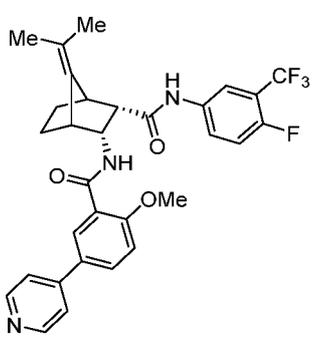
93		<p>(1R,2S,3R,4R)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-[2-метокси-5-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)бензамидо]-7-(пропан-2-илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>571,2</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,58 (s, 1H), 9,93 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,78 (br s, 1H), 8,21 (d, J=4,3 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,48 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,34 (br s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,52 (br s, 1H), 3,11 (dd, J=10,7, 4,0 Гц, 1H), 3,04 (br s, 1H), 2,93 (br s, 1H), 1,81 (t, J=8,7 Гц, 1H), 1,70 (s, 4H), 1,73 (s, 3H), 1,35 (d, J=6,4 Гц, 2H)</p>	2,37, В
----	---	---	--	---------

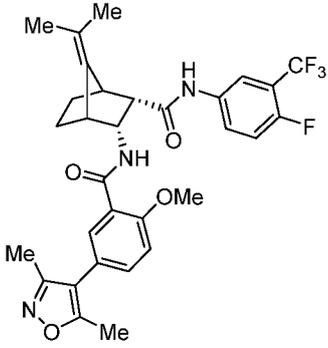
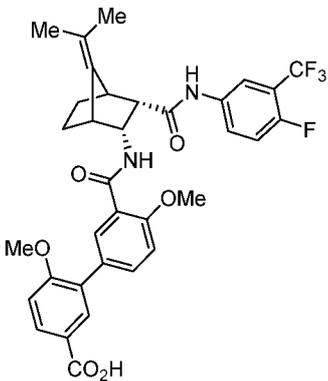
94		<p>3'- {[(1R,2R,3S,4R,7E)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}-7-(фенилметилен)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота</p>	<p>659,2</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,62 (s, 1H), 9,98 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,22 (d, J=4,6 Гц, 1H), 8,03 - 7,97 (m, J=8,2 Гц, 2H), 7,88 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,78 - 7,68 (m, J=8,2 Гц, 2H), 7,48 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 4H), 7,32 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,54 (br s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,29 (d, J=7,3 Гц, 1H), 2,86 (br s, 1H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,84 (br s, 1H), 1,55 (t, J=13,7 Гц, 2H)</p>	2,69, C
95		<p>(1R,2S,3R,4R,7E)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-[5-(2-фторпиридин-3-ил)-2-метоксибензамидо]-7-(фенилметилен)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>634,5</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,61 (s, 1H), 9,99 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,21 (d, J=4,6 Гц, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,10 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,85 - 7,72 (m, 2H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,43 - 7,30 (m, 5H), 7,25 (t, J=7,2 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 3,32 - 3,24 (m, 1H), 2,85 (br s, 1H), 1,97 (d, J=9,2 Гц, 1H), 1,89 - 1,78 (m, 1H), 1,65 - 1,46 (m, 2H)</p>	2,69, B

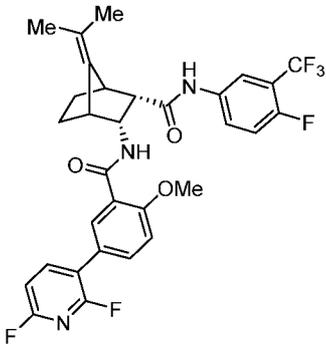
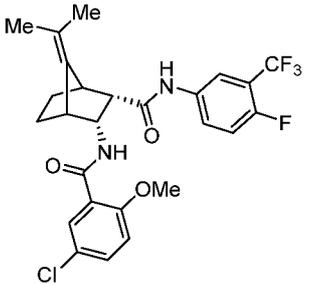
96		<p>3'- {[(1R,2R,3S,4R)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(пропан-2- илиден)бицикло[2 .2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-4'- метокси-[1,1'- бифенил]-3- карбоновая кислота</p>	611,3	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,63 (s, 1H), 9,91 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,23 (br s, 2H), 8,13 (br s, 1H), 7,90 - 7,75 (m, 3H), 7,69 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,53 - 7,40 (m, 2H), 7,28 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,39 (br s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,17 - 3,11 (m, 1H), 3,04 (br s, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,96 (br s, 1H), 1,72 (d, J=6,1 Гц, 6H), 1,35 (d, J=5,8 Гц, 2H), 1,22 (s, 3H), 1,15 (d, J=7,0 Гц, 1H), 0,92 - 0,79 (m, 1H)</p>	2,61, C
97		<p>(1R,2S,3R,4R)-N- [4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]-3-[2- метокси-5- (пиримидин-5- ил)бензамидо]-7- (пропан-2- илиден)бицикло[2 .2.1]гептан-2- карбоксамида</p>	569,3	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,54 (s, 1H), 9,90 (d, J=7,0 Гц, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,06 (s, 2H), 8,24 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,19 (d, J=4,3 Гц, 1H), 7,97 - 7,89 (m, 1H), 7,78 (br s, 1H), 7,46 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,36 (br s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,10 (dd, J=10,7, 4,0 Гц, 1H), 3,03 (br s, 1H), 2,94 (br s, 1H), 1,88 - 1,76 (m, 1H), 1,71 (d, J=9,8 Гц, 7H), 1,35 (d, J=6,1 Гц, 2H)</p>	2,42, B

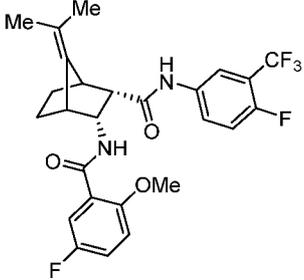
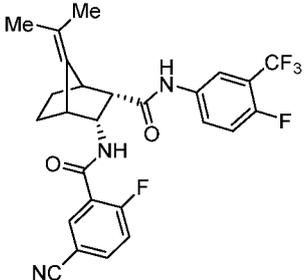
98		<p>(1R,2S,3R,4R)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-[2-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)бензамидо]-7-(пропан-2-илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	583,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,91 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,90 (s, 2H), 8,22 - 8,11 (m, 2H), 7,87 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,43 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,33 (br s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,08 (d, J=10,7 Гц, 1H), 3,00 (br s, 1H), 2,92 (br s, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,69 (d, J=8,5 Гц, 7H), 1,33 (d, J=6,1 Гц, 2H), 1,17 (br s, 1H)</p>
99		<p>(1R,2S,3R,4R)-3-(5-циано-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(пропан-2-илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	516,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,91 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,25 - 8,13 (m, 2H), 7,97 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,79 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,47 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,32 (br s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,49 - 3,38 (m, 1H), 3,10 (dd, J=10,7, 4,0 Гц, 1H), 3,03 (br s, 1H), 2,93 (br s, 1H), 1,79 (d, J=9,5 Гц, 1H), 1,78 - 1,65 (m, 8H), 1,34 (d, J=5,5 Гц, 2H)</p>

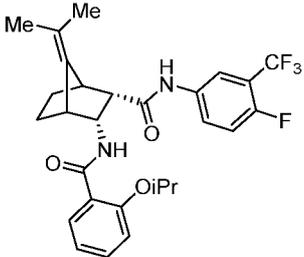
100		<p>3'- {[(1R,2R,3S,4R)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(пропан-2- илиден)бицикло[2 .2.1]гептан- 2- ил]карбамоил}-4'- метокси-6-метил- [1,1'-бифенил]-3- карбоновая кислота</p>	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,63 - 10,51 (m, 1H), 9,98 - 9,86 (m, 1H), 8,30 - 8,17 (m, 1H), 7,95 - 7,86 (m, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 2H), 7,77 - 7,64 (m, 1H), 7,56 - 7,44 (m, 2H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 7,33 - 7,17 (m, 1H), 4,44 - 4,29 (m, 1H), 4,10 - 3,98 (m, 3H), 3,15 - 3,08 (m, 1H), 3,08 - 2,99 (m, 1H), 2,97 - 2,83 (m, 2H), 2,32 - 2,21 (m, 2H), 1,95 - 1,81 (m, 2H), 1,80 - 1,61 (m, 7H), 1,41 - 1,29 (m, 2H), 1,21 - 1,10 (m, 1H)</p>	2,19, В
101		<p>3'- {[(1R,2R,3S,4R)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(пропан-2- илиден)бицикло[2 .2.1]гептан-2- ил]карбамоил}- 2,4'-диметокси- [1,1'-бифенил]-3- карбоновая кислота</p>	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,54 (s, 1H), 9,89 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,19 (d, J=4,6 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (br s, 1H), 7,64 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,45 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,39 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,29 - 7,15 (m, 2H), 4,35 (br s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,09 (d, J=10,4 Гц, 1H), 3,01 (br s, 1H), 2,92 (br s, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,70 (d, J=9,5 Гц, 7H), 1,39 - 1,29 (m, 2H)</p>	2,04, В

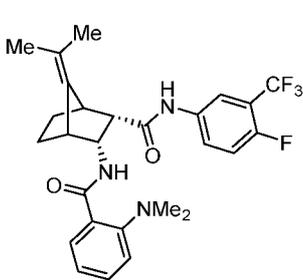
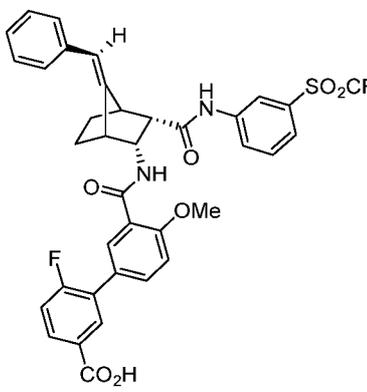
102		<p>(1R,2S,3R,4R)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-[5-(2-фторпиридин-3-ил)-2-метоксибензамидо]-7-(пропан-2-илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	586,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) □ 10,52 (s, 1H), 9,91 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,20 - 8,13 (m, 2H), 8,11 (br s, 1H), 8,04 (t, J=8,7 Гц, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 2H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,30 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,33 (br s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,12 - 3,04 (m, 1H), 3,00 (br s, 1H), 2,92 (br s, 1H), 1,80 (t, J=8,7 Гц, 1H), 1,69 (d, J=8,9 Гц, 6H), 1,33 (d, J=6,4 Гц, 2H), 1,17 (br s, 1H)</p>
103		<p>(1R,2S,3R,4R)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-[2-метокси-5-(пиридин-4-ил)бензамидо]-7-(пропан-2-илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	568,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,59 (s, 1H), 9,93 (d, J=6,7 Гц, 1H), 8,80 (br s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,22 (d, J=4,6 Гц, 1H), 8,12 (d, J=6,1 Гц, 3H), 7,80 (br s, 1H), 7,48 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,37 (br s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,51 (br s, 1H), 3,16 (s, 1H), 3,12 (dd, J=10,4, 4,0 Гц, 1H), 3,05 (br s, 1H), 2,95 (br s, 1H), 1,87 - 1,77 (m, 1H), 1,72 (d, J=9,8 Гц, 7H), 1,36 (d, J=5,8 Гц, 2H)</p>

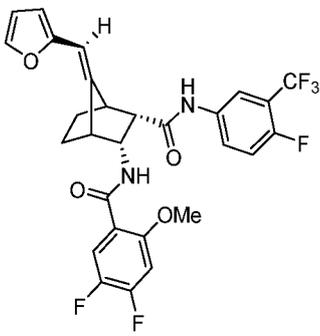
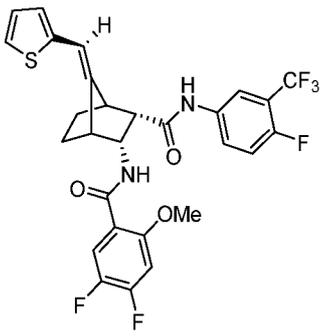
104		<p>(1R,2S,3R,4R)-3-[5-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-2-метоксибензамидо]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(пропан-2-илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	586,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,57 (br s, 1H), 9,90 (d, J=6,3 Гц, 1H), 8,23 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,86 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,79 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 2H), 7,27 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,35 (br s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,46 (br s, 5H), 3,10 (dd, J=10,6, 4,0 Гц, 1H), 3,03 (br s, 1H), 2,93 (br s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,83 (t, J=9,0 Гц, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,73 (s, 4H), 1,35 (d, J=6,0 Гц, 2H)</p>	2,69, В
105		<p>3'-{[(1R,2R,3S,4R)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}-7-(пропан-2-илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-4',6-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота</p>	641,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,63 - 10,50 (m, 1H), 9,98 - 9,85 (m, 1H), 8,26 - 8,16 (m, 1H), 8,09 - 8,00 (m, 1H), 8,00 - 7,86 (m, 1H), 7,86 - 7,71 (m, 2H), 7,71 - 7,59 (m, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 1H), 7,27 - 7,10 (m, 2H), 4,41 - 4,28 (m, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 3H), 3,88 - 3,73 (m, 2H), 3,72 - 3,61 (m, 1H), 3,19 - 3,14 (m, 1H), 3,13 - 3,05 (m, 1H), 3,05 - 2,98 (m, 1H), 2,98 - 2,85 (m, 1H), 1,87 - 1,79 (m, 1H), 1,79 - 1,64 (m, 7H), 1,44 - 1,27 (m, 2H)</p>	2,24, В

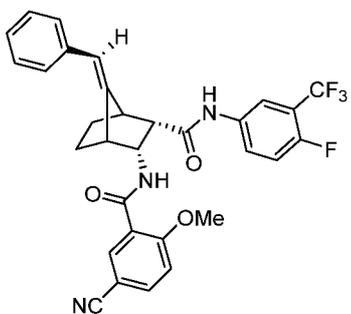
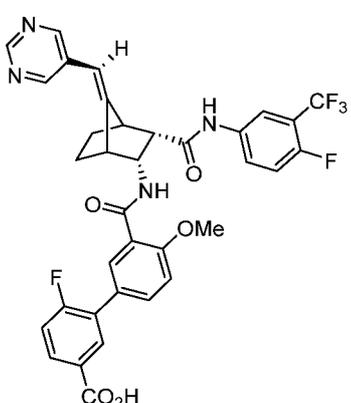
106	 <p>(1R,2S,3R,4R)-3-[5-(2,6-дифторпиридин-3-ил)-2-метоксибензамидо]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(пропан-2-илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>		604,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,90 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,31 - 8,22 (m, 1H), 8,19 (d, J=4,6 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,77 (br s, 1H), 7,72 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,46 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,24 (d, J=6,7 Гц, 1H), 4,35 (br s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,10 (dd, J=10,8, 3,8 Гц, 1H), 3,02 (br s, 1H), 2,93 (br s, 1H), 1,87 - 1,77 (m, 1H), 1,70 (s, 4H), 1,72 (s, 3H), 1,34 (d, J=6,4 Гц, 2H)</p>	2,77, B
109	 <p>(2S,3R)-3-(5-хлор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(пропан-2-илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>		525,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,90 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,17 (br d, J=4,0 Гц, 1H), 7,83 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 1H), 7,52 (dd, J=8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,45 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,20 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,08 (br dd, J=10,7, 4,0 Гц, 1H), 3,03 - 2,98 (m, 1H), 2,93 - 2,88 (m, 1H), 1,82 - 1,75 (m, 1H), 1,73 - 1,65 (m, 7H), 1,40 - 1,25 (m, 2H)</p>	2,60, B

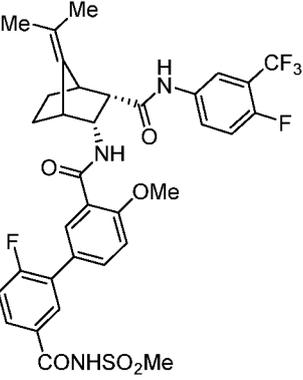
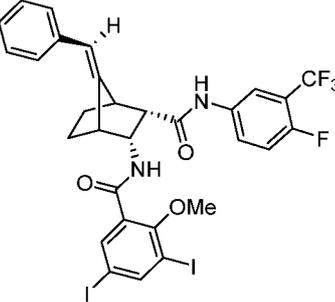
111		(2S,3R)-3-(5-фтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(пропан-2-илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид	509,0	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,94 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,19 (d, J=4,3 Гц, 1H), 7,84 - 7,72 (m, 1H), 7,63 (dd, J=9,5, 3,1 Гц, 1H), 7,47 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 1H), 7,20 (dd, J=9,2, 4,3 Гц, 1H), 4,42 - 4,24 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,09 (dd, J=10,7, 4,0 Гц, 1H), 3,05 - 2,99 (m, 1H), 2,95 - 2,88 (m, 1H), 1,81 (t, J=8,7 Гц, 1H), 1,75 - 1,63 (m, 7H), 1,40 - 1,26 (m, 2H)	2,64, В
114		(2S,3R)-3-(5-циано-2-фторбензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(пропан-2-илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид	504,1	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,51 (s, 1H), 9,34 (br t, J=6,0 Гц, 1H), 8,14 - 8,10 (m, 1H), 8,07 - 8,02 (m, 1H), 8,02 - 7,99 (m, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,56 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,46 (t, J=9,8 Гц, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 1H), 3,09 (dd, J=10,4, 4,0 Гц, 1H), 3,06 - 3,01 (m, 1H), 2,95 - 2,90 (m, 1H), 1,80 - 1,74 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,41 - 1,32 (m, 2H)	2,53, С

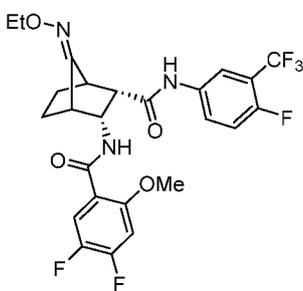
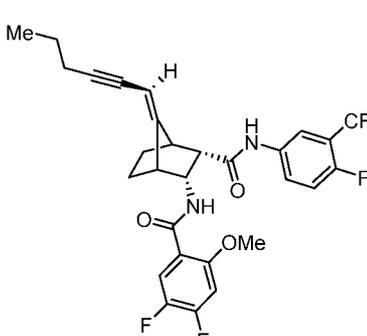
115		(2S,3R)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(пропан-2-илиден)-3-[2-(пропан-2-илокси)бензамидо]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид	519,4	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,46 (s, 1H), 9,54 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,26 (d, J=4,3 Гц, 1H), 7,85 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,66 - 7,57 (m, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,15 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,96 (t, J=7,5 Гц, 1H), 4,87 (dt, J=11,9, 6,0 Гц, 1H), 4,48 - 4,38 (m, 1H), 3,05 (dd, J=10,7, 3,7 Гц, 1H), 3,02 - 2,98 (m, 1H), 2,89 - 2,84 (m, 1H), 1,86 (dd, J=15,6, 9,2 Гц, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,46 (d, J=5,8 Гц, 3H), 1,41 (d, J=6,1 Гц, 3H), 1,39 - 1,34 (m, 2H)
-----	---	---	-------	--

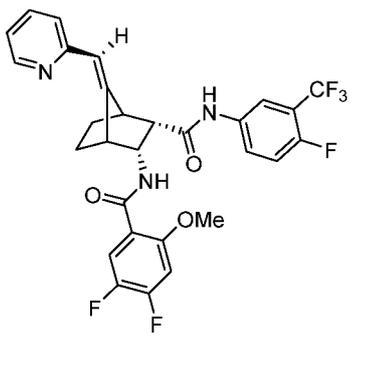
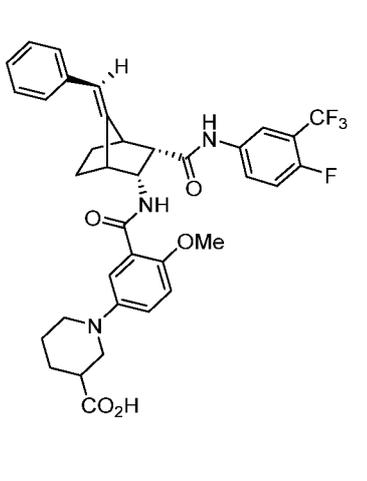
119		<p>(2S,3R)-3-[2-(диметиламино)бензамидо]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(пропан-2-илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	504,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,52 (br d, J=7,4 Гц, 1H), 10,47 (br s, 1H), 8,21 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,77 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,50 - 7,36 (m, 2H), 7,26 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,09 (t, J=7,4 Гц, 1H), 4,48 - 4,32 (m, 1H), 3,08 (dd, J=10,8, 4,0 Гц, 1H), 3,03 - 2,97 (m, 1H), 2,93 - 2,87 (m, 1H), 2,63 (s, 6H), 1,90 (t, J=9,2 Гц, 1H), 1,80 - 1,65 (m, 7H), 1,45 - 1,26 (m, 2H)</p>	2,71, B
122		<p>6-фтор-4'-метокси-3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(фенилметилен)-3-[(3-трифторметансульфонилфенил)карбамоил]бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота</p>	723,2	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,94 - 9,64 (m, 1H), 8,61 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 8,45 - 7,97 (m, 3H), 7,80 - 7,65 (m, 3H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,42 - 7,30 (m, 3H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 7,10 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 6,35 (br s, 1H), 4,97 (br s, 1H), 4,15 (br s, 3H), 3,52 (br s, 1H), 3,37 - 3,23 (m, 1H), 2,94 (br s, 1H), 2,40 - 2,33 (m, 1H), 2,02 - 1,96 (m, 1H), 1,80 - 1,68 (m, 2H)</p>	1,21, A

123		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-[(фуран-2-ил)метилен]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,43 (br d, J=7,4 Гц, 1H), 8,04 (br t, J=10,3 Гц, 1H), 7,93 (br d, J=4,0 Гц, 1H), 7,88 (br s, 1H), 7,60-7,49 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,11 (br t, J=9,3 Гц, 1H), 6,79 (br dd, J=11,4, 6,1 Гц, 1H), 6,38 (br s, 1H), 6,25 (d, J=2,9 Гц, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,82 (br t, J=11,0 Гц, 1H), 3,74 (br s, 1H), 3,14 (br dd, J=10,6, 3,2 Гц, 1H), 2,85 (br s, 1H), 2,31 - 2,17 (m, 1H), 1,98 - 1,85 (m, 1H), 1,76 - 1,63 (m, 2H)</p>	1,23, C
124		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-[(тиофен-2-ил)метилен]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,49 (br d, J=7,4 Гц, 1H), 8,05 (br t, J=10,3 Гц, 1H), 7,94 (br d, J=5,7 Гц, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 1H), 7,20 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 7,12 (br t, J=9,3 Гц, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 2H), 6,79 (dd, J=11,4, 6,1 Гц, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,84 - 4,77 (m, 1H), 3,66 - 3,60 (m, 1H), 3,19 - 3,12 (m, 1H), 2,89 - 2,83 (m, 1H), 2,26 - 2,18 (m, 1H), 1,96 - 1,87 (m, 1H), 1,75 - 1,63 (m, 2H)</p>	1,25, C

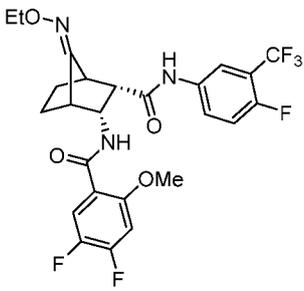
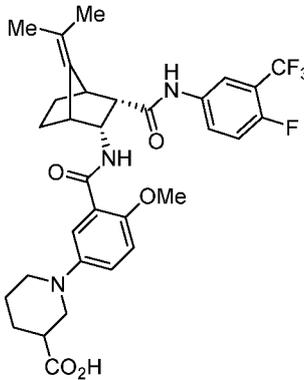
128		(2S,3R,7Z)-3-(5- циано-2- метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]-7- (фенилметилен) бицикло[2.2.1]геп тан-2- карбоксамид	564,1	(500 МГц, CDCl ₃) δ 9,67 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 8,49 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,01 (dd, J=6,2, 2,6 Гц, 1H), 7,72 (dd, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (dt, J=8,5, 3,6 Гц, 1H), 7,34 (d, J=4,4 Гц, 4H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 7,15 (t, J=9,2 Гц, 1H), 7,05 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,85 - 4,79 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,55 - 3,50 (m, 1H), 3,16 (dd, J=10,7, 3,9 Гц, 1H), 2,90 - 2,85 (m, 1H), 2,20 - 2,14 (m, 1H), 1,96 - 1,90 (m, 1H), 1,67 - 1,64 (m, 2H)	1,22, A
129		6-фтор-3'- {[(2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-[(пиридин-5- ил)метилен]биц икло[2.2.1]гептан- 2-ил]карбамоил}- 4'-метокси-[1,1'- бифенил]-3- карбоновая кислота	679,3 -	1,08, A	

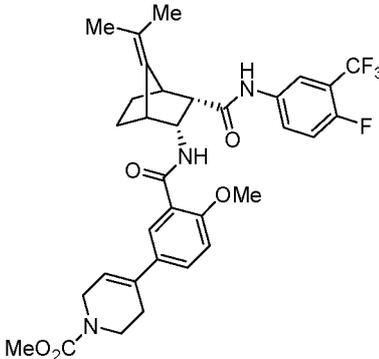
131		<p>6'-фтор-N3- [(2R,3S)-3-{[4- фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(пропан-2- илиден)бицикло[2 .2.1]гептан-2-ил]- N3'- метансульфонил- 4-метокси-[1,1'- бифенил]-3,3'- дикарбоксамид</p>	706,3	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 10,44 (br s, 1H), 9,77 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,30 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,07 - 7,99 (m, 2H), 7,92 (ddd, J=8,6, 4,5, 2,3 Гц, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,61 (dt, J=8,8, 3,4 Гц, 1H), 7,20 (dd, J=9,9, 8,5 Гц, 1H), 7,13 (t, J=9,4 Гц, 1H), 7,07 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,45 - 4,37 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,99 - 2,91 (m, 3H), 2,11 - 2,04 (m, 1H), 1,83 - 1,77 (m, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,55 - 1,46 (m, 2H)</p>	1,23, A
132		<p>(2S,3R,7Z)-3-(3,5- дийодо-2- метоксibenзамидо)-N-[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]-7- (фенилметилен) бицикло[2.2.1]геп тан-2- карбоксамид</p>	791,0	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,10 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 8,25 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,19 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,83 - 7,72 (m, 2H), 7,66 (dt, J=8,5, 3,6 Гц, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 4H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,13 (t, J=9,4 Гц, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,89 - 4,81 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,47 - 3,41 (m, 1H), 3,24 - 3,17 (m, 1H), 2,93 - 2,88 (m, 1H), 2,31 - 2,24 (m, 1H), 1,97 - 1,88 (m, 1H), 1,79 - 1,68 (m, 2H)</p>	1,35, A

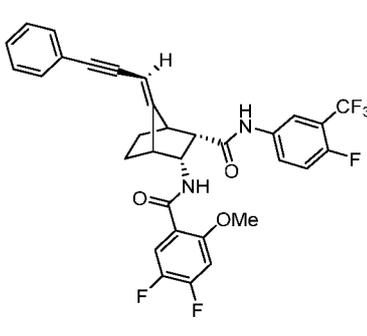
133		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-7-(этоксиимино)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>544,1</p> <p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,49 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,05 - 7,93 (m, 3H), 7,51 (dt, J=8,8, 3,5 Гц, 1H), 7,13 (t, J=9,3 Гц, 1H), 6,79 (dd, J=11,5, 6,1 Гц, 1H), 4,90 - 4,81 (m, 1H), 4,09 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,50 (t, J=3,9 Гц, 1H), 3,22 (dd, J=10,8, 4,0 Гц, 1H), 2,86 (t, J=3,8 Гц, 1H), 2,38 - 2,26 (m, 1H), 1,98 - 1,87 (m, 1H), 1,81 - 1,70 (m, 2H), 1,27 (t, J=7,1 Гц, 3H)</p>	1,18, В
135		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(гекс-2-ен-1-илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>565,1</p> <p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,32 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 8,06 (dd, J=11,3, 9,3 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=6,3, 2,6 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,53 (dt, J=8,7, 3,5 Гц, 1H), 7,17 - 7,05 (m, 1H), 6,80 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 5,37 (t, J=2,0 Гц, 1H), 4,87 - 4,77 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,25 (t, J=4,0 Гц, 1H), 3,11 (dd, J=11,3, 3,5 Гц, 1H), 2,82 (t, J=3,8 Гц, 1H), 2,35 - 2,23 (m, 3H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 1,74 - 1,66 (m, 2H), 1,63 - 1,57 (m, 2H), 1,03 (t, J=7,3 Гц, 3H)</p>	1,28, В

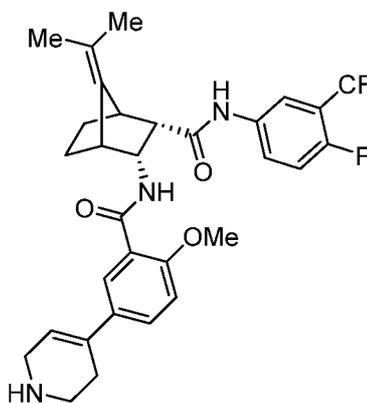
137		(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-[(пиридин-2-ил)метилен]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид	576,0	-	0,96, С
138		1-(3-{{(2R,3S,7Z)-3-{{4-фтор-3-(трифторметил)фенил}карбамоил}-7-(фенилметилен)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил}карбамоил}-4-метоксифенил)пиперидин-3-карбоновая кислота	666,3	-	1,07, А

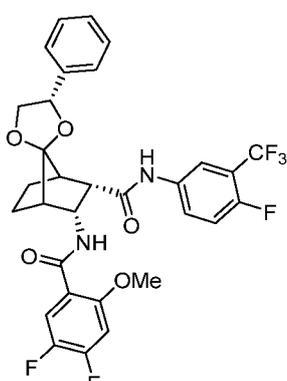
139	<p>The structure shows a bicyclo[2.2.1]heptane core. At the 2-position, there is a carboxamide group (-NH-C(=O)-) attached to a 3-(trifluoromethylsulfonyl)phenyl ring. At the 3-position, there is a benzylidene group (-CH=CH-Ph) attached to a 4,5-difluoro-2-methoxyphenyl ring. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>	<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5- дифтор-2- метоксибензамидо)-N-(3- метансульфонилф енил)-7- (фенилметилен) бицикло[2.2.1]геп тан-2- карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,58 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 8,34 (t, J=1,8 Гц, 1H), 8,03 (dd, J=11,6, 9,4 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 2H), 7,53 - 7,44 (m, 1H), 7,34 (d, J=4,4 Гц, 4H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 6,79 (dd, J=11,6, 6,3 Гц, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,87 - 4,80 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,51 - 3,47 (m, 1H), 3,21 - 3,16 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,91 - 2,86 (m, 1H), 2,24 - 2,19 (m, 1H), 1,96 - 1,88 (m, 1H), 1,73 - 1,67 (m, 2H)</p>	<p>567,1 1,11, A</p>
-----	---	---	--	--------------------------

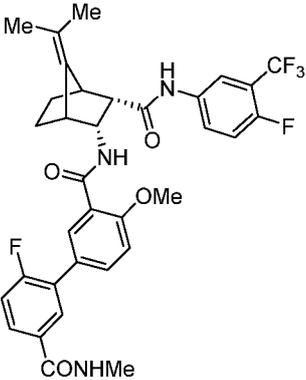
141	 <p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-7-(этоксиимино)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	544,1	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,52 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 8,01 (dd, J=11,2, 9,4 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=6,2, 2,4 Гц, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,50 (dt, J=8,8, 3,4 Гц, 1H), 7,13 (t, J=9,3 Гц, 1H), 6,78 (dd, J=11,5, 6,1 Гц, 1H), 4,91 - 4,82 (m, 1H), 4,11 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,50 - 3,45 (m, 1H), 3,18 (dd, J=10,6, 4,0 Гц, 1H), 2,92 - 2,87 (m, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 1,98 - 1,86 (m, 1H), 1,81 - 1,70 (m, 2H), 1,28 (t, J=7,1 Гц, 3H)</p>	1,18, В
142	 <p>1-(3-([(2R,3S)-3-{4-фтор-3-(трифторметил)фенил}карбамоил}-7-(пропан-2-илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил)-4-метоксифенил)пиперидин-3-карбоновая кислота</p>	618,3	-	0,98, А

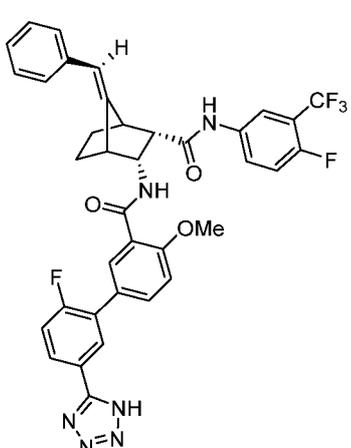
143		<p>метил 4-(3- {[(2R,3S)-3-{[4- фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(пропан-2- илиден)бицикло[2 .2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)- 1,2,3,6- тетрагидропириди н-1-карбоксилат</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,27 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 8,20 (br s, 1H), 8,08 (br s, 1H), 7,83 (dd, J=6,1, 2,5 Гц, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 1H), 7,44 (dd, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,05 (t, J=9,3 Гц, 1H), 6,92 (d, J=8,7 Гц, 1H), 630,4 6,06 - 5,94 (m, 1H), 4,78 - 4,67 (m, 1H), 4,11 (br s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (br s, 2H), 3,09 - 2,99 (m, 3H), 2,51 (br s, 2H), 2,20 - 2,13 (m, 1H), 1,82 - 1,76 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,64 - 1,58 (m, 2H)</p>	1,25, C
-----	---	---	--	---------

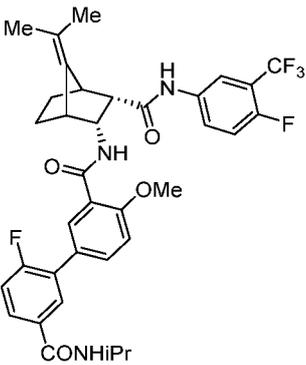
146		<p>(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(3-фенилпроп-2-ен-1-илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,34 (br d, J=8,1 Гц, 1H), 8,06 (dd, J=11,4, 9,4 Гц, 1H), 7,92 (dd, J=6,2, 2,7 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,54 (dt, J=9,0, 3,4 Гц, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,36 - 7,31 (m, 3H), 7,13 (t, J=9,3 Гц, 1H), 6,81 (dd, J=11,4, 6,1 Гц, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,94 - 4,84 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,36 (t, J=4,0 Гц, 1H), 3,21 - 3,13 (m, 1H), 2,91 (t, J=3,8 Гц, 1H), 2,38 - 2,30 (m, 1H), 1,96 - 1,88 (m, 1H), 1,80 - 1,66 (m, 2H)</p>	2,84, C
-----	---	--	--	---------

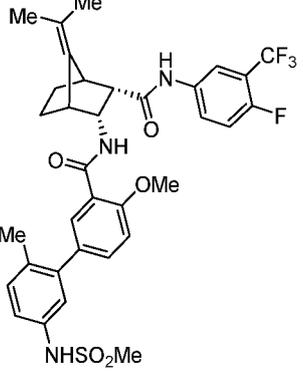
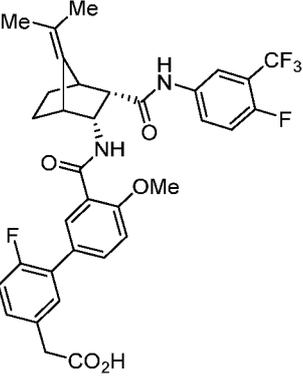
148		<p>(2S,3R)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-[2-метокси-5-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензамидо]-7-(пропан-2-илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,36 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 8,41 (br s, 1H), 8,15 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=5,9, 1,9 Гц, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,44 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,06 (t, J=9,3 Гц, 1H), 6,93 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,03 (br s, 1H), 4,70 - 4,62 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,62 (br d, J=2,4 Гц, 2H), 3,22 (t, J=5,8 Гц, 2H), 3,06 (dd, J=10,8, 3,9 Гц, 1H), 3,01 - 2,95 (m, 2H), 2,57 (br d, J=2,7 Гц, 2H), 2,19 - 2,14 (m, 1H), 1,81 - 1,75 (m, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,59 - 1,52 (m, 2H)</p>	0,98, В
-----	---	---	--	---------

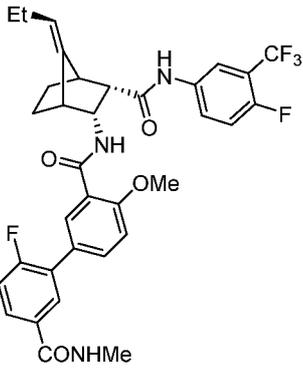
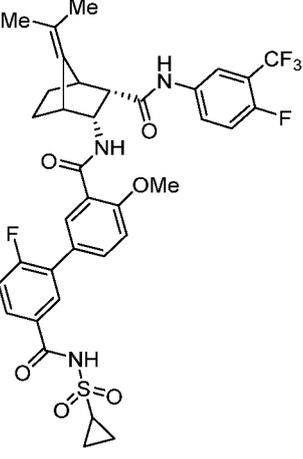
149		<p>6'-фтор-N3- ((1R,2R,3S,4R)-3- ((4-фтор-3- (трифторметил)фе нил)карбамоил)-7- (пропан-2- илиден)бицикло[2 .2.1]гептан-2-ил)- 4-метокси-N3'- метил-[1,1'- бифенил]-3,3'- дикарбоксамид</p>	<p>(400 МГц, CDCl₃) δ 9,32 (br d, J=8,1 Гц, 1H), 8,02 (dd, J=11,4, 9,5 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=6,3, 2,5 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 5H), 7,09 (t, J=9,2 Гц, 1H), 6,78 (dd, J=11,6, 6,1 Гц, 1H), 5,16 (t, J=6,8 Гц, 1H), 5,09 - 4,98 (m, 1H), 4,34 (dd, J=8,1, 6,4 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,83 (t, J=7,8 Гц, 1H), 3,55 (dd, J=10,6, 3,7 Гц, 1H), 2,36 - 2,31 (m, 1H), 2,31 - 2,26 (m, 1H), 2,23 - 2,17 (m, 1H), 1,96 - 1,83 (m, 2H), 1,78 - 1,68 (m, 1H)</p>	1,24, A
-----	---	---	---	---------

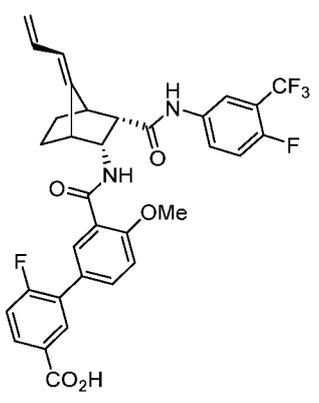
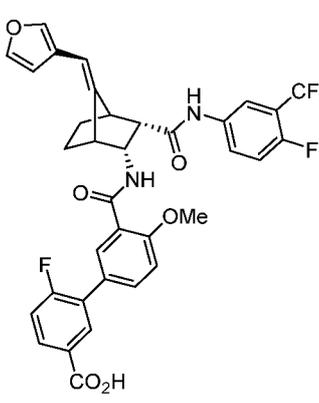
151		<p>6'-фтор-N3- ((1R,2R,3S,4R)-3- ((4-фтор-3- (трифторметил)фе нил)карбамоил)-7- (пропан-2- илиден)бицикло[2 .2.1]гептан-2-ил)- 4-метокси-N3'- метил-[1,1'- бифенил]-3,3'- дикарбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,41 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,36 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,94 (dd, J=6,2, 2,5 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=7,3, 2,2 Гц, 1H), 7,76 (ddd, J=8,4, 4,6, 2,3 Гц, 1H), 7,66 (dt, J=8,6, 1,9 Гц, 1H), 7,56 (dt, J=8,7, 3,4 Гц, 1H), 7,19 (dd, J=10,0, 8,7 Гц, 1H), 7,08 (t, J=9,3 Гц, 1H), 7,04 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,29 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 4,74 - 4,64 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,07 - 3,00 (m, 6H), 2,18 - 2,11 (m, 1H), 1,84 - 1,78 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,60 - 1,53 (m, 2H)</p>	1,18, В
-----	---	---	--	---------

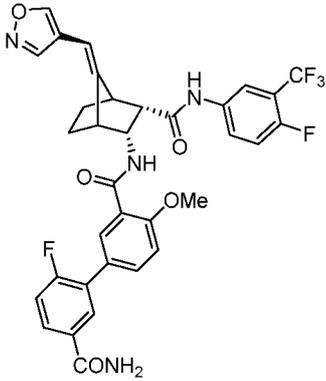
152		<p>2'-фтор-N- [(2R,3S,7Z)-3-{[4- фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7- (фенилметилен) бицикло[2.2.1]геп тан-2-ил]-4- метокси-5'-(1H- 1,2,3,4-тетразол-5- ил)-[1,1'- бифенил]-3- карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,64 (s, 1H), 10,07 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,27 (d, J=4,3 Гц, 1H), 8,23 (br s, 1H), 8,20 - 8,15 (m, 1H), 8,10 - 8,00 (m, 1H), 7,87 - 7,76 (m, 2H), 7,58 - 7,46 (m, 2H), 7,42 - 7,34 (m, 5H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,64 - 4,47 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,31 (br dd, J=10,1, 4,0 Гц, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,97 - 2,91 (m, 1H), 1,91 (dd, J=17,5, 8,7 Гц, 2H), 1,64 - 1,44 (m, 2H)</p>	2,26, В
-----	---	--	---	---------

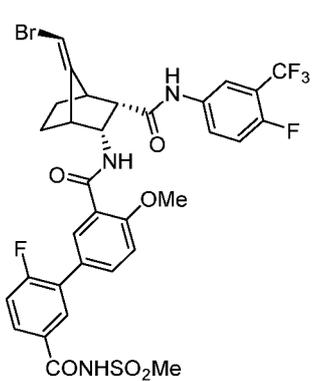
153		<p>6'-фтор-N3- [(2R,3S)-3-{[4- фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(пропан-2- илиден)бицикло[2 .2.1]гептан-2 -ил]- 4-метокси-N3'- (пропан-2-ил)- [1,1'-бифенил]- 3,3'- дикарбоксамида</p>	<p>670,2</p> <p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,54 (s, 1H), 9,92 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,34 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,22 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 1H), 7,90 - 7,84 (m, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,74 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,37 (t, J=9,5 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,41 - 4,33 (m, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,11 (dd, J=10,5, 3,8 Гц, 1H), 3,06 - 3,01 (m, 1H), 2,98 - 2,92 (m, 1H), 1,88 - 1,80 (m, 1H), 1,78 - 1,67 (m, 7H), 1,41 - 1,31 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,16 (s, 3H)</p>	2,69, C
-----	---	--	---	---------

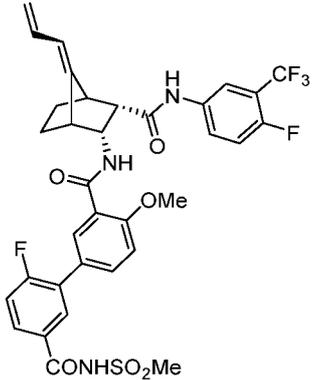
154		<p>N-[(2R,3S)-3-{{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}-7-(пропан-2-илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-5'-метансульфонами до-4-метокси-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид</p>	674,4	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,91 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,22 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,86 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 2H), 7,25 (dd, J=8,5, 1,5 Гц, 2H), 7,12 (dd, J=8,2, 2,1 Гц, 1H), 7,02 (d, J=1,8 Гц, 1H), 4,44 - 4,30 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,10 (dd, J=10,7, 4,0 Гц, 1H), 3,05 - 3,00 (m, 1H), 2,99 - 2,90 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,90 - 1,81 (m, 1H), 1,79 - 1,65 (m, 7H), 1,43 - 1,28 (m, 2H)	2,66, C
155		<p>2-(6-фтор-3'-{[(2R,3S)-3-{{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}-7-(пропан-2-илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)уксусная кислота</p>	643,1	(500 МГц, CDCl ₃) δ 10,01 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 8,53 (br s, 1H), 8,24 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,92 (dd, J=6,3, 2,5 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (dt, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,49 (dt, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=7,4, 2,2 Гц, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 3H), 4,72 - 4,64 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,11 - 2,98 (m, 3H), 2,20 - 2,13 (m, 1H), 1,87 - 1,80 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,59 - 1,54 (m, 2H)	1,19, A

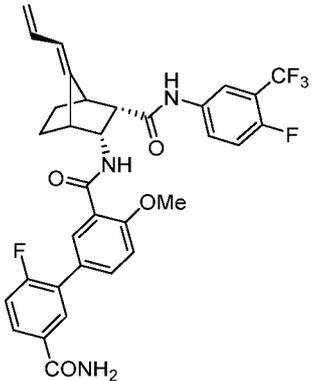
156		<p>6'-фтор-N3-[(2R,3S,7Z)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}-7-пропилиденбицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-4-метокси-N3'-метил-[1,1'-бифенил]-3,3'-дикарбоксамид</p>	<p>642,2</p> <p>(500 МГц, CDCl₃) δ 10,02 (br d, J=7,4 Гц, 1H), 8,40 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=6,2, 2,6 Гц, 1H), 7,89 - 7,83 (m, 2H), 7,80 - 7,75 (m, 2H), 7,55 (dt, J=8,7, 3,5 Гц, 1H), 7,22 (dd, J=10,3, 8,4 Гц, 1H), 7,14 (t, J=9,4 Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,82 (br d, J=3,3 Гц, 1H), 5,27 (t, J=7,3 Гц, 1H), 4,72 - 4,63 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,13 - 3,07 (m, 2H), 3,06 (d, J=5,0 Гц, 3H), 2,73 (t, J=3,7 Гц, 1H), 2,16 - 2,08 (m, 3H), 1,91 - 1,84 (m, 1H), 1,68 - 1,53 (m, 2H), 1,04 (t, J=7,6 Гц, 3H)</p>	1,20, А
157		<p>N3'-(циклопропансульфонил)-6'-фтор-N3-[(2R,3S)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}-7-(пропан-2-илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3,3'-дикарбоксамид</p>	<p>732,2 -</p>	1,18, В

158		<p>6-фтор-3'- {[2R,3S,7Z]-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(проп-2-ен-1- илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-4'- метокси-[1,1'- бифенил]-3- карбоновая кислота</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,43 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 8,43 (br s, 1H), 8,25 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 8,11 - 7,94 (m, 3H), 7,72 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 7,51 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 2H), 6,59 - 6,45 (m, 1H), 5,95 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 5,23 (br d, J=16,5 Гц, 1H), 5,12 (br d, J=9,1 Гц, 1H), 4,92 - 4,83 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,31 - 3,23 (m, 1H), 3,19 - 3,13 (m, 1H), 2,87 - 2,80 (m, 1H), 2,40 - 2,33 (m, 1H), 1,96 - 1,90 (m, 1H), 1,71 - 1,64 (m, 2H)</p>	1,15, A
159		<p>6-фтор-3'- {[2R,3S,7Z]-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-[(фуран-3- ил)метилен]биц икло[2.2.1]гептан- 2-ил]карбамоил}- 4'-метокси-[1,1'- бифенил]-3- карбоновая кислота</p>	667,2 -	1,17, A

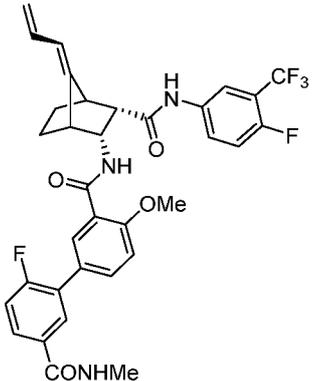
160		<p>6'-фтор-N3- [(2R,3S,7Z)-3-{[4- фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-[(1,2-оксазол-4- ил)метилен] бицикло[2.2.1]геп тан-2-ил]-4- метокси-[1,1'- бифенил]-3,3'- дикарбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,68 (br d, J=7,4 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,42 - 8,33 (m, 2H), 8,00 (br d, J=3,6 Гц, 1H), 7,94 (br dd, J=7,3, 2,1 Гц, 2H), 7,87 - 7,78 (m, 1H), 7,71 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,14 (t, J=9,2 Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,90 - 4,80 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,33 - 3,27 (m, 1H), 3,20 (dd, J=10,7, 3,9 Гц, 1H), 2,96 - 2,89 (m, 1H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,76 - 1,66 (m, 2H)</p>	667,2 1,08, A
-----	---	--	--	------------------

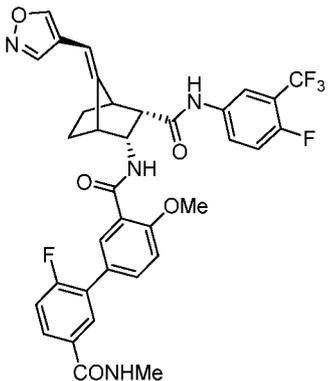
161		<p>N3-[(2R,3S,7Z)-7-(бромметилен)-3-{{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-6'-фтор-N3'-метансульфонил-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3,3'-дикарбоксамид</p>	<p>756,1</p> <p>(400 МГц, CDCl₃) δ 10,85 - 10,61 (m, 1H), 9,93 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,34 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,15 (dd, J=6,2, 2,4 Гц, 1H), 8,09 (dd, J=7,3, 2,2 Гц, 1H), 7,91 (ddd, J=8,5, 4,5, 2,2 Гц, 1H), 7,76 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 7,61 (dt, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 7,11 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,47 - 4,33 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,18 (br s, 1H), 3,09 (dd, J=10,8, 4,0 Гц, 1H), 2,83 (br s, 1H), 2,15 - 2,10 (m, 1H), 1,95 - 1,83 (m, 1H), 1,68 - 1,55 (m, 2H)</p>	1,14, A
-----	---	---	---	---------

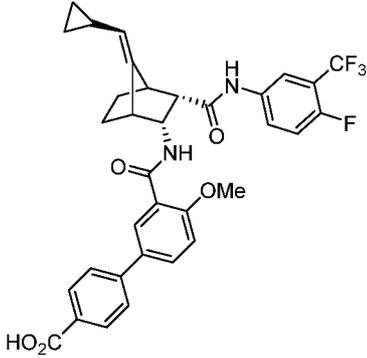
162		<p>6'-фтор-N3- [(2R,3S,7Z)-3-{[4- фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(проп-2-ен-1- илиден)бицикло[2 .2.1]гептан-2-ил]- N3'- метансульфонил- 4-метокси-[1,1'- бифенил]-3,3'- дикарбоксамид</p>	<p>(400 МГц, CDCl₃) δ 10,41 (br s, 1H), 10,00 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 8,36 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,11 (dd, J=6,1, 2,1 Гц, 1H), 8,05 (dd, J=7,2, 1,9 Гц, 1H), 7,92 (ddd, J=6,3, 4,3, 2,1 Гц, 1H), 7,75 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,27 - 7,13 (m, 2H), 7,11 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,42 (dt, J=16,9, 10,5 Гц, 1H), 5,77 (d, J=10,8 Гц, 1H), 5,24 - 5,11 (m, 2H), 4,48 - 4,38 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,20 - 3,12 (m, 1H), 3,06 (br dd, J=10,5, 4,1 Гц, 1H), 2,74 - 2,70 (m, 1H), 2,15 - 2,10 (m, 1H), 1,94 - 1,86 (m, 1H), 1,64 - 1,51 (m, 2H)</p>	1,16, А
-----	---	---	--	---------

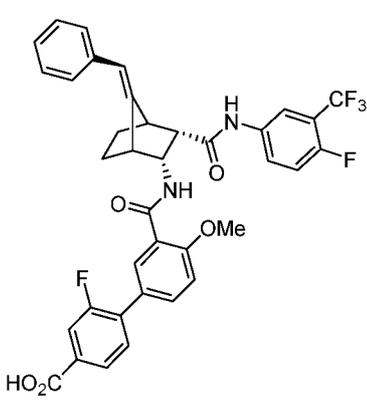
163		6'-фтор-N3-[(2R,3S,7Z)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}-7-(проп-2-ен-1-илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3,3'-дикарбоксамид	626,3	(400 МГц, CDCl ₃) δ 9,61 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 8,41 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,02 - 7,90 (m, 3H), 7,86 (ddd, J=8,4, 4,7, 2,3 Гц, 1H), 7,73 (dt, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,56 (dt, J=8,3, 3,6 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=10,0, 8,5 Гц, 1H), 7,17 - 7,07 (m, 2H), 6,53 (dt, J=16,9, 10,6 Гц, 1H), 5,95 (d, J=10,8 Гц, 1H), 5,24 (dd, J=16,8, 1,2 Гц, 1H), 5,17 - 5,11 (m, 1H), 4,85 - 4,73 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,31 - 3,23 (m, 1H), 3,13 (dd, J=10,8, 3,7 Гц, 1H), 2,85 - 2,80 (m, 1H), 2,31 - 2,21 (m, 1H), 1,99 - 1,93 (m, 1H), 1,72 - 1,63 (m, 2H)
-----	---	---	-------	---

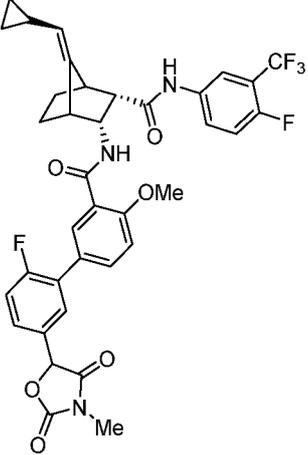
1,15, A

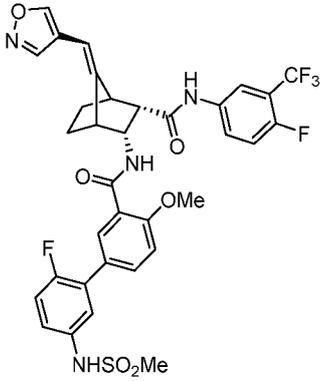
164		<p>6'-фтор-N3- [(2R,3S,7Z)-3-{[4- фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(проп-2-ен-1- илиден)бицикло[2 .2.1]гептан-2-ил]- 4-метокси-N3'- метил-[1,1'- бифенил]-3,3'- дикарбоксамид</p>	<p>(400 МГц, CDCl₃) δ 9,84 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 8,40 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=6,2, 2,4 Гц, 1H), 7,91 - 7,81 (m, 3H), 7,75 (dt, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,57 (dt, J=8,6, 3,2 Гц, 1H), 7,23 (dd, J=10,2, 8,5 Гц, 1H), 7,15 (t, J=9,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,65 - 6,47 (m, 2H), 5,95 (d, J=10,8 Гц, 1H), 5,25 (dd, J=16,8, 1,2 Гц, 1H), 5,18 - 5,11 (m, 1H), 4,81 - 4,70 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,31 - 3,25 (m, 1H), 3,16 - 3,09 (m, 1H), 3,06 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,85 - 2,81 (m, 1H), 2,21 - 2,16 (m, 1H), 1,98 - 1,91 (m, 1H), 1,72 - 1,61 (m, 2H)</p>	1,17, А
-----	---	---	---	---------

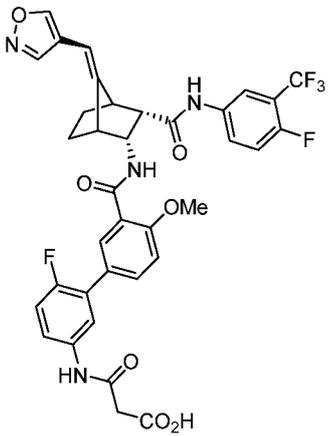
165		<p>6'-фтор-N3- [(2R,3S,7Z)-3-{[4- фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-[(1,2-оксазол-4- ил)метилен] бицикло[2.2.1]геп тан-2-ил]-4- метокси-N3'- метил-[1,1'- бифенил]-3,3'- дикарбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,93 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,38 (br s, 2H), 8,15 - 7,98 (m, 2H), 7,86 (dd, J=7,3, 2,3 Гц, 1H), 7,80 (ddd, J=8,5, 4,6, 2,3 Гц, 1H), 7,72 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,23 - 7,11 (m, 2H), 7,08 (br d, J=9,1 Гц, 1H), 6,59 (br s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,86 - 4,69 (m, 1H), 4,46 - 4,46 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,33 - 3,27 (m, 1H), 3,19 (dd, J=10,7, 4,1 Гц, 1H), 3,04 (br d, J=4,1 Гц, 3H), 2,91 (br s, 1H), 2,23 (br t, J=8,4 Гц, 1H), 2,01 (br t, J=8,8 Гц, 1H), 1,73 - 1,64 (m, 2H)</p>	1,12, A
-----	---	---	--	---------

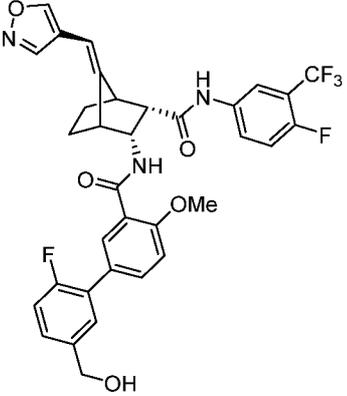
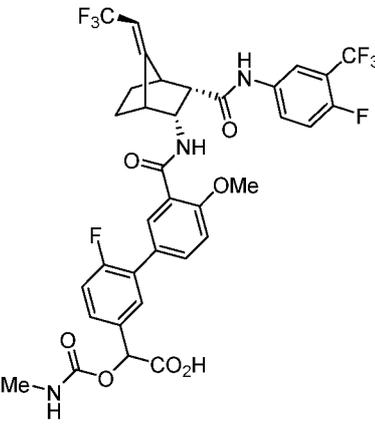
167		<p>3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бисцикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,51 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,52 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,17 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,94 (dd, J=6,2, 2,6 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,56 (dt, J=8,7, 3,3 Гц, 1H), 7,10 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,92 - 4,83 (m, 1H), 4,67 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,24 (t, J=4,0 Гц, 1H), 3,12 (dd, J=10,7, 3,0 Гц, 1H), 2,74 (t, J=3,9 Гц, 1H), 2,25 - 2,18 (m, 1H), 1,94 - 1,87 (m, 1H), 1,74 - 1,60 (m, 2H), 1,56 - 1,47 (m, 1H), 0,81 - 0,71 (m, 2H), 0,37 (dt, J=2,9, 1,6 Гц, 2H)</p>	1,17, A
-----	---	---	---	---------

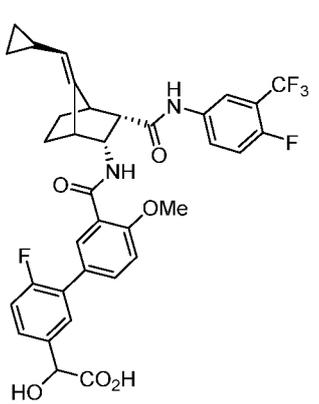
169		<p>2-фтор-3'- {[(2R,3S,7Z) }-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7- (фенилметилен) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4'- метокси-[1,1'- бифенил]-4- карбоновая кислота</p>	<p>677,1</p> <p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,69 (s, 1H), 10,06 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,28 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (br d, J=7,6 Гц, 2H), 7,82 - 7,72 (m, 2H), 7,63 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 7,52 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 5H), 7,29 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,56 (br s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,57 (br s, 1H), 3,42 (br s, 1H), 3,38 - 3,27 (m, 1H), 3,20 (s, 1H), 2,96 (br s, 1H), 2,59 - 2,56 (m, 6H), 2,02 - 1,84 (m, 2H), 1,56 (br s, 2H), 1,24 (s, 1H)</p>	2,59, C
-----	---	---	---	---------

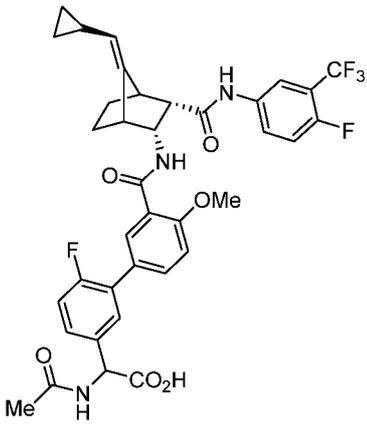
173		<p>N-[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-([4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бисцикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2'-фтор-4-метокси-5'-(3-метил-2,4-диоксо-1,3-оксазолидин-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,45 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 8,38 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=6,2, 2,6 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,66 (dt, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,53 (dd, J=6,9, 2,5 Гц, 2H), 7,40 (ddd, J=8,4, 4,3, 2,2 Гц, 1H), 7,25 (dd, J=9,9, 8,8 Гц, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 5,79 (s, 1H), 4,91 - 4,81 (m, 1H), 4,66 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,22 (t, J=4,1 Гц, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,11 (dd, J=10,5, 3,3 Гц, 1H), 2,74 (t, J=3,9 Гц, 1H), 2,25 - 2,18 (m, 1H), 1,94 - 1,86 (m, 1H), 1,55 - 1,49 (m, 1H)</p>	1,20, А
-----	---	--	--	---------

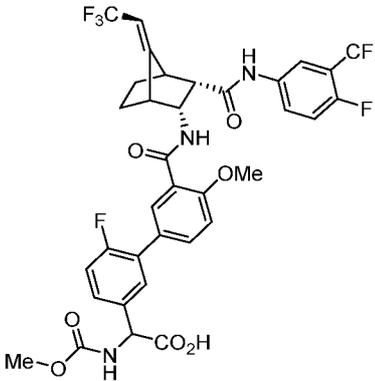
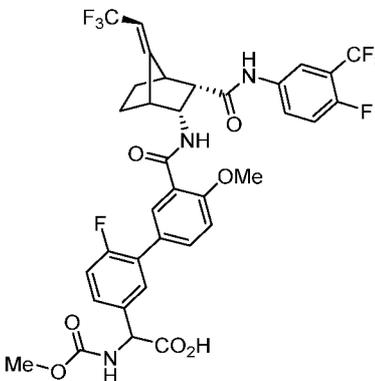
174		<p>2'-фтор-N- [(2R,3S,7Z)-3-{4- фтор-3- (трифторметил)фе нил}карбамоил}- 7-[(1,2-оксазол-4- ил)метилен]бици кло[2.2.1]гептан- 2-ил]-5'- метансульфонами до-4-метокси- [1,1'-бифенил]-3- карбоксамид</p>	<p>717,1</p> <p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,47 (s, 1H), 9,89 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,21 - 8,14 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,86 - 7,75 (m, 1H), 7,67 (br dd, J=9,4, 1,1 Гц, 1H), 7,45 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,34 - 7,20 (m, 4H), 6,13 (s, 1H), 4,58 - 4,42 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,87 (s, 1H), 3,18 (d, J=5,2 Гц, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,93 (br s, 1H), 2,02 - 1,84 (m, 2H), 1,64 - 1,45 (m, 2H)</p>	2,40, C
-----	---	---	--	---------

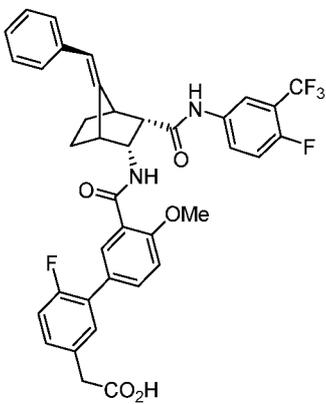
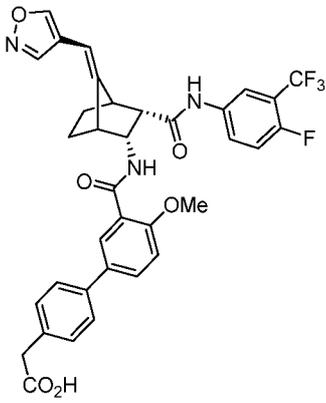
175		<p>2-[(6-фтор-3'- {[(2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-[(1,2-оксазол-4 - ил)метилен]биц икло[2.2.1]гептан- 2-ил]карбамоил}- 4'-метокси-[1,1'- бифенил]-3- ил]карбамоил]укс усная кислота</p>	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,50 (s, 1H), 9,90 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,20 (br d, J=5,0 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,75 (br d, J=5,0 Гц, 1H), 7,68 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 7,54 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,47 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,23 (t, J=9,7 Гц, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,55 (br s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,34 - 3,23 (m, 1H), 3,19 (s, 2H), 2,94 (br s, 1H), 2,57 - 2,53 (m, 10H), 2,00 (br t, J=10,2 Гц, 1H), 1,92 (s, 2H), 1,63 - 1,47 (m, 2H), 1,18 (s, 1H)</p>	725,3 2,29, C
-----	---	--	---	------------------

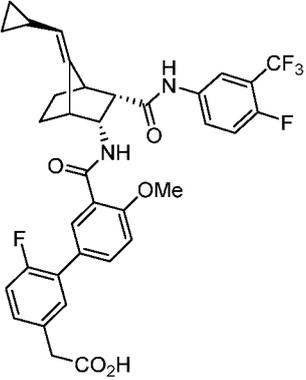
176		<p>2'-фтор-N- [(2R,3S,7Z)-3-{4- фтор-3- (трифторметил)фе нил}карбамоил}- 7-[(1,2-оксазол-4- ил)метилен] бицикло[2.2.1]геп тан-2-ил]-5'- (гидроксиметил)- 4-метокси-[1,1'- бифенил]-3- карбоксамид</p>	654,3	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,47 (s, 1H), 9,90 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,23 - 8,13 (m, 2H), 8,00 - 7,79 (m, 1H), 7,70 (br d, J=8,7 Гц, 1H), 7,53 - 7,38 (m, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 7,23 (dd, J=10,8, 8,5 Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,54 (br d, J=4,0 Гц, 3H), 4,07 (s, 3H), 3,19 (br s, 2H), 2,94 (br s, 1H), 2,58 - 2,53 (m, 8H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 2H), 1,55 (br t, J=13,9 Гц, 2H)</p>	2,41, C
180		<p>2-(6-фтор-3'- {[(2R,3S,7Z)-3- {4-фтор-3- (трифторметил)фе нил}карбамоил}- 7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил}карбамоил}-4'- метокси-[1,1'- бифенил]-3-ил)-2- (метилкарбамоил)окси]уксусная кислота</p>	756,3	-	1,11, A

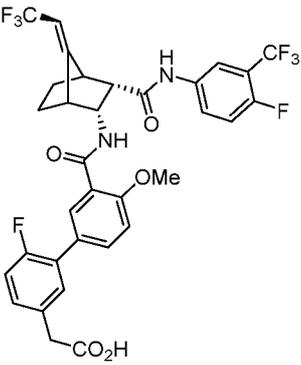
181		<p>2-(3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-гидроксиуксусная кислота</p>	671,2	-	1,14, A
-----	---	--	-------	---	---------

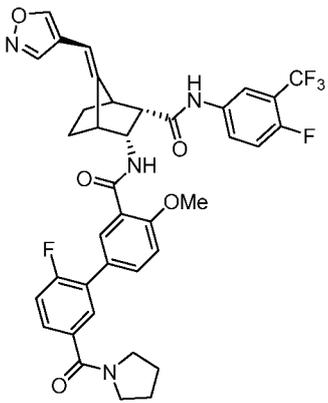
184		<p>2-(3'-{(2R,3S,7Z)- 7- (циклопропилмет илиден)-3-{[4- фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}би цикло[2.2.1]гепта н-2- ил]карбамоил}-6- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-3- ил)-2- ацетамидоуксусна я кислота</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 10,11 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,66 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 8,48 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=6,1, 2,5 Гц, 1H), 7,82 (dt, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,74 (dd, J=7,4, 2,2 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (dt, J=8,8, 3,4 Гц, 1H), 7,42 (ddd, J=8,3, 4,4, 2,2 Гц, 1H), 7,13 (t, J=9,4 Гц, 1H), 7,08 (dd, J=10,7, 8,3 Гц, 1H), 7,02 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,97 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,70 - 4,62 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,14 - 3,10 (m, 1H), 3,04 (dd, J=10,7, 4,1 Гц, 1H), 2,69 (br s, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,05 - 2,00 (m, 1H), 1,85 - 1,79 (m, 1H), 1,61 - 1,47 (m, 3H), 0,90 - 0,78 (m, 2H), 0,43 - 0,35 (m, 2H)</p>	1,10, A
-----	--	--	---	---------

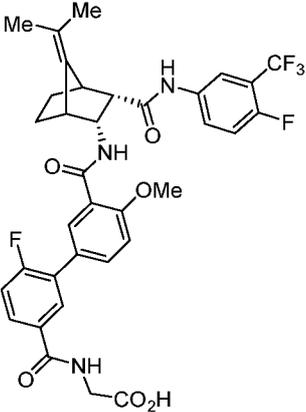
185		<p>2-(6-фтор-3'- {[(2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4'- метокси-[1,1'- бифенил]-3-ил)-2- [(метоксикарбони л)амино]уксусная кислота</p>	756,3	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,75 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 8,40 (br s, 1H), 8,08 (br s, 1H), 7,98 (dd, J=6,1, 2,2 Гц, 1H), 7,76 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,67 (br d, J=5,8 Гц, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 7,05 - 6,94 (m, 2H), 5,63 - 5,53 (m, 2H), 4,86 - 4,76 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,34 (br s, 1H), 3,15 (dd, J=10,7, 4,1 Гц, 1H), 2,89 (br s, 1H), 2,36 (br d, J=11,3 Гц, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 1H), 1,70 - 1,60 (m, 2H)</p>	1,10, A
186		<p>2-(6-фтор-3'- {[(2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4'- метокси-[1,1'- бифенил]-3-ил)-2- [(метоксикарбони л)амино]уксусная кислота</p>	756,3	-	1,11, A

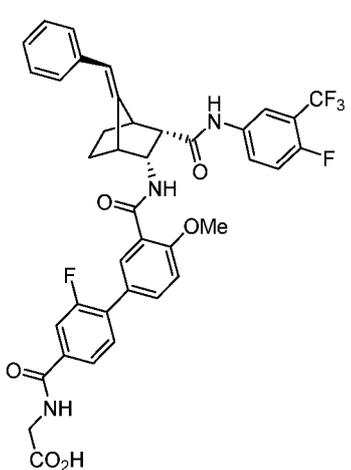
187		<p>2-(6-фтор-3'- {[(2R,3S,7Z)-3- {4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7- (фенилметилен) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4'- метокси-[1,1'- бифенил]-3- ил)уксусная кислота</p>	<p>691,3</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,50 (s, 1H), 9,93 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,22 (dd, J=6,3, 2,2 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 1H), 7,69 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 5H), 7,34 - 7,19 (m, 4H), 6,40 (s, 1H), 4,62 - 4,52 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,62 - 3,56 (m, 1H), 3,46 - 3,38 (m, 1H), 2,98 - 2,92 (m, 1H), 2,07 - 1,87 (m, 2H), 1,63 - 1,49 (m, 2H)</p>	2,64, C
188		<p>2-(3'-{[(2R,3S,7Z)-3- {4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-[(1,2-оксазол-4- ил)метилен] бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4'- метокси-[1,1'- бифенил]-4- ил)уксусная кислота</p>	<p>664,2</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,46 (br s, 1H), 9,87 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,27 - 8,18 (m, 2H), 7,88 - 7,77 (m, 2H), 7,57 (br d, J=7,5 Гц, 2H), 7,47 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,35 (br d, J=7,5 Гц, 2H), 7,29 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,56 (br s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,29 (br s, 1H), 2,95 (br s, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,97 - 1,87 (m, 1H), 1,65 - 1,47 (m, 2H)</p>	1,09, A

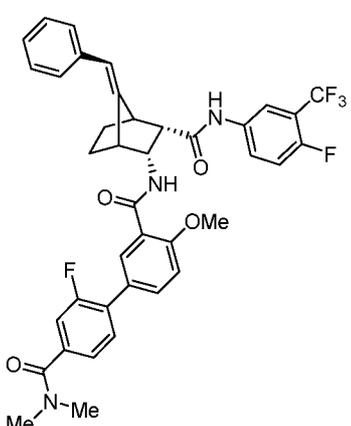
189		<p>2-(3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)уксусная кислота</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,55 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,33 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (dd, J=6,2, 2,6 Гц, 1H), 7,68 (dt, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 1H), 7,38 (dd, J=7,3, 2,3 Гц, 1H), 7,24 (ddd, J=8,2, 4,6, 2,3 Гц, 1H), 7,15 - 7,03 (m, 3H), 4,86 - 4,79 (m, 1H), 4,64 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,22 - 3,18 (m, 1H), 3,13 - 3,07 (m, 1H), 2,74 - 2,71 (m, 1H), 2,26 - 2,19 (m, 1H), 1,93 - 1,86 (m, 1H), 1,73 - 1,58 (m, 2H), 1,53 - 1,44 (m, 1H), 0,79 - 0,71 (m, 2H), 0,39 - 0,32 (m, 2H)</p>	1,17
-----	---	---	--	------

190		<p>2-(6-фтор-3'- {[2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4'- метокси-[1,1'- бифенил]-3- ил)уксусная кислота</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,41 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,30 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=6,2, 2,6 Гц, 1H), 7,67 (dt, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,45 (dt, J=8,7, 3,3 Гц, 1H), 7,34 (dd, J=7,4, 2,2 Гц, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 7,10 (dd, J=10,3, 8,4 Гц, 1H), 7,06 - 6,99 (m, 2H), 5,57 (q, J=7,4 Гц, 1H), 4,94 - 4,85 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,39 (br s, 1H), 3,18 (dd, J=10,6, 3,4 Гц, 1H), 2,91 (br t, J=3,9 Гц, 1H), 2,49 - 2,42 (m, 1H), 2,02 - 1,95 (m, 1H), 1,79 - 1,67 (m, 2H)</p>	1,17, А
-----	---	--	---	---------

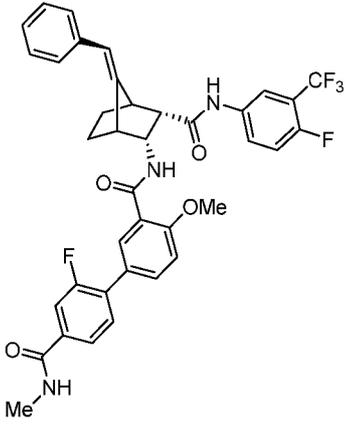
191		<p>2'-фтор-N- [(2R,3S,7Z)-3-{[4- фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-[(1,2-оксазол-4- ил)метилен]- бицикло[2.2.1]геп тан-2-ил]-4- метокси-5'- (пирролидин-1- карбонил)-[1,1'- бифенил]-3- карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,48 (s, 1H), 9,89 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,20 (d, J=6,7 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,83 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,73 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,62 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 7,55 (t, J=6,8 Гц, 1H), 7,47 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 4,54 (br s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,48 (br s, 3H), 3,19 (s, 1H), 2,94 (br s, 1H), 2,58 - 2,53 (m, 5H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,95 - 1,89 (m, 2H), 1,86 (br s, 4H), 1,55 (br t, J=14,2 Гц, 2H)</p>	2,38
-----	---	--	--	------

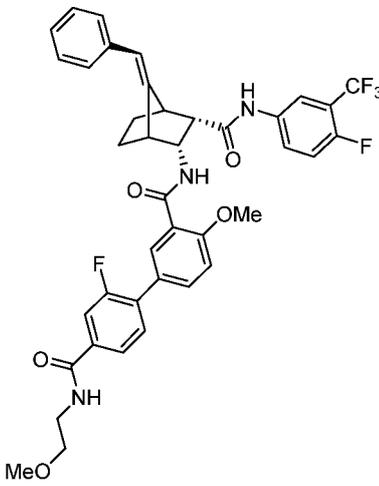
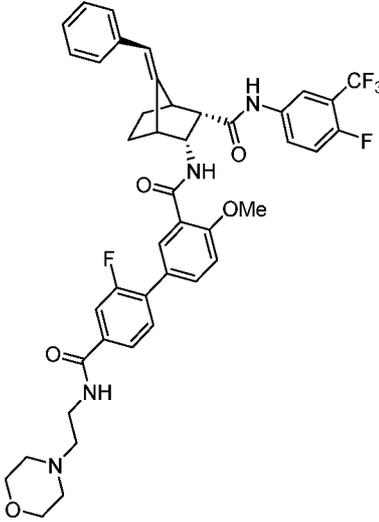
193		<p>2-[(6-фтор-3'- {[(2R,3S)-3-{4- фтор-3- (трифторметил)фе нил}карбамоил}- 7-(пропан-2- илиден)бицикло[2 .2.1]гептан-2- ил}карбамоил}-4'- метокси-[1,1'- бифенил]-3- ил}формаидо]ук сусная кислота</p>	686,1	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,56 (s, 1H), 9,94 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,97 (br s, 1H), 8,31 - 8,14 (m, 2H), 8,05 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,83 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,77 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,50 (t, J=9,0 Гц, 1H), 7,44 (t, J=9,0 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,40 (br s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,99 - 3,88 (m, 2H), 3,19 - 3,10 (m, 1H), 3,06 (br s, 1H), 2,97 (br s, 1H), 2,57 - 2,54 (m, 6H), 1,86 (br t, J=9,2 Гц, 1H), 1,75 (br d, J=11,3 Гц, 6H), 1,38 (br d, J=5,8 Гц, 2H)</p>
-----	---	--	-------	---

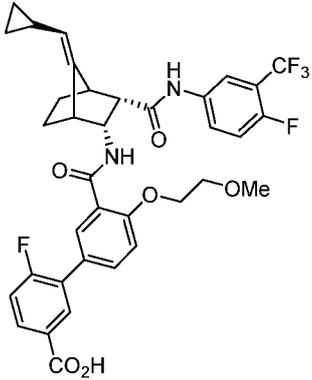
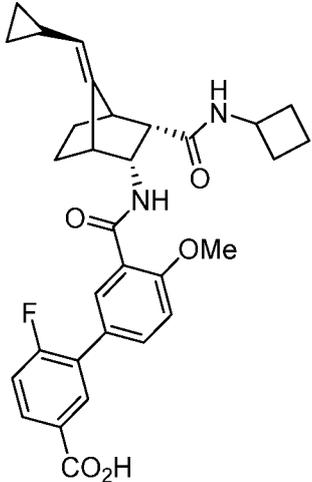
194		<p>2-[(2-фтор-3'- {[(2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7- (фенилметилен) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4'- метокси-[1,1'- бифенил]-4- ил]формамидо]ук сусная кислота</p>	<p>734,1</p> <p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,57 (s, 1H), 9,94 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 8,28 (br s, 1H), 8,26 - 8,05 (m, 2H), 7,85 (br s, 2H), 7,80 - 7,70 (m, 3H), 7,62 (br t, J=8,1 Гц, 1H), 7,48 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,39 (d, J=4,1 Гц, 3H), 7,33 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,58 (br s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,90 (s, 1H), 3,72 (br s, 2H), 3,43 (br s, 1H), 2,96 (br s, 1H), 2,70 - 2,54 (m, 1H), 2,00 (br d, J=10,0 Гц, 1H), 1,97 - 1,76 (m, 2H), 1,56 (br s, 2H), 1,25 (br s, 2H), 0,87 (br s, 1H)</p>	2,53, C
-----	---	---	--	---------

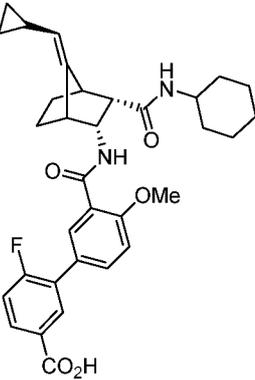
195		<p>2'-фтор-N3- [(2R,3S,7Z)-3-{[4- фтор-3-(трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7- (фенилметилен) бицикло[2.2.1]геп тан-2-ил]-4- метокси-N4',N4'- диметил-[1,1'- бифенил]-3,4'- дикарбоксамид</p>	704,1	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,49 (s, 1H), 9,90 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 8,21 - 8,10 (m, 2H), 7,79 (br s, 1H), 7,72 (br d, J=8,7 Гц, 1H), 7,55 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 1H), 7,37 (d, J=4,2 Гц, 4H), 7,34 - 7,23 (m, 4H), 6,38 (s, 1H), 4,55 (br s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,86 (s, 1H), 3,62 - 3,49 (m, 12H), 3,38 (br s, 1H), 3,29 (br dd, J=10,6, 3,9 Гц, 1H), 2,97 (br s, 5H), 2,93 (br s, 1H), 2,56 - 2,54 (m, 1H), 1,98 (br d, J=10,0 Гц, 1H), 1,90 (br d, J=10,1 Гц, 1H), 1,54 (br s, 2H), 1,22 (s, 1H)</p>
-----	---	--	-------	--

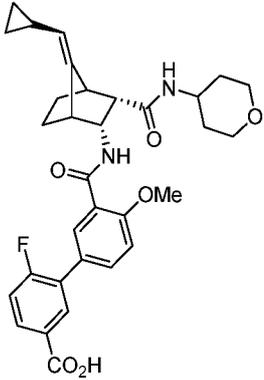
2,58, C

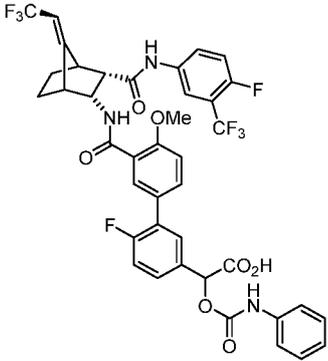
196		<p>2'-фтор-N3- [(2R,3S,7Z)-3-{[4- фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7- (фенилметилен) бицикло[2.2.1]геп тан-2-ил]-4- метокси-N4'- метил-[1,1'- бифенил]-3,4'- дикарбоксамид</p>	<p>690,1</p> <p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 9,95 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 8,48 (br d, J=4,4 Гц, 1H), 8,24 (br d, J=4,5 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,97 - 7,82 (m, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 3H), 7,62 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 - 7,37 (m, 5H), 7,33 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,27 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,57 (br s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,42 (br s, 1H), 3,35 (br dd, J=10,7, 4,3 Гц, 1H), 2,96 (br s, 1H), 2,83 (d, J=4,5 Гц, 3H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 2,00 (br d, J=9,9 Гц, 1H), 1,93 (br d, J=10,4 Гц, 1H), 1,72 (br s, 2H), 1,56 (br s, 2H), 1,25 (br s, 1H)</p>	2,76, C
-----	---	--	--	---------

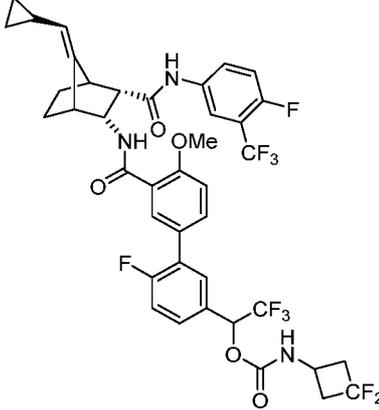
197		<p>2'-фтор-N3-[(2R,3S,7Z)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}-7-(фенилметилен)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-4-метокси-N4'-(2-метоксиэтил)-[1,1'-бифенил]-3,4'-дикарбоксамид</p>	734,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,94 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,59 - 8,48 (m, 1H), 8,23 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,85 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 3H), 7,62 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,48 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,39 (d, J=4,2 Гц, 4H), 7,33 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,57 (br s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,55 - 3,39 (m, 4H), 3,38 - 3,25 (m, 1H), 2,96 (br s, 1H), 2,00 (br d, J=9,9 Гц, 1H), 1,97 - 1,88 (m, 1H), 1,56 (br s, 2H)</p>	2,55, C
198		<p>2'-фтор-N3-[(2R,3S,7Z)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}-7-(фенилметилен)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-4-метокси-N4'-[2-(морфолин-4-ил)этил]-[1,1'-бифенил]-3,4'-дикарбоксамид</p>	789,1	-	2,90, C

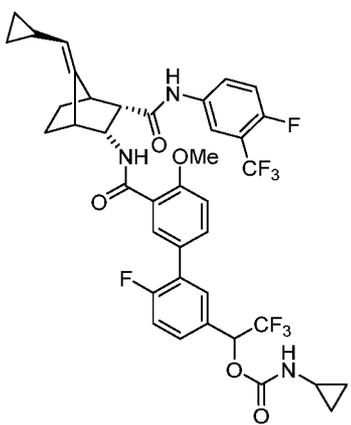
200		<p>3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бисцикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-(2-метоксиэтокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота</p>	685,1	-	1,14, A
202		<p>3'-{[(2R,3S,7Z)-3-(циклобутилкарбамоил)-7-(циклопропилметилиден)бисцикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота</p>	533,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,74 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,10 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7,69 (br d, J=18,3 Гц, 1H), 7,47 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,16 (br t, J=9,5 Гц, 1H), 7,04 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,36 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,03 (br s, 1H), 3,98 - 3,92 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,79 (br s, 1H), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 2,48 (s, 1H), 2,28 (br d, J=18,9 Гц, 9H), 1,90 (br s, 2H), 1,66 - 1,53 (m, 3H), 1,51 - 1,45 (m, 1H), 1,39 - 1,32 (m, 2H), 1,23 - 1,17 (m, 1H), 1,08 (br t, J=12,5 Гц, 2H), 0,45 (br t, J=8,1 Гц, 2H), 0,08 - 0,02 (m, 2H)</p>	2,29, C

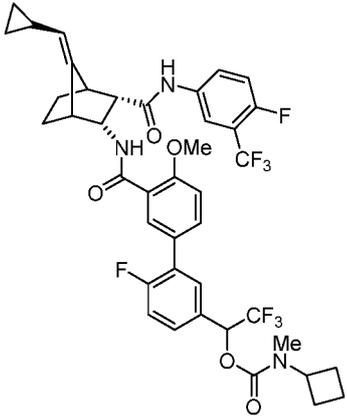
203		<p>3'-{[(2R,3S,7Z)-3-(циклогексилкарбамоил)-7-(циклопропилметилиден)бисцикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,00 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,06 - 8,02 (m, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 2H), 7,74 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 7,44 (t, J=9,5 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,61 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,35 - 4,26 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,65 - 3,53 (m, 1H), 3,05 (br s, 1H), 2,89 (br dd, J=10,8, 3,8 Гц, 1H), 1,89 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 1,81 - 1,59 (m, 5H), 1,57 - 1,43 (m, 2H), 1,41 - 1,18 (m, 4H), 1,12 (br d, J=8,9 Гц, 3H), 0,71 (quin, J=9,5 Гц, 2H), 0,32 (br d, J=2,1 Гц, 2H)</p>	2,38, C
-----	---	---	--	---------

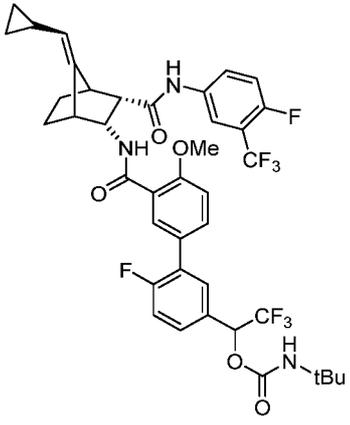
204		<p>3'--{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-[(оксан-4-ил)карбамоил]бicyclo[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,99 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,12 - 8,06 (m, 2H), 8,06 - 8,01 (m, 1H), 8,00 - 7,94 (m, 1H), 7,74 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,44 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,62 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,32 (br s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,79 (br t, J=10,2 Гц, 3H), 3,40 - 3,27 (m, 2H), 3,05 (br s, 1H), 2,90 (br dd, J=10,8, 3,8 Гц, 1H), 1,90 - 1,82 (m, 1H), 1,81 - 1,73 (m, 1H), 1,73 - 1,62 (m, 2H), 1,52 - 1,43 (m, 1H), 1,42 - 1,28 (m, 4H), 0,71 (quin, J=9,3 Гц, 2H), 0,32 (br d, J=2,4 Гц, 2H)</p>	2,02, C
-----	---	--	--	---------

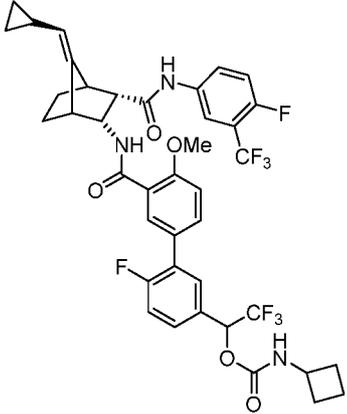
205		<p>2-(6-фтор-3'- {[2R,3S,7Z]-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4'- метокси-[1,1'- бифенил]-3-ил)-2- [(фенилкарбамоил)окси]уксусная кислота</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,58 (br d, <i>J</i>=8,5 Гц, 1H), 8,37 (br s, 1H), 8,26 (br s, 1H), 7,98 (dd, <i>J</i>=5,9, 2,3 Гц, 1H), 7,68 (br d, <i>J</i>=8,5 Гц, 1H), 7,62 (br d, <i>J</i>=5,5 Гц, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 5H), 7,31 - 7,26 (m, 2H), 7,12 - 7,01 (m, 4H), 6,10 (s, 1H), 5,43 (q, <i>J</i>=7,3 Гц, 1H), 4,92 - 4,83 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,33 (br s, 1H), 3,15 (br dd, <i>J</i>=10,6, 3,4 Гц, 1H), 2,81 (br s, 1H), 2,50 - 2,43 (m, 1H), 2,01 - 1,95 (m, 2H), 1,73 - 1,62 (m, 2H)</p>	1,13, A
-----	---	---	---	---------

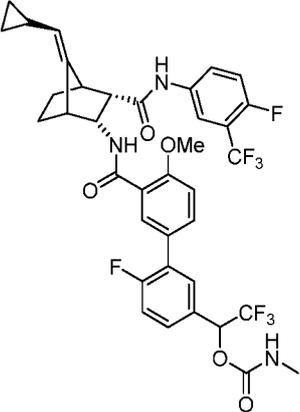
207		<p>1-(3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,2,2-трифторэтил-N-(3,3-дифторциклобутил)карбамат</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,94 (br d, J=7,4 Гц, 1H), 8,40 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,21 (br d, J=3,2 Гц, 1H), 8,10 (br s, 1H), 7,77 (br dd, J=4,5, 2,9 Гц, 1H), 7,68 (br t, J=10,3 Гц, 2H), 7,53 (br d, J=4,4 Гц, 1H), 7,49 - 7,36 (m, 2H), 7,32 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,47 - 6,29 (m, 1H), 4,68 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,43 (br d, J=5,6 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,91 - 3,81 (m, 1H), 3,19 - 3,12 (m, 1H), 3,09 (br s, 1H), 2,94 - 2,78 (m, 2H), 2,71 (br s, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 2H), 1,89 - 1,72 (m, 2H), 1,55 - 1,32 (m, 3H), 0,79 - 0,65 (m, 2H), 0,40 - 0,27 (m, 2H)</p>	1,24, A
-----	---	--	---	---------

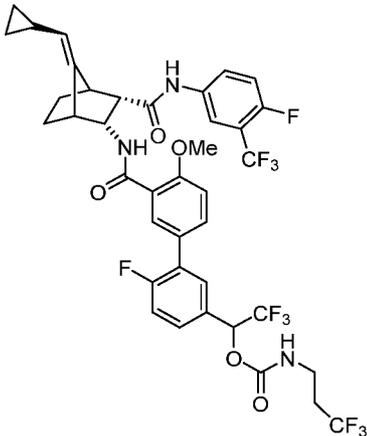
208		<p>1-(3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,2,2-трифторэтил-N-циклопропилкарбамат</p>	<p>(400 МГц, CDCl₃) δ 9,66 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 8,38 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=6,2, 2,6 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 7,61 - 7,50 (m, 2H), 7,46 - 7,37 (m, 1H), 7,21 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 6,18 - 6,08 (m, 1H), 5,30 (br s, 1H), 4,88 - 4,80 (m, 1H), 4,68 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,27 - 3,21 (m, 1H), 3,11 (dd, J=10,7, 3,9 Гц, 1H), 2,78 - 2,71 (m, 1H), 2,65 (dd, J=1,8 Гц, 1H), 1,97 - 1,86 (m, 1H), 1,75 - 1,60 (m, 2H), 1,56 - 1,46 (m, 1H), 0,82 - 0,72 (m, 4H), 0,67 - 0,55 (m, 2H), 0,41 - 0,32 (m, 2H)</p>	1,23, A
-----	---	---	---	---------

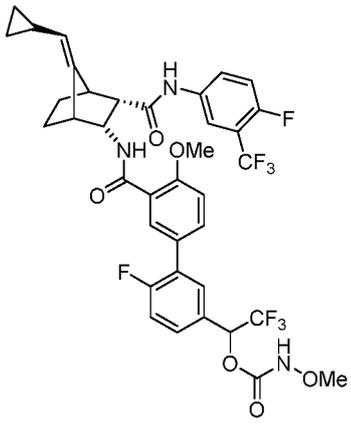
209		<p>1-(3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,2,2-трифторэтил-N-циклобутинил-N-метилкарбамат</p>	<p>806,3</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,91 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,22 (dd, J=6,4, 2,7 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,69 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 7,55 (br s, 1H), 7,50 - 7,36 (m, 2H), 7,32 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,47 - 6,35 (m, 1H), 4,69 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,50 - 4,34 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,16 (br dd, J=10,2, 3,8 Гц, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,97 - 2,76 (m, 3H), 2,72 (br s, 1H), 2,21 - 2,01 (m, 4H), 1,89 - 1,75 (m, 2H), 1,67 - 1,54 (m, 2H), 1,53 - 1,45 (m, 1H), 1,44 - 1,35 (m, 2H), 0,77 - 0,66 (m, 2H), 0,38 - 0,30 (m, 2H)</p>	1,31, A
-----	---	--	---	---------

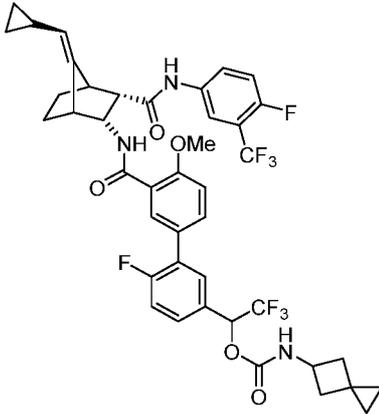
210		<p>1-(3'-{[(2R,3S,7Z)- 7-((циклопропилмет илиден)-3-{[4- фтор-3-((трифторметил)фе нил]карбамоил}би цикло[2.2.1]гепта н-2- ил]карбамоил}-6- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-3- ил)-2,2,2- трифторэтил-N- терт- бутилкарбамат</p>	<p>(500 МГц, DMSO- d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,93 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,22 (dd, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,59 (br s, 1H), 7,57 - 7,53 (m, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,41 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,37 - 6,27 (m, 1H), 4,69 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,16 (br dd, J=11,0, 4,3 Гц, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 1,89 - 1,75 (m, 2H), 1,54 - 1,46 (m, 1H), 1,45 - 1,35 (m, 2H), 1,20 (s, 9H), 0,78 - 0,67 (m, 2H), 0,38 - 0,30 (m, 2H)</p>	794,3 1,28, А
-----	---	---	---	------------------

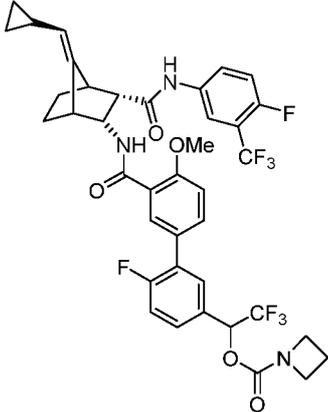
211		<p>1-(3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,2,2-трифторэтил-N-циклобутилкарбамат</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,93 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,24 - 8,17 (m, 1H), 8,14 - 8,07 (m, 2H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 2H), 7,52 (br s, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,32 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,35 - 6,28 (m, 1H), 4,68 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,95 - 3,86 (m, 1H), 3,19 - 3,12 (m, 1H), 3,09 (br s, 1H), 2,71 (br s, 1H), 2,17 - 2,04 (m, 2H), 1,96 - 1,74 (m, 4H), 1,62 - 1,52 (m, 2H), 1,52 - 1,46 (m, 1H), 1,44 - 1,34 (m, 2H), 0,78 - 0,65 (m, 2H), 0,39 - 0,27 (m, 2H)</p>	1,25, А
-----	---	--	--	---------

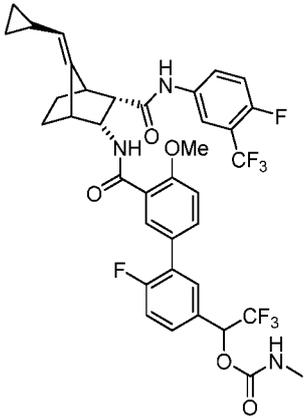
212		<p>1-(3'-{[(2R,3S,7Z)- 7- (циклопропилмет илиден)-3-{[4- фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}би цикло[2.2.1]гепта н-2- ил]карбамоил}-6- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-3- ил)-2,2,2- трифторэтил-N- метилкарбамат</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,92 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 8,33 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=6,1, 2,5 Гц, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,19 (dd, J=10,2, 8,5 Гц, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 2H), 6,13 (q, J=6,8 Гц, 1H), 5,19 - 5,13 (m, 1H), 4,84 - 4,77 (m, 1H), 4,68 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,24 (t, J=4,0 Гц, 1H), 3,13 - 3,07 (m, 1H), 2,86 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,74 (t, J=4,1 Гц, 1H), 2,20 - 2,14 (m, 1H), 1,95 - 1,87 (m, 1H), 1,72 - 1,58 (m, 2H), 1,56 - 1,49 (m, 1H), 0,83 - 0,73 (m, 2H), 0,40 - 0,33 (m, 2H)</p>	1,23, A
-----	---	---	---	---------

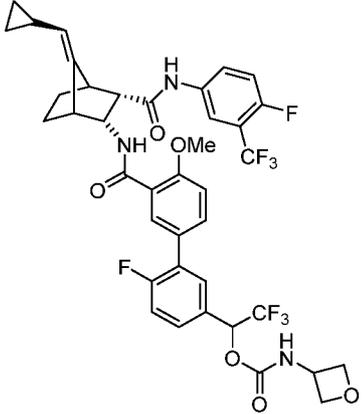
213		<p>1-(3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,2,2-трифторэтил-N-(3,3,3-трифторпропил)карбамат</p>	834,5	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,94 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 8,27 - 8,17 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,06 (br t, J=5,6 Гц, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,67 (br dd, J=13,8, 7,8 Гц, 2H), 7,54 (br d, J=4,5 Гц, 1H), 7,49 - 7,36 (m, 2H), 7,32 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,42 - 6,31 (m, 1H), 4,68 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,49 - 4,37 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,34 - 3,19 (m, 2H), 3,18 - 3,12 (m, 1H), 3,09 (br s, 1H), 2,71 (br s, 1H), 2,46 - 2,33 (m, 2H), 1,89 - 1,74 (m, 2H), 1,53 - 1,45 (m, 1H), 1,40 (br t, J=9,2 Гц, 2H), 0,78 - 0,66 (m, 2H), 0,40 - 0,26 (m, 2H)</p>
-----	---	---	-------	--

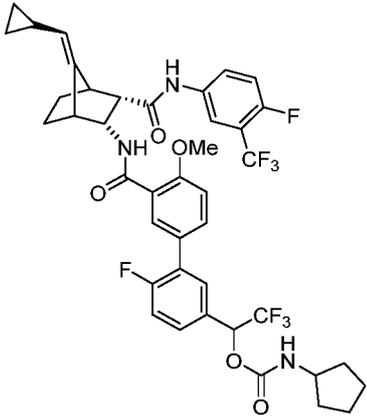
214		<p>1-(3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,2,2-трифторэтил-N-метоксикарбамат</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,63 - 9,55 (m, 1H), 8,37 (dd, J=5,1, 1,8 Гц, 1H), 7,97 (ddd, J=9,5, 6,5, 2,8 Гц, 1H), 7,90 - 7,76 (m, 2H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,53 (dt, J=4,7, 2,1 Гц, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 6,15 (qd, J=6,6, 3,0 Гц, 1H), 4,89 - 4,80 (m, 1H), 4,66 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,08 (d, J=2,2 Гц, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,23 (t, J=4,0 Гц, 1H), 3,11 (dd, J=10,6, 3,2 Гц, 1H), 2,74 (t, J=3,9 Гц, 1H), 2,23 - 2,16 (m, 1H), 1,95 - 1,87 (m, 1H), 1,73 - 1,59 (m, 2H), 1,56 - 1,46 (m, 1H), 0,80 - 0,73 (m, 2H), 0,39 - 0,33 (m, 2H)</p>	1,27, А
-----	---	---	--	---------

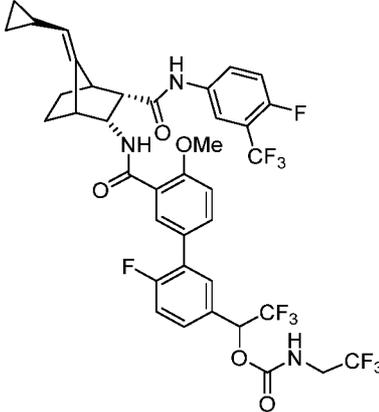
215		<p>1-(3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,2,2-трифторэтил-N-{спиро[2.3]гексан-5-ил}карбамат</p>	818,5	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,95 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 8,28 - 8,17 (m, 2H), 8,10 (br s, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,53 (br d, J=4,1 Гц, 1H), 7,49 - 7,36 (m, 2H), 7,32 (br d, J=8,7 Гц, 1H), 6,47 - 6,24 (m, 1H), 4,68 (br d, J=9,7 Гц, 1H), 4,49 - 4,36 (m, 1H), 4,17 - 4,07 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,19 - 3,12 (m, 1H), 3,09 (br s, 1H), 2,71 (br s, 1H), 2,27 - 2,03 (m, 4H), 1,88 - 1,74 (m, 2H), 1,54 - 1,45 (m, 1H), 1,44 - 1,32 (m, 2H), 0,78 - 0,67 (m, 2H), 0,45 - 0,37 (m, 2H), 0,34 (br s, 4H)</p>
-----	---	---	-------	--

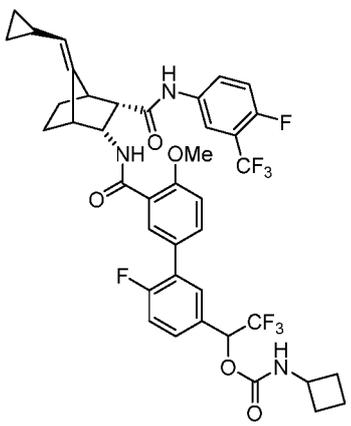
216		<p>1-(3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,2,2-трифторэтил азетидин-1-карбоксилат</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,92 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 8,13 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,79 (br dd, J=8,5, 4,0 Гц, 1H), 7,73 - 7,63 (m, 2H), 7,61 - 7,52 (m, 1H), 7,50 - 7,36 (m, 2H), 7,33 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,41 - 6,33 (m, 1H), 4,69 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,54 - 4,41 (m, 1H), 4,17 - 4,08 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,97 - 3,86 (m, 2H), 3,21 - 3,14 (m, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,72 (br d, J=2,7 Гц, 1H), 2,22 (br dd, J=7,5, 5,6 Гц, 2H), 1,89 - 1,75 (m, 2H), 1,55 - 1,47 (m, 1H), 1,47 - 1,34 (m, 2H), 0,79 - 0,67 (m, 2H), 0,40 - 0,29 (m, 2H)</p>	778,3 1,26, А
-----	---	--	---	------------------

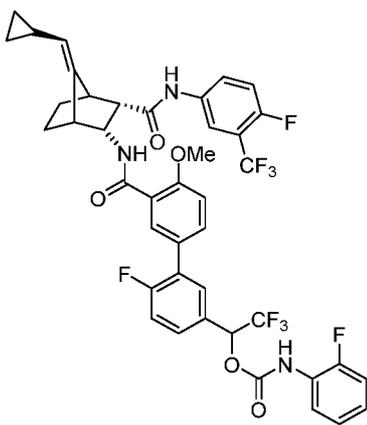
217		<p>1-(3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,2,2-трифторэтил-N-метилкарбамат</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,92 (br d, J=7,4 Гц, 1H), 8,33 (t, J=2,5 Гц, 1H), 8,02 - 7,94 (m, 1H), 7,73 (br d, J=8,8 Гц, 2H), 7,59 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,19 (t, J=8,9 Гц, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 6,13 (q, J=6,8 Гц, 1H), 5,22 - 5,14 (m, 1H), 4,83 - 4,75 (m, 1H), 4,68 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,10 (d, J=3,3 Гц, 3H), 3,24 (br d, J=3,0 Гц, 1H), 3,10 (dd, J=10,7, 3,3 Гц, 1H), 2,86 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,73 (t, J=3,9 Гц, 1H), 2,20 - 2,14 (m, 1H), 1,95 - 1,84 (m, 1H), 1,75 - 1,58 (m, 2H), 1,55 - 1,47 (m, 1H), 0,82 - 0,74 (m, 2H), 0,44 - 0,32 (m, 2H)</p>	1,27, A
-----	---	---	--	---------

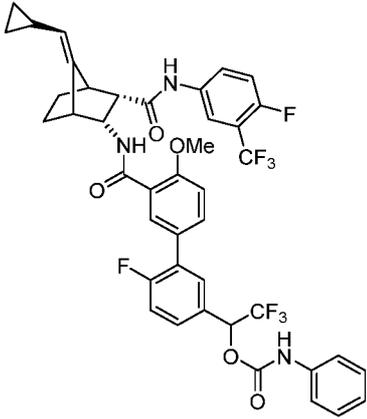
218		<p>1-(3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,2,2-трифторэтил-N-(оксетан-3-ил)карбамат</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,95 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 8,69 (br d, J=6,5 Гц, 1H), 8,26 - 8,18 (m, 1H), 8,11 (br s, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 2H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 2H), 7,33 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,43 - 6,32 (m, 1H), 4,71 - 4,65 (m, 2H), 4,65 - 4,58 (m, 2H), 4,49 - 4,37 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,15 (br dd, J=8,8, 4,5 Гц, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,75 - 2,67 (m, 1H), 1,87 - 1,74 (m, 2H), 1,53 - 1,47 (m, 1H), 1,45 - 1,36 (m, 2H), 0,78 - 0,66 (m, 2H), 0,39 - 0,26 (m, 2H)</p>	1,19, А
-----	---	--	--	---------

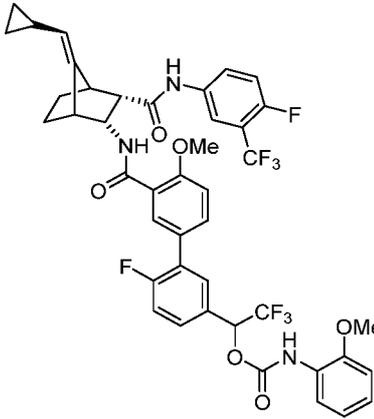
219		<p>1-(3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,2,2-трифторэтил-N-циклопентилкарбамат</p>	806,5	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,92 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,19 (br d, J=6,1 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,82 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,67 (br dd, J=14,2, 8,1 Гц, 2H), 7,53 (br d, J=1,8 Гц, 1H), 7,49 - 7,35 (m, 2H), 7,31 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,37 - 6,24 (m, 1H), 4,68 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,81 - 3,67 (m, 1H), 3,14 (br dd, J=11,0, 4,0 Гц, 1H), 3,09 (br s, 1H), 2,70 (br s, 1H), 1,87 - 1,67 (m, 4H), 1,65 - 1,52 (m, 2H), 1,52 - 1,28 (m, 7H), 0,76 - 0,66 (m, 2H), 0,38 - 0,26 (m, 2H)</p>
-----	---	---	-------	--

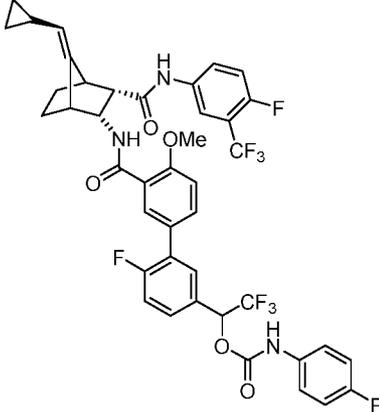
220		<p>1-(3'-{(2R,3S,7Z)- 7- (циклопропилмет илиден)-3-{[4- фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}би цикло[2.2.1]гепта н-2- ил]карбамоил}-6- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-3- ил)-2,2,2- трифторэтил-N- (2,2,2- трифторэтил)карб амат</p>	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,53 (s, 1H), 9,92 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,65 (br t, J=6,4 Гц, 1H), 8,19 (br d, J=5,8 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80-7,72 (m, 1H), 7,68 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 7,55 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 7,43 (dt, J=19,1, 9,5 Гц, 2H), 7,32 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,51 - 6,35 (m, 1H), 4,68 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,43 (br s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,90 - 3,68 (m, 2H), 3,18 - 3,12 (m, 1H), 3,09 (br s, 1H), 2,70 (br s, 1H), 1,89 - 1,74 (m, 2H), 1,53 - 1,45 (m, 1H), 1,43 - 1,34 (m, 2H), 0,79 - 0,65 (m, 2H), 0,38 - 0,28 (m, 2H)</p>	820,3 1,23, A
-----	---	--	--	------------------

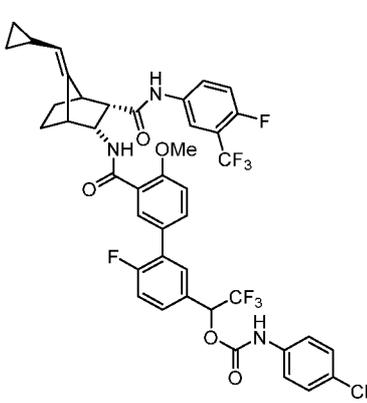
221		<p>1-(3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,2,2-трифторэтил-N-циклобутилкарбамат</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,94 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 8,20 (dd, J=5,9, 2,0 Гц, 1H), 8,14 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,66 (br dd, J=19,9, 8,2 Гц, 2H), 7,52 (br d, J=1,7 Гц, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 7,32 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,37 - 6,25 (m, 1H), 4,67 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,48 - 4,41 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,94 - 3,86 (m, 1H), 3,14 (br dd, J=10,2, 4,0 Гц, 1H), 3,08 (br s, 1H), 2,71 (br s, 1H), 2,18 - 2,04 (m, 2H), 1,95 - 1,75 (m, 4H), 1,59 - 1,43 (m, 3H), 1,43 - 1,32 (m, 2H), 0,76 - 0,64 (m, 2H), 0,41 - 0,27 (m, 2H)</p>	1,26, A
-----	---	--	--	---------

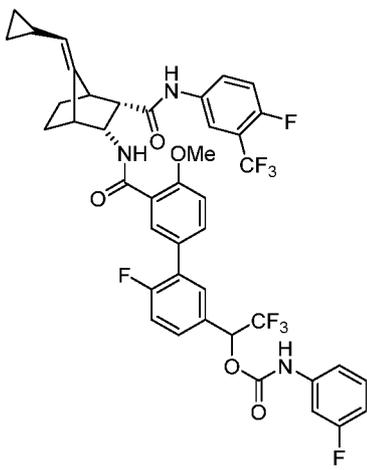
223		<p>1-(3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{4-фтор-3-(трифторметил)фенил}карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,2,2-трифторэтил-N-(2-фторфенил)карбамат</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 10,14 - 9,99 (m, 1H), 9,95 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 8,22 (br d, J=4,4 Гц, 1H), 8,14 (br s, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 2H), 7,70 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 2H), 7,51 - 7,40 (m, 2H), 7,33 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,27 - 7,11 (m, 3H), 6,54 (br d, J=6,1 Гц, 1H), 4,68 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,45 (br t, J=10,6 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,15 (br dd, J=7,9, 4,6 Гц, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,71 (br s, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 2H), 1,54 - 1,47 (m, 1H), 1,45 - 1,34 (m, 2H), 0,78 - 0,66 (m, 2H), 0,40 - 0,28 (m, 2H)</p>	1,27, А
-----	---	--	---	---------

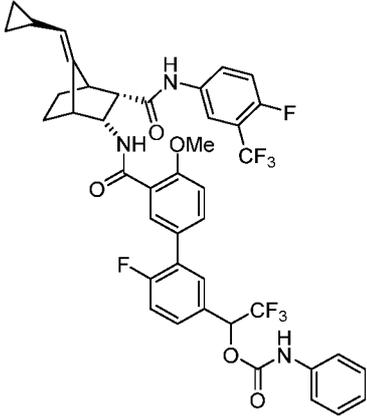
224	<p>Изомер 1</p> 	<p>1-(3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,2,2-трифторэтил-N-фенилкарбамаг</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,62 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 8,39 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=6,2, 2,6 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 1H), 7,63 (br d, J=5,8 Гц, 1H), 7,53 (dt, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,42 (dt, J=8,0 Гц, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 2H), 7,22 (dd, J=10,2, 8,5 Гц, 1H), 7,16 - 7,05 (m, 3H), 7,02 (br s, 1H), 6,20 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,88 - 4,81 (m, 1H), 4,67 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,23 (t, J=4,0 Гц, 1H), 3,15 - 3,07 (m, 1H), 2,74 (t, J=3,9 Гц, 1H), 2,23 - 2,14 (m, 1H), 1,95 - 1,85 (m, 1H), 1,72 - 1,59 (m, 2H), 1,55 - 1,47 (m, 1H), 0,82 - 0,72 (m, 2H), 0,40 - 0,33 (m, 2H)</p>	1,28, А
-----	---	---	--	---------

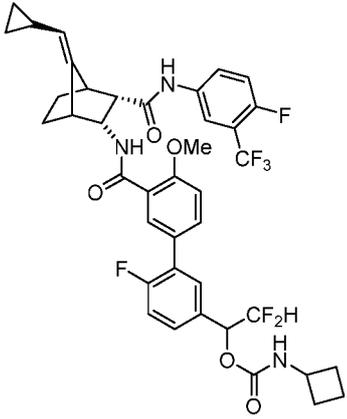
225		<p>1-(3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{4-фтор-3-(трифторметил)фенил}карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил}карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,2,2-трифторэтил-N-(2-метоксифенил)карбамат</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,88 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 8,32 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,03 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=6,3, 2,6 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 7,22 (dd, J=10,1, 8,5 Гц, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 6,96 (td, J=7,8, 1,1 Гц, 1H), 6,89 (dd, J=8,2, 1,1 Гц, 1H), 6,21 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,86 - 4,77 (m, 1H), 4,67 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,24 (t, J=4,1 Гц, 1H), 3,14 - 3,05 (m, 1H), 2,73 (t, J=4,0 Гц, 1H), 2,23 - 2,15 (m, 1H), 1,93 - 1,86 (m, 1H), 1,74 - 1,57 (m, 2H), 1,55 - 1,48 (m, 1H), 0,83 - 0,73 (m, 2H), 0,41 - 0,32 (m, 2H)</p>	1,36, А
-----	--	---	--	---------

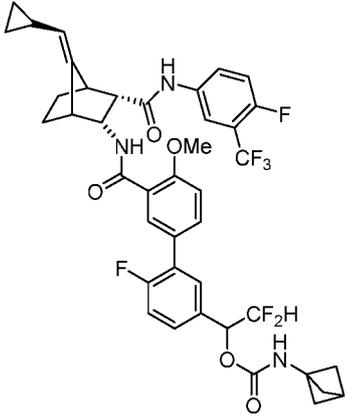
226		<p>1-(3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{4-фтор-3-(трифторметил)фенил}карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил}карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)этил-N-(4-фторфенил)карбамат</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,92 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 9,76 (br s, 1H), 8,21 (br d, J=4,9 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,69 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,49 - 7,36 (m, 4H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,08 (br t, J=8,7 Гц, 2H), 5,87 - 5,81 (m, 1H), 4,68 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,44 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,15 (dd, J=10,5, 3,2 Гц, 1H), 3,10 (бр с, 1H), 2,71 (br s, 1H), 1,89 - 1,74 (m, 2H), 1,55 (br d, J=6,7 Гц, 3H), 1,50 - 1,43 (m, 1H), 1,43 - 1,34 (m, 2H), 0,78 - 0,67 (m, 2H), 0,40 - 0,29 (m, 2H)</p>	1,30, A
-----	---	--	---	---------

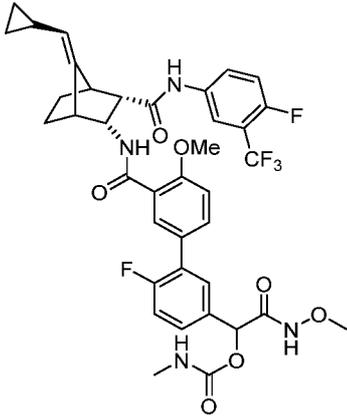
227		<p>1-(3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,2,2-трифторэтил-N-(4-хлорфенил)карбамат</p>	<p>848,5 (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 10,44 (br s, 1H), 9,94 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,22 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 2H), 7,71 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 4H), 7,36 - 7,29 (m, 3H), 6,62 - 6,50 (m, 1H), 4,69 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,51 - 4,42 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,18 - 3,14 (m, 1H), 3,10 (br d, J=1,2 Гц, 1H), 2,72 (br d, J=2,4 Гц, 1H), 1,90 - 1,78 (m, 2H), 1,55 - 1,49 (m, 1H), 1,45 - 1,36 (m, 2H), 0,79 - 0,68 (m, 2H), 0,35 (br s, 2H)</p>	1,30, А
-----	---	---	--	---------

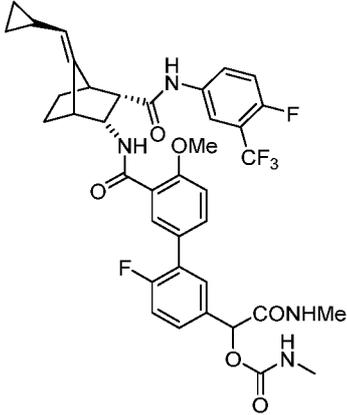
228		<p>1-(3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,2,2-трифторэтил-N-(3-фторфенил)карбамат</p>	832,4	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (br s, 2H), 9,94 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,21 (br d, J=4,9 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 2H), 7,70 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,61 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,33 (br d, J=8,9 Гц, 3H), 7,23 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 6,86 (br t, J=8,1 Гц, 1H), 6,63 - 6,50 (m, 1H), 4,68 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,45 (br t, J=10,2 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,16 (br dd, J=10,5, 4,1 Гц, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,71 (br s, 1H), 1,90 - 1,73 (m, 2H), 1,56 - 1,44 (m, 1H), 1,44 - 1,34 (m, 2H), 0,80 - 0,66 (m, 2H), 0,34 (br d, J=1,2 Гц, 2H)</p>
-----	---	---	-------	--

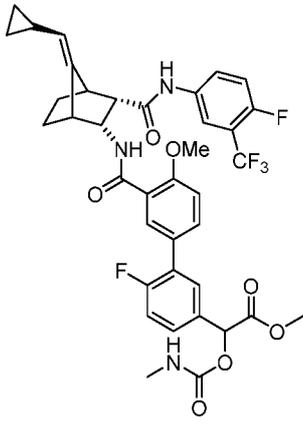
229	 <p>Изомер 2</p>	<p>1-(3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,2,2-трифторэтил-N-фенилкарбамат</p>	<p>1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) сдвиг 9,60 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 8,36 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=6,2, 2,6 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,51 (dt, J=8,7, 3,5 Гц, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 3H), 7,32 (t, J=8,0 Гц, 2H), 7,20 (dd, J=10,2, 8,5 Гц, 1H), 7,14 - 7,04 (m, 4H), 6,18 (q, J=6,9 Гц, 1H), 4,86 - 4,78 (m, 1H), 4,64 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,22 (t, J=4,0 Гц, 1H), 3,09 (ddd, J=10,8, 4,1, 1,1 Гц, 1H), 2,72 (t, J=3,9 Гц, 1H), 2,20 - 2,13 (m, 1H), 1,94 - 1,84 (m, 1H), 1,71 - 1,58 (m, 2H), 1,54 - 1,45 (m, 1H), 0,79 - 0,69 (m, 2H), 0,37 - 0,31 (m, 2H)</p>	1,28, А
-----	---	---	--	---------

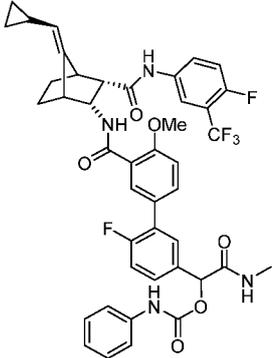
231		<p>1-(3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,2-дифторэтил-N-циклобутилкарбамат</p>	<p>1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) Сдвиг 10,52 (s, 1H), 9,98 - 9,87 (m, 1H), 8,23 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 8,12 (br s, 1H), 7,95 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 1H), 7,69 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,56 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 7,40 - 7,26 (m, 2H), 6,49 - 6,19 (m, 1H), 5,91 (br t, J=12,5 Гц, 1H), 4,69 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,97 - 3,86 (m, 1H), 3,20 - 3,13 (m, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,17 - 2,03 (m, 2H), 1,95 - 1,77 (m, 4H), 1,62 - 1,46 (m, 3H), 1,46 - 1,34 (m, 2H), 0,78 - 0,67 (m, 2H), 0,38 - 0,30 (m, 2H)</p>	1,22, А
-----	---	---	---	---------

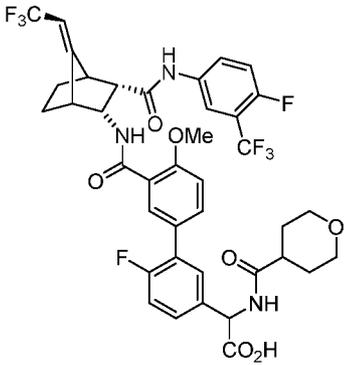
232		<p>1-(3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,2-дифторэтил-N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}карбамат</p>	<p>1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) Сдвиг 10,55 (s, 1H), 9,95 (br d, J=6,3 Гц, 1H), 8,37 (br s, 1H), 8,24 (br d, J=4,2 Гц, 1H), 8,13 (br s, 1H), 7,85 - 7,76 (m, 1H), 7,70 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,57 (br d, J=5,7 Гц, 1H), 7,52 - 7,30 (m, 4H), 6,56 - 6,17 (m, 1H), 6,02 - 5,84 (m, 1H), 4,69 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,51 - 4,39 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,16 (br dd, J=10,1, 4,3 Гц, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,36 (s, 1H), 1,90 (br s, 6H), 1,88 - 1,76 (m, 2H), 1,56 - 1,47 (m, 1H), 1,46 - 1,35 (m, 2H), 0,79 - 0,68 (m, 2H), 0,40 - 0,30 (m, 2H)</p>	1,23, А
-----	---	--	---	---------

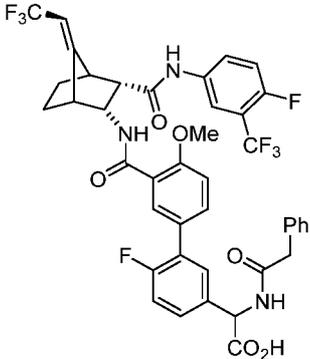
234		<p>(3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)(метоксикарбамоил)метил N-метилкарбамат</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,84 - 9,58 (m, 2H), 8,30 (br s, 1H), 8,11 (br s, 1H), 8,01 (br d, $J=3,9$ Гц, 1H), 7,63 (br d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,47 - 7,39 (m, 1H), 7,17 - 7,07 (m, 2H), 7,04 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,06 (br s, 1H), 5,25 (br s, 1H), 4,78 (br s, 1H), 4,62 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,20 (t, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,10 (dd, $J=10,5, 3,6$ Гц, 1H), 2,81 (br d, $J=2,8$ Гц, 3H), 2,71 (br s, 1H), 2,20 - 2,13 (m, 1H), 1,94 - 1,86 (m, 1H), 1,71 - 1,55 (m, 2H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 0,74 (dd, $J=8,0, 1,7$ Гц, 2H), 0,39 - 0,27 (m, 2H)</p>	1,17, A
-----	---	--	---	---------

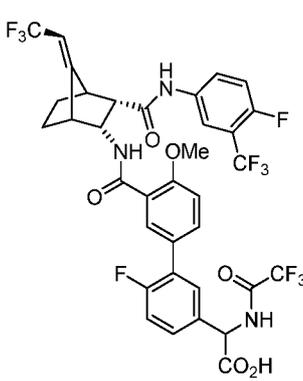
235		<p>(3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)(метилкарбамоил)метил N-метилкарбамат</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,53 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,36 - 8,31 (m, 1H), 8,09 (br s, 1H), 7,99 (dd, J=6,0, 2,5 Гц, 1H), 7,64 (dt, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,53 (dt, J=8,4, 3,4 Гц, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,17 - 7,02 (m, 3H), 6,51 - 6,43 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,13 - 5,05 (m, 1H), 4,87 - 4,77 (m, 1H), 4,63 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,19 (t, J=3,8 Гц, 1H), 3,10 (dd, J=10,2, 3,5 Гц, 1H), 2,87 (d, J=4,9 Гц, 3H), 2,82 (d, J=4,9 Гц, 3H), 2,72 (t, J=3,7 Гц, 1H), 2,22 - 2,14 (m, 1H), 1,94 - 1,86 (m, 1H), 1,71 - 1,62 (m, 2H), 1,51 - 1,47 (m, 1H), 0,78 - 0,71 (m, 2H), 0,38 - 0,30 (m, 2H)</p>	1,11, А
-----	---	--	--	---------

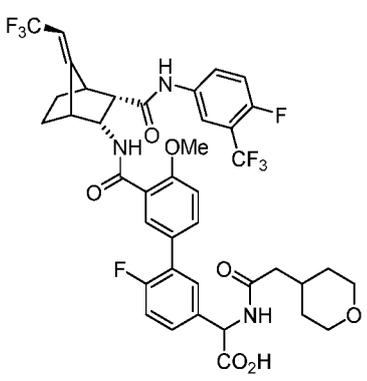
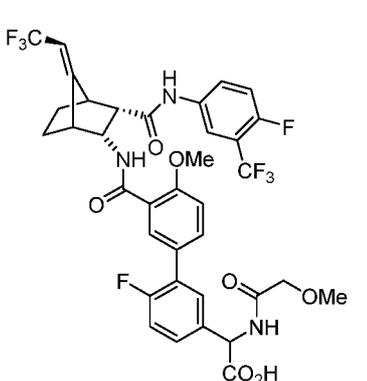
236		<p>метил-2-(3'- {[(2R,3S,7Z)-7- (циклопропилмет илиден)-3-{4- фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}би цикло[2.2.1]гепта н-2- ил]карбамоил}-6- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-3- ил)-2- [(метилкарбамоил)окси]ацетат</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,41 (br d, <i>J</i>=7,7 Гц, 1H), 8,40 (d, <i>J</i>=1,7 Гц, 1H), 7,97 (dd, <i>J</i>=6,1, 2,5 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,66 (dt, <i>J</i>=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 7,18 (dd, <i>J</i>=10,0, 8,7 Гц, 1H), 7,13 - 7,03 (m, 2H), 5,98 (s, 1H), 4,97 (br d, <i>J</i>=4,1 Гц, 1H), 4,90 - 4,82 (m, 1H), 4,66 (d, <i>J</i>=9,4 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,22 (t, <i>J</i>=4,0 Гц, 1H), 3,14 - 3,07 (m, 1H), 2,87 (d, <i>J</i>=5,0 Гц, 3H), 2,74 (t, <i>J</i>=3,9 Гц, 1H), 2,25 - 2,17 (m, 1H), 1,93 - 1,85 (m, 1H), 1,73 - 1,62 (m, 2H), 1,55 - 1,47 (m, 1H), 0,80 - 0,73 (m, 2H), 0,40 - 0,33 (m, 2H)</p>	1,23, А
-----	---	---	---	---------

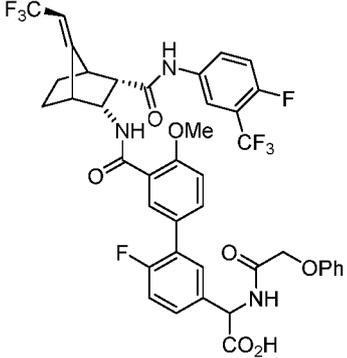
237		<p>(3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)(метилкарбамоил)метил N-фенилкарбамат</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,64 (br d, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,37 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,99 (dd, $J=6,0, 2,2$ Гц, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 3H), 7,50 - 7,46 (m, 1H), 7,43 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 3H), 7,20 - 7,04 (m, 5H), 6,45 - 6,37 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,86 - 4,77 (m, 1H), 4,63 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,21 (t, $J=3,9$ Гц, 1H), 3,09 (br dd, $J=10,5, 3,1$ Гц, 1H), 2,88 (d, $J=4,7$ Гц, 3H), 2,77 - 2,70 (m, 1H), 2,22 - 2,13 (m, 1H), 1,97 - 1,87 (m, 1H), 1,65 - 1,59 (m, 2H), 1,50 - 1,45 (m, 1H), 1,54 - 1,43 (m, 2H), 0,78 - 0,71 (m, 2H), 0,79 - 0,69 (m, 3H), 0,38 - 0,29 (m, 2H)</p>	1,17, A
-----	---	--	---	---------

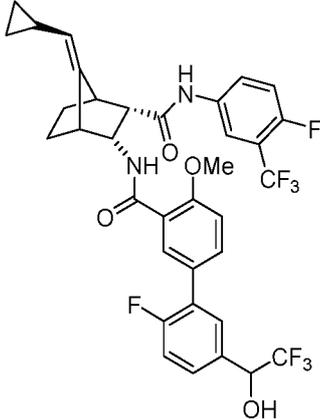
239		<p>2-(6-фтор-3'- {[2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло [2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-4'- метокси-[1,1'- бифенил]-3-ил)-2- [(оксан-4- ил)формамидо]ук сусная кислота</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 10,00 (br d, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,24 (br s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,98 (dd, $J=6,1, 2,5$ Гц, 1H), 7,67 (br d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 3H), 7,09 (br t, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,05 - 6,96 (m, 2H), 5,63 (br d, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,57 (q, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,81 - 4,72 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,07 - 4,00 (m, 2H), 3,50 - 3,42 (m, 2H), 3,32 (br s, 1H), 3,16 (dd, $J=10,6,$ 4,0 Гц, 1H), 2,88 (br s, 1H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 2,02 - 1,96 (m, 1H), 1,88 - 1,74 (m, 4H), 1,73 - 1,60 (m, 2H)</p>	1,07, A
-----	---	---	--	---------

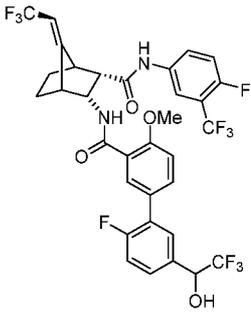
240		<p>2-(6-фтор-3'- {[(2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4'- метокси-[1,1'- бифенил]-3-ил)-2- (2- фенилацетида)у кусная кислота</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ фин9,71 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 8,24 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,11 (br s, 1H), 8,02 - 7,93 (m, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 5H), 7,05 - 6,94 (m, 4H), 5,73 (d, J=7,4 Гц, 1H), 5,61 - 5,54 (m, 1H), 4,87 - 4,75 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,40 (br s, 1H), 3,19 - 3,11 (m, 1H), 2,90 - 2,84 (m, 1H), 2,43 - 2,32 (m, 1H), 2,03 - 1,97 (m, 1H), 1,73 - 1,57 (m, 2H)</p>	1,11, А
-----	---	--	--	---------

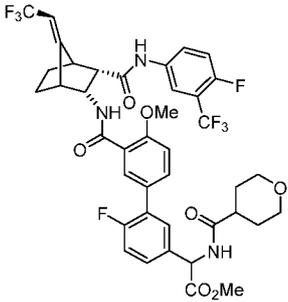
241		<p>2-(6-фтор-3'- {[(2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4'- метокси-[1,1'- бифенил]-3-ил)-2- (2,2,2- трифторацетамид о)уксусная кислота</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 10,02 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 9,14 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 8,42 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=6,2, 2,6 Гц, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 7,12 (dd, J=10,6, 8,4 Гц, 1H), 7,08 - 7,03 (m, 1H), 7,01 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,92 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,60 (q, J=7,3 Гц, 1H), 4,79 - 4,71 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,40 (br s, 1H), 3,09 (dd, J=10,7, 4,1 Гц, 1H), 2,90 - 2,84 (m, 1H), 2,28 - 2,22 (m, 1H), 2,03 - 1,92 (m, 1H), 1,73 - 1,62 (m, 2H)</p>	1,12, А
-----	---	---	--	---------

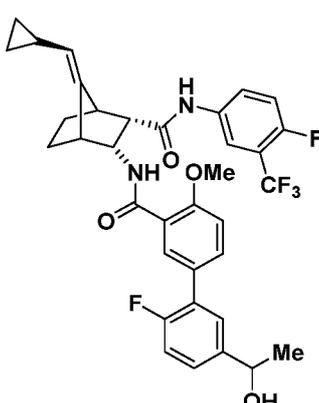
242		<p>2-(6-фтор-3'- {[(2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло [2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-4'- метокси-[1,1'- бифенил]-3-ил)-2- [2-(оксан-4- ил)ацетамидо]укс усная кислота</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,78 - 9,41 (m, 1H), 8,22 - 8,04 (m, 1H), 7,91 (br d, J=5,3 Гц, 1H), 7,63 - 7,31 (m, 4H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 7,04 - 6,80 (m, 3H), 5,65 - 5,45 (m, 2H), 4,80 - 4,68 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,88 - 3,72 (m, 2H), 3,33 - 3,19 (m, 3H), 3,18 - 3,10 (m, 1H), 2,82 (br s, 1H), 2,44 - 2,32 (m, 1H), 2,21 - 2,09 (m, 2H), 2,03 - 1,91 (m, 2H), 1,70 - 1,58 (m, 2H), 1,57 - 1,45 (m, 2H), 1,32 - 1,18 (m, 2H)</p>	1,07, А
243		<p>2-(6-фтор-3'- {[(2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4'- метокси-[1,1'- бифенил]-3-ил)-2- (2- метоксиацетамидо)уксусная кислота</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,51 - 9,36 (m, 1H), 8,59 - 8,30 (m, 1H), 8,21 (br s, 1H), 8,00 - 7,90 (m, 1H), 7,67 - 7,53 (m, 2H), 7,51 - 7,36 (m, 2H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,11 - 6,92 (m, 3H), 5,73 - 5,61 (m, 1H), 5,53 (q, J=7,4 Гц, 1H), 4,84 (br s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,93 (br s, 2H), 3,41 (br s, 3H), 3,34 (br s, 1H), 3,21 - 3,13 (m, 1H), 2,87 (br s, 1H), 2,52 - 2,42 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 1H), 1,77 - 1,59 (m, 2H)</p>	1,09, А

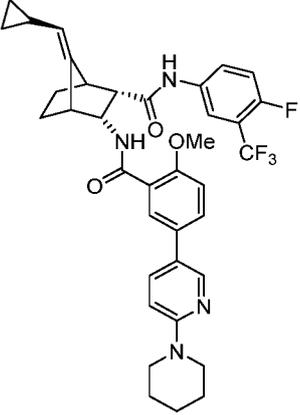
244		<p>2-(6-фтор-3'- {[(2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4'- метокси-[1,1'- бифенил]-3-ил)-2- (2- феноксиацетамид о)уксусная кислота</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,57 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 8,26 (br s, 1H), 8,21 (br s, 1H), 8,02 - 7,91 (m, 2H), 7,60 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 7,50 (br d, J=5,9 Гц, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 7,32 (br d, J=0,9 Гц, 1H), 7,21 (br t, J=7,8 Гц, 2H), 7,05 - 6,92 (m, 4H), 6,89 (br d, J=8,0 Гц, 2H), 5,74 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 5,53 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4,86 - 4,76 (m, 1H), 4,51 (q, J=15,0 Гц, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,36 (br s, 1H), 3,14 (br dd, J=10,5, 3,9 Гц, 1H), 2,84 (br s, 1H), 2,44 - 2,36 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,78 - 1,60 (m, 2H)</p>	1,22, A
-----	---	--	---	---------

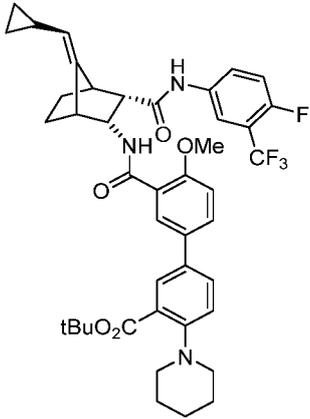
245		<p>N-[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бисцикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2'-фтор-4-метокси-5'-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,57 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,33 (dd, J=2,2, 0,8 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (dd, J=6,3, 2,5 Гц, 1H), 7,66 (dt, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=7,3, 2,1 Гц, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 7,17 (dd, J=10,2, 8,5 Гц, 1H), 7,11 - 7,04 (m, 2H), 5,11 - 5,04 (m, 1H), 4,77 - 4,70 (m, 1H), 4,57 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,42 (br s, 1H), 3,19 (t, J=4,1 Гц, 1H), 3,08 (ddd, J=10,7, 4,1, 1,2 Гц, 1H), 2,67 (t, J=4,0 Гц, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 1H), 1,67 - 1,58 (m, 2H), 1,53 - 1,45 (m, 1H), 0,79 - 0,68 (m, 2H), 0,38 - 0,27 (m, 2H)</p>	1,38, А
-----	---	---	---	---------

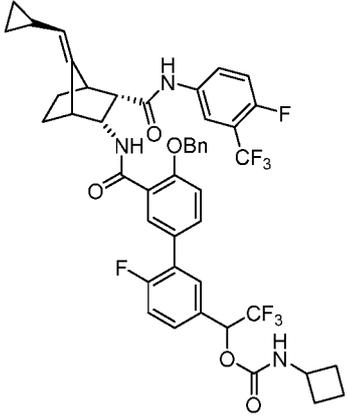
246		<p>N-[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бicyclo[2.2.1]гептан-2-ил]-2'-фтор-4-метокси-5'-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,53 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,34 (dd, J=2,5, 0,8 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,97 (dd, J=6,2, 2,6 Гц, 1H), 7,66 (dt, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,48 - 7,40 (m, 1H), 7,18 (dd, J=10,2, 8,5 Гц, 1H), 7,12 - 7,02 (m, 2H), 5,13 - 5,03 (m, 1H), 4,81 - 4,71 (m, 1H), 4,60 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,19 (t, J=3,7 Гц, 2H), 3,09 (ddd, J=10,8, 4,1, 1,1 Гц, 1H), 2,70 (t, J=4,0 Гц, 1H), 2,19 - 2,11 (m, 1H), 1,92 - 1,84 (m, 1H), 1,70 - 1,60 (m, 2H), 1,51 - 1,42 (m, 1H), 0,77 - 0,70 (m, 2H), 0,36 - 0,30 (m, 2H)</p>	1,38, А
-----	---	--	--	---------

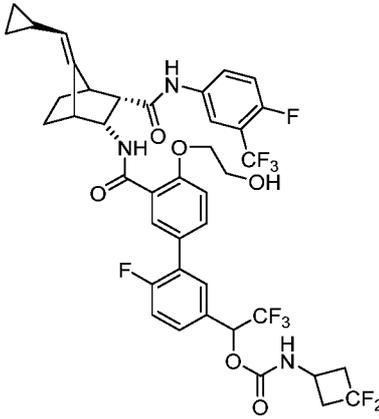
247		<p>метил-2-(6-фтор-3'-{[(2R,3S,7Z)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-[(оксан-4-ил)формаидо]ацетат</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,25 (br d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,40 - 8,33 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,89 (dd, $J=6,3, 2,5$ Гц, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,51 (dt, $J=8,5, 3,6$ Гц, 1H), 7,40 (dd, $J=7,2, 2,2$ Гц, 1H), 7,31 (ddd, $J=8,4, 4,4, 2,3$ Гц, 1H), 7,15 (dd, $J=10,2, 8,5$ Гц, 1H), 7,09 - 7,01 (m, 2H), 6,56 (br d, $J=6,6$ Гц, 1H), 5,62 - 5,53 (m, 2H), 4,96 - 4,88 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,03 - 3,99 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,47 - 3,39 (m, 3H), 3,17 (dd, $J=10,9, 2,9$ Гц, 1H), 2,93 (t, $J=3,7$ Гц, 1H), 2,49 - 2,39 (m, 2H), 2,01 - 1,94 (m, 1H), 1,87 - 1,80 (m, 3H), 1,79 - 1,72 (m, 3H),</p>	1,17, A
-----	---	---	---	---------

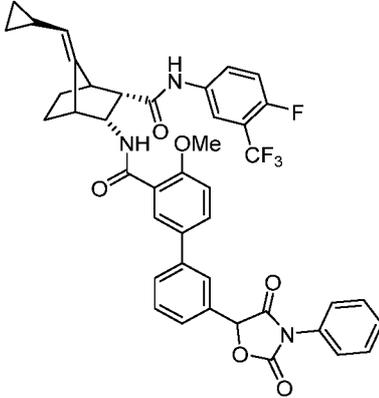
248		<p>N-[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{4-фтор-3-(трифторметил)фенил}карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2'-фтор-5'-(1-гидроксиэтил)-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,43 (br d, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,38 (dd, $J=2,5, 0,8$ Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (dt, $J=6,1, 3,0$ Гц, 1H), 7,67 (dt, $J=8,7, 2,0$ Гц, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,44 (dt, $J=7,4, 1,9$ Гц, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 1H), 7,16 - 7,02 (m, 3H), 4,94 (q, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,85 - 4,76 (m, 1H), 4,62 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,20 (t, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,10 (ddd, $J=10,8, 4,1, 1,1$ Гц, 1H), 2,71 (t, $J=4,0$ Гц, 1H), 2,22 - 2,14 (m, 1H), 1,92 - 1,86 (m, 1H), 1,70 - 1,56 (m, 2H), 1,53 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,51 - 1,44 (m, 1H), 0,76 - 0,69 (m, 2H), 0,37 - 0,30 (m, 2H)</p>	1,18, А
-----	---	---	---	---------

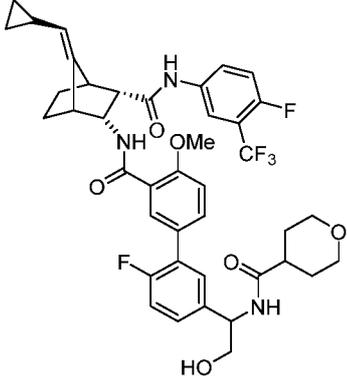
250		<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{2-метокси-5-[6-(морфолин-4-ил)пиридин-3-ил]бензамидо}бicyclo[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,73 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,55 - 8,46 (m, 2H), 8,24 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,15 (dd, J=9,4, 2,2 Гц, 1H), 8,10 (dd, J=6,3, 2,5 Гц, 1H), 7,64 (dt, J=8,7, 3,5 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,13 (t, J=9,4 Гц, 1H), 7,06 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,93 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,65 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,58 - 4,49 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,95 - 3,90 (m, 4H), 3,79 - 3,73 (m, 4H), 3,14 (t, J=3,7 Гц, 1H), 3,06 (dd, J=10,7, 4,1 Гц, 1H), 2,74 - 2,68 (m, 1H), 2,11 - 2,04 (m, 1H), 1,88 - 1,81 (m, 1H), 1,63 - 1,52 (m, 2H), 1,51 - 1,42 (m, 1H), 0,77 - 0,70 (m, 2H), 0,38 - 0,32 (m, 2H)</p>	1,00, A
-----	---	--	---	---------

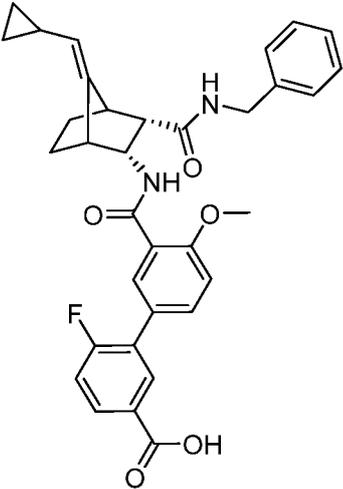
251		<p>трет-бутил-3'- {[(2R,3S,7Z)-7- (циклопропилмет илиден)-3-{[4- фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}би цикло[2.2.1]гепта н-2- ил]карбамоил}-4'- метокси-4- (морфолин-4-ил)- [1,1'-бифенил]-3- карбоксилат</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,87 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 8,31 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (dd, J=6,3, 2,5 Гц, 1H), 7,94 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,76 (br dd, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,56 (dt, J=8,7, 3,4 Гц, 1H), 7,47 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 7,11 (t, J=9,4 Гц, 1H), 7,03 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,62 (d, J=9,6 Гц, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,07 - 4,04 (m, 4H), 3,50 - 3,38 (m, 4H), 3,17 (t, J=3,9 Гц, 1H), 2,97 (dd, J=10,7, 3,9 Гц, 1H), 2,69 (t, J=3,9 Гц, 1H), 2,12 - 2,05 (m, 1H), 1,90 - 1,81 (m, 1H), 1,62 (s, 9H), 1,61 - 1,54 (m, 2H), 1,50 - 1,43 (m, 1H), 0,78 - 0,69 (m, 2H), 0,37 - 0,28 (m, 2H)</p>	1,23, А
-----	--	---	---	---------

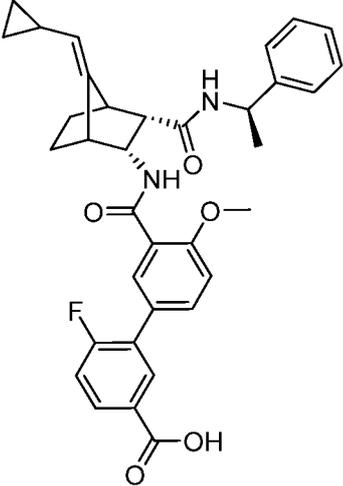
252		<p>1-[4'-(бензилокси)-3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{4-фтор-3-(трифторметил)фенил}карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил}карбамоил}-6-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил]-2,2,2-трифторэтил-N-циклобутилкарбамат</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,46 (s, 1H), 9,88 - 9,81 (m, 1H), 8,14 - 8,08 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,64 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 7,59 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,54 (br d, J=7,3 Гц, 3H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,30 (td, J=13,5, 7,8 Гц, 4H), 6,38 - 6,30 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,67 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,54 - 4,42 (m, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 1H), 3,15 (br dd, J=10,8, 3,8 Гц, 1H), 3,05 (br s, 1H), 2,69 (br s, 1H), 2,17 - 2,03 (m, 2H), 1,95 - 1,81 (m, 2H), 1,76 - 1,65 (m, 2H), 1,60 - 1,52 (m, 2H), 1,51 - 1,44 (m, 1H), 1,36 - 1,28 (m, 2H), 0,79 - 0,67 (m, 2H), 0,39 - 0,28 (m, 2H)</p>	1,34, А
-----	--	--	---	---------

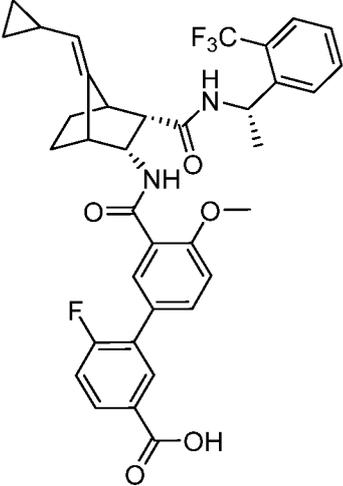
254		<p>1-(3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-(2-гидроксиэтокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,2,2-трифторэтил-N-(3,3-дифторциклобутил)карбамат</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,55 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 8,30 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,73 (br d, J=8,7 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 3H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 2H), 7,11 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,08 (q, J=6,7 Гц, 1H), 5,51 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 4,92 - 4,83 (m, 1H), 4,69 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,51 - 4,42 (m, 1H), 4,29 - 4,21 (m, 2H), 4,13 - 4,03 (m, 2H), 3,18 (t, J=4,0 Гц, 1H), 3,12 (dd, J=10,9, 3,9 Гц, 1H), 3,07 - 2,89 (m, 2H), 2,75 (t, J=4,0 Гц, 1H), 2,63 - 2,48 (m, 2H), 2,20 - 2,13 (m, 1H), 1,95 - 1,87 (m, 1H), 1,79 - 1,70 (m, 1H), 1,68 - 1,58 (m, 1H), 1,54 - 1,45 (m, 1H), 0,84 - 0,74 (m, 2H), 0,41 - 0,32 (m, 2H)</p>	1,31, A
-----	--	---	--	---------

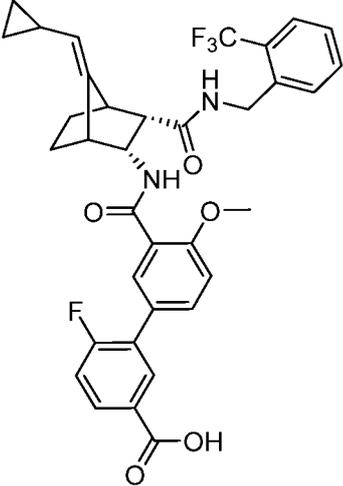
255		<p>N-[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-оксобифенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-5'-(2,4-диоксо-3-фенил-1,3-оксазолидин-5-ил)-2'-фтор-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,48 (dd, $J=7,9$, 2,4 Гц, 1H), 8,44 - 8,37 (m, 1H), 8,03 - 7,94 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,68 (dt, $J=8,6$, 1,8 Гц, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 1H), 7,56 - 7,43 (m, 7H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 5,96 (s, 1H), 4,89 - 4,81 (m, 1H), 4,66 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,22 (t, $J=4,2$ Гц, 1H), 3,14 - 3,06 (m, 1H), 2,74 (t, $J=4,0$ Гц, 1H), 2,25 - 2,16 (m, 1H), 1,94 - 1,87 (m, 1H), 1,71 - 1,61 (m, 2H), 1,55 - 1,48 (m, 1H), 0,80 - 0,72 (m, 2H), 0,36 (td, $J=4,0$, 2,4 Гц, 2H)</p>	1,20, A
-----	---	--	--	---------

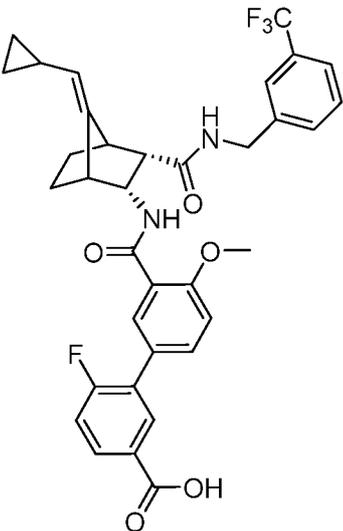
257		<p>N-[1-(3'- {[(2R,3S,7Z)-7- (циклопропилмет илиден)-3-{[4- фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}би цикло[2.2.1]гепта н-2- ил]карбамоил}-6- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-3- ил)-2- гидроксипропил]окс ан-4-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,55 (br d, <i>J</i>=7,7 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,01 - 7,89 (m, 2H), 7,59 (br d, <i>J</i>=8,5 Гц, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 7,15 - 7,02 (m, 2H), 6,40 - 6,24 (m, 1H), 5,12 - 5,04 (m, 1H), 4,84 - 4,75 (m, 1H), 4,63 (d, <i>J</i>=9,6 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,04 - 3,97 (m, 2H), 3,91 (br d, <i>J</i>=4,4 Гц, 2H), 3,42 (tt, <i>J</i>=11,5, 3,2 Гц, 2H), 3,19 (br t, <i>J</i>=3,9 Гц, 1H), 3,08 (br dd, <i>J</i>=10,5, 3,0 Гц, 1H), 2,71 (t, <i>J</i>=3,9 Гц, 1H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,21 - 2,17 (m, 1H), 1,92 - 1,76 (m, 4H), 1,70 - 1,59 (m, 2H), 1,51 - 1,44 (m, 1H), 0,78 - 0,71 (m, 2H), 0,37 - 0,30 (m, 2H)</p>	1,10, A
-----	--	---	---	---------

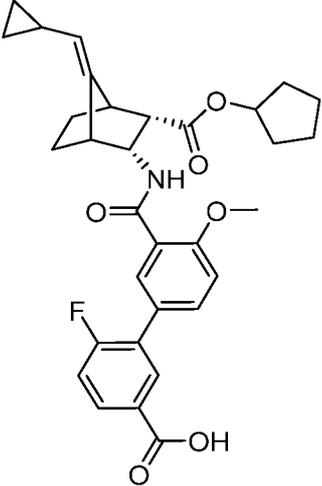
260		<p>3'--{[(2R,3S,7Z)-3-(бензилкарбамоил)-7-(циклопропилметилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,71 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,22 (dd, J=5,1, 1,9 Гц, 1H), 8,02 - 7,89 (m, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 1H), 7,23 - 7,15 (m, 5H), 7,14 - 7,06 (m, 1H), 6,99 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,12 - 5,79 (m, 1H), 4,75 - 4,64 (m, 1H), 4,57 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,39 (d, J=5,6 Гц, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,27 - 3,14 (m, 1H), 2,87 (br dd, J=10,6, 3,0 Гц, 1H), 2,57 - 2,49 (m, 1H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 1,99 - 1,85 (m, 1H), 1,61 - 1,39 (m, 3H), 0,75 - 0,60 (m, 2H), 0,35 - 0,18 (m, 2H)</p>	<p>569,0 1,91, A</p>
-----	---	--	---	---------------------------

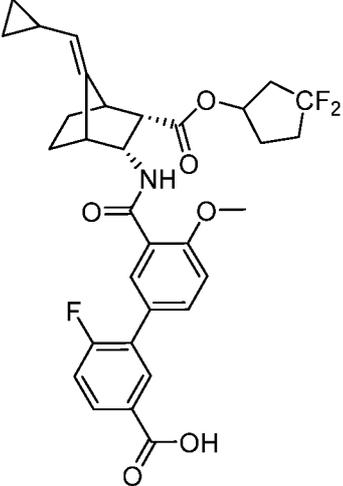
261		<p>3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{{(1R)-1-фенилэтил}карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,72 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 8,42 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,26 (dd, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 8,05 - 7,97 (m, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,34 - 7,21 (m, 6H), 7,18 (t, J=9,3 Гц, 1H), 7,07 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,82 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 5,07 (quin, J=7,1 Гц, 1H), 4,74 - 4,67 (m, 1H), 4,58 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,71 (s, 1H), 3,21 (t, J=4,1 Гц, 1H), 2,92 - 2,80 (m, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,51 (t, J=4,1 Гц, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,92 - 1,84 (m, 1H), 1,57 - 1,42 (m, 3H), 1,39 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,75 - 0,64 (m, 2H), 0,28 (dd, J=4,5, 2,0 Гц, 2H)</p>	1,94, A
-----	---	---	---	---------

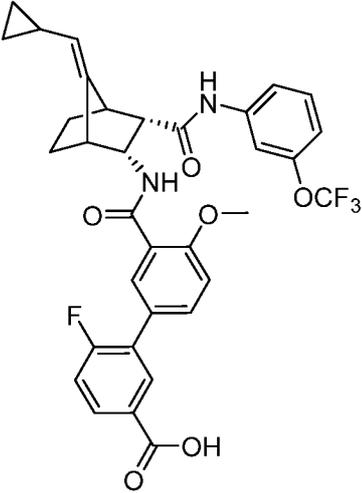
262		<p>3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{[(1S)-1-[2-(трифторметил)фенил]этил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,82 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 8,39 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,71 (ddd, J=8,3, 4,9, 2,1 Гц, 1H), 7,47 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 3H), 7,20 (dd, J=8,0, 4,2 Гц, 1H), 7,14 (dd, J=10,4, 8,7 Гц, 1H), 7,05 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,08 - 4,91 (m, 1H), 4,42 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,09 (dt, J=9,9, 4,8 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,82 (br t, J=3,7 Гц, 1H), 2,80 - 2,77 (m, 1H), 2,37 (br t, J=4,0 Гц, 1H), 1,45 - 1,32 (m, 1H), 1,22 (td, J=8,7, 4,0 Гц, 1H), 1,19 - 1,14 (m, 1H), 1,09 (br d, J=6,8 Гц, 3H), 1,06 - 0,99 (m, 1H), 0,97 - 0,87 (m, 1H), 0,55 - 0,39 (m, 2H), 0,08 (br d, J=4,5 Гц, 2H)</p>	2,05, B
-----	--	---	--	---------

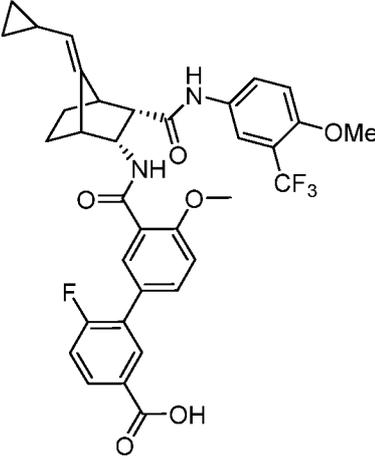
263		<p>3'--{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-({[2-(трифторметил)фенил]метил}карбамойл)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,69 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 8,36 (br s, 1H), 8,22 (br d, J=6,0 Гц, 1H), 8,03 - 7,90 (m, 1H), 7,63 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 7,57 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 7,42 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,27 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,19 - 7,08 (m, 1H), 7,01 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 6,07 - 5,95 (m, 1H), 4,75 - 4,66 (m, 1H), 4,66 - 4,53 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,20 (br s, 1H), 2,90 (br dd, J=10,6, 3,5 Гц, 1H), 2,54 (br t, J=3,7 Гц, 1H), 2,09 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 1,97 - 1,84 (m, 1H), 1,60 - 1,41 (m, 3H), 0,75 - 0,58 (m, 2H), 0,36 - 0,19 (m, 2H)</p>	2,09, A
-----	---	--	---	---------

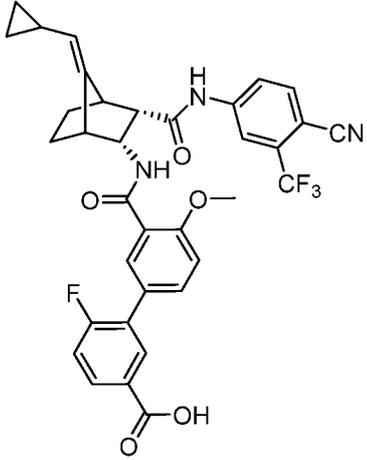
264		3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-({[3-(трифторметил)фенил]метил} карбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота	<p>(400 МГц, CDCl₃) δ 9,76 (br d, J=7,4 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 - 8,24 (m, 1H), 8,09 - 7,94 (m, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,21 (t, J=9,5 Гц, 1H), 7,06 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,45 - 6,14 (m, 1H), 4,86 - 4,69 (m, 1H), 4,60 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,54 - 4,38 (m, 2H), 4,11 - 3,92 (m, 3H), 3,23 (d, J=3,7 Гц, 1H), 2,99 (dd, J=10,3, 4,2, 9,9 Гц, 1H), 2,70 - 2,51 (m, 1H), 2,16 (t, J=8,4 Гц, 1H), 2,02 - 1,80 (m, 1H), 1,73 - 1,41 (m, 3H), 0,81 - 0,62 (m, 2H), 0,42 - 0,19 (m, 2H)</p>	1,88, A
-----	---	---	--	---------

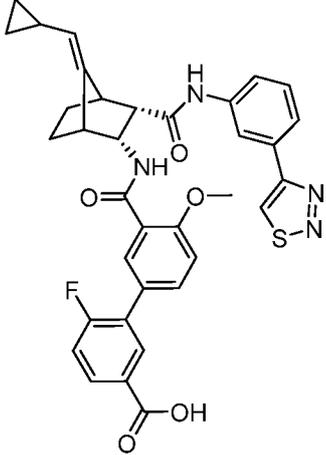
266		<p>3'-{[(2R,3S,7Z)-3-[(циклопентилокси)карбонил]-7-(циклопропилметилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,72 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 8,42 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,26 (dd, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 8,05 - 7,97 (m, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,34 - 7,21 (m, 6H), 7,18 (t, J=9,3 Гц, 1H), 7,07 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,82 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 5,07 (quin, J=7,1 Гц, 1H), 4,74 - 4,67 (m, 1H), 4,58 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,71 (s, 1H), 3,21 (t, J=4,1 Гц, 1H), 2,92 - 2,80 (m, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,51 (t, J=4,1 Гц, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,92 - 1,84 (m, 1H), 1,57 - 1,42 (m, 3H), 1,39 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,75 - 0,64 (m, 2H), 0,28 (dd, J=4,5, 2,0 Гц, 2H)</p>	2,19, В
-----	---	---	---	---------

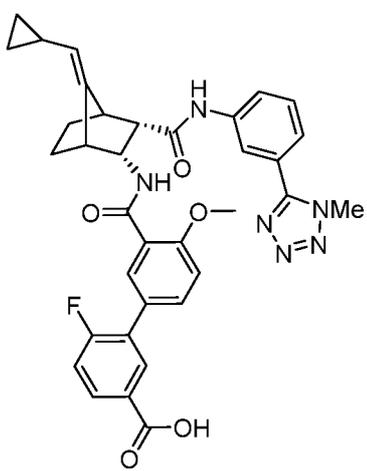
267		3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-[(3,3-дифторциклопентил)карбамоил]бикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота	651,48 (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,82 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 8,39 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,71 (ddd, J=8,3, 4,9, 2,1 Гц, 1H), 7,47 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 3H), 7,20 (dd, J=8,0, 4,2 Гц, 1H), 7,14 (dd, J=10,4, 8,7 Гц, 1H), 7,05 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,08 - 4,91 (m, 1H), 4,42 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,09 (dt, J=9,9, 4,8 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,82 (br t, J=3,7 Гц, 1H), 2,80 - 2,77 (m, 1H), 2,37 (br t, J=4,0 Гц, 1H), 1,45 - 1,32 (m, 1H), 1,22 (td, J=8,7, 4,0 Гц, 1H), 1,19 - 1,14 (m, 1H), 1,09 (br d, J=6,8 Гц, 3H), 1,06 - 0,99 (m, 1H), 0,97 - 0,87 (m, 1H), 0,55 - 0,39 (m, 2H), 0,08 (br d, J=4,5 Гц, 2H)	2,2, A
-----	--	---	---	--------

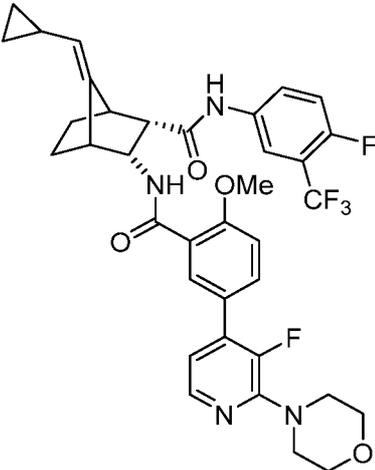
268		3'--{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{3-(трифторметокси)фенил}карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил}карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота	(500 МГц, CDCl ₃) δ 9,69 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 8,36 (br s, 1H), 8,22 (br d, J=6,0 Гц, 1H), 8,03 - 7,90 (m, 1H), 7,63 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 7,57 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 7,42 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,27 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,19 - 7,08 (m, 1H), 7,01 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 6,07 - 5,95 (m, 1H), 4,75 - 4,66 (m, 1H), 4,66 - 4,53 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,20 (br s, 1H), 2,90 (br dd, J=10,6, 3,5 Гц, 1H), 2,54 (br t, J=3,7 Гц, 1H), 2,09 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 1,97 - 1,84 (m, 1H), 1,60 - 1,41 (m, 3H), 0,75 - 0,58 (m, 2H), 0,36 - 0,19 (m, 2H)	2,61, А
-----	--	---	---	---------

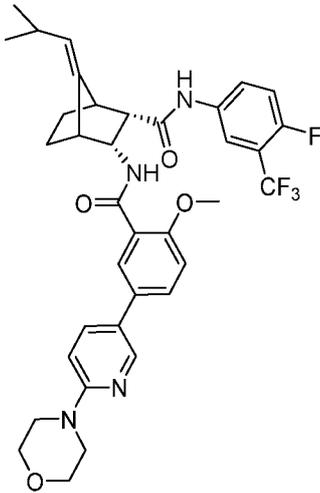
269		3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-{[4-метокси-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бисцикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота	(400 МГц, CDCl ₃) δ 9,76 (br d, J=7,4 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 - 8,24 (m, 1H), 8,09 - 7,94 (m, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,21 (t, J=9,5 Гц, 1H), 7,06 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,45 - 6,14 (m, 1H), 4,86 - 4,69 (m, 1H), 4,60 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,54 - 4,38 (m, 2H), 4,11 - 3,92 (m, 3H), 3,23 (d, J=3,7 Гц, 1H), 2,99 (dd, J=10,3, 4,2, 99 (dd, J=10,3, 4, 2 Гц, 1H), 2,70 - 2,51 (m, 1H), 2,16 (t, J=8,4 Гц, 1H), 2,02 - 1,80 (m, 1H), 1,73 - 1,41 (m, 3H), 0,81 - 0,62 (m, 2H), 0,42 - 0,19 (m, 2H)	2,48, В
-----	---	--	---	---------

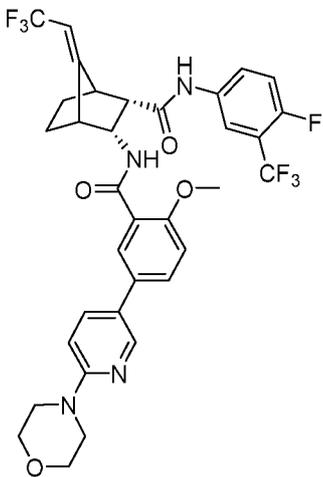
270		<p>3'-{[(2R,3S,7Z)-3-{[4-циано-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}-7-(циклопропилметилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,99 (s, 1H), 9,84 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 1H), 7,97 - 7,93 (m, 1H), 7,93 - 7,88 (m, 1H), 7,78 - 7,64 (m, 1H), 7,41 - 7,22 (m, 2H), 4,69 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,55 - 4,38 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,22 (dd, J=10,8, 3,8 Гц, 1H), 3,13 - 3,08 (m, 1H), 2,80 - 2,67 (m, 1H), 1,90 (s, 1H), 1,86 - 1,73 (m, 2H), 1,62 - 1,46 (m, 1H), 1,46 - 1,33 (m, 2H), 0,86 - 0,60 (m, 2H), 0,42 - 0,23 (m, 2H)</p>	1,95, A
-----	---	--	---	---------

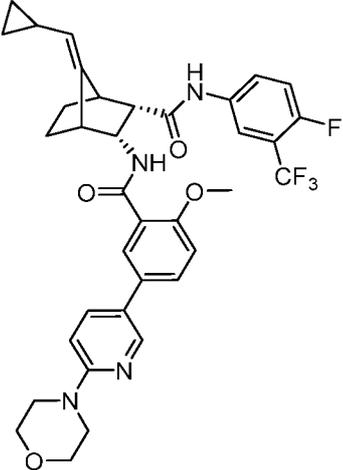
271		<p>3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{{3-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенил}карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил}карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,37 (s, 1H), 10,02 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,01 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 1H), 7,74 (dd, J=18,6, 7,9 Гц, 2H), 7,66 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,40 (t, J=9,5 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,69 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,52 - 4,40 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,24 - 3,18 (m, 1H), 3,15 - 3,09 (m, 1H), 2,77 - 2,70 (m, 1H), 1,96 - 1,88 (m, 1H), 1,86 - 1,78 (m, 1H), 1,55 - 1,47 (m, 1H), 1,47 - 1,34 (m, 2H), 0,80 - 0,66 (m, 2H), 0,41 - 0,28 (m, 2H)</p>	2,35, В
-----	---	--	---	---------

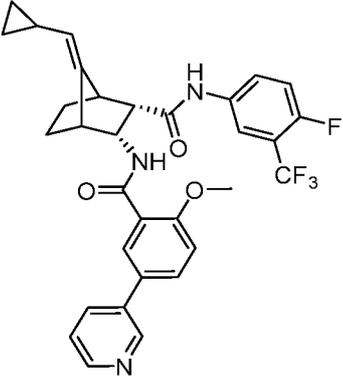
272		<p>3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{[3-(1-метил-1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенокси]карбонил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,46 (s, 1H), 9,97 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 - 7,98 (m, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,82 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,42 (t, J=9,3 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,54 - 4,40 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 3,20 (dd, J=10,4, 3,4 Гц, 1H), 3,15 - 3,07 (m, 1H), 2,73 (br d, J=3,1 Гц, 1H), 1,96 - 1,87 (m, 1H), 1,86 - 1,79 (m, 1H), 1,57 - 1,48 (m, 1H), 1,47 - 1,35 (m, 2H), 0,79 - 0,66 (m, 2H), 0,45 - 0,25 (m, 2H)</p>	638,16 1,57, A
-----	---	---	--	-------------------

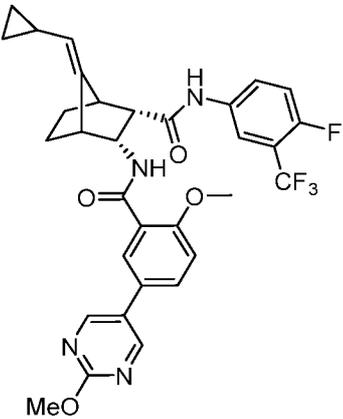
274		<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-{{5-[3-фтор-2-(морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]-2-метоксибензамидо}-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,47 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,04 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 1H), 7,59 - 7,46 (m, 1H), 7,13 - 7,02 (m, 2H), 6,88 (t, J=4,8 Гц, 1H), 4,90 - 4,76 (m, 1H), 4,64 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,95 - 3,82 (m, 4H), 3,58 - 3,44 (m, J=4,1 Гц, 4H), 3,24 - 3,16 (m, 1H), 3,09 (dd, J=10,7, 3,1 Гц, 1H), 2,78 - 2,65 (m, 1H), 2,25 - 2,09 (m, 1H), 1,97 - 1,81 (m, 1H), 1,74 - 1,61 (m, 2H), 1,54 - 1,41 (m, 1H), 0,82 - 0,65 (m, 2H), 0,45 - 0,26 (m, 2H)</p>	683,0 2,52, A
-----	---	--	--	---------------

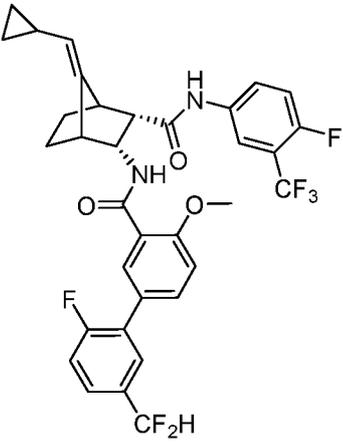
275	 <p>(2S,3R,7Z)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{2-метокси-5-[6-(морфолин-4-ил)пиридин-3-ил]бензамидо}-7-(2-метилпропилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	667,1	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,40 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 8,43 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,36 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,97 - 7,89 (m, 2H), 7,73 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,12 - 6,97 (m, 2H), 6,71 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,07 (d, J=9,1 Гц, 1H), 4,80 - 4,70 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,90 - 3,83 (m, 4H), 3,64 - 3,50 (m, 4H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 2,73 - 2,66 (m, 1H), 2,59 - 2,43 (m, 1H), 2,25 - 2,10 (m, 1H), 1,92 - 1,78 (m, 1H), 1,01 (dd, J=15,1, 6,6 Гц, 6H)</p>	2,21, С
-----	---	-------	--	---------

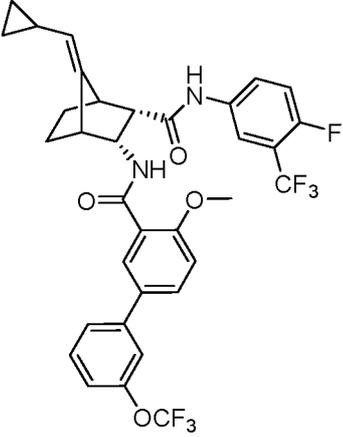
276		<p>(2S,3R,7Z)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{2-метокси-5-[6-(морфолин-4-ил)пиридин-3-ил]бензамидо}-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,29 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,42 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,33 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,89 (dd, J=6,2, 2,6 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=8,5, 2,6 Гц, 1H), 7,53 (dt, J=8,8, 3,5 Гц, 1H), 7,08 - 6,98 (m, 2H), 6,71 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,58 (q, J=7,4 Гц, 1H), 4,96 - 4,84 (m, 1H), 3,89 - 3,82 (m, 3H), 3,60 - 3,52 (m, 4H), 3,44 - 3,37 (m, 1H), 3,18 (dd, J=10,9, 3,9 Гц, 1H), 2,92 (t, J=3,9 Гц, 1H), 2,63 (s, 1H), 2,46 - 2,36 (m, 1H), 2,02 - 1,94 (m, 1H), 1,81 - 1,66 (m, 2H), 1,59 (s, 3H)</p>	2,08, C
-----	---	---	--	---------

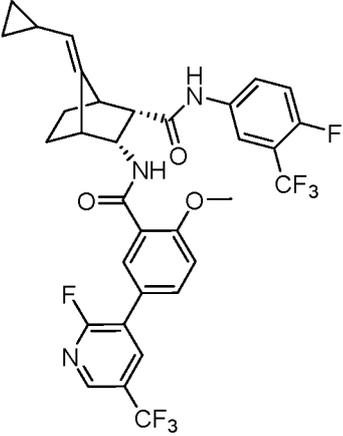
277	 <p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{2-метокси-5-[6-(морфолин-4-ил)пиридин-3-ил]бензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	366,1	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 9,57 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 8,52 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,30 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,26 (br s, 1H), 8,09 (dd, J=9,1, 2,2 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=5,9, 2,3 Гц, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 1H), 7,57 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,13 (t, J=9,4 Гц, 1H), 7,03 - 6,96 (m, 2H), 4,67 (d, J=9,4 Гц, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,98 - 3,88 (m, 4H), 3,83 - 3,70 (m, 4H), 3,18 (t, J=4,0 Гц, 1H), 3,11 (dd, J=10,9, 4,0 Гц, 1H), 2,73 (t, J=3,6 Гц, 1H), 1,91 - 1,84 (m, 2H), 1,69 - 1,57 (m, 2H), 1,50 (tt, J=12,9, 4,7 Гц, 1H), 0,82 - 0,71 (m, 2H), 0,43 - 0,29 (m, 2H)</p>	0,70, А
-----	--	-------	---	---------

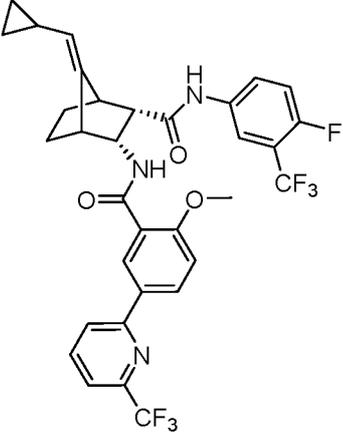
278		<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-[2-метокси-5-(пиридин-3-ил)бензамидо]бicyclo[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,50 (s, 1H), 9,87 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,49 (d, J=3,7 Гц, 1H), 8,21 - 8,09 (m, 2H), 7,98 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,83 (dd, J=8,9, 1,5 Гц, 1H), 7,78 - 7,65 (m, 1H), 7,50 - 7,37 (m, 2H), 7,28 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,64 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,48 - 4,36 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,60 - 3,46 (m, 1H), 3,11 (dd, J=10,5, 4,1 Гц, 1H), 3,08 - 3,03 (m, 1H), 2,71 - 2,63 (m, 1H), 1,89 - 1,66 (m, 2H), 1,55 - 1,27 (m, 3H), 0,69 (br dd, J=11,4, 9,0 Гц, 2H), 0,37 - 0,21 (m, 2H)</p>	2,05, C
-----	---	---	--	---------

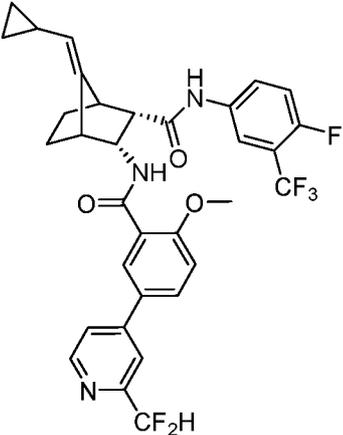
279		<p>(2S,3R,7Z)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)фе нил]-3-[2- метокси-5-(2- метоксипиримиди н-5- ил)бензамидо]биц икло[2.2.1]гептан- 2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,53 (s, 1H), 9,89 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,84 (s, 2H), 8,19 (dd, J=6,6, 2,0 Гц, 1H), 8,16 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,83 (dd, J=8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 1H), 7,46 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,68 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,50 - 4,39 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,14 (dd, J=10,8, 3,2 Гц, 1H), 3,11 - 3,07 (m, 1H), 2,76 - 2,65 (m, 1H), 1,90 - 1,72 (m, 2H), 1,56 - 1,33 (m, 4H), 0,82 - 0,61 (m, 3H), 0,42 - 0,24 (m, 2H)</p>	2,54, C
-----	---	---	--	---------

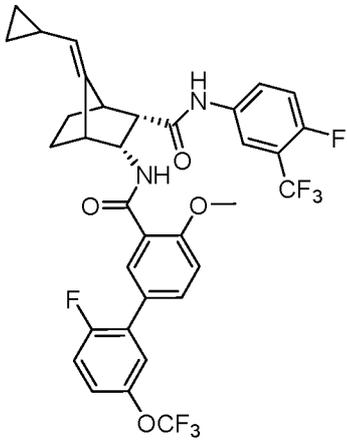
280		<p>N-[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бисцикло[2.2.1]гептан-2-ил]-5'-(дифторметил)-2'-фтор-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,91 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,19 (dd, J=6,3, 2,3 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,82 - 7,67 (m, 3H), 7,61 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 7,45 (t, J=9,6 Гц, 2H), 7,31 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,21 - 6,90 (m, 1H), 4,67 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,49 - 4,39 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,20 - 3,11 (m, 1H), 3,11 - 3,05 (m, 1H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 1,90 - 1,81 (m, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,55 - 1,45 (m, 1H), 1,44 - 1,34 (m, 2H), 0,72 (quin, J=9,5 Гц, 2H), 0,39 - 0,27 (m, 2H)</p>	2,78, C
-----	---	--	---	---------

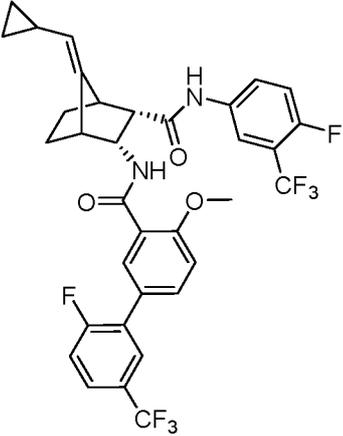
281		<p>N-[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-4-метокси-3'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,93 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,28 - 8,17 (m, 2H), 7,88 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,68 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 2H), 7,49 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,55 - 4,41 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,24 - 3,14 (m, 1H), 3,14 - 3,05 (m, 1H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 1,96 - 1,71 (m, 2H), 1,58 - 1,46 (m, 1H), 1,46 - 1,31 (m, 2H), 0,87 - 0,62 (m, 2H), 0,44 - 0,29 (m, 2H)</p>	2,92, C
-----	---	--	---	---------

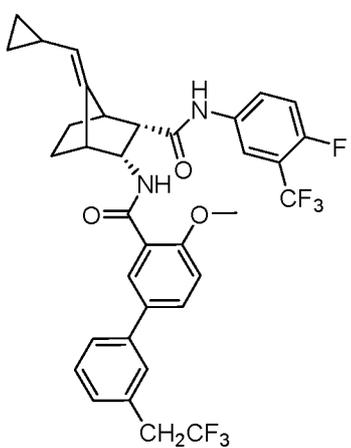
282		<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[2-фтор-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	666,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,90 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 - 8,44 (m, 1H), 8,24 - 8,19 (m, 2H), 7,85 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 1H), 7,47 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,35 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,69 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,16 (dd, J=10,7, 3,7 Гц, 1H), 3,13 - 3,07 (m, 1H), 2,75 - 2,68 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 2H), 1,57 - 1,45 (m, 1H), 1,45 - 1,34 (m, 2H), 0,73 (quin, J=9,6 Гц, 2H), 0,41 - 0,28 (m, 2H)</p>
-----	---	--	-------	--

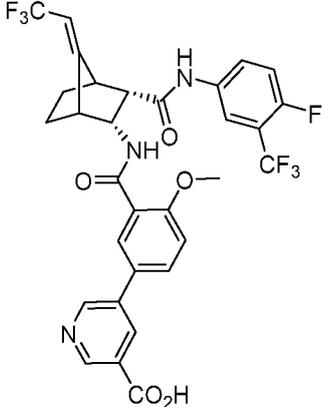
283		<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{2-метокси-5-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]бензамидо}бисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,93 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 8,73 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,31 - 8,19 (m, 3H), 8,14 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,81 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 1H), 7,48 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,35 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,69 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,53 - 4,41 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 3,14 - 3,10 (m, 1H), 2,75 - 2,70 (m, 1H), 1,88 - 1,71 (m, 2H), 1,59 - 1,47 (m, 1H), 1,47 - 1,34 (m, 2H), 0,82 - 0,64 (m, 2H), 0,43 - 0,28 (m, 2H)</p>	2,85, C
-----	---	--	--	---------

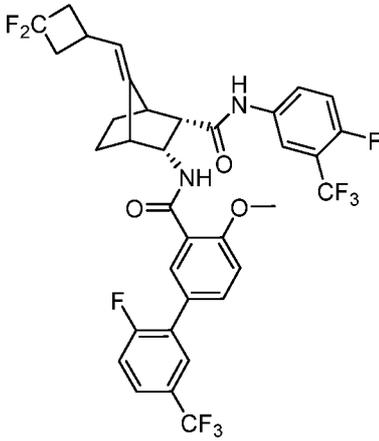
284		<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-{5-[2-(дифторметил)пиридин-4-ил]-2-метоксибензамидо}-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,92 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,72 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 - 8,17 (m, 2H), 8,16 - 8,00 (m, 2H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,62 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,48 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,18 - 6,83 (m, 1H), 4,70 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,55 - 4,39 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,17 (br dd, J=10,7, 4,0 Гц, 1H), 3,15 - 3,11 (m, 1H), 2,76 - 2,70 (m, 1H), 1,95 - 1,72 (m, 2H), 1,61 - 1,47 (m, 1H), 1,47 - 1,32 (m, 2H), 0,85 - 0,64 (m, 2H), 0,47 - 0,25 (m, 2H)</p>	2,77, С
-----	---	--	--	---------

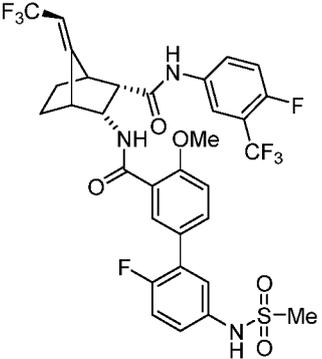
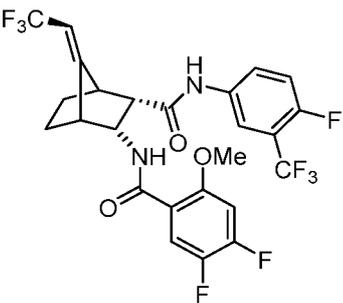
285		<p>N-[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-оксибицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2'-фтор-4-метокси-5-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,51 (s, 1H), 9,87 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,20 - 8,11 (m, 1H), 8,11 - 8,01 (m, 1H), 7,78 - 7,64 (m, 2H), 7,50 - 7,33 (m, 4H), 7,27 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,63 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,47 - 4,31 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,14 - 3,07 (m, 1H), 3,04 (br s, 1H), 2,66 (br d, J=19,2 Гц, 1H), 1,87 - 1,76 (m, 1H), 1,76 - 1,67 (m, 1H), 1,50 - 1,41 (m, 1H), 1,40 - 1,29 (m, 2H), 0,76 - 0,58 (m, 2H), 0,36 - 0,24 (m, 2H)</p>	2,99, C
-----	---	--	---	---------

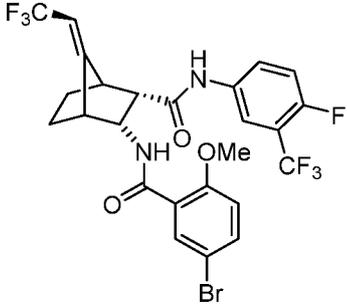
286		<p>N-[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-оксобицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2'-фтор-4-метокси-5'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,90 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,22 - 8,16 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,82 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 3H), 7,54 (t, J=9,3 Гц, 1H), 7,45 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,68 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,49 - 4,39 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,14 (dd, J=10,8, 4,4 Гц, 1H), 3,11 - 3,05 (m, 1H), 2,77 - 2,65 (m, 1H), 1,88 - 1,82 (m, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,54 - 1,45 (m, 1H), 1,44 - 1,35 (m, 2H), 0,83 - 0,63 (m, 2H), 0,40 - 0,25 (m, 2H)</p>	2,88, С
-----	---	---	--	---------

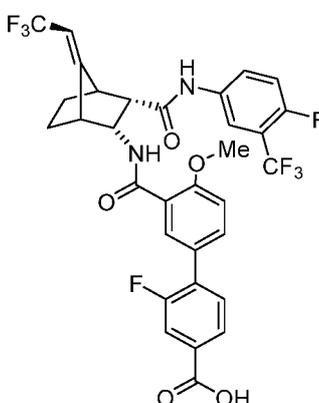
287		<p>N-[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бисцикло[2.2.1]гептан-2-ил]-4-метокси-3'-(2,2,2-трифторэтил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,94 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,28 - 8,20 (m, 2H), 7,85 - 7,74 (m, 2H), 7,67 - 7,57 (m, 2H), 7,53 - 7,43 (m, 2H), 7,32 (dd, J=16,3, 8,0 Гц, 2H), 4,70 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,56 - 4,39 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,80 - 3,65 (m, 2H), 3,17 (dd, J=10,4, 4,1 Гц, 1H), 3,14 - 3,08 (m, 1H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 1,92 - 1,73 (m, 2H), 1,55 - 1,48 (m, 1H), 1,47 - 1,35 (m, 2H), 0,81 - 0,66 (m, 2H), 0,42 - 0,30 (m, 2H)</p>	2,86, С
-----	---	--	--	---------

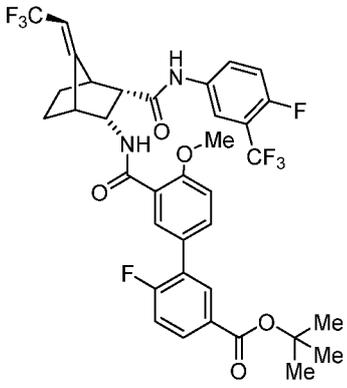
288		<p>5-(3-{{(2R,3S,7Z)-3-{{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-4-метоксифенил}пиридин-3-карбоновая кислота</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 10,32 - 9,84 (m, 2H), 9,73 (br s, 1H), 9,27 (br s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,72 (br d, J=2,1 Гц, 2H), 7,81 - 7,68 (m, 1H), 7,54 - 7,41 (m, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 6,71 - 6,51 (m, 1H), 5,63 (q, J=7,4 Гц, 1H), 4,44 - 4,25 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,39 (br dd, J=10,6, 4,0 Гц, 1H), 3,19 (br s, 1H), 2,93 (br s, 1H), 2,40 - 2,28 (m, 1H), 1,92 - 1,80 (m, 1H), 1,70 - 1,53 (m, 2H)</p>	1,19, D
-----	---	---	---	---------

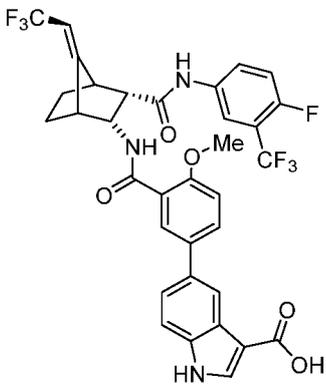
289		<p>N-[(2R,3S,7Z)-7-[(3,3-дифторциклобутил)метилен]-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2'-фтор-4-метокси-5'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, CDCl₃) δ 11,63 (s, 1H), 8,87 (br d, J=6,3 Гц, 1H), 8,50 (dd, J=2,4, 1,0 Гц, 1H), 8,13 (dd, J=6,3, 2,7 Гц, 1H), 7,87 (dt, J=8,5, 3,8 Гц, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,19 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,16 (t, J=9,5 Гц, 1H), 5,41 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,41 - 4,31 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,26 (d, J=4,9 Гц, 1H), 2,99 (t, J=3,8 Гц, 1H), 2,92 - 2,82 (m, 1H), 2,81 - 2,68 (m, 2H), 1,98 - 1,89 (m, 1H), 1,86 - 1,72 (m, 2H), 1,53 (ddd, J=12,3, 8,9, 5,6 Гц, 1H), 1,29 - 1,27 (m, 2H), 0,97 - 0,77 (m, 2H)</p>	1,21, D
-----	---	---	--	---------

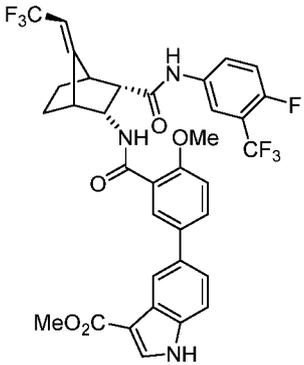
290		2'-фтор-N-[(2R,3S,7Z)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-5'-метансульфонамидо-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид	718,0	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,65 (s, 1H), 9,97 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,23 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 8,11 (br s, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,67 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,50 (br t, J=9,5 Гц, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 7,23 (br s, 1H), 5,93 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,30 (br s, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,55 - 2,51 (m, 10H), 1,97 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 1,90 (br s, 1H), 1,49 (br d, J=6,1 Гц, 2H)	2,56, C
291		(2S,3R,7Z)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид	567,0	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,65 (s, 1H), 9,97 (br d, J=6,4 Гц, 1H), 8,23 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 7,86 (br t, J=10,4 Гц, 1H), 7,77 (br s, 1H), 7,50 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,39 (br dd, J=12,5, 6,4 Гц, 1H), 5,94 (q, J=7,9 Гц, 1H), 4,49 (br s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,29 - 3,21 (m, 1H), 2,99 (br s, 1H), 2,55 - 2,53 (m, 1H), 1,96 - 1,91 (m, 1H), 1,87 - 1,82 (m, 1H), 1,49 (br d, J=6,4 Гц, 2H)	2,60, C

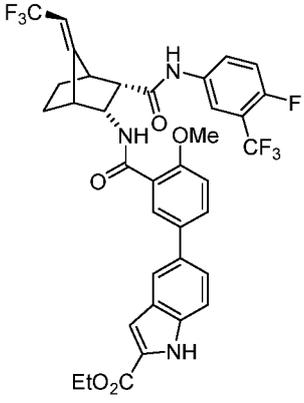
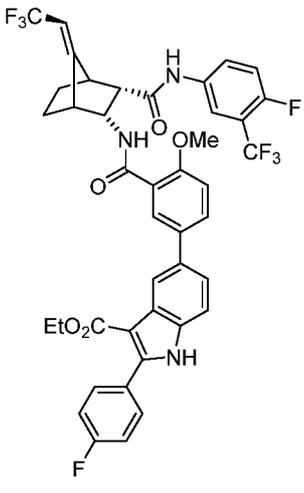
292		<p>(2S,3R,7Z)-3-(5- бром-2- метоксibenзамидо)-N-[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]-7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло[2.2.1]геп тан-2- карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,51 (s, 1H), 9,82 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 8,16 (br d, J=5,7 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,85 - 7,72 (m, 1H), 7,65 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,46 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,89 (q, J=7,8 Гц, 1H), 4,58 - 4,45 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,49 - 3,34 (m, 3H), 3,28 - 3,18 (m, 1H), 2,99 (br s, 1H), 2,57 - 2,54 (m, 4H), 2,08 - 1,95 (m, 1H), 1,95 - 1,83 (m, 1H), 1,50 (br d, J=6,6 Гц, 2H)</p>	2,78, C
-----	---	---	--	---------

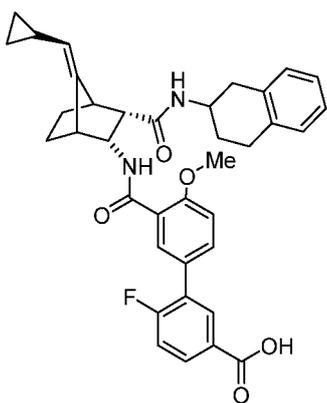
293		<p>2-фтор-3'- {(2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4'- метокси-[1,1'- бифенил]-4- карбоновая кислота</p>	<p>669,0 (500 МГц, DMSO- d₆) δ 10,57 (s, 1H), 9,85 (br d, <i>J</i>=7,1 Гц, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 2H), 7,87 - 7,78 (m, 2H), 7,78 - 7,70 (m, 2H), 7,60 (t, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 7,46 (t, <i>J</i>=9,7 Гц, 1H), 7,33 (d, <i>J</i>=8,7 Гц, 1H), 5,90 (q, <i>J</i>=7,7 Гц, 1H), 4,56 (br t, <i>J</i>=10,7 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,32 - 3,25 (m, 1H), 3,00 (br d, <i>J</i>=6,9 Гц, 1H), 2,58 - 2,53 (m, 6H), 2,05 (br t, <i>J</i>=9,2 Гц, 1H), 1,94 (br t, <i>J</i>=8,7 Гц, 1H), 1,52 (br d, <i>J</i>=6,3 Гц, 2H)</p>	2,55, C
-----	---	--	---	---------

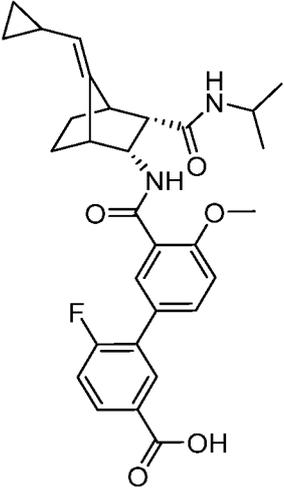
294		<p>трет-бутил-6-фтор-3'- {[(2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксилат</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,65 (s, 1H), 9,94 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,22 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,81 - 7,69 (m, 4H), 7,64 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 7,49 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,93 (q, J=7,9 Гц, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,48 - 3,41 (m, 1H), 3,29 - 3,23 (m, 1H), 2,99 (br s, 1H), 1,99 (br t, J=9,3 Гц, 1H), 1,90 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 1,56 (s, 9H), 1,50 (br d, J=6,4 Гц, 2H)</p>	3,00, C
-----	---	---	--	---------

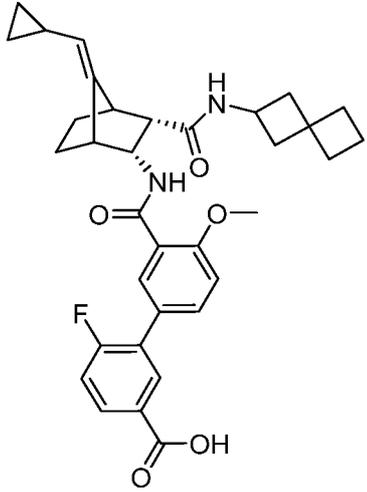
295		<p>5-(3-{{[(2R,3S,7Z)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-4-метоксифенил)-1H-индол-3-карбоновая кислота</p>	690,0	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,87 (br d, <i>J</i>=7,0 Гц, 1H), 8,30 - 8,18 (m, 3H), 8,01 (d, <i>J</i>=2,2 Гц, 1H), 7,89 - 7,74 (m, 2H), 7,55 (d, <i>J</i>=8,5 Гц, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 2H), 7,29 (d, <i>J</i>=8,7 Гц, 1H), 5,92 (q, <i>J</i>=7,9 Гц, 1H), 4,71 - 4,53 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,31 (br s, 1H), 3,01 (br s, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,57 - 2,53 (m, 4H), 2,08 (br t, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 2,02 - 1,91 (m, 1H), 1,53 (br d, <i>J</i>=6,5 Гц, 2H)</p>
-----	---	---	-------	--

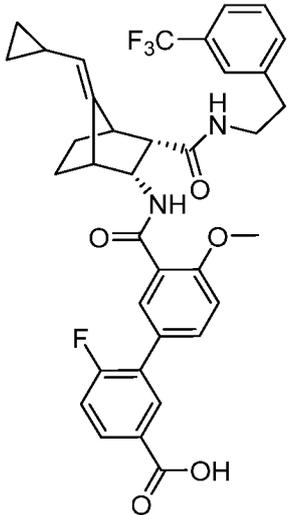
296		<p>метил-6-(3- {[(2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)- 1H-индол-3- карбоксилат</p>	704	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,67 (s, 1H), 9,97 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,27 - 8,22 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,29 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,94 (q, J=7,4 Гц, 1H), 4,55 (br s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,36 (br s, 2H), 3,33 - 3,23 (m, 1H), 3,00 (br s, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,56 - 2,53 (m, 1H), 1,99 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 1,95 - 1,86 (m, 1H), 1,50 (br d, J=6,1 Гц, 2H), 1,22 (br d, J=7,6 Гц, 3H)</p>
-----	---	---	-----	---

297		<p>этил-5-(3- {[(2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)- 1H-индол-2- карбоксилат</p>	718	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,96 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,24 (br s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 2H), 7,56 - 7,48 (m, 3H), 7,28 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,94 (q, J=7,8 Гц, 1H), 4,56 (br s, 1H), 4,35 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,31 - 3,25 (m, 1H), 3,00 (br s, 1H), 2,56 - 2,53 (m, 6H), 2,02 - 1,96 (m, 1H), 1,96 - 1,88 (m, 1H), 1,50 (br d, J=6,1 Гц, 2H), 1,35 (t, J=7,2 Гц, 3H)</p>
298		<p>этил-5-(3- {[(2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)-2- (4-фторфенил)- 1H-индол-3- карбоксилат</p>	812	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,97 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,29 - 8,23 (m, 3H), 7,83 - 7,73 (m, 4H), 7,54 - 7,46 (m, 3H), 7,36 - 7,29 (m, 3H), 5,93 (q, J=7,7 Гц, 1H), 4,56 (br s, 1H), 4,20 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,33 - 3,25 (m, 1H), 3,00 (br s, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,72 (s, 1H), 2,55 - 2,52 (m, 1H), 2,00 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 1,95 - 1,89 (m, 1H), 1,66 (br s, 1H), 1,54 - 1,46 (m, 2H), 1,22 (br t, J=7,0 Гц, 3H)</p>

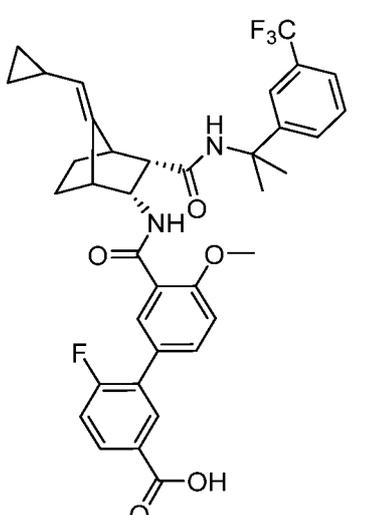
299	 <p data-bbox="678 515 925 1052">3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-[(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)карбамоил]бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота</p>	609,0	<p data-bbox="1037 190 1292 1388">(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,01 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,17 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,11 (br s, 1H), 8,03 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 7,94 (br d, J=5,8 Гц, 1H), 7,72 (br s, 1H), 7,36 (br t, J=9,5 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,06 (br s, 4H), 4,61 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 4,33 (br s, 1H), 4,06 - 3,98 (m, 4H), 3,06 (br s, 1H), 2,95 (br d, J=6,4 Гц, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,79 (br s, 2H), 2,73 (s, 1H), 2,61 - 2,57 (m, 1H), 2,56 - 2,52 (m, 8H), 1,90 (s, 9H), 1,79 (br s, 1H), 1,63 (br s, 1H), 1,47 (br s, 1H), 1,36 (br s, 2H), 0,71 (br t, J=9,2 Гц, 2H), 0,31 (br s, 2H)</p>	2,52, C
-----	---	-------	---	---------

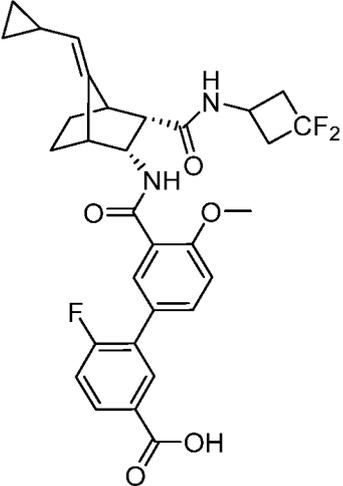
300		3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-[(пропан-2-ил)карбамоил]бисцикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота	521	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,03 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (br dd, J=15,9, 7,6 Гц, 1H), 7,85 (br t, J=6,9 Гц, 1H), 7,69 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,17 (t, J=8,9 Гц, 1H), 4,61 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,30 (br s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,92 - 3,86 (m, 1H), 3,57 - 3,48 (m, 2H), 3,06 (br s, 1H), 2,86 (br dd, J=10,7, 4,0 Гц, 1H), 2,55 (s, 6H), 1,90 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 1,78 (s, 2H), 1,48 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 1,34 (br t, J=13,4 Гц, 1H), 1,04 (t, J=7,0 Гц, 4H), 0,75 - 0,67 (m, 1H), 0,31 (br s, 1H)
-----	---	--	-----	--

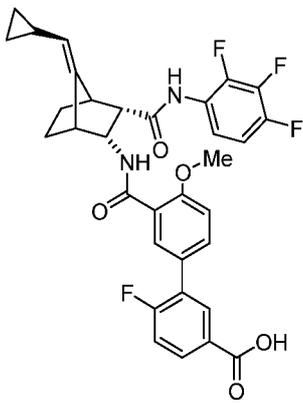
301		<p>3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-({спиро[3.3]гептан-2-ил}карбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил}карбамоил]-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота</p>	573	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) d 9,98 (br d, J=6,4 Гц, 1H), 8,24 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,14 - 7,98 (m, 2H), 7,90 (br s, 1H), 7,70 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,35 - 7,20 (m, 2H), 4,62 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,30 (br s, 1H), 4,08 - 3,98 (m, 4H), 3,33 (br s, 1H), 3,05 (br s, 1H), 2,85 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 2,65 (br s, 1H), 2,56 - 2,54 (m, 5H), 2,27 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 1,98 (br d, J=6,4 Гц, 2H), 1,90 - 1,72 (m, 8H), 1,46 (br s, 1H), 1,34 (br s, 2H), 0,80 - 0,59 (m, 2H), 0,32 (br s, 2H)</p>
-----	---	--	-----	--

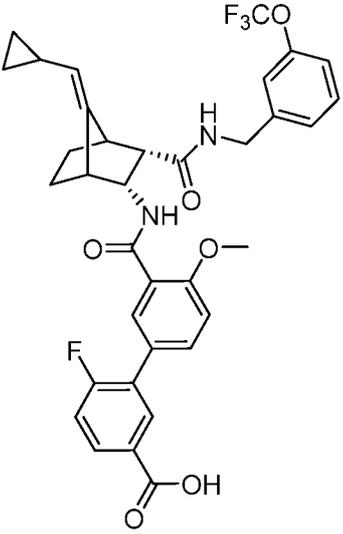
302		3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-({2-[3-(трифторметил)фенил]этил}карбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота	651	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,64 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (br d, J=5,7 Гц, 2H), 7,76 - 7,68 (m, 1H), 7,47 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,32 - 7,14 (m, 5H), 7,04 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,38 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4,06 (br s, 1H), 3,24 (dq, J=13,3, 6,7 Гц, 1H), 2,81 (br s, 1H), 2,68 - 2,56 (m, 3H), 2,53 - 2,43 (m, 1H), 2,33 - 2,22 (m, 9H), 2,18 (br t, J=3,9 Гц, 1H), 1,50 (br t, J=6,2 Гц, 2H), 1,22 (br dd, J=8,6, 4,1 Гц, 1H), 1,10 (br s, 1H), 1,01 (br s, 1H), 0,54 - 0,39 (m, 2H), 0,08 (br d, J=2,7 Гц, 2H)</p>
-----	---	---	-----	---

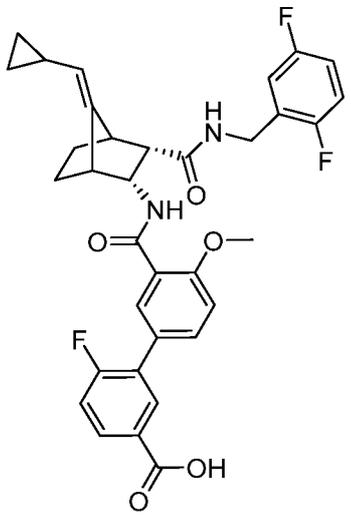
2,64, C

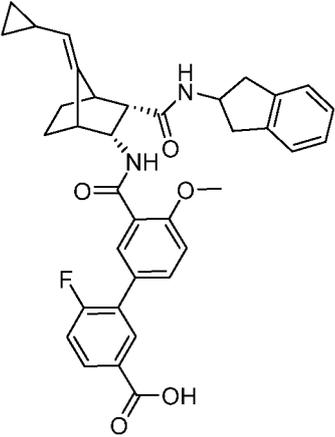
303		<p>3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-({2-[3-(трифторметил)фенил]пропан-2-ил}карбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота</p>	<p>664</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,81 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 7,92 - 7,75 (m, 1H), 7,74 - 7,55 (m, 3H), 7,54 - 7,31 (m, 2H), 7,29 - 7,13 (m, 2H), 4,69 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4,35 (br s, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,12 - 2,94 (m, 1H), 2,77 - 2,60 (m, 1H), 2,59 - 2,54 (m, 1H), 2,48 - 2,24 (m, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,90 (s, 2H), 1,75 - 1,54 (m, 7H), 1,54 - 1,40 (m, 1H), 1,38 - 1,18 (m, 2H), 1,17 - 0,96 (m, 2H), 0,89 - 0,69 (m, 2H), 0,34 (br s, 2H)</p>	<p>2,22, C</p>
-----	---	---	---	----------------

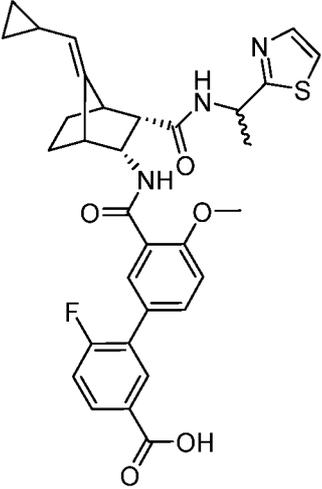
304		3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-[(3,3-дифторциклобутил)карбамоил]бicyclo[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота	569	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,87 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,47 (br d, J=6,5 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,69 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 7,28 (br d, J=8,7 Гц, 1H), 7,22 (br d, J=9,7 Гц, 1H), 4,67 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,37 (br s, 1H), 4,15 - 3,99 (m, 3H), 3,09 (br s, 1H), 3,00 - 2,78 (m, 2H), 2,65 (br s, 1H), 2,59 - 2,54 (m, 3H), 1,87 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 1,79 (br s, 1H), 1,50 (br s, 1H), 1,38 (br s, 1H), 1,26 (s, 1H), 0,80 - 0,67 (m, 1H), 0,33 (br s, 2H)</p>
-----	---	--	-----	--

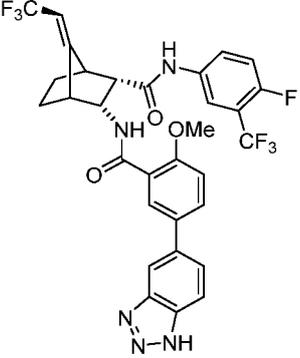
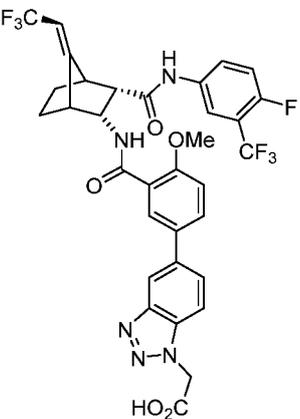
305		3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-[(2,3,4-трифторфенил)карбамоил]бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота	609,0	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,82 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,02 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7,88 (br s, 1H), 7,69 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,34 - 7,18 (m, 3H), 4,69 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,46 (br s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,35 (br s, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 2,56 - 2,53 (m, 8H), 1,88 (br d, J=10,1 Гц, 1H), 1,83 - 1,76 (m, 1H), 1,72 (br s, 1H), 1,50 (br s, 1H), 1,42 (br s, 2H), 0,74 (br dd, J=13,1, 8,9 Гц, 2H), 0,35 (br s, 2H)
-----	---	--	-------	---

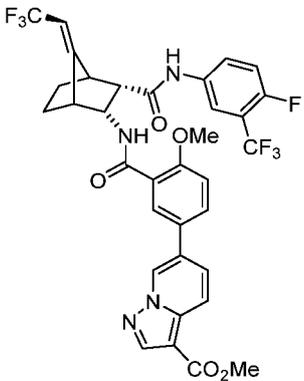
306		<p>3'--{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-({[2-(трифторметокси)фенил]метил}карбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота</p>	653	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,95 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,66 (br s, 1H), 8,12 (br s, 1H), 8,04 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7,97 (br s, 1H), 7,73 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,45 (br t, J=9,5 Гц, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 4,64 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,37 (br s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,09 - 3,01 (m, 1H), 2,60 (br s, 1H), 2,56 - 2,52 (m, 6H), 1,89 - 1,82 (m, 1H), 1,80 - 1,70 (m, 1H), 1,47 (br s, 1H), 1,35 (br t, J=12,4 Гц, 2H), 0,76 - 0,67 (m, 1H), 0,33 (br s, 1H)</p>
-----	---	--	-----	--

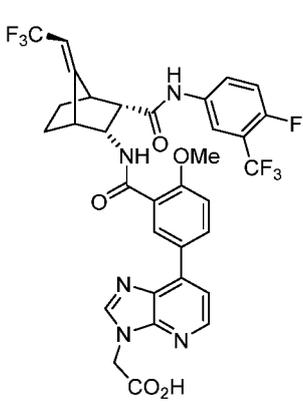
307		<p>3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{[1-(2,5-дифторфенил)этил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота</p>	<p>619</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (br dd, J=16,6, 7,5 Гц, 1H), 8,12 - 8,00 (m, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 1H), 7,42 (br t, J=8,1 Гц, 1H), 7,18 - 7,05 (m, 2H), 5,17 - 5,10 (m, 1H), 4,66 - 4,62 (m, 1H), 4,34 (br s, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,06 - 2,98 (m, 1H), 2,61 (br s, 1H), 2,55 - 2,52 (m, 5H), 1,70 (br s, 1H), 1,47 (br s, 1H), 1,32 (br d, J=6,7 Гц, 4H), 0,76 - 0,67 (m, 1H), 0,32 (br s, 1H)</p>	2,41, C
-----	---	--	--	---------

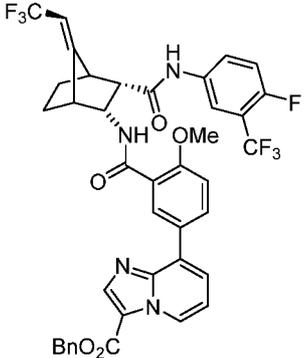
308		3'-{[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил]бicyclo[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота	595 (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,04 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,41 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,12 (br s, 1H), 8,05 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,97 (br s, 1H), 7,75 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,44 (br t, J=9,5 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,21 (br d, J=6,4 Гц, 1H), 7,13 (br d, J=7,0 Гц, 3H), 4,60 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,54 - 4,45 (m, 1H), 4,32 (br s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,24 - 3,10 (m, 1H), 3,06 (br s, 1H), 2,96 - 2,83 (m, 1H), 2,78 - 2,64 (m, 2H), 2,55 - 2,53 (m, 3H), 2,08 - 1,86 (m, 1H), 1,79 (br s, 1H), 1,46 (br s, 1H), 1,36 (br s, 2H), 1,27 - 1,11 (m, 1H), 1,04 (d, J=6,1 Гц, 3H), 0,71 (br t, J=9,2 Гц, 2H), 0,31 (br s, 2H)	2,47, C
-----	--	---	---	---------

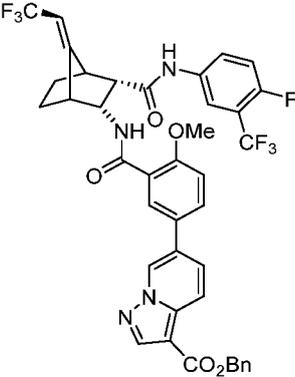
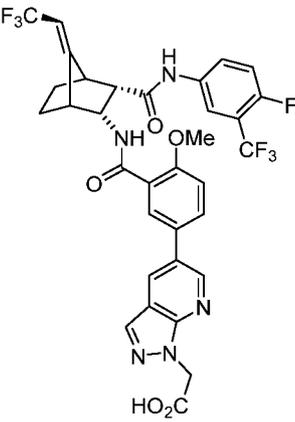
309		<p>3'--[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{[1-(1,3-тиазол-2-ил)этил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота</p>	<p>590</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,00 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,90 (t, J=8,4 Гц, 1H), 8,11 (br s, 1H), 8,03 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,62 (dd, J=17,7, 3,1 Гц, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 7,30 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 5,31 - 5,19 (m, 1H), 4,65 (br t, J=9,2 Гц, 1H), 4,37 (br s, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,17 (s, 1H), 3,07 (br s, 1H), 3,05 - 2,97 (m, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,63 (br d, J=15,3 Гц, 1H), 2,55 - 2,52 (m, 8H), 1,97 - 1,86 (m, 1H), 1,86 - 1,70 (m, 2H), 1,48 (br d, J=6,4 Гц, 4H), 1,36 (br s, 2H), 0,85 - 0,66 (m, 2H), 0,33 (br s, 2H)</p>	2,04, C
-----	--	--	---	---------

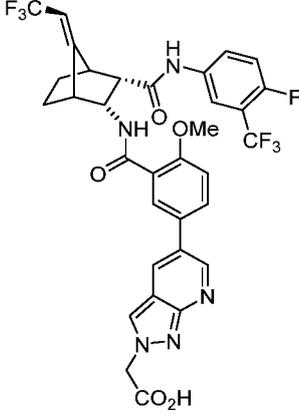
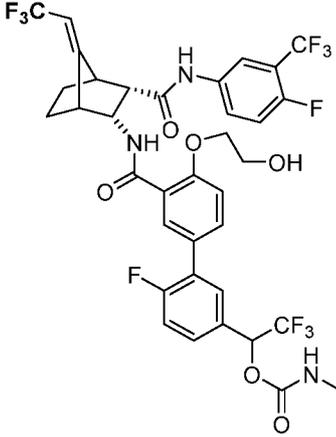
311		<p>(2S,3R,7Z)-3-[5-(1H-1,2,3-бензотриазол-5-ил)-2-метоксибензамидо]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	684,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,69 (br s, 1H), 9,97 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,33 - 8,22 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 2H), 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,59 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,31 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,94 (q, J=7,7 Гц, 1H), 4,56 (br s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,36 - 3,24 (m, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,10 - 1,90 (m, 2H), 1,50 (br d, J=6,4 Гц, 2H)</p>
312		<p>2-[5-(3-{(2R,3S,7Z)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил}карбамоил}-4-метоксифенил)-1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил]уксусная кислота</p>	706,18	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,68 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 9,98 (br s, 1H), 8,39 - 8,18 (m, 2H), 8,08 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,98 - 7,76 (m, 3H), 7,68 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 7,49 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,32 (br dd, J=8,4, 4,7 Гц, 1H), 5,93 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 5,59 - 5,46 (m, 2H), 4,61 - 4,44 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,47 - 3,38 (m, 1H), 3,27 (br s, 1H), 2,99 (br s, 1H), 2,06 - 1,85 (m, 2H), 1,55 - 1,45 (m, 2H), 1,22 (s, 1H)</p>

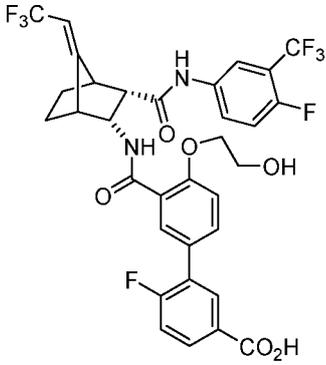
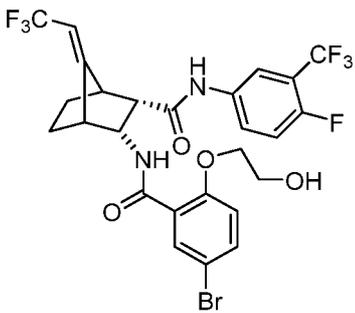
313		метил-6-(3- {[(2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)пи разоло[1,5- а]пиридин-3- карбоксилат	705,2	(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,66 (s, 1H), 9,94 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (br d, J=5,5 Гц, 1H), 8,11 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 7,96 - 7,83 (m, 2H), 7,75 (br s, 1H), 7,45 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,30 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 5,89 (q, J=7,7 Гц, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,82 (s, 1H), 3,65 - 3,59 (m, 3H), 3,24 (br s, 1H), 2,97 (br s, 1H), 2,00 - 1,82 (m, 2H), 1,56 - 1,40 (m, 2H)
-----	---	---	-------	---

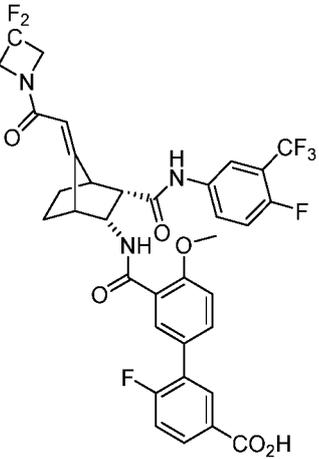
314		<p>2-[7-(3- {[(2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)- 3H-имидазо[4,5- b]пиридин-3- ил]уксусная кислота</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,66 (br d, J=4,9 Гц, 1H), 9,97 (br t, J=5,8 Гц, 1H), 8,58 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 8,46 (br d, J=4,9 Гц, 1H), 8,30 - 8,19 (m, 3H), 7,90 (br s, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,50 (br d, J=5,8 Гц, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 6,00 - 5,90 (m, 1H), 5,03 (br s, 2H), 4,55 (br s, 1H), 4,05 (br d, J=5,8 Гц, 3H), 3,26 (br s, 1H), 2,99 (br s, 1H), 2,04 - 1,87 (m, 2H), 1,50 (br s, 2H), 1,23 (br d, J=4,6 Гц, 2H)</p>	1,92, C
-----	---	---	---	---------

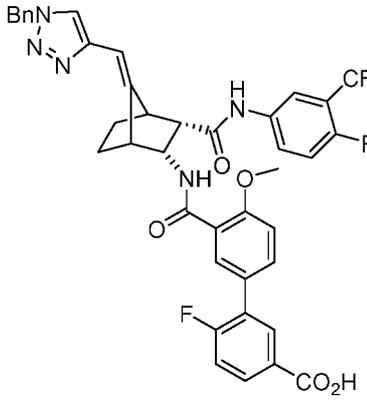
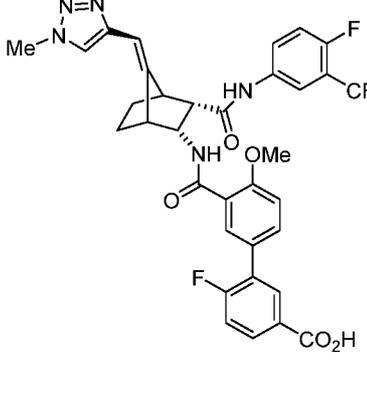
315		<p>бензил-8-(3- {(2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)им идазо[1,2- а]пиридин-3- карбоксилат</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,97 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 9,23 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,41 - 8,34 (m, 2H), 8,26 - 8,18 (m, 1H), 8,11 - 8,00 (m, 2H), 7,87 - 7,78 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 3H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,35 (br t, J=9,0 Гц, 2H), 5,97 - 5,89 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,54 (br dd, J=9,9, 4,1 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,43 (br d, J=1,5 Гц, 1H), 3,31 - 3,24 (m, 1H), 3,00 (br s, 1H), 2,53 - 2,51 (m, 1H), 2,00 - 1,87 (m, 2H), 1,80 (br s, 1H), 1,56 - 1,42 (m, 2H)</p>	2,76, C
-----	---	---	---	---------

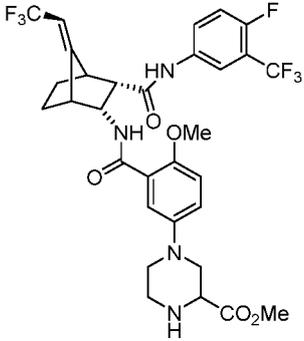
316		бензил-6-(3- {[(2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)пи разоло[1,5- а]пиридин-3- карбоксилат	781,3 6	(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,70 (s, 1H), 9,98 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,29 (br d, J=2,4 Гц, 2H), 8,12 (d, J=9,3 Гц, 1H), 8,02 - 7,90 (m, 2H), 7,86 - 7,77 (m, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 3H), 7,46 - 7,29 (m, 4H), 5,94 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,60 - 4,49 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,33 - 3,23 (m, 1H), 2,94 - 2,89 (m, 2H), 2,01 - 1,85 (m, 2H), 1,50 (br d, J=5,6 Гц, 2H)	2,89, С
317		2-[5-(3- {[(2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)- 1H-пиразоло[3,4- b]пиридин-1- ил]уксусная кислота	706,2 9	(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,75 - 10,68 (m, 1H), 9,99 (d, J=6,7 Гц, 1H), 8,79 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,45 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,30 - 8,20 (m, 3H), 7,96 - 7,87 (m, 2H), 7,84 - 7,74 (m, 1H), 7,50 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,94 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,61 - 4,51 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,36 - 3,20 (m, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,03 - 1,83 (m, 2H), 1,50 (br d, J=6,7 Гц, 2H)	1,97, С

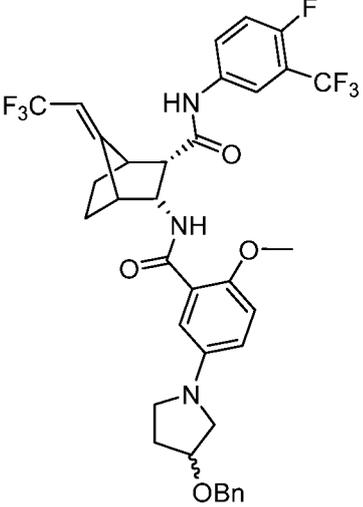
318		<p>2-[5-(3- {(2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)- 2H-пиразоло[3,4- b]пиридин-2- ил]уксусная кислота</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,82 - 10,71 (m, 1H), 9,99 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,36 (d, J=10,4 Гц, 2H), 8,29 - 8,21 (m, 2H), 7,90 (br d, J=10,1 Гц, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 1H), 7,50 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,00 - 5,91 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,63 - 4,50 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,36 - 3,23 (m, 1H), 3,01 (br s, 1H), 2,07 - 1,86 (m, 3H), 1,51 (br d, J=5,5 Гц, 3H)</p>	1,92, C
319		<p>(1S)-2,2,2- трифтор-1-(6- фтор-3'- {(2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4'- (2- гидроксietокси)- [1,1'-бифенил]-3- ил]этил-N- циклобутилкарба мат</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,61 (s, 1H), 9,67 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,23 - 8,04 (m, 3H), 7,81 - 7,73 (m, 1H), 7,69 (br d, J=7,6 Гц, 2H), 7,56 (br d, J=2,1 Гц, 1H), 7,51 - 7,34 (m, 3H), 6,47 - 6,27 (m, 1H), 5,96 (q, J=8,0 Гц, 1H), 4,90 (t, J=5,5 Гц, 1H), 4,69 - 4,56 (m, 1H), 4,45 - 4,30 (m, 2H), 4,06 - 3,83 (m, 3H), 3,29 (br dd, J=10,8, 4,1 Гц, 1H), 3,23 (br s, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,28 - 2,00 (m, 4H), 2,00 - 1,82 (m, 2H), 1,70 - 1,48 (m, 4H)</p>	2,62, C

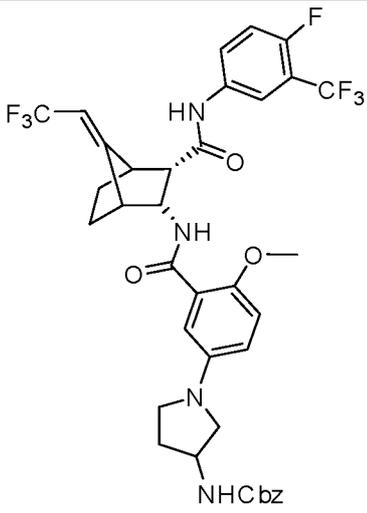
321		<p>6-фтор-3'- {(2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4'- (2- гидроксietокси)- [1,1'-бифенил]-3- карбоновая кислота</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,61 (s, 1H), 9,63 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 8,07 (br s, 2H), 8,04 - 7,91 (m, 2H), 7,78 - 7,68 (m, 2H), 7,52 - 7,32 (m, 3H), 5,93 (q, J=7,7 Гц, 1H), 4,70 - 4,54 (m, 1H), 4,43 - 4,18 (m, 2H), 4,07 - 3,84 (m, 2H), 3,27 (br dd, J=11,0, 4,3 Гц, 1H), 3,23 - 3,15 (m, 1H), 2,99 (br s, 1H), 2,07 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 1,53 (br d, J=7,0 Гц, 2H)</p>	2,19, C
322		<p>(2S,3R,7Z)-3-[5- бром-2-(2- гидроксietокси)б ензамидо]-N-[4- фтор-3- (трифторметил)фе нил]-7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло[2.2.1]геп тан-2- карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,59 (s, 1H), 9,60 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,12 - 8,02 (m, 1H), 7,92 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,74 (br dd, J=8,2, 3,1 Гц, 1H), 7,64 (dd, J=8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,47 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,22 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,93 (q, J=7,8 Гц, 1H), 4,91 (t, J=5,5 Гц, 1H), 4,64 - 4,49 (m, 1H), 4,35 - 4,20 (m, 2H), 3,98 - 3,80 (m, 2H), 3,25 (br dd, J=10,5, 4,4 Гц, 1H), 3,19 (br s, 1H), 2,98 (br s, 1H), 2,02 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 1,51 (br d, J=8,5 Гц, 2H)</p>	2,38, C

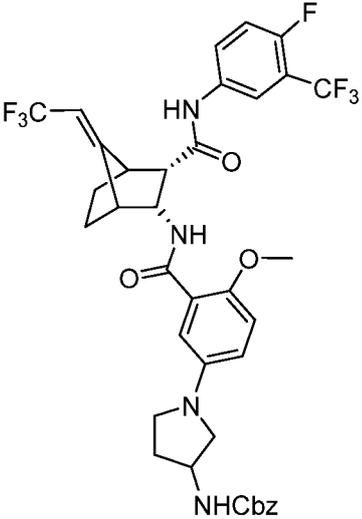
324		<p>3'-{[(2R,3S,7Z)-7-[2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-оксоэтилиден]-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,46 (s, 1H), 9,75 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,15 (br d, J=6,2 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,02 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 7,96 (br s, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,72 (br d, J=8,7 Гц, 1H), 7,52 - 7,37 (m, 2H), 7,32 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,75 - 4,27 (m, 5H), 4,05 (s, 3H), 3,83 (br s, 1H), 3,24 (br dd, J=10,8, 4,2 Гц, 1H), 2,88 (br s, 1H), 2,13 - 2,01 (m, 1H), 1,90 (br t, J=8,5 Гц, 1H), 1,48 (br d, J=6,7 Гц, 2H)</p>	2,29, C
-----	---	---	---	---------

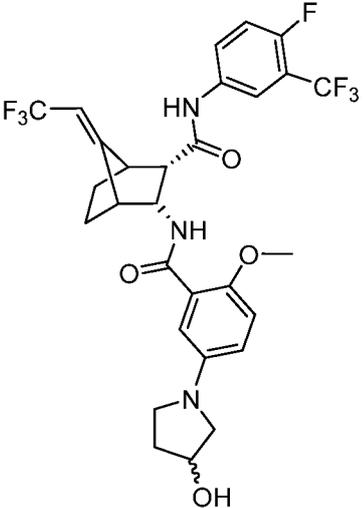
326		<p>3'--{[(2R,3S,7Z)-7-[(1-бензил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метилен]-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота</p>	758,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,77 (s, 1H), 9,95 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,34 - 8,22 (m, 2H), 8,16 (br s, 1H), 8,02 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,95 - 7,79 (m, 2H), 7,73 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,50 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,42 - 7,23 (m, 7H), 6,28 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,54 (br s, 1H), 3,59 (br s, 3H), 3,31 (br dd, J=10,7, 3,7 Гц, 1H), 2,94 (br s, 1H), 2,07 - 1,81 (m, 3H), 1,60 - 1,43 (m, 2H)</p>
327		<p>6-фтор-3'--{[(2R,3S,7Z)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}-7-[(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метилен]бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота</p>	682,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,64 (s, 1H), 9,96 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,22 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 8,13 (br s, 2H), 7,99 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,72 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 7,48 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,38 - 7,21 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 4,59 - 4,45 (m, 1H), 4,05 (br d, J=7,9 Гц, 5H), 3,33 - 3,23 (m, 1H), 2,93 (br s, 1H), 2,03 - 1,84 (m, 2H)</p>

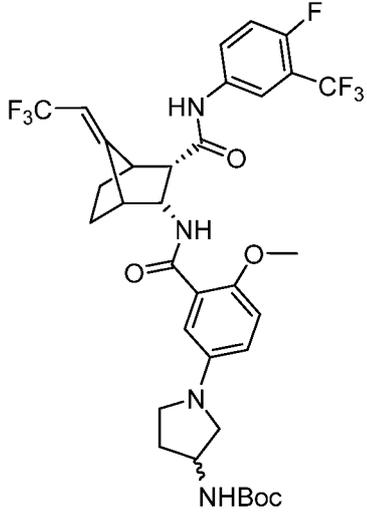
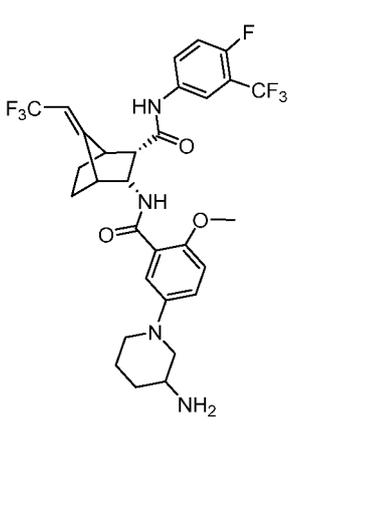
328		<p>метил-4-(3- {[(2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)пи перазин-2- карбоксилат</p>	659,3	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,60 (s, 1H), 9,89 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 8,20 (br d, J=4,9 Гц, 1H), 7,84 - 7,69 (m, 1H), 7,56 - 7,39 (m, 2H), 7,16 - 6,97 (m, 2H), 5,91 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 4,54 - 4,40 (m, 1H), 3,96 - 3,86 (m, 3H), 3,86 - 3,76 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,32 - 2,92 (m, 4H), 2,92 - 2,78 (m, 2H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,88 (s, 1H), 1,84 (br t, J=8,5 Гц, 1H), 1,45 (br d, J=6,4 Гц, 2H)</p>	2,05, В
-----	---	---	-------	---	---------

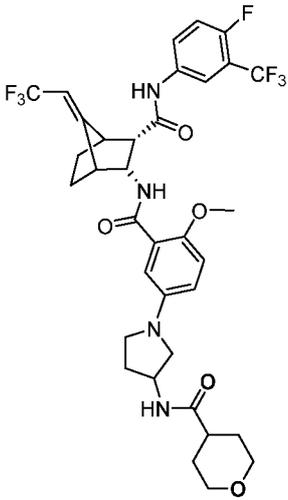
330		<p>(2S,3R,7Z)-3-{{3- [3- (бензилокси)пирро лидин-1-ил]-2- метоксибензамино }-N-[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]-7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло[2.2.1]геп тан-2- карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,62 (s, 1H), 9,89 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,24 (dd, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 7,88 - 7,75 (m, 1H), 7,50 (t, J=9,9 Гц, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 3H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,16 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 1H), 6,72 (dd, J=8,9, 3,1 Гц, 1H), 5,94 (q, J=7,9 Гц, 1H), 4,60 - 4,49 (m, 3H), 4,30 (br s, 1H), 3,96 - 3,82 (m, 3H), 3,51 - 3,39 (m, 1H), 3,33 - 3,20 (m, 2H), 2,99 (br s, 1H), 2,20 (d, J=4,3 Гц, 1H), 2,15 - 2,07 (m, 2H), 2,08 - 1,85 (m, 3H), 1,49 (br d, J=6,7 Гц, 2H), 1,36 (d, J=7,6 Гц, 2H)</p>	2,90, C
-----	---	---	---	---------

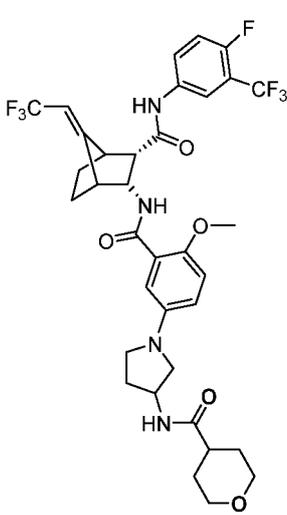
331	 <p>изомер 1</p>	<p>Бензил-N-[1-(3- {[(2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)пи рролидин-3- ил]карбамат</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,69 (s, 1H), 9,90 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,29 - 8,21 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,88 - 7,74 (m, 1H), 7,64 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 7,50 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,42 - 7,29 (m, 4H), 7,15 - 6,96 (m, 2H), 6,69 (br dd, J=9,2, 2,7 Гц, 1H), 5,94 (q, J=7,8 Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,61 - 4,47 (m, 1H), 4,25 - 4,13 (m, 1H), 3,97 - 3,87 (m, 3H), 3,37 - 3,15 (m, 2H), 3,12 - 2,97 (m, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,26 - 2,17 (m, 1H), 2,04 - 1,79 (m, 2H), 1,57 - 1,44 (m, 2H)</p>	2,65, C
-----	---	--	--	---------

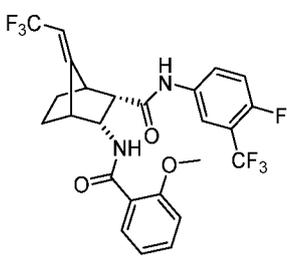
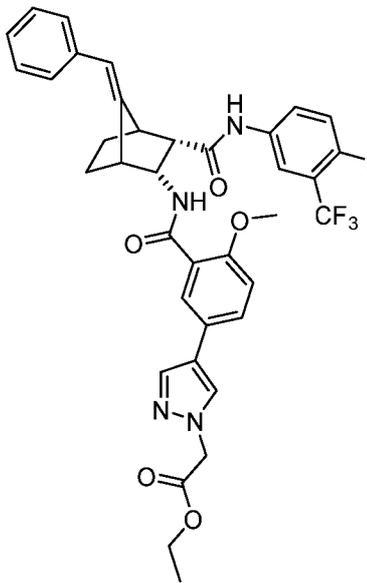
332	 <p style="text-align: center;">изомер 2</p>	<p>Бензил-N-[1-(3- {[(2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)пи ролидин-3- ил]карбамат</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,72 (br s, 1H), 9,91 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 8,25 (br d, J=4,5 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 - 7,74 (m, 1H), 7,65 (br d, J=6,1 Гц, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,42 - 7,29 (m, 5H), 7,16 - 6,98 (m, 2H), 6,69 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 5,94 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,52 (br s, 1H), 4,24 - 4,12 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,11 - 2,95 (m, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,19 (br dd, J=12,5, 5,6 Гц, 1H), 2,06 - 1,84 (m, 3H), 1,49 (br d, J=6,3 Гц, 2H)</p>	2,64, C
-----	---	---	---	---------

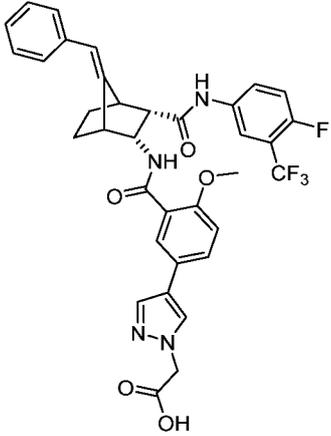
333	 <p>(2S,3R,7Z)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-[5-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-2-метоксибензамидо]-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	616,03	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,81 (d, J=6,7 Гц, 1H), 8,16 (dd, J=6,4, 2,1 Гц, 1H), 7,78 - 7,64 (m, 1H), 7,43 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,09 - 6,94 (m, 2H), 6,60 (dd, J=8,9, 3,1 Гц, 1H), 5,94 - 5,82 (m, 1H), 4,51 - 4,43 (m, 1H), 4,32 (br s, 1H), 4,05 - 3,92 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,27 - 3,10 (m, 2H), 2,97 - 2,89 (m, 2H), 2,83 (s, 1H), 2,67 (s, 1H), 2,02 - 1,87 (m, 2H), 1,87 - 1,75 (m, 3H), 1,42 (br d, J=6,7 Гц, 2H)	2,33, C
-----	--	--------	--	---------

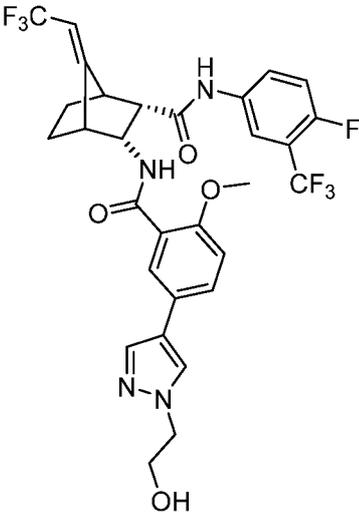
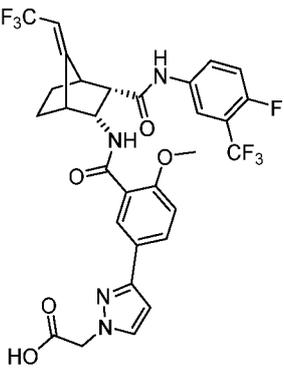
334		<p>трет-бутил-N-[1-(3-{{[(2R,3S,7Z)-3-{{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}}-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}}-4-метоксифенил)пиперидин-3-ил]карбамат</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,81 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,22 - 8,09 (m, 1H), 7,81 - 7,65 (m, 1H), 7,43 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,13 - 6,93 (m, 3H), 6,61 (dd, J=9,0, 2,9 Гц, 1H), 5,87 (q, J=7,6 Гц, 1H), 4,45 (ddd, J=10,5, 6,6, 4,0 Гц, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,42 - 3,24 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,96 - 2,88 (m, 2H), 2,08 (br d, J=6,4 Гц, 1H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,88 - 1,77 (m, 2H), 1,41 (br d, J=6,7 Гц, 2H), 1,33 (s, 10H)</p>	715,29 2,76, C
335		<p>(2S,3R,7Z)-3-[5-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-метоксибензамидо]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,68 (s, 1H), 9,93 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,24 (br d, J=4,0 Гц, 1H), 8,00 (br s, 2H), 7,84 - 7,68 (m, 1H), 7,58 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,50 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,19 - 7,06 (m, 3H), 5,93 (q, J=8,0 Гц, 1H), 4,57 - 4,43 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,30 - 3,16 (m, 2H), 2,99 (br s, 1H), 2,93 - 2,79 (m, 3H), 2,06 - 1,80 (m, 4H), 1,69 - 1,42 (m, 5H)</p>	628,9 2,06, C

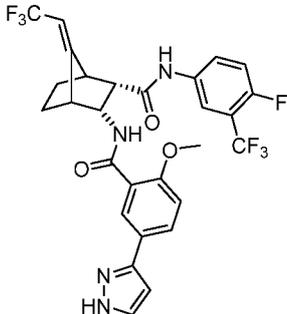
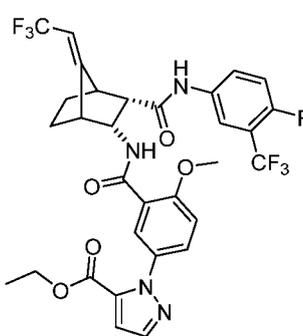
336	 <p>MeOH/80% CO₂; Условия потока: 340 мл/мин, 100 бар, 40° С; длина волны детектора: 220 нм. Изомер 1, RT = 3,427 мин, > 95 % de</p>	<p>N-[1-(3- {[(2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(2,2,2- трифторэтилен) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)пи рролидин-3- ил]оксан-4- карбоксамид</p>	<p>727,0</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,62 (s, 1H), 9,88 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,29 - 8,16 (m, 1H), 8,07 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 7,85 - 7,73 (m, 1H), 7,50 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,16 - 6,98 (m, 2H), 6,76 - 6,67 (m, 1H), 5,93 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 4,56 - 4,45 (m, 1H), 4,39 - 4,26 (m, 1H), 3,89 (s, 5H), 3,48 - 3,38 (m, 3H), 3,34 - 3,16 (m, 4H), 2,99 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 2,41 - 2,32 (m, 1H), 2,17 (br s, 1H), 2,07 - 1,80 (m, 3H), 1,63 - 1,46 (m, 6H).</p>	2,41, C
-----	---	---	---	---------

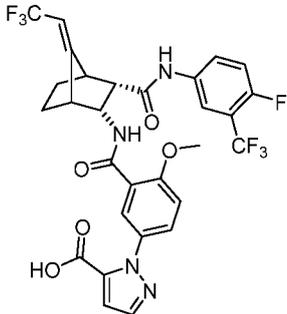
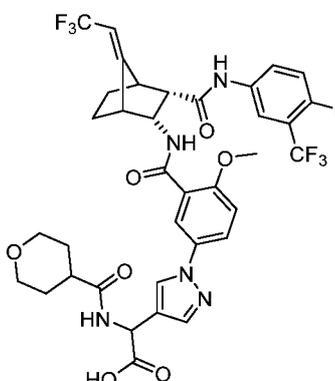
337	 <p>MeOH/80% CO₂; Условия потока: 340 мл/мин, 100 бар, 40° С; длина волны детектора: 220 нм. Изомер 2, RT = 3,820 мин, > 95 % de</p>	<p>N-[1-(3- {[(2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)пи рролидин-3- ил]оксан-4- карбоксамид</p>	<p>727,1</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,65 (s, 1H), 9,90 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,24 (br dd, J=6,1, 2,1 Гц, 1H), 8,09 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 7,89 - 7,78 (m, 1H), 7,51 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,14 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,06 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=8,9, 2,7 Гц, 1H), 5,94 (q, J=8,1 Гц, 1H), 4,53 (br t, J=10,7 Гц, 1H), 4,39 - 4,31 (m, 1H), 4,02 (br d, J=18,9 Гц, 1H), 3,99 - 3,75 (m, 6H), 3,33 - 3,19 (m, 3H), 3,10 - 2,97 (m, 2H), 2,44 - 2,29 (m, 1H), 2,19 (dq, J=12,9, 6,5 Гц, 1H), 2,11 - 1,96 (m, 1H), 1,94 - 1,83 (m, 2H), 1,69 - 1,38 (m, 8H)</p>	<p>2,43, C</p>
-----	---	---	---	----------------

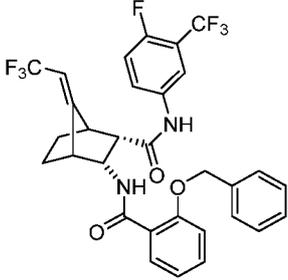
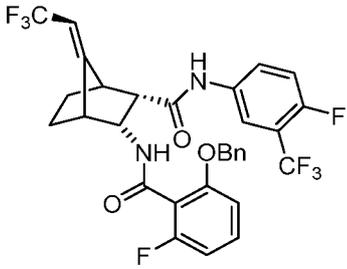
338		<p>(2S,3R,7Z)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-(2-метоксибензамидо)-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	531,0	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,64 (s, 1H), 9,88 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,19 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,92 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 2H), 7,16 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,04 (t, J=7,5 Гц, 1H), 5,90 (q, J=8,0 Гц, 1H), 4,49 (br s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,29 - 3,18 (m, 2H), 2,96 (br s, 1H), 1,97 (t, J=9,2 Гц, 1H), 1,89 - 1,80 (m, 1H), 1,47 (d, J=6,6 Гц, 2H)</p>
339		<p>этил-2-[4-(3-((2R,3S,7Z)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}-7-(фенилметилен)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил)-4-метоксифенил]-1H-пиразол-1-ил]ацетат</p>	691,4	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,49 (s, 1H), 9,87 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,23 - 8,16 (m, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,81 (s, 2H), 7,67 (dd, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,45 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,37 (d, J=4,0 Гц, 4H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 7,18 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,55 (br s, 1H), 4,22 - 4,11 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,93 (br s, 1H), 2,02 - 1,84 (m, 2H), 1,53 (br s, 2H), 1,26 - 1,15 (m, 3H)</p>

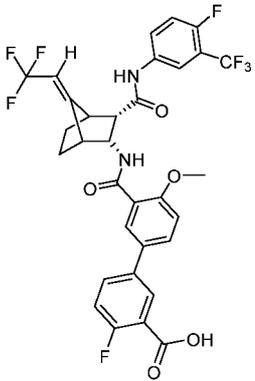
340		<p>2-[4-(3- {[(2R,3S,7Z)-3- {4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7- (фенилметилен)ф бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)- 1H-пиразол-1- ил]уксусная кислота</p>	<p>663,2</p> <p>(500 МГц, DMSO- d₆) δ 10,47 (s, 1H), 9,87 (d, <i>J</i>=7,2 Гц, 1H), 8,17 (d, <i>J</i>=6,4 Гц, 1H), 8,04 (d, <i>J</i>=18,2 Гц, 2H), 7,83 - 7,73 (m, 2H), 7,66 (dd, <i>J</i>=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (d, <i>J</i>=4,2 Гц, 4H), 7,25 (d, <i>J</i>=4,3 Гц, 1H), 7,17 (d, <i>J</i>=8,7 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,58 - 4,49 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,71 - 3,55 (m, 1H), 3,41 - 3,35 (m, 1H), 3,32 - 3,23 (m, 1H), 2,92 (br s, 1H), 1,96 (d, <i>J</i>=9,8 Гц, 1H), 1,89 (d, <i>J</i>=13,6 Гц, 1H), 1,53 (br s, 2H)</p>	2,10, В
-----	---	---	--	---------

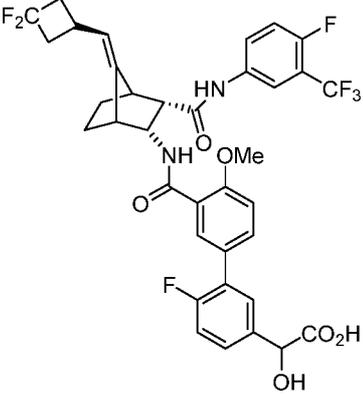
341	 <p>(2S,3R,7Z)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]-2-метоксибензамидо}-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	641,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,80 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,18 (d, J=4,1 Гц, 1H), 8,07 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 2H), 7,67 (dd, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,46 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,89 (m, 1H), 4,54 (br s, 1H), 4,15 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,81 - 3,75 (m, 2H), 2,98 (d, J=5,0 Гц, 1H), 2,03 (t, J=8,9 Гц, 1H), 1,96 - 1,87 (m, 1H), 1,50 (d, J=7,3 Гц, 2H)</p>	2,18, В
342	 <p>2-[3-(3-{[(2R,3S,7Z)-3-{4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-4-метоксифенил)-1H-пиразол-1-ил]уксусная кислота</p>	655,4	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,66 (s, 1H), 9,97 - 9,91 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,28 - 8,20 (m, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 1H), 7,21 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,94 (q, J=7,8 Гц, 1H), 4,92 (br s, 2H), 4,53 (br s, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,99 (s, 2H), 2,01 - 1,86 (m, 2H), 1,49 (d, J=6,4 Гц, 2H), 1,23 (s, 2H)</p>	1,89, В

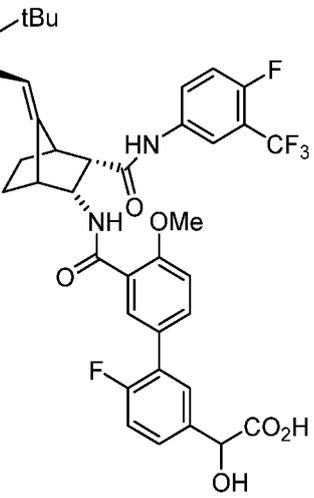
343		<p>(2S,3R,7Z)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-[2-метокси-5-(1H-пиразол-3-ил)бензамидо]-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>597,1</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,64 (s, 1H), 9,99 - 9,89 (m, 1H), 8,40 - 8,35 (m, 1H), 8,26 - 8,20 (m, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 1H), 7,83 - 7,72 (m, 2H), 7,54 - 7,45 (m, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 1H), 6,67 - 6,58 (m, 1H), 5,98 - 5,90 (m, 1H), 4,59 - 4,49 (m, 1H), 3,41 - 3,14 (m, 3H), 3,02 - 2,87 (m, 2H), 2,04 - 1,85 (m, 2H), 1,49 (d, <i>J</i>=6,4 Гц, 2H), 1,16 (t, <i>J</i>=7,3 Гц, 1H)</p>	2,38, В
344		<p>этил-1-(3-{{(2R,3S,7Z)-3-{{4-фтор-3-(трифторметил)фенил}карбамоил}-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил}карбамоил}-4-метоксифенил)-1H-пиразол-5-карбоксилат</p>	<p>669,1</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,05 (d, <i>J</i>=6,7 Гц, 1H), 8,58 (d, <i>J</i>=2,1 Гц, 1H), 8,42 (d, <i>J</i>=2,4 Гц, 1H), 8,24 (d, <i>J</i>=4,0 Гц, 1H), 8,01 (dd, <i>J</i>=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,79 (br s, 1H), 7,50 (t, <i>J</i>=9,8 Гц, 1H), 7,37 (d, <i>J</i>=8,8 Гц, 1H), 6,98 (d, <i>J</i>=1,8 Гц, 1H), 5,94 (q, <i>J</i>=7,5 Гц, 1H), 4,54 (br s, 1H), 4,33 (q, <i>J</i>=7,0 Гц, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,35 - 3,22 (m, 1H), 3,00 (br s, 1H), 2,02 - 1,84 (m, 2H), 1,50 (d, <i>J</i>=6,7 Гц, 2H), 1,37 - 1,27 (m, 3H)</p>	2,69, В

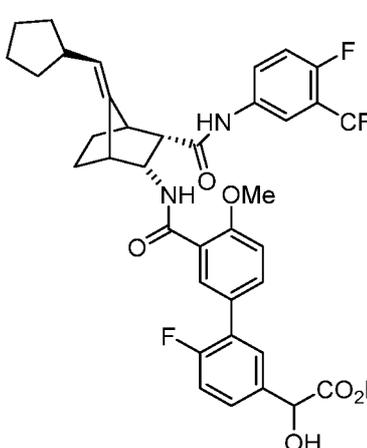
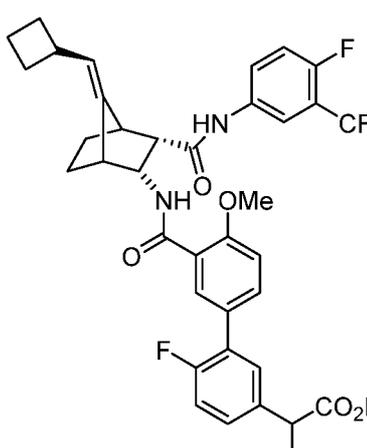
345		<p>1-(3-([(2R,3S,7Z)-3-{4-фтор-3-(трифторметил)фенил}карбамоил]-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил)-4-метоксифенил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	<p>641,1</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,07 (br s, 1H), 9,94 (d, J=6,7 Гц, 1H), 8,36 - 8,22 (m, 3H), 7,98 - 7,79 (m, 2H), 7,49 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,90 (q, J=7,8 Гц, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,35 - 3,15 (m, 1H), 2,98 (br s, 1H), 1,99 (t, J=9,2 Гц, 1H), 1,94 - 1,81 (m, 1H), 1,47 (d, J=6,7 Гц, 2H)</p>	1,89, B
347		<p>2-[1-(3-([(2R,3S,7Z)-3-{4-фтор-3-(трифторметил)фенил}карбамоил]-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил)-4-метоксифенил)-1H-пиразол-4-ил]-2-[(оксан-4-ил)формаидо]уксусная кислота</p>	<p>782,4</p> <p>(400 МГц, CD₃OD) δ 10,35 (d, J=7,0 Гц, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,35 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,24 - 8,14 (m, 2H), 7,89 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 2H), 7,38 - 7,27 (m, 2H), 5,79 (q, J=7,6 Гц, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,67 (d, J=3,7 Гц, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,05 - 3,95 (m, 2H), 3,53 - 3,41 (m, 3H), 3,32 - 3,23 (m, 2H), 2,96 (br s, 1H), 2,72 - 2,56 (m, 1H), 2,20 (t, J=9,4 Гц, 1H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 1,89 - 1,56 (m, 6H), 1,44 - 1,36 (m, 1H)</p>	1,03, D

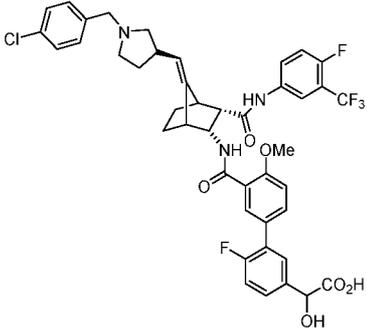
349		<p>(2S,3R,7Z)-3-[2-(бензилокси)бензамидо]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>625,3</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 8,88 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,13 - 7,91 (m, 1H), 7,72 (dd, J=7,4, 4,8 Гц, 1H), 7,49 - 7,34 (m, 4H), 7,32 - 7,21 (m, 3H), 7,01 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,83 (t, J=8,7 Гц, 1H), 5,98 - 5,81 (m, 1H), 5,23 - 5,05 (m, 2H), 4,51 (d, J=1,7 Гц, 1H), 3,51 - 3,36 (m, 1H), 3,23 (dd, J=11,1, 3,9 Гц, 1H), 2,94 (t, J=3,9 Гц, 1H), 2,03 - 1,76 (m, 2H), 1,48 - 1,18 (m, 2H)</p>	2,74, В
350		<p>(2S,3R,7Z)-3-[2-(бензилокси)-6-фторбензамидо]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>625,3 3</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 8,88 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,13 - 7,91 (m, 1H), 7,72 (dd, J=7,4, 4,8 Гц, 1H), 7,49 - 7,34 (m, 4H), 7,32 - 7,21 (m, 3H), 7,01 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,83 (t, J=8,7 Гц, 1H), 5,98 - 5,81 (m, 1H), 5,23 - 5,05 (m, 2H), 4,51 (d, J=1,7 Гц, 1H), 3,51 - 3,36 (m, 1H), 3,23 (dd, J=11,1, 3,9 Гц, 1H), 2,94 (t, J=3,9 Гц, 1H), 2,03 - 1,76 (m, 2H), 1,48 - 1,18 (m, 2H)</p>	2,33, В

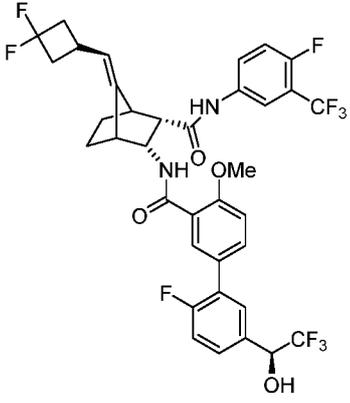
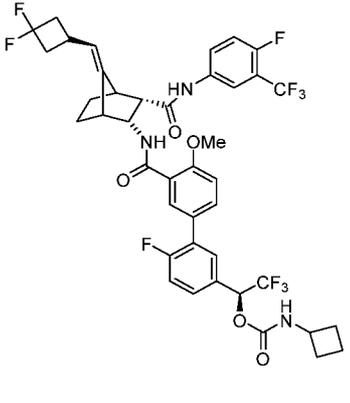
351		<p>4-фтор-3'- {[(2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3-((трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил]карбамоил}-4'- метокси-[1,1'- бифенил]-3- карбоновая кислота</p>	<p>669,2</p> <p>(400 МГц, DMSO- d6) δ ppm 10,46 (s, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 8,13 (dd, <i>J</i> = 2,6, 6,5 Гц, 1H), 8,03 (dd, <i>J</i> = 2,6, 7,0 Гц, 1H), 7,91 - 7,70 (m, 4H), 7,47 (t, <i>J</i> = 9,9 Гц, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 8,7, 10,4 Гц, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 5,74 (q, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 4,71 - 4,61 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,25 - 3,22 (m, 1H), 2,79 (br s, 1H), 2,60 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,81 - 1,64 (m, 2H), 1,61 - 1,48 (m, 1H)</p>	<p>1,89, D</p>
-----	---	--	--	----------------

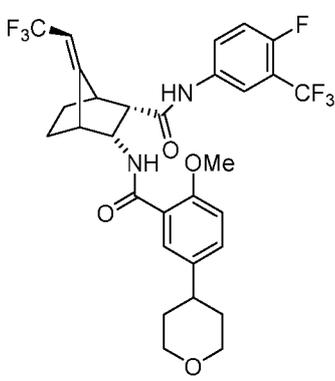
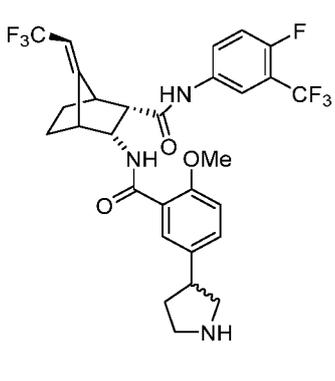
353		<p>2-(3'-{[(7Z)-7-[3,3-дифторциклобутил)метилен]-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-гидроксиуксусная кислота</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,44 (br s, 1H), 9,85 - 9,70 (m, 1H), 8,07 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 7,97 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (br s, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 1H), 7,35 (br dd, J=14,0, 5,2 Гц, 3H), 7,21 - 7,03 (m, 2H), 5,23 (br dd, J=16,0, 8,7 Гц, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,26 (br s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,09 - 2,97 (m, 2H), 2,90 - 2,78 (m, 2H), 2,72 - 2,62 (m, 2H), 2,54 (br s, 1H), 2,28 (br d, J=5,8 Гц, 1H), 1,77 (s, 2H), 1,64 (br s, 1H), 1,26 (br s, 2H)</p>	<p>721,14 2,44, C</p>
-----	---	--	--	---------------------------

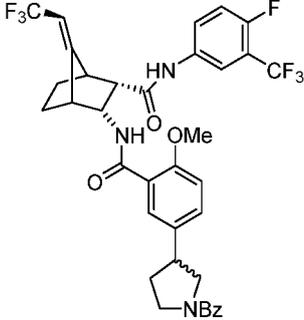
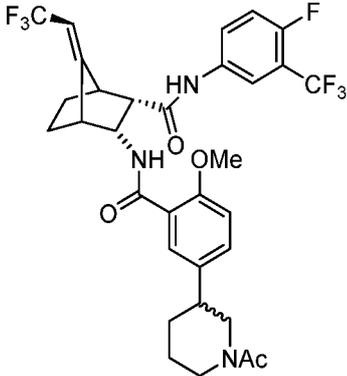
354		<p>2-(3'-{[(7Z)-7-(4,4-диметилпентилен)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метоксифенил)-2-гидроксиуксусная кислота</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,47 (s, 1H), 9,73 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,09 (br d, J=4,0 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,68 (br s, 1H), 7,50 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 2H), 7,22 (br d, J=4,9 Гц, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 1H), 6,99 (dd, J=10,4, 8,9 Гц, 1H), 5,10 - 5,03 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,27 (br t, J=10,2 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,07 - 3,00 (m, 1H), 2,94 - 2,89 (m, 1H), 2,50 (br s, 1H), 1,90 (br d, J=6,4 Гц, 2H), 1,81 - 1,56 (m, 2H), 1,52 (s, 1H), 1,28 - 1,04 (m, 5H), 0,77 (s, 9H)</p>	715,04 2,76, C
-----	---	--	--	-------------------

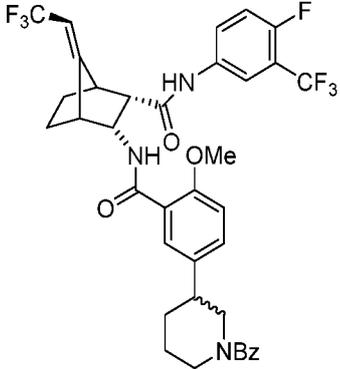
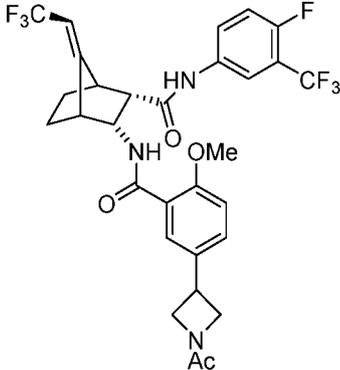
355		<p>2-(3'-{[(7Z)-7-(циклопентилметилен)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-гидроксиуксусная кислота</p>	699,0	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,89 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,19 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 1H), 7,53 - 7,33 (m, 3H), 7,29 - 7,16 (m, 2H), 5,16 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,42 - 4,32 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,59 (br s, 1H), 3,12 (br dd, J=10,8, 4,1 Гц, 1H), 2,97 (br s, 1H), 2,68 (br s, 1H), 2,53 (s, 2H), 1,86 - 1,67 (m, 4H), 1,66 - 1,47 (m, 4H), 1,36 (br d, J=6,1 Гц, 2H), 1,19 (br s, 3H)</p>	2,62, C
356		<p>2-(3'-{[(7Z)-7-(циклобутилметилден)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-гидроксиуксусная кислота</p>	685,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,63 - 10,53 (m, 1H), 9,99 - 9,85 (m, 1H), 8,27 - 8,21 (m, 1H), 8,14 - 8,07 (m, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,53 - 7,38 (m, 4H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 5,39 - 5,31 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,43 - 4,34 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,57 (br d, J=2,2 Гц, 1H), 3,21 - 3,06 (m, 1H), 2,21 - 2,05 (m, 3H), 1,92 - 1,66 (m, 8H), 1,37 (br s, 2H)</p>	2,25, C

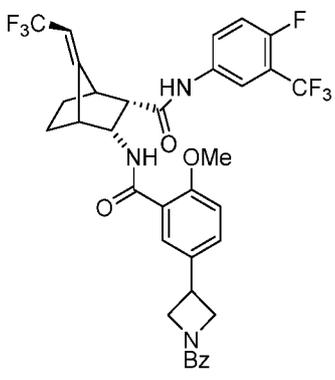
357		<p>2-(3'-{[(7Z)-7-({1-[(4-хлорфенил)метил]пирролидин-3-ил}метилен)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бicyclo[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-гидроксиуксусная кислота</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,65 - 10,54 (m, 1H), 9,91 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,25 (br d, J=5,8 Гц, 1H), 8,17 - 8,09 (m, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 1H), 7,68 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 2H), 7,45 - 7,35 (m, 5H), 7,33 - 7,19 (m, 2H), 5,25 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 4,93 (br s, 1H), 4,41 (dt, J=7,3, 3,4 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,74 - 3,66 (m, 1H), 3,23 - 3,12 (m, 1H), 3,04 - 2,94 (m, 2H), 2,82 (br t, J=8,5 Гц, 1H), 2,76 - 2,60 (m, 3H), 2,55 - 2,52 (m, 2H), 2,38 - 2,28 (m, 1H), 2,23 - 2,02 (m, 1H), 1,90 - 1,84 (m, 1H), 1,80 - 1,71 (m, 1H), 1,67 - 1,54 (m, 1H), 1,44 - 1,31 (m, 2H)</p>	2,07, C
-----	---	--	--	---------

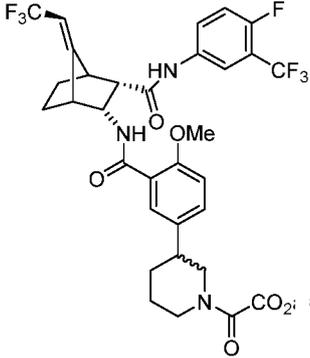
358		<p>N-[(7Z)-7-[(3,3-дифторциклобутил)метилен]-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2'-фтор-4-метокси-5'-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил]-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид</p>	745,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,57 (s, 1H), 9,94 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 8,24 (br d, J=4,1 Гц, 1H), 8,13 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,89 - 7,78 (m, 1H), 7,70 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,63 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 7,57 - 7,44 (m, 2H), 7,39 - 7,29 (m, 2H), 5,40 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,28 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 4,44 - 4,37 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,69 - 3,55 (m, 1H), 3,25 - 3,09 (m, 1H), 3,01 (br s, 1H), 2,98 - 2,79 (m, 3H), 2,77 (br s, 1H), 2,43 (br s, 2H), 1,87 (br s, 2H), 1,40 (br s, 2H)</p>
359		<p>(1S)-1-(3'-{[(2R,3S,7Z)-7-[(3,3-дифторциклобутил)метилен]-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,2,2-трифторэтил-N-циклобутилкарбамат</p>	842,2	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,94 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,25 (dd, J=6,3, 2,3 Гц, 1H), 8,18 - 8,08 (m, 2H), 7,87 - 7,78 (m, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 2H), 7,58 - 7,29 (m, 5H), 6,39 (q, J=7,3 Гц, 1H), 5,45 - 5,34 (m, 1H), 4,49 - 4,36 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,95 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 3,24 - 2,68 (m, 7H), 2,47 (br d, J=2,0 Гц, 2H), 1,98 - 1,84 (m, 4H), 1,65 - 1,53 (m, 2H), 1,46 - 1,36 (m, 2H)</p>

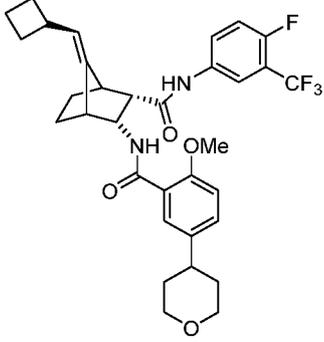
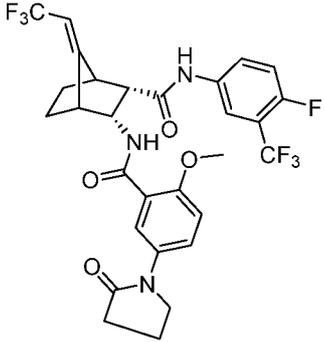
361		<p>(7Z)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-[2-метокси-5-(оксан-4-ил)бензамидо]-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,64 (s, 1H), 9,86 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,24 (br d, J=5,5 Гц, 1H), 7,86 - 7,74 (m, 2H), 7,56 - 7,44 (m, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 1H), 7,13 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 5,94 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 4,60 - 4,46 (m, 1H), 4,07 - 3,86 (m, 5H), 3,23 (br s, 1H), 2,99 (br s, 1H), 2,78 - 2,67 (m, 1H), 2,51 - 2,34 (m, 3H), 2,09 - 1,80 (m, 2H), 1,72 - 1,56 (m, 4H), 1,49 (br d, J=6,7 Гц, 2H)</p>	2,64, C
362		<p>(7Z)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-[2-метокси-5-(пирролидин-3-ил)бензамидо]-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,89 (br d, J=6,4 Гц, 1H), 8,21 (br d, J=6,1 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 - 7,71 (m, 1H), 7,55 - 7,40 (m, 2H), 7,15 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 5,92 (q, J=8,2 Гц, 1H), 4,55 - 4,45 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,57 (br d, J=5,5 Гц, 2H), 3,46 - 3,38 (m, 1H), 3,31 - 3,19 (m, 3H), 3,12 - 3,03 (m, 1H), 2,98 (br s, 1H), 2,85 - 2,78 (m, 1H), 2,23 (br dd, J=7,2, 4,1 Гц, 1H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,87 - 1,72 (m, 3H), 1,54 - 1,43 (m, 2H)</p>	2,09, C

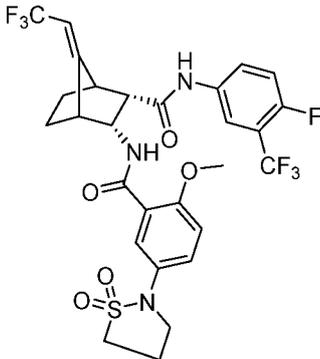
363		<p>(7Z)-3-[5-(1-бензоилпирролидин-3-ил)-2-метоксибензамидо]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	704,4	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,87 (br dd, J=15,6, 6,7 Гц, 1H), 8,21 (br s, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 1H), 7,58 - 7,39 (m, 7H), 7,19 - 7,07 (m, 1H), 5,96 - 5,87 (m, 1H), 4,56 - 4,43 (m, 1H), 3,97 (br d, J=16,2 Гц, 3H), 3,68 (br d, J=2,7 Гц, 1H), 3,47 (br s, 4H), 3,30 - 3,13 (m, 2H), 2,97 (br s, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,27 (br d, J=5,5 Гц, 1H), 2,07 - 1,71 (m, 4H), 1,48 (br s, 2H)</p>	2,56, C
364		<p>(7Z)-3-[5-(1-ацетилпиперидин-3-ил)-2-метоксибензамидо]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	656,19	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,63 (s, 1H), 9,87 (br d, J=5,8 Гц, 1H), 8,23 (br d, J=6,1 Гц, 1H), 7,87 - 7,72 (m, 2H), 7,50 (br t, J=9,5 Гц, 1H), 7,39 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,12 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 5,94 (q, J=8,0 Гц, 1H), 4,51 (br d, J=11,3 Гц, 2H), 4,00 - 3,81 (m, 4H), 3,40 - 3,30 (m, 2H), 3,29 - 3,06 (m, 2H), 2,98 (br s, 1H), 2,82 - 2,72 (m, 1H), 2,66 - 2,54 (m, 1H), 2,09 - 1,96 (m, 4H), 1,91 - 1,83 (m, 1H), 1,80 - 1,68 (m, 2H), 1,63 - 1,46 (m, 3H)</p>	2,34, C

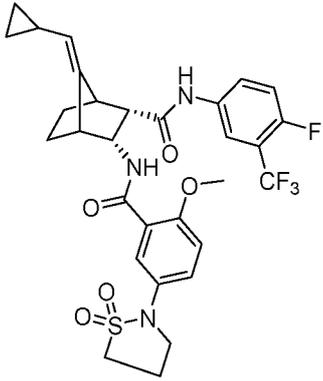
365		<p>(7Z)-3-[5-(1-бензоилпиперидин-3-ил)-2-метоксибензамидо]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,63 (br s, 1H), 9,87 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,27 - 8,17 (m, 1H), 7,89 - 7,72 (m, 2H), 7,55 - 7,36 (m, 7H), 7,12 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 5,93 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 4,57 - 4,45 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,48 - 3,38 (m, 2H), 3,29 - 3,18 (m, 1H), 2,98 (br s, 2H), 2,85 - 2,69 (m, 2H), 2,55 (s, 1H), 2,01 - 1,76 (m, 3H), 1,78 - 1,64 (m, 1H), 1,62 - 1,41 (m, 4H)</p>	2,65, C
366		<p>(7Z)-3-[5-(1-ацетилазетидин-3-ил)-2-метоксибензамидо]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,65 (s, 1H), 9,98 - 9,86 (m, 1H), 8,23 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 8,00 - 7,87 (m, 1H), 7,85 - 7,74 (m, 1H), 7,57 - 7,44 (m, 2H), 7,18 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 6,00 - 5,87 (m, 1H), 4,58 - 4,43 (m, 2H), 4,22 (t, J=9,0 Гц, 1H), 4,10 - 4,03 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,87 - 3,69 (m, 2H), 3,39 - 3,18 (m, 1H), 3,01 - 2,87 (m, 2H), 2,02 - 1,84 (m, 2H), 1,80 (d, J=2,1 Гц, 3H), 1,56 - 1,44 (m, 2H)</p>	2,20, C

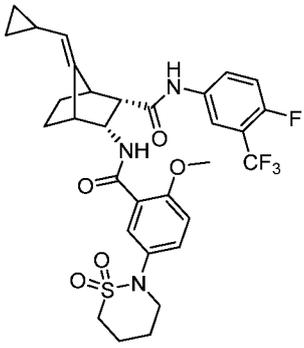
367		<p>(7Z)-3-[5-(1-бензолазетидин-3-ил)-2-метоксибензамидо]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,64 (s, 1H), 9,92 (br d, J=6,4 Гц, 1H), 8,23 (br d, J=5,5 Гц, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 2H), 7,69 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7,58 - 7,37 (m, 6H), 7,25 - 7,14 (m, 1H), 5,94 (q, J=7,8 Гц, 1H), 4,68 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 4,54 - 4,42 (m, 2H), 4,34 - 4,24 (m, 1H), 4,00 (s, 4H), 3,23 (br d, J=1,8 Гц, 1H), 3,01 - 2,98 (m, 1H), 2,50 - 2,39 (m, 1H), 2,01 - 1,96 (m, 1H), 1,90 - 1,85 (m, 1H), 1,58 - 1,45 (m, 2H)</p>	<p>690,21 2,45, C</p>
-----	---	---	---	---------------------------

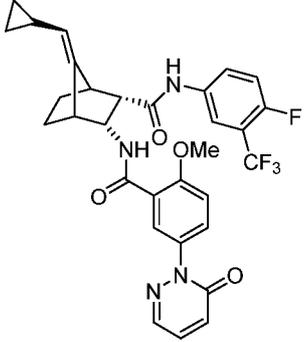
368	 <p data-bbox="683 409 919 902">2-[3-(3-{{(7Z)-3- {{4-фтор-3- (трифторметил)фе нил}карбамоил}- 7-(2,2,2- трифторэтилиден) бицикло[2.2.1]геп тан-2- ил}карбамоил}-4- метоксифенил)пи перидин-1-ил]-2- оксоуксусная кислота</p>	686,2	<p data-bbox="1043 197 1289 1115">(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,80 - 10,58 (m, 1H), 9,94 - 9,74 (m, 1H), 8,24 (br d, J=6,4 Гц, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 2H), 7,50 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,36 (br d, J=5,8 Гц, 1H), 7,17 - 7,05 (m, 1H), 5,98 - 5,86 (m, 1H), 4,52 (br d, J=4,9 Гц, 1H), 4,38 - 4,20 (m, 1H), 4,00 - 3,94 (m, 3H), 3,82 - 3,70 (m, 1H), 3,22 (br s, 1H), 3,07 - 2,93 (m, 2H), 2,64 - 2,53 (m, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 1H), 1,89 (br d, J=9,2 Гц, 2H), 1,76 - 1,59 (m, 2H), 1,51 - 1,31 (m, 4H), 1,19 - 0,93 (m, 1H).</p>	1,81, C
-----	--	-------	---	---------

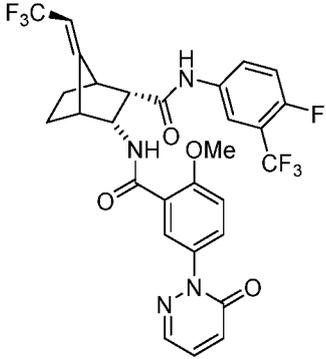
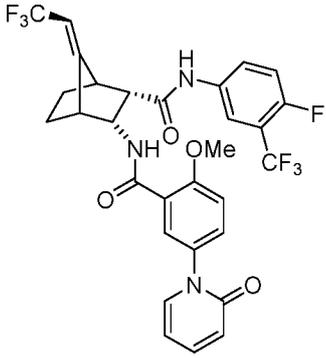
369		<p>(7Z)-7-(циклобутилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-[2-метокси-5-(оксан-4-ил)бензамидо]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>601,3</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,40 (s, 1H), 9,67 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,08 (br d, J=5,2 Гц, 1H), 7,71 - 7,59 (m, 2H), 7,41 - 7,20 (m, 2H), 6,99 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 5,24 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 4,29 - 4,20 (m, 1H), 3,91 - 3,74 (m, 4H), 3,61 - 3,44 (m, 1H), 3,30 (br t, J=11,7 Гц, 2H), 3,12 - 2,88 (m, 2H), 2,81 (br s, 1H), 2,70 - 2,55 (m, 2H), 2,11 - 1,96 (m, 2H), 1,83 - 1,64 (m, 5H), 1,57 - 1,42 (m, 5H), 1,33 - 1,18 (m, 2H)</p>	2,87, C
370		<p>(2S,3R,7Z)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-[2-метокси-5-(2-оксопирролидин-1-ил)бензамидо]-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>614,2</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,65 (s, 1H), 9,91 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,25 - 8,11 (m, 1H), 8,09 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,75 (br dd, J=8,8, 2,7 Гц, 2H), 7,46 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,18 (d, J=9,1 Гц, 1H), 5,88 (q, J=7,7 Гц, 1H), 4,59 - 4,38 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,29 - 3,16 (m, 2H), 2,99 - 2,93 (m, 1H), 2,45 (t, J=8,0 Гц, 2H), 2,12 - 2,02 (m, 2H), 1,97 - 1,91 (m, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,47 (br d, J=6,9 Гц, 2H)</p>	2,36, C

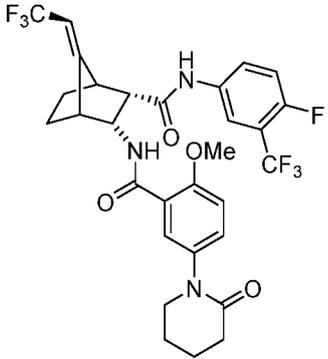
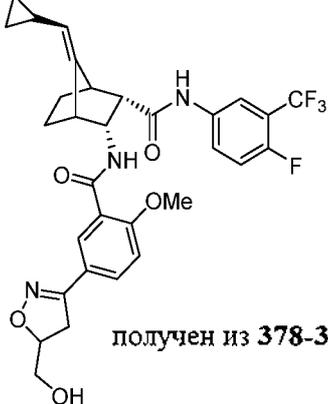
371		<p>(2S,3R,7Z)-3-[5-(1,1-диоксо-1λ⁶,2-тиазолидин-2-ил)-2-метоксибензамидо]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>650,2</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,68 (s, 1H), 9,97 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,20 (br d, J=4,0 Гц, 1H), 7,83 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,78 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,48 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 1H), 7,23 (d, J=9,2 Гц, 1H), 5,91 (q, J=7,9 Гц, 1H), 4,54 - 4,46 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,45 (t, J=7,6 Гц, 1H), 3,30 - 3,17 (m, 2H), 2,98 (br s, 1H), 2,40 (quin, J=6,9 Гц, 2H), 2,06 - 1,93 (m, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 1H), 1,62 - 1,41 (m, 2H), 1,28 - 1,10 (m, 1H)</p>	2,40, C
-----	---	---	--	---------

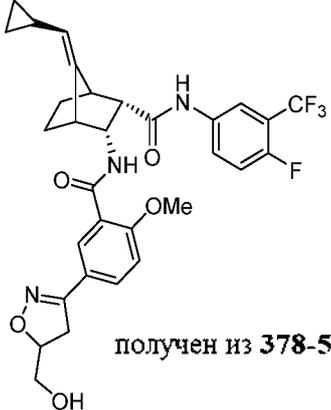
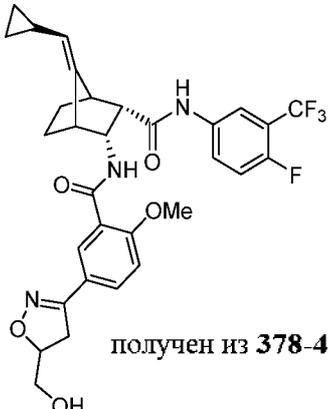
372		<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-[5-(1,1-диоксо-1λ⁶,2-тиазолидин-2-ил)-2-метоксибензамидо]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,94 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,24 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 7,86 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,50 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,45 (br t, J=10,4 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,71 (br t, J=6,7 Гц, 1H), 3,60 - 3,41 (m, 1H), 3,45 - 3,29 (m, 1H), 3,17 (br dd, J=10,8, 3,8 Гц, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 2,41 (quin, J=6,9 Гц, 2H), 1,94 - 1,81 (m, 1H), 1,82 - 1,73 (m, 1H), 1,60 - 1,47 (m, 1H), 1,46 - 1,32 (m, 2H), 0,90 - 0,63 (m, 2H), 0,37 (br s, 2H)</p>	2,44, В
-----	---	--	--	---------

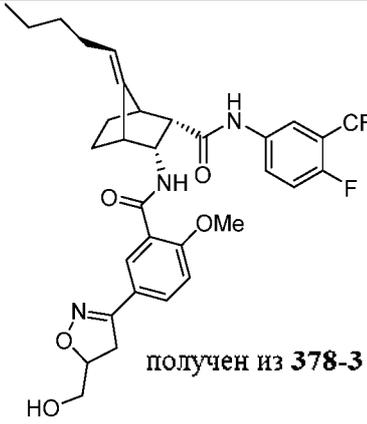
373		<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-[5-(1,1-диоксо-1λ⁶,2-тиазинан-2-ил)-2-метоксибензамидо]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>636,3</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,91 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,30 - 8,14 (m, 1H), 7,85 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,77 (br dd, J=8,4, 3,4 Гц, 1H), 7,47 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=8,8, 2,9 Гц, 1H), 7,19 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,68 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,50 - 4,31 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,79 - 3,64 (m, 2H), 3,34 - 3,22 (m, 2H), 3,14 (br dd, J=10,6, 4,1 Гц, 1H), 3,08 (br s, 1H), 2,71 (br s, 1H), 2,25 - 2,05 (m, 2H), 1,88 - 1,67 (m, 4H), 1,62 - 1,44 (m, 1H), 1,44 - 1,31 (m, 2H), 0,84 - 0,58 (m, 2H), 0,34 (br d, J=3,1 Гц, 2H)</p>	2,51, В
-----	---	--	--	---------

374		<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-[2-метокси-5-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-1-ил)бензамидо]бicyclo[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	662,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,95 (br d, <i>J</i>=7,0 Гц, 1H), 8,20 (br d, <i>J</i>=4,6 Гц, 1H), 8,05 (dd, <i>J</i>=13,1, 2,4 Гц, 2H), 7,79 - 7,76 (m, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i>=8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 2H), 7,29 (d, <i>J</i>=8,9 Гц, 1H), 7,05 (dd, <i>J</i>=9,5, 1,2 Гц, 1H), 4,68 (d, <i>J</i>=9,8 Гц, 1H), 4,45 - 4,40 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,18 - 3,15 (m, 1H), 3,12 - 3,05 (m, 1H), 2,76 - 2,66 (m, 1H), 1,86 - 1,75 (m, 2H), 1,52 - 1,46 (m, 1H), 1,40 (br t, <i>J</i>=9,5 Гц, 2H), 0,77 - 0,68 (m, 2H), 0,36 - 0,29 (m, 2H)</p>
-----	---	---	-------	--

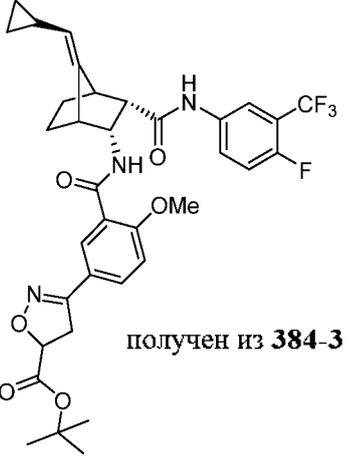
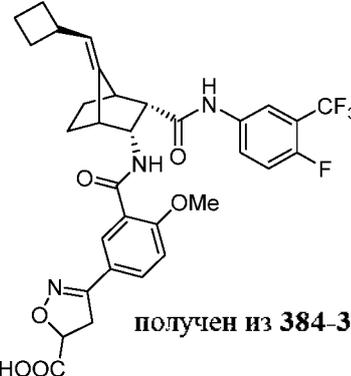
375		<p>(2S,3R,7Z)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-[2-метокси-5-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-1-ил)бензамидо]-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	625,4	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,66 (s, 1H), 9,98 (br d, <i>J</i>=6,7 Гц, 1H), 8,21 (br d, <i>J</i>=4,3 Гц, 1H), 8,05 (dd, <i>J</i>=13,6, 2,6 Гц, 2H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,70 (dd, <i>J</i>=8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 2H), 7,30 (d, <i>J</i>=8,9 Гц, 1H), 7,05 (br d, <i>J</i>=9,5 Гц, 1H), 5,92 (q, <i>J</i>=7,9 Гц, 1H), 4,54 - 4,48 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,29 - 3,23 (m, 1H), 3,01 - 2,93 (m, 1H), 1,97 - 1,83 (m, 3H), 1,52 - 1,44 (m, 2H)</p>
376		<p>(2S,3R,7Z)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-[2-метокси-5-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил)бензамидо]-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	624,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,67 (s, 1H), 10,00 (br d, <i>J</i>=6,7 Гц, 1H), 8,21 (br d, <i>J</i>=4,3 Гц, 1H), 7,85 (d, <i>J</i>=2,4 Гц, 1H), 7,79 (br d, <i>J</i>=8,5 Гц, 1H), 7,60 (br d, <i>J</i>=5,5 Гц, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 3H), 7,31 (d, <i>J</i>=8,9 Гц, 1H), 6,47 (d, <i>J</i>=9,5 Гц, 1H), 6,32 (t, <i>J</i>=6,7 Гц, 1H), 5,92 (q, <i>J</i>=7,8 Гц, 1H), 4,50 (br t, <i>J</i>=10,7 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,29 - 3,20 (m, 2H), 3,02 - 2,94 (m, 1H), 1,96 (br t, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 1,90 - 1,84 (m, 1H), 1,52 - 1,44 (m, 2H)</p>

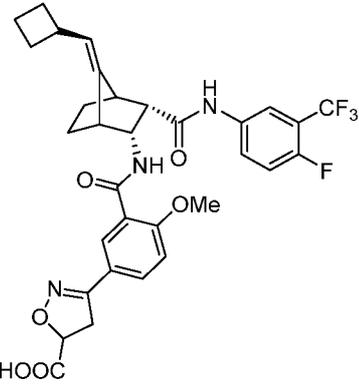
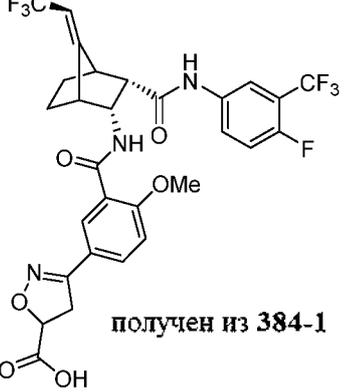
377	 <p>(2S,3R,7Z)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-[2-метокси-5-(2-оксопиперидин-1-ил)бензамидо]-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	628,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,64 (s, 1H), 9,90 (br d, <i>J</i>=7,3 Гц, 1H), 8,18 (br d, <i>J</i>=4,3 Гц, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 2H), 7,47 (br t, <i>J</i>=9,8 Гц, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i>=8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,17 (d, <i>J</i>=8,9 Гц, 1H), 5,89 (q, <i>J</i>=7,9 Гц, 1H), 4,51 - 4,45 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,55 - 3,48 (m, 1H), 3,25 - 3,15 (m, 2H), 3,00 - 2,94 (m, 1H), 2,35 (br t, <i>J</i>=6,0 Гц, 2H), 2,00 - 1,93 (m, 1H), 1,87 - 1,78 (m, 5H), 1,51 - 1,42 (m, 2H)</p>	2,40, В
380	 <p>получен из 378-3</p> <p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(гидроксиметил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	602,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,92 (dd, <i>J</i>=6,9, 3,8 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,23 (d, <i>J</i>=6,4 Гц, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 2H), 7,49 (t, <i>J</i>=9,8 Гц, 1H), 7,27 (d, <i>J</i>=8,8 Гц, 1H), 5,09 - 4,97 (m, 1H), 4,75 - 4,64 (m, 2H), 4,44 (br s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,58 - 3,43 (m, 3H), 3,22 - 3,13 (m, 2H), 2,72 (br s, 1H), 1,92 - 1,73 (m, 2H), 1,61 - 1,46 (m, 1H), 1,41 (br s, 2H), 0,85 - 0,69 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H)</p>	2,32, С

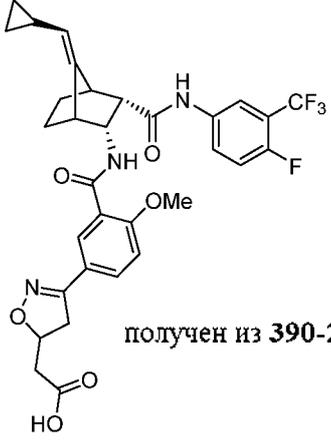
381	 <p>получен из 378-5</p>	<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(гидроксиметил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	602,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,92 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,24 (d, J=6,5 Гц, 1H), 7,80 (br d, J=6,4 Гц, 2H), 7,50 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,34 - 7,21 (m, 1H), 4,70 (br d, J=9,5 Гц, 2H), 4,46 (br s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,51 (br s, 1H), 3,35 - 3,14 (m, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 1,93 - 1,74 (m, 3H), 1,51 (br s, 1H), 1,42 (br s, 2H), 1,17 (br t, J=7,5 Гц, 2H), 0,88 - 0,67 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H)</p>	2,38, C
382	 <p>получен из 378-4</p>	<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(гидроксиметил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	602,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,91 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,23 (br s, 2H), 7,89 - 7,75 (m, 2H), 7,49 (br t, J=9,9 Гц, 1H), 7,34 - 7,19 (m, 1H), 4,70 (br d, J=9,5 Гц, 2H), 4,46 (br s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,51 (br s, 1H), 3,33 - 3,14 (m, 2H), 3,11 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 1,91 - 1,72 (m, 3H), 1,51 (br s, 1H), 1,42 (br s, 2H), 1,17 (s, 1H), 0,88 - 0,68 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H)</p>	2,37, C

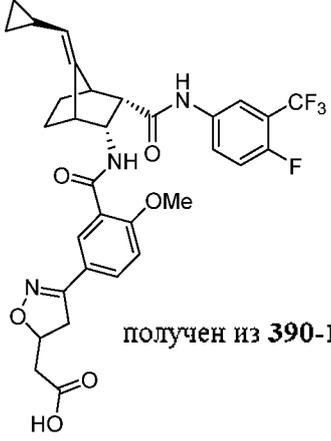
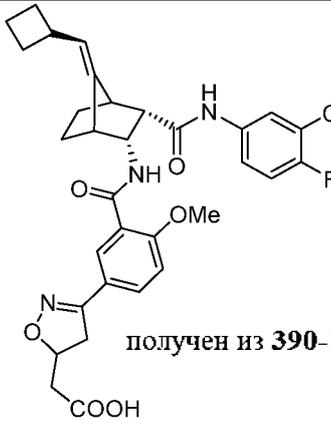
383	 <p>получен из 378-3</p>	<p>(2S,3R,7Z)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(гидроксиметил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-пентилденебицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	618,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,57 (s, 1H), 9,91 (dd, <i>J</i>=6,8, 3,7 Гц, 1H), 8,26 - 8,20 (m, 2H), 7,79 (br d, <i>J</i>=8,6 Гц, 2H), 7,49 (t, <i>J</i>=9,8 Гц, 1H), 7,27 (d, <i>J</i>=8,8 Гц, 1H), 5,23 (t, <i>J</i>=7,4 Гц, 1H), 4,77 - 4,66 (m, 1H), 4,39 (br s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,66 - 3,45 (m, 2H), 3,18 (br dd, <i>J</i>=16,5, 8,1 Гц, 2H), 2,97 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 2,14 - 2,01 (m, 2H), 1,93 - 1,80 (m, 1H), 1,80 - 1,61 (m, 1H), 1,44 - 1,29 (m, 6H), 0,99 - 0,83 (m, 3H)</p>
-----	---	---	-------	--

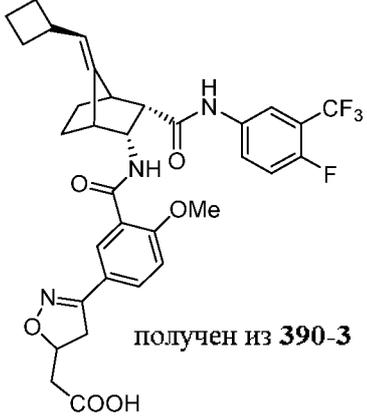
2,62, В

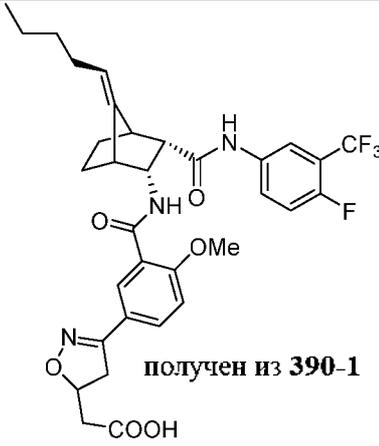
386	 <p>получен из 384-3</p>	<p>трет-бутил-3-(3- {[(2R,3S,7Z)-7- (циклопропилмет илиден)-3-{[4- фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}би цикло[2.2.1]гепта н-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)- 4,5-дигидро-1,2- оксазол-5- карбоксилат</p>	672,1	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,32 (s, 1H), 9,68 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 8,01 - 7,95 (m, 2H), 7,62 - 7,52 (m, 2H), 7,24 (br t, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,85 (dd, $J=11,7, 6,7$ Гц, 1H), 4,44 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,19 (br s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,49 (br dd, $J=17,2, 12,1$ Гц, 1H), 3,35 - 3,23 (m, 3H), 2,97 - 2,88 (m, 1H), 2,86 (br s, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,62 - 1,47 (m, 2H), 1,26 - 1,12 (m, 9H), 0,57 - 0,42 (m, 2H), 0,10 (br s, 2H)</p>	2,71, В
387	 <p>получен из 384-3</p>	<p>3-(3- {[(2R,3S,7Z)- 7- (циклобутилметил иден)-3-{[4-фтор- 3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}би цикло[2.2.1]гепта н-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)- 4,5-дигидро-1,2- оксазол-5- карбоновая кислота</p>	630,3	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,75 - 10,65 (m, 1H), 9,95 - 9,89 (m, 1H), 8,31 - 8,21 (m, 2H), 7,88 - 7,73 (m, 2H), 7,54 - 7,44 (m, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 5,42 - 5,34 (m, 1H), 4,90 - 4,76 (m, 1H), 4,44 - 4,32 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,23 - 3,06 (m, 2H), 3,01 - 2,93 (m, 1H), 2,78 - 2,67 (m, 1H), 2,23 - 2,11 (m, 2H), 2,25 - 2,08 (m, 3H), 1,96 - 1,66 (m, 5H), 1,44 - 1,30 (m, 2H)</p>	2,09, В

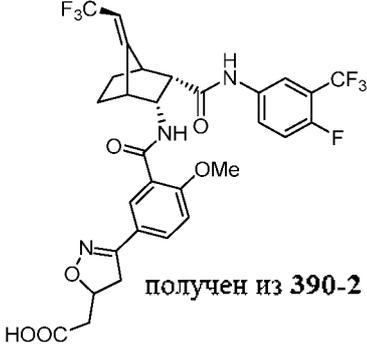
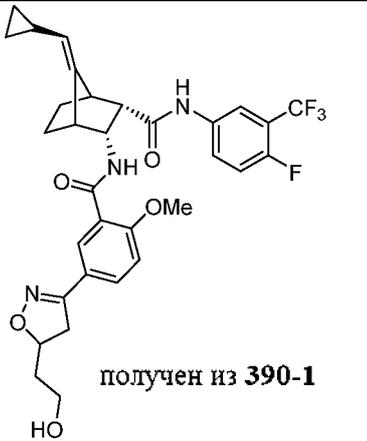
388		<p>3-(3-((2R,3S,7Z)-7-(циклобутилметилиден)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-4-метоксифенил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-карбоновая кислота</p>	630,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,91 (br s, 1H), 8,26 (br s, 1H), 7,82 (br s, 2H), 7,57 - 7,44 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,40 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 5,22 - 5,06 (m, 1H), 4,43 - 4,33 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,92 (s, 1H), 3,60 - 3,37 (m, 3H), 3,19 (br s, 2H), 2,73 (br s, 1H), 2,09 (s, 2H), 1,86 (br dd, J=17,4, 7,6 Гц, 5H), 1,39 (br s, 2H)</p>	2,12, C
389	 <p>получен из 384-1</p>	<p>3-(3-((2R,3S,7Z)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-4-метоксифенил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-карбоновая кислота</p>	644,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,70 (s, 1H), 9,97 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,23 (d, J=5,8 Гц, 1H), 7,88 - 7,71 (m, 2H), 7,51 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,94 (q, J=7,6 Гц, 1H), 5,13 (br dd, J=11,3, 6,7 Гц, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,72 (br dd, J=16,8, 11,9 Гц, 1H), 3,32 - 3,13 (m, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,02 - 1,82 (m, 2H), 1,50 (br d, J=5,5 Гц, 2H)</p>	2,21, C

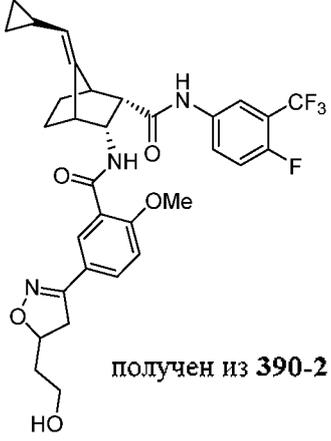
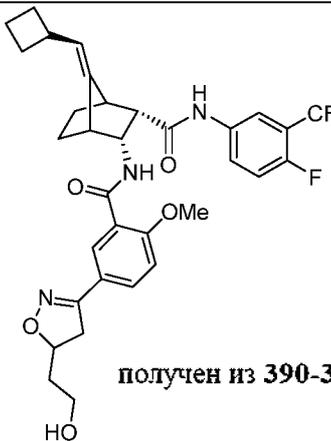
391	 <p>получен из 390-2</p>	2-[3-(3- {[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилмет илиден)-3-{[4- фтор-3-(трифторметил)фе нил]карбамоил}би цикло[2.2.1]гепта н-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)- 4,5-дигидро-1,2- оксазол-5- ил]уксусная кислота	630,3	(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,56 (s, 1H), 9,93 (br d, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 8,24 (br s, 2H), 7,87 - 7,76 (m, 2H), 7,51 (br t, <i>J</i> =9,6 Гц, 1H), 7,30 (br d, <i>J</i> =8,9 Гц, 1H), 5,04 - 4,89 (m, 1H), 4,72 (br d, <i>J</i> =9,8 Гц, 1H), 4,47 (br s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,19 (br d, <i>J</i> =9,2 Гц, 2H), 3,13 (br s, 1H), 2,75 (br s, 1H), 2,71 - 2,61 (m, 2H), 2,58 - 2,55 (m, 2H), 1,94 - 1,73 (m, 2H), 1,52 (br s, 1H), 1,43 (br s, 2H), 0,84 - 0,66 (m, 2H), 0,38 (br s, 2H)
-----	---	--	-------	---

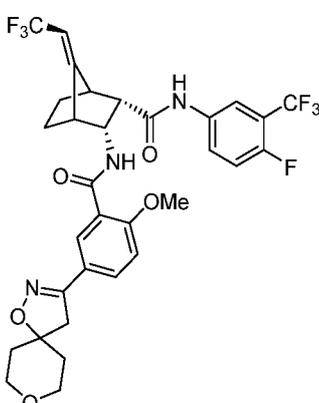
392	 <p>получен из 390-1</p>	<p>2-[3-(3- {[(2R,3S,7Z)-7- (циклопропилмет илден)-3-{[4- фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}би цикло[2.2.1]гепта н-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)- 4,5-дигидро-1,2- оксазол-5- ил]уксусная кислота</p>	630,3	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,55 (s, 1H), 9,92 (br d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,27 - 8,19 (m, 2H), 7,80 (br d, $J=9,2$ Гц, 2H), 7,49 (t, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,06 - 4,89 (m, 1H), 4,70 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 4,46 (br s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,55 (br dd, $J=16,9,$ 10,5 Гц, 1H), 3,21 - 3,06 (m, 2H), 2,73 (br s, 1H), 2,68 - 2,59 (m, 2H), 2,49 - 2,28 (m, 1H), 1,92 - 1,72 (m, 2H), 1,63 - 1,46 (m, 1H), 1,46 - 1,35 (m, 2H), 0,87 - 0,68 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H)</p>	2,37, C
393	 <p>получен из 390-1</p>	<p>2-[3-(3- {[(2R,3S,7Z)-7- (циклобутилметил иден)-3-{[4-фтор- 3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}би цикло[2.2.1]гепта н-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)- 4,5-дигидро-1,2- оксазол-5- ил]уксусная кислота</p>	644,2	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,58 (s, 1H), 9,89 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 8,24 - 8,18 (m, 2H), 7,78 (br d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,48 (t, $J=9,7$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,36 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,08 - 4,91 (m, 1H), 4,35 (br s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,58 (br s, 1H), 3,21 - 3,04 (m, 3H), 2,96 (br s, 1H), 2,70 (br s, 1H), 2,56 (s, 2H), 2,22 - 2,05 (m, 2H), 1,91 - 1,70 (m, 6H), 1,42 - 1,22 (m, 2H)</p>	2,50, C

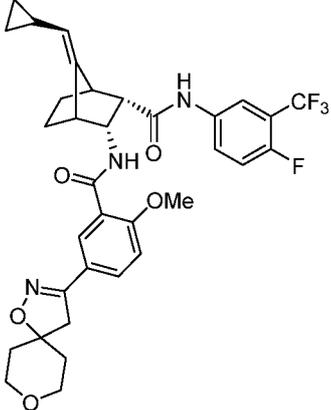
394	 <p>получен из 390-3</p>	<p>2-[3-(3- {[(2R,3S,7Z)-7- (циклобутилметил иден)-3-{[4-фтор- 3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}би цикло[2.2.1]гепта н-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)- 4,5-дигидро-1,2- оксазол-5- ил]уксусная кислота</p>	644,3	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,54 (s, 1H), 9,88 (br d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,25 - 8,19 (m, 2H), 7,79 (br d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,49 (t, $J=9,9$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,38 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,09 - 4,93 (m, 1H), 4,36 (br s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,55 (br dd, $J=17,1,$ 10,4 Гц, 1H), 3,24 - 3,04 (m, 2H), 2,97 (br s, 1H), 2,77 - 2,57 (m, 3H), 2,55 (bs, 2H), 2,16 (br d, $J=19,8$ Гц, 2H), 1,92 - 1,71 (m, 4H), 1,48 - 1,27 (m, 2H)</p>
-----	--	--	-------	---

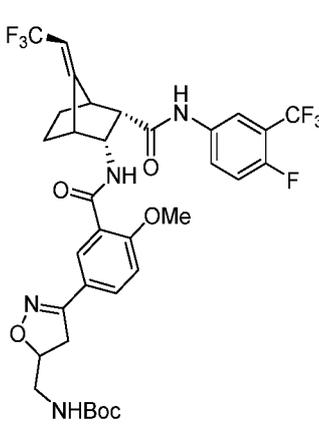
395	 <p>получен из 390-1</p>	<p>2-[3-(3- {[(2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}- 7- пентилиденбицик ло[2.2.1]гептан-2- ил] карбамоил}-4- метоксифенил)- 4,5-дигидро-1,2- оксазол-5- ил]уксусная кислота</p>	646,3	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,60 (s, 1H), 9,91 (br d, $J=7,1$ Гц, 1H), 8,28 - 8,20 (m, 2H), 7,84 - 7,77 (m, 2H), 7,50 (t, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,23 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,08 - 4,90 (m, 1H), 4,46 - 4,35 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,54 (br dd, $J=16,6, 9,6$ Гц, 1H), 3,23 - 3,11 (m, 2H), 2,98 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 2,61 (br d, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,13 - 2,01 (m, 3H), 1,92 - 1,80 (m, 1H), 1,80 - 1,64 (m, 1H), 1,43 - 1,24 (m, 6H), 0,91 (t, $J=7,0$ Гц, 3H)</p>
-----	---	--	-------	--

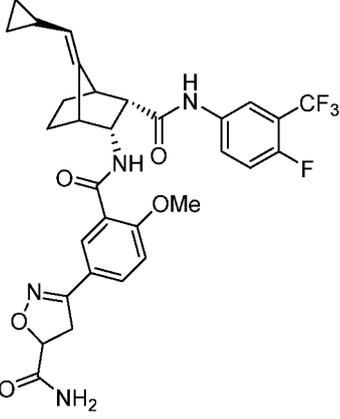
396	 <p>получен из 390-2</p>	<p>2-[3-(3- {[(2R,3S,7Z)-3- {[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-4-метоксифенил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил]уксусная кислота</p>	658,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,81 (br s, 1H), 10,10 (br s, 1H), 8,35 (br d, <i>J</i>=12,8 Гц, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,65 (br d, <i>J</i>=8,5 Гц, 1H), 7,53 - 7,37 (m, 1H), 6,07 (br d, <i>J</i>=6,7 Гц, 1H), 5,11 (br s, 1H), 4,66 (br s, 2H), 4,18 (br s, 3H), 3,81 (br s, 1H), 3,38 (br s, 1H), 3,31 (br s, 1H), 3,13 (br s, 1H), 2,78 (br s, 2H), 2,09 (br s, 1H), 2,01 (br s, 1H), 1,64 (br s, 2H)</p>
398	 <p>получен из 390-1</p>	<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(2-гидроксиэтил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	616,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,91 (d, <i>J</i>=7,0 Гц, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,80 (br dd, <i>J</i>=8,5, 2,1 Гц, 2H), 7,49 (t, <i>J</i>=9,6 Гц, 1H), 7,28 (d, <i>J</i>=8,9 Гц, 1H), 4,80 - 4,67 (m, 2H), 4,63 (t, <i>J</i>=5,0 Гц, 1H), 4,46 (br s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,64 - 3,48 (m, 1H), 3,42 (br s, 1H), 3,20 - 3,01 (m, 3H), 2,91 (s, 1H), 2,79 - 2,68 (m, 2H), 2,58 - 2,54 (m, 2H), 1,89 - 1,69 (m, 4H), 1,60 - 1,46 (m, 1H), 1,42 (br s, 2H), 0,75 (br dd, <i>J</i>=11,6, 8,5 Гц, 2H), 0,36 (br s, 2H)</p>

399	 <p>получен из 390-2</p>	<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(2-гидроксиэтил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	616,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,91 (br d, <i>J</i>=7,0 Гц, 1H), 8,25 - 8,19 (m, 2H), 7,79 (br dd, <i>J</i>=8,7, 2,0 Гц, 2H), 7,49 (t, <i>J</i>=9,9 Гц, 1H), 7,28 (d, <i>J</i>=8,9 Гц, 1H), 4,80 - 4,68 (m, 2H), 4,45 (br s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,55 (br t, <i>J</i>=6,1 Гц, 1H), 3,21 - 3,01 (m, 3H), 2,73 (br s, 1H), 2,56 (s, 1H), 1,92 - 1,70 (m, 5H), 1,51 (br d, <i>J</i>=4,3 Гц, 1H), 1,42 (br s, 2H), 0,86 - 0,69 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H)</p>
400	 <p>получен из 390-3</p>	<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклобутилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(2-гидроксиэтил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	630,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,88 (d, <i>J</i>=7,2 Гц, 1H), 8,24 - 8,19 (m, 2H), 7,78 (br d, <i>J</i>=8,4 Гц, 2H), 7,48 (br t, <i>J</i>=9,9 Гц, 1H), 7,26 (d, <i>J</i>=8,8 Гц, 1H), 5,37 (d, <i>J</i>=8,4 Гц, 1H), 4,79 - 4,72 (m, 1H), 4,35 (br s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,53 (br s, 5H), 3,18 - 3,05 (m, 3H), 2,95 (br s, 1H), 2,70 (br s, 1H), 2,20 - 2,07 (m, 2H), 1,92 - 1,79 (m, 4H), 1,79 - 1,69 (m, 3H), 1,41 - 1,30 (m, 2H)</p>

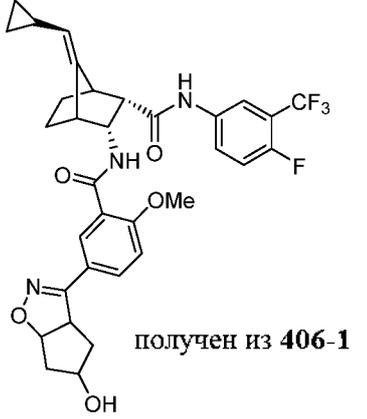
401		<p>(2S,3R,7Z)-3-(5-{1,8-диокса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил}-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>670,1</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,96 (br d, <i>J</i>=6,7 Гц, 1H), 8,28 - 8,19 (m, 2H), 7,82 (br dd, <i>J</i>=8,5, 2,4 Гц, 2H), 7,52 (br t, <i>J</i>=9,6 Гц, 1H), 7,29 (d, <i>J</i>=8,5 Гц, 1H), 5,95 (q, <i>J</i>=8,1 Гц, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,85 - 3,70 (m, 1H), 3,61 (br d, <i>J</i>=6,1 Гц, 1H), 3,47 (br s, 1H), 3,32 - 3,18 (m, 2H), 3,01 (br s, 1H), 2,03 - 1,92 (m, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 1H), 1,77 (br s, 5H), 1,51 (br d, <i>J</i>=6,1 Гц, 3H)</p>	<p>2,48, C</p>
-----	---	---	---	----------------

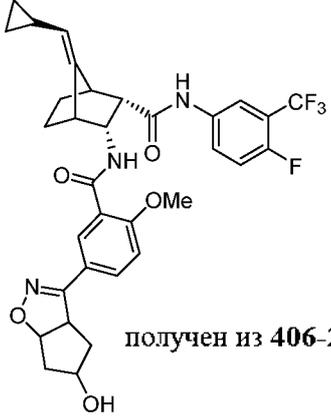
402		<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-(5-{1,8-диокса-2-азаспиро[4.5]дек-2-ен-3-ил}-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>642,2</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,90 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,22 (br d, J=2,1 Гц, 2H), 7,80 (br dd, J=8,5, 2,1 Гц, 2H), 7,49 (t, J=9,9 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,91 - 3,71 (m, 2H), 3,60 (br d, J=4,9 Гц, 1H), 3,46 (br s, 1H), 3,25 (s, 1H), 3,17 (br dd, J=10,5, 4,1 Гц, 1H), 2,73 (br s, 1H), 2,56 (bs, 2H), 2,01 - 1,80 (m, 2H), 1,77 (br s, 4H), 1,51 (br d, J=4,9 Гц, 1H), 1,42 (br s, 2H), 0,88 - 0,67 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H)</p>	<p>2,44, C</p>
-----	---	--	--	----------------

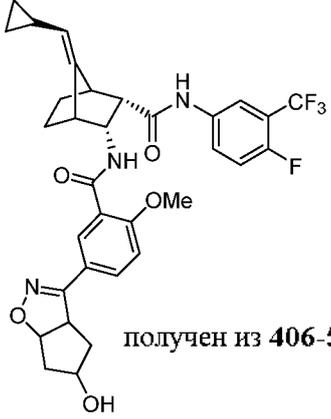
403		<p>трет-бутил N-{[3-(3-{{(2R,3S,7Z)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-4-метоксифенил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил]метил}карбама т</p>	<p>729,3</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,69 (s, 1H), 9,97 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,32 - 8,13 (m, 2H), 7,81 (br d, J=5,8 Гц, 2H), 7,51 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,05 (br s, 1H), 5,95 (q, J=7,8 Гц, 1H), 4,86 - 4,66 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,48 - 3,36 (m, 1H), 3,33 - 3,12 (m, 3H), 2,02 - 1,80 (m, 2H), 1,50 (br d, J=6,7 Гц, 2H), 1,36 (s, 9H)</p>	<p>2,72, C</p>
-----	---	--	---	----------------

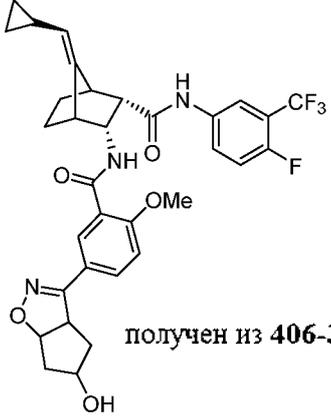
404		<p>3-(3-((2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{{4-фтор-3-(трифторметил)фенил}карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил}карбамоил)-4-метоксифенил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-карбоксамид</p>	615,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,58 (s, 1H), 9,93 (br d, <i>J</i>=7,0 Гц, 1H), 8,36 - 8,18 (m, 2H), 7,81 (br d, <i>J</i>=8,5 Гц, 2H), 7,66 (br s, 1H), 7,47 (br t, <i>J</i>=9,8 Гц, 1H), 7,40 (br s, 1H), 7,28 (d, <i>J</i>=8,5 Гц, 1H), 5,04 (dd, <i>J</i>=11,6, 6,4 Гц, 1H), 4,69 (d, <i>J</i>=9,5 Гц, 1H), 4,43 (br s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,51 (br d, <i>J</i>=7,0 Гц, 1H), 3,25 - 3,07 (m, 2H), 2,72 (br s, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,93 - 1,72 (m, 2H), 1,69 (br s, 1H), 1,50 (br s, 1H), 1,41 (br s, 2H), 0,80 - 0,66 (m, 2H), 0,35 (br d, <i>J</i>=4,6 Гц, 2H)</p>
-----	---	--	-------	---

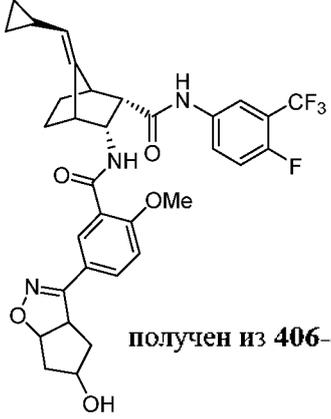
2,24, В

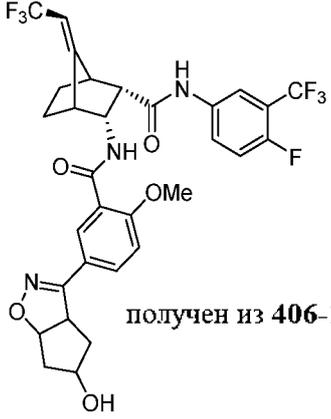
407	 <p>получен из 406-1</p>	<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[(5R)-5-гидрокси-3aH,4H,5H,6H,6aH]-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	628,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,92 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,25 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,86 - 7,74 (m, 2H), 7,50 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,12 (br t, J=7,2 Гц, 1H), 4,71 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,46 (br d, J=3,1 Гц, 2H), 4,18 - 4,02 (m, 4H), 3,29 - 3,14 (m, 1H), 3,12 (br s, 1H), 2,74 (br s, 1H), 2,18 - 2,02 (m, 2H), 1,94 - 1,72 (m, 4H), 1,52 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 1,43 (br s, 2H), 0,90 - 0,69 (m, 2H), 0,37 (br s, 2H)</p>
-----	---	---	-------	--

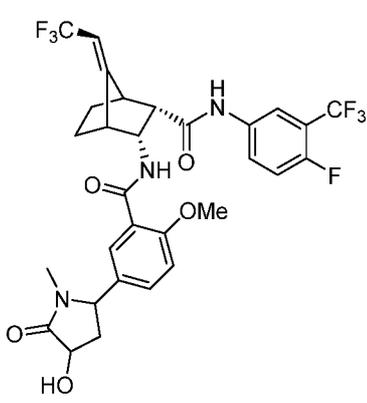
408	 <p>получен из 406-2</p>	<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-(5-гидрокси-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил)-2-метоксибензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	628,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,92 (d, <i>J</i>=7,0 Гц, 1H), 8,27 - 8,21 (m, 2H), 7,84 - 7,77 (m, 2H), 7,49 (t, <i>J</i>=9,8 Гц, 1H), 7,28 (d, <i>J</i>=8,5 Гц, 1H), 5,23 - 5,07 (m, 1H), 4,70 (d, <i>J</i>=9,8 Гц, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,22 (td, <i>J</i>=9,4, 4,1H), 4,12 - 4,02 (m, 3H), 3,17 (dd, <i>J</i>=10,5, 3,8 Гц, 1H), 3,11 (бр с, 1H), 2,73 (бр с, 1H), 2,01 - 1,97 (m, 1H), 1,96 - 1,89 (m, 2H), 1,87 - 1,77 (m, 3H), 1,64 - 1,46 (m, 1H), 1,42 (br s, 2H), 0,87 - 0,69 (m, 2H), 0,37 (br s, 2H)</p>
-----	---	--	-------	---

409	 <p>получен из 406-5</p>	<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-(5-{5-гидрокси-3aH,4H,5H,6H,6aH}-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил)-2-метоксибензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>628,2</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,92 (br d, <i>J</i>=6,7 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i>=5,2 Гц, 1H), 7,86 - 7,74 (m, 2H), 7,50 (t, <i>J</i>=9,6 Гц, 1H), 7,28 (d, <i>J</i>=8,5 Гц, 1H), 5,12 (br t, <i>J</i>=7,2 Гц, 1H), 4,71 (d, <i>J</i>=9,5 Гц, 1H), 4,46 (br d, <i>J</i>=3,1 Гц, 2H), 4,18 - 4,02 (m, 4H), 3,29 - 3,14 (m, 1H), 3,12 (br s, 1H), 2,74 (br s, 1H), 2,18 - 2,02 (m, 2H), 1,94 - 1,72 (m, 4H), 1,52 (br d, <i>J</i>=9,5 Гц, 1H), 1,43 (br s, 2H), 0,90 - 0,69 (m, 2H), 0,37 (br s, 2H)</p>	<p>2,38, В</p>
-----	--	--	---	----------------

410	 <p>получен из 406-3</p>	<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-(5-гидрокси-3aH,4H,5H,6H,6aH)-бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>628,1</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,93 (d, <i>J</i>=7,0 Гц, 1H), 8,28 - 8,20 (m, 2H), 7,84 - 7,77 (m, 2H), 7,50 (t, <i>J</i>=9,8 Гц, 1H), 7,29 (d, <i>J</i>=8,5 Гц, 1H), 5,25 - 5,07 (m, 1H), 4,89 (d, <i>J</i>=4,0 Гц, 1H), 4,71 (d, <i>J</i>=9,5 Гц, 1H), 4,46 (br s, 1H), 4,35 - 4,17 (m, 1H), 4,11 (br d, <i>J</i>=5,2 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,23 - 3,04 (m, 2H), 2,74 (br s, 1H), 2,01 - 1,78 (m, 5H), 1,53 (br d, <i>J</i>=4,6 Гц, 1H), 1,43 (br s, 2H), 0,90 - 0,69 (m, 2H), 0,37 (br s, 2H)</p>	2,40, В
-----	---	--	---	---------

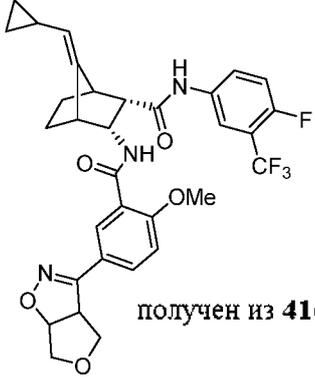
411	 <p>получен из 406-4</p>	<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-(5-{5-гидрокси-3aH,4H,5H,6H,6aH - циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>628,2</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,94 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,24 (br d, J=2,1 Гц, 2H), 7,79 (br t, J=7,0 Гц, 2H), 7,49 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,11 (br t, J=7,4 Гц, 1H), 4,69 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,44 (br s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,57 - 3,47 (m, 2H), 3,29 - 3,13 (m, 1H), 3,11 (br s, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 2,09 (br dd, J=13,6, 5,5 Гц, 2H), 1,92 - 1,71 (m, 4H), 1,51 (dd, J=8,8, 3,4 Гц, 1H), 1,42 (br s, 2H), 0,87 - 0,67 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H)</p>	<p>2,32, C</p>
-----	---	---	---	----------------

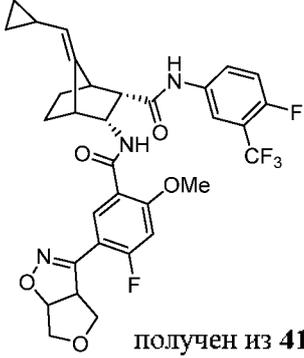
412	 <p>получен из 406-1</p>	<p>(2S,3R,7Z)-3-{5-[(3aS,5S,6aS)-5-гидрокси-3aH,4H,5H,6H,6aH]-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	656,0	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,69 (s, 1H), 9,98 (br d, <i>J</i>=6,3 Гц, 1H), 8,26 - 8,20 (m, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 2H), 7,51 (t, <i>J</i>=9,6 Гц, 1H), 7,28 (d, <i>J</i>=8,8 Гц, 1H), 5,95 (q, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 5,20 - 5,09 (m, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,21 (dt, <i>J</i>=9,2, 4,8 Гц, 1H), 4,03 (m, 3H), 3,47 (br s, 2H), 3,45 - 3,39 (m, 1H), 3,31 - 3,22 (m, 1H), 3,00 (br s, 1H), 2,02 - 1,85 (m, 2H), 1,79 (br d, <i>J</i>=12,0 Гц, 1H), 1,50 (br d, <i>J</i>=6,1 Гц, 2H)</p>
-----	--	---	-------	--

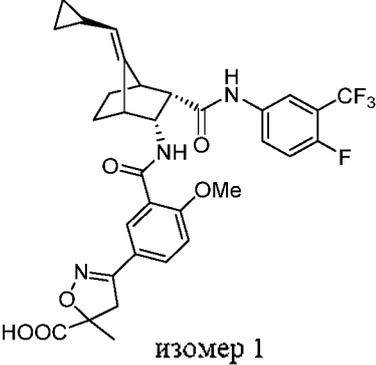
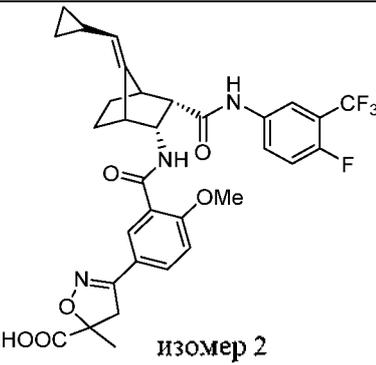
415		<p>(2S,3R,7Z)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-[5-(4-гидрокси-1-метил-5-оксопирролидин-2-ил)-2-метоксибензамидо]-7-(2,2,2-трифторэтилиден) бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>644,0</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,66 (s, 1H), 9,94 (t, <i>J</i>=6,1 Гц, 1H), 8,32 - 8,11 (m, 1H), 7,89 (t, <i>J</i>=2,6 Гц, 1H), 7,84 - 7,67 (m, 1H), 7,50 (t, <i>J</i>=9,2 Гц, 1H), 7,45 (d, <i>J</i>=8,3 Гц, 1H), 7,23 (d, <i>J</i>=9,0 Гц, 1H), 5,93 (q, <i>J</i>=7,5 Гц, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,41 (t, <i>J</i>=7,5 Гц, 1H), 4,20 (t, <i>J</i>=8,4 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,32 - 3,13 (m, 1H), 2,99 (br s, 1H), 2,81 - 2,63 (m, 1H), 2,50 - 2,36 (m, 2H), 1,99 (br t, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 1,94 - 1,74 (m, 1H), 1,60 - 1,42 (m, 2H)</p>	2,21, В
-----	---	---	--	---------

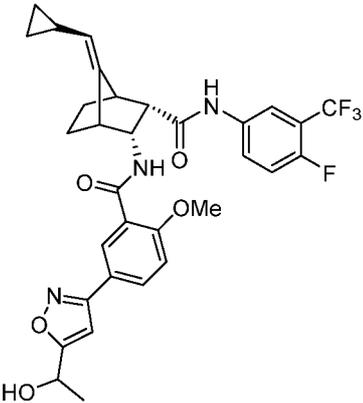
417	 <p>получен из 416-3</p>	(2S,3R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фууро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид	614,2	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,70 - 10,42 (m, 1H), 9,93 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,30 - 8,11 (m, 2H), 7,92 - 7,72 (m, 2H), 7,47 (br t, J=9,5 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,35 (br dd, J=9,0, 3,2 Гц, 1H), 4,70 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 4,48 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 4,45 - 4,36 (m, 1H), 4,10 (br d, J=11,0 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,89 (s, 1H), 3,71 (m, 3H), 3,24 - 3,06 (m, 2H), 2,72 (br d, J=3,7 Гц, 1H), 1,87 - 1,81 (m, 1H), 1,80 - 1,70 (m, 1H), 1,57 - 1,47 (m, 1H), 1,43 - 1,30 (m, 1H), 0,85 - 0,65 (m, 2H), 0,35 (br d, J=4,3 Гц, 2H)
-----	---	---	-------	---

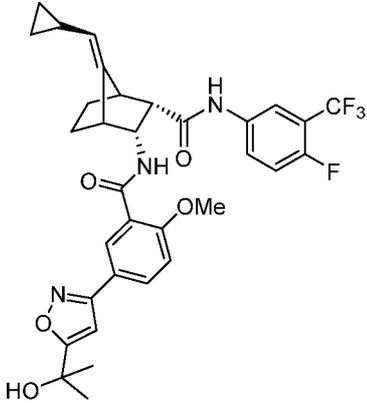
2,50, В

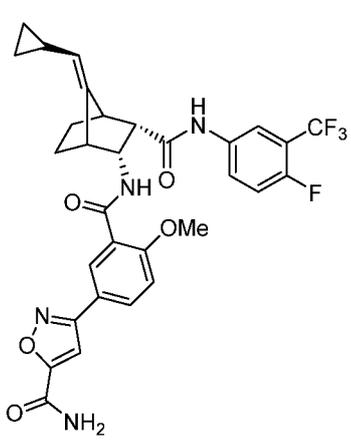
418	 <p>получен из 416-2</p>	(2S,3R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фууро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксифензамидо)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид	614,3	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,94 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,43 - 8,15 (m, 2H), 8,03 - 7,73 (m, 2H), 7,49 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,36 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,71 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 4,55 - 4,32 (m, 2H), 4,11 (br d, J=11,0 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,91 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 3,84 - 3,63 (m, 1H), 3,51 (br d, J=3,1 Гц, 1H), 3,30 - 3,14 (m, 1H), 3,12 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 1,88 - 1,67 (m, 2H), 1,59 - 1,48 (m, 1H), 1,47 - 1,36 (m, 2H), 0,84 - 0,65 (m, 2H), 0,36 (br d, J=2,1 Гц, 2H)	2,38, C
-----	---	---	-------	--	---------

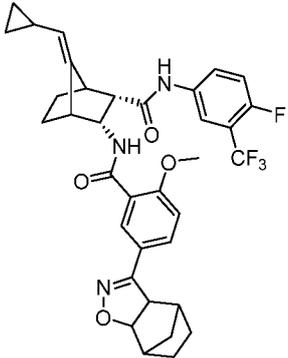
420	 <p>получен из 419-5</p>	<p>(2S,3R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фуро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-4-фтор-2-метоксибензамидо)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>632,3</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,88 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,35 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,27 - 8,20 (m, 1H), 7,89 - 7,75 (m, 1H), 7,50 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,25 (d, J=13,1 Гц, 1H), 5,35 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,71 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,53 - 4,39 (m, 2H), 4,12 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,91 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 3,75 (dd, J=9,2, 7,0 Гц, 1H), 3,66 (dd, J=10,7, 3,4 Гц, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,74 (br s, 1H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,80 - 1,72 (m, 1H), 1,51 (ddd, J=12,8, 8,4, 4,4 Гц, 1H), 1,46 - 1,34 (m, 2H), 0,85 - 0,64 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H)</p>	2,55, B
-----	---	--	--	---------

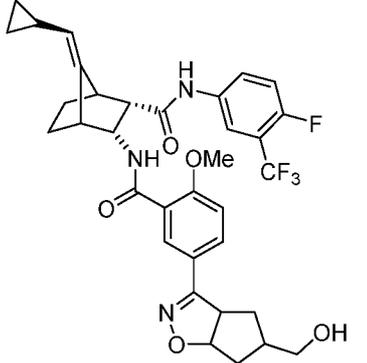
421	 <p>изомер 1</p>	<p>3-(3-{{(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{{4-фтор-3-(трифторметил)фенил}карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил}карбамоил}-4-метоксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-карбоновая кислота</p>	630,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,61 - 10,56 (m, 1H), 9,95 - 9,87 (m, 1H), 8,26 - 8,20 (m, 2H), 7,86 - 7,74 (m, 3H), 7,54 - 7,44 (m, 2H), 7,32 - 7,23 (m, 1H), 4,73 - 4,69 (m, 1H), 4,50 - 4,41 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,80 - 3,70 (m, 2H), 3,21 - 3,09 (m, 2H), 3,03 - 3,02 (m, 1H), 2,77 - 2,70 (m, 1H), 1,87 - 1,71 (m, 2H), 1,51 (br s, 2H), 1,46 - 1,20 (m, 3H), 0,84 - 0,68 (m, 2H), 0,39 - 0,33 (m, 2H)</p>
422	 <p>изомер 2</p>	<p>3-(3-{{(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{{4-фтор-3-(трифторметил)фенил}карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил}карбамоил}-4-метоксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-карбоновая кислота</p>	630,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,61 - 10,56 (m, 1H), 9,95 - 9,87 (m, 1H), 8,26 - 8,20 (m, 2H), 7,86 - 7,74 (m, 3H), 7,54 - 7,44 (m, 2H), 7,32 - 7,23 (m, 1H), 4,73 - 4,69 (m, 1H), 4,50 - 4,41 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,80 - 3,70 (m, 2H), 3,21 - 3,09 (m, 2H), 3,03 - 3,02 (m, 1H), 2,77 - 2,70 (m, 1H), 1,87 - 1,71 (m, 3H), 1,51 (br s, 1H), 1,46 - 1,20 (m, 3H), 0,84 - 0,68 (m, 2H), 0,39 - 0,33 (m, 2H)</p>

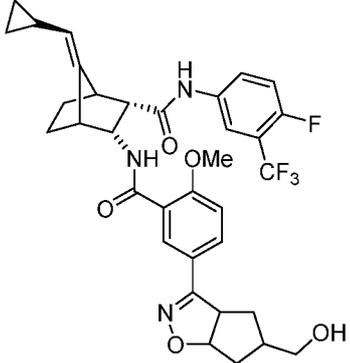
424		<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(1-гидроксиэтил)-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>614,1 (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,57 (s, 1H), 9,94 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,44 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,24 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=8,5 Гц, 1H), 7,50 (dd, J=9,8 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,05 - 4,84 (m, 1H), 4,71 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,37 (br s, 1H), 3,27 - 3,15 (m, 1H), 3,13 (br s, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,74 (br s, 1H), 1,97 - 1,75 (m, 2H), 1,57 - 1,37 (d, 3H), 1,25 (br s, 1H), 0,88 - 0,68 (m, 2H), 0,37 (br s, 2H)</p>	2,6, В
-----	---	--	---	--------

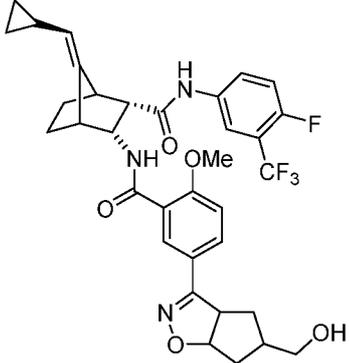
425		<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,93 (d, <i>J</i>=7,0 Гц, 1H), 8,42 (d, <i>J</i>=1,5 Гц, 1H), 8,22 (br d, <i>J</i>=4,3 Гц, 1H), 7,98 (dd, <i>J</i>=8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i>=8,1 Гц, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i>=9,7 Гц, 1H), 7,32 (d, <i>J</i>=8,6 Гц, 1H), 6,83 - 6,77 (m, 1H), 4,70 (d, <i>J</i>=9,5 Гц, 1H), 4,46 (br s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,47 - 3,43 (m, 1H), 3,20 - 3,09 (m, 2H), 2,72 (br s, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 2H), 1,51 (s, 6H), 1,42 (br s, 2H), 0,85 - 0,69 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H)</p>	2,66, В
-----	---	---	--	---------

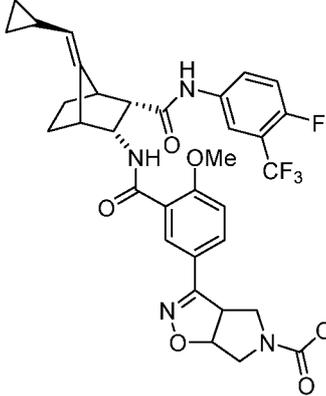
426		<p>3-(3-((2R,3S,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамоил}-4-метоксифенил)-1,2-оксазол-5-карбоксамид</p>	<p>612,9</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,95 (br d, <i>J</i>=7,3 Гц, 1H), 8,48 - 8,39 (m, 2H), 8,19 (br d, <i>J</i>=4,3 Гц, 1H), 8,02 (br d, <i>J</i>=8,5 Гц, 1H), 8,00 (br d, <i>J</i>=7,9 Гц, 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,57 - 7,42 (m, 2H), 7,35 (d, <i>J</i>=8,9 Гц, 1H), 4,69 (br d, <i>J</i>=9,5 Гц, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,22 - 3,05 (m, 2H), 2,72 (br s, 1H), 1,88 - 1,70 (m, 2H), 1,50 (br s, 2H), 1,42 (br s, 2H), 1,21 (br s, 1H), 0,86 - 0,65 (m, 2H), 0,35 (br d, <i>J</i>=4,3 Гц, 2H)</p>	2,37, C
-----	---	--	---	---------

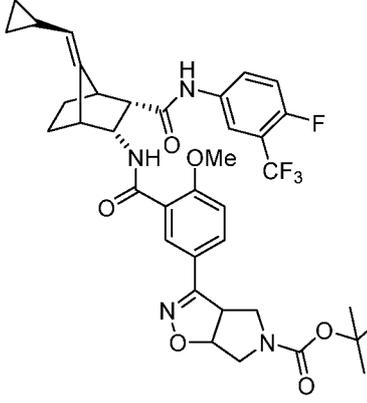
428		<p>(1R,2S,3R,4R,Z)-7-(Циклопропилметилден)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(5-(3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-4,7-метанобензо[d]изоказол-3-ил)-2-метоксибензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>638,2</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,44 - 10,20 (m, 1H), 9,68 (br t, J=7,3 Гц, 1H), 8,34 - 7,88 (m, 2H), 7,80 - 7,45 (m, 2H), 7,26 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,04 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,47 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 4,35 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 4,21 (br s, 1H), 3,82 (d, J=1,8 Гц, 3H), 3,43 (br dd, J=7,6, 4,6 Гц, 1H), 3,25 - 3,08 (m, 1H), 2,93 (br dd, J=11,0, 4,3 Гц, 1H), 2,88 (br s, 1H), 2,50 (br s, 1H), 2,13 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 1,70 - 1,59 (m, 1H), 1,57 - 1,43 (m, 1H), 1,39 - 1,22 (m, 3H), 1,22 - 1,08 (m, 3H), 1,03 (br d, J=10,4 Гц, 1H), 0,90 (br d, J=10,1 Гц, 2H), 0,62 - 0,36 (m, 2H), 0,13 (br s, 2H)</p>	2,84, В
-----	---	---	---	---------

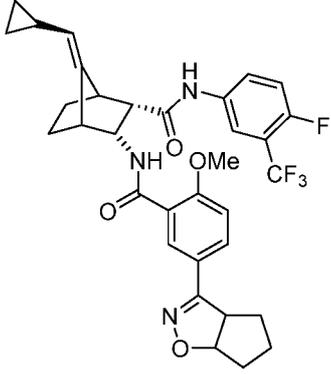
431	 <p>получен из 429-6</p>	<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH]-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>642,2</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,91 (d, <i>J</i>=7,2 Гц, 1H), 8,21 (d, <i>J</i>=2,3 Гц, 1H), 8,19 (dd, <i>J</i>=6,4, 2,4 Гц, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,45 (t, <i>J</i>=9,7 Гц, 1H), 7,26 (d, <i>J</i>=8,8 Гц, 1H), 5,15 - 5,10 (m, 1H), 4,67 (d, <i>J</i>=9,7 Гц, 1H), 4,45 - 4,39 (m, 1H), 4,07 (td, <i>J</i>=9,6, 6,2 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,28 (dt, <i>J</i>=10,6, 5,3 Гц, 1H), 3,23 - 3,18 (m, 1H), 3,13 (br dd, <i>J</i>=10,8, 4,1 Гц, 1H), 3,10 - 3,03 (m, 1H), 2,73 - 2,67 (m, 1H), 2,22 - 2,08 (m, 3H), 1,85 - 1,73 (m, 2H), 1,64 - 1,57 (m, 1H), 1,52 - 1,36 (m, 4H), 0,77 - 0,67 (m, 2H), 0,38 - 0,29 (m, 2H)</p>	2,5, В
-----	---	---	---	--------

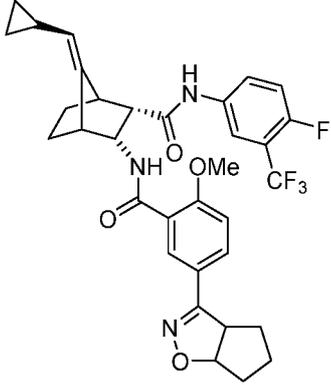
432	 <p>получен из 429-8</p>	<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH]-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	642,4	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,90 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,24 - 8,21 (m, 1H), 8,21 - 8,17 (m, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 2H), 7,46 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,15 - 5,10 (m, 1H), 4,68 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,42 (br t, J=10,1 Гц, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 3,20 (dt, J=10,5, 5,4 Гц, 1H), 3,14 (br dd, J=11,0, 4,0 Гц, 1H), 3,11 - 3,03 (m, 1H), 2,73 - 2,66 (m, 1H), 2,22 - 2,09 (m, 3H), 1,84 - 1,73 (m, 2H), 1,65 - 1,58 (m, 1H), 1,51 - 1,36 (m, 4H), 0,77 - 0,68 (m, 2H), 0,37 - 0,30 (m, 2H)</p>
				2,41, B

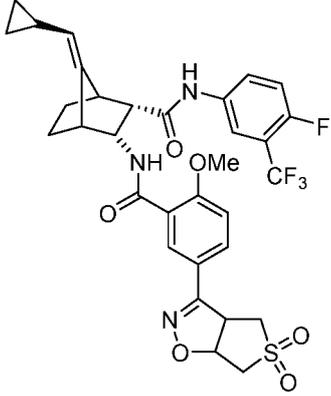
433	 <p>получен из 429-10</p>	<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH]-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>642,3</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,90 (d, <i>J</i>=7,2 Гц, 1H), 8,24 - 8,18 (m, 2H), 7,81 - 7,75 (m, 2H), 7,47 (t, <i>J</i>=9,7 Гц, 1H), 7,26 (d, <i>J</i>=8,8 Гц, 1H), 5,11 (dd, <i>J</i>=8,8, 5,1 Гц, 1H), 4,68 (d, <i>J</i>=9,5 Гц, 1H), 4,45 - 4,40 (m, 1H), 4,20 - 4,15 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,40 - 3,29 (m, 1H), 3,14 (dd, <i>J</i>=10,7, 4,1 Гц, 1H), 3,11 - 3,06 (m, 1H), 2,74 - 2,68 (m, 1H), 1,97 (br dd, <i>J</i>=13,6, 5,9 Гц, 1H), 1,93 - 1,71 (m, 5H), 1,68 - 1,60 (m, 1H), 1,57 - 1,46 (m, 2H), 1,45 - 1,37 (m, 2H), 0,78 - 0,68 (m, 2H), 0,38 - 0,30 (m, 2H)</p>	<p>2,42, В</p>
-----	---	---	--	----------------

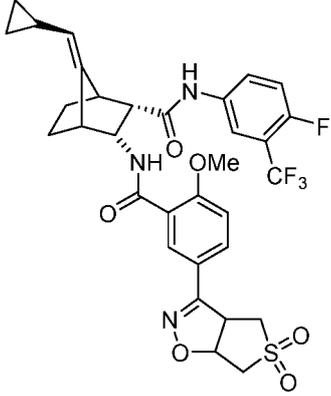
435	 <p>получен из 434-4</p>	<p>трет-бутил-3-(3- {[(2R,3S,7Z)-7- (циклопропилмет илиден)-3-{[4- фтор-3- (трифторметил)фе нил]карбамоил}би цикло[2.2.1]гепта н-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)- 3aH,4H,5H,6H,6aH -пирроло[3,4- d][1,2]оксазол-5- карбоксилат</p>	<p>713,1</p> <p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,53 (s, 1H), 9,91 (br d, <i>J</i>=6,6 Гц, 1H), 8,22 - 8,18 (m, 2H), 7,80 - 7,75 (m, 2H), 7,46 (t, <i>J</i>=9,8 Гц, 1H), 7,29 (d, <i>J</i>=8,8 Гц, 1H), 5,25 (dd, <i>J</i>=9,2, 4,8 Гц, 1H), 4,68 (d, <i>J</i>=9,6 Гц, 1H), 4,46 - 4,39 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 3,18 - 3,12 (m, 1H), 3,11 - 3,07 (m, 1H), 2,74 - 2,69 (m, 1H), 1,86 - 1,74 (m, 2H), 1,50 (td, <i>J</i>=8,7, 4,4 Гц, 1H), 1,43 - 1,22 (m, 12H), 0,77 - 0,68 (m, 2H), 0,37 - 0,31 (m, 2H)</p>	<p>2,8, C</p>
-----	--	--	--	---------------

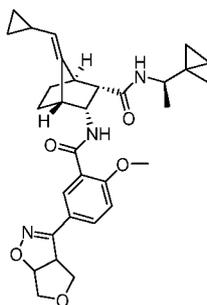
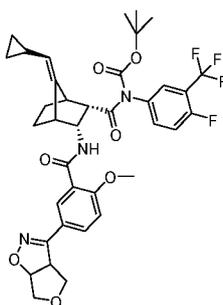
436	 <p>получен из 434-6</p>	<p>трет-бутил-3-(3- {[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилмет илиден)-3-{[4- фтор-3-(трифторметил)фе нил]карбамоил}би цикло[2.2.1]гепта н-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)- 3aH,4H,5H,6H,6aH -пирроло[3,4- d][1,2]оксазол-5- карбоксилат</p>	<p>713,1</p> <p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,53 (s, 1H), 9,91 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,22 - 8,19 (m, 2H), 7,80 - 7,75 (m, 2H), 7,47 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,25 (dd, J=9,2, 4,8 Гц, 1H), 4,68 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,43 (br t, J=10,3 Гц, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,75 (br d, J=12,8 Гц, 1H), 3,15 (dd, J=10,6, 4,1 Гц, 1H), 3,10 - 3,08 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 1,84 - 1,74 (m, 2H), 1,49 (ddd, J=12,9, 8,3, 4,4 Гц, 1H), 1,42 - 1,25 (m, 12H), 0,77 - 0,69 (m, 2H), 0,37 - 0,31 (m, 2H)</p>	<p>2,67, C</p>
-----	---	--	---	----------------

440	 <p>получен из 434-4</p>	<p>(2S,3R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,5H,6H,6aH}-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил)-2-метоксибензамидо)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>612,4</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,88 (br d, <i>J</i>=7,0 Гц, 1H), 8,22 - 8,18 (m, 2H), 7,80 - 7,75 (m, 2H), 7,46 (br t, <i>J</i>=9,6 Гц, 1H), 7,25 (d, <i>J</i>=8,5 Гц, 1H), 5,12 (br dd, <i>J</i>=8,4, 4,7 Гц, 1H), 4,68 (d, <i>J</i>=9,5 Гц, 1H), 4,45 - 4,39 (m, 1H), 4,14 (br t, <i>J</i>=8,4 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,14 (br dd, <i>J</i>=10,8, 4,1 Гц, 1H), 3,11 - 3,06 (m, 1H), 2,73 - 2,68 (m, 1H), 1,94 (br dd, <i>J</i>=13,3, 6,3 Гц, 1H), 1,88 - 1,81 (m, 2H), 1,78 - 1,72 (m, 2H), 1,67 (ddd, <i>J</i>=19,4, 13,0, 6,1 Гц, 2H), 1,49 (dt, <i>J</i>=8,4, 4,0 Гц, 1H), 1,43 - 1,34 (m, 2H), 1,32 - 1,24 (m, 1H), 0,77 - 0,69 (m, 2H), 0,37 - 0,30 (m, 2H)</p>	<p>2,72, В</p>
-----	--	---	--	----------------

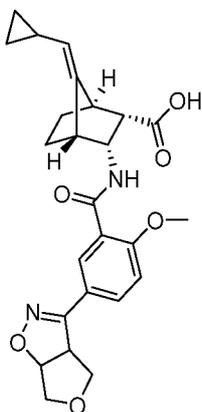
441	 <p>получен из 439-6</p>	<p>(2S,3R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,5H,6H,6aH}-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил)-2-метоксибензамидо)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,89 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,23 - 8,18 (m, 2H), 7,80 - 7,75 (m, 2H), 7,46 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,12 (br dd, J=8,4, 4,7 Гц, 1H), 4,68 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,45 - 4,40 (m, 1H), 4,14 (br t, J=9,0 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,14 (br dd, J=10,8, 3,8 Гц, 1H), 3,10 - 3,08 (m, 1H), 2,73 - 2,68 (m, 1H), 1,94 (br dd, J=13,3, 6,0 Гц, 1H), 1,88 - 1,80 (m, 2H), 1,79 - 1,63 (m, 4H), 1,53 - 1,46 (m, 1H), 1,44 - 1,36 (m, 2H), 1,30 (qd, J=11,9, 5,5 Гц, 1H), 0,77 - 0,69 (m, 2H), 0,37 - 0,30 (m, 2H)</p>	2,71, B
-----	--	---	---	---------

443	 <p>получен из 442-4</p>	<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-(5-{5,5-диоксо-3аН,4Н,6Н,6аН-5λ⁶-тиено[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,90 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,23 - 8,18 (m, 2H), 7,79 - 7,74 (m, 2H), 7,46 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,43 - 5,38 (m, 1H), 4,77 - 4,72 (m, 1H), 4,68 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,45 - 4,40 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,67 - 3,61 (m, 1H), 3,53 - 3,45 (m, 1H), 3,16 - 3,08 (m, 3H), 2,73 - 2,68 (m, 1H), 1,84 - 1,73 (m, 2H), 1,51 - 1,45 (m, 1H), 1,43 - 1,35 (m, 2H), 0,77 - 0,68 (m, 2H), 0,38 - 0,30 (m, 2H)</p>	2,38, С
-----	---	--	--	---------

444	 <p>получен из 442-6</p>	<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-(5-{5,5-диоксо-3aH,4H,6H,6aH-5λ⁶-тиено[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>662,3</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,92 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,25 - 8,20 (m, 2H), 7,76 (br dd, J=8,4, 2,0 Гц, 2H), 7,47 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,40 (br dd, J=8,9, 6,7 Гц, 1H), 4,75 (td, J=10,1, 3,5 Гц, 1H), 4,68 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,46 - 4,40 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,68 - 3,62 (m, 1H), 3,48 - 3,37 (m, 1H), 3,18 - 3,13 (m, 2H), 3,11 - 3,07 (m, 1H), 2,74 - 2,68 (m, 1H), 1,85 - 1,75 (m, 2H), 1,53 - 1,45 (m, 1H), 1,44 - 1,36 (m, 2H), 0,78 - 0,68 (m, 2H), 0,34 (br s, 2H)</p>	2,38, C
-----	---	--	--	---------

Пример 447**Промежуточное соединение 447-1:**

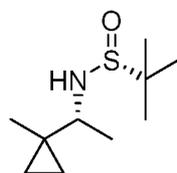
К раствору (1R,2S,3R,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(2-метокси-5-(3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d]изоксазол-3-ил)бензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоамида (250 мг, 0,407 ммоль, **пример 417**) в DCM (4,1 мл) добавляли Woc_2O (0,38 мл, 1,6 ммоль), основание Хунига (0,28 мкл, 1,6 ммоль) и DMAP (25 мг, 0,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-((1R,2S,3R,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-3-(2-метокси-5-(3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d]изоксазол-3-ил)бензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамата (242 мг, 0,339 ммоль, выход 83,0%). LC-MS RT: 1,20 мин; MS (ESI) m/z 736 ($\text{M}+\text{Na}^+$); Способ Е.

Промежуточное соединение 447-2:

13343-WO-PCT

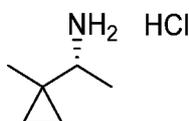
К раствору **промежуточного соединения 447-1** (533 мг, 0,747 ммоль) в THF (14 мл) добавляли LiOH (1M водный) (3,7 мл, 3,7 ммоль). Через 3 часа реакционную смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали EtOAc. Органические слои повторно экстрагировали 1M NaOH, затем водный слой подкислили до pH 1 с помощью 1M HCl. Осажденное твердое вещество отфильтровали, затем фильтрат дважды экстрагировали EtOAc. Органические фракции объединяли с твердым веществом и концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,2S,3R,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-3-(2-метокси-5-(3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d]изоксазол-3-ил)бензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты **Пример 447-2** (294 мг, 0,650 ммоль, выход 87,0%). LC-MS RT:0,75 мин; MS (ESI) m/z 453 (M+H)⁺; Способ E.

Промежуточное соединение 447-3:



В каждом из двух сосудов для реакций под давлением объемом 40 мл 1-(1-метилциклопропил)этан-1-он (0,500 г, 5,09 ммоль) растворяли в THF (10 мл). К данному раствору добавляли этоксид титана(IV) (2,1 мл, 10 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,617 г, 5,09 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 65 °C в течение 14 ч, затем дали остыть до комнатной температуры. Суспензию борогидрида натрия (1,54 г, 40,8 ммоль) в 7 мл THF охлаждали до -50 °C. Сосуды с реакционными растворами охлаждали до -50 °C. Реакционные растворы были перенесены в раствор борогидрида натрия. Через два часа реакционную смесь гасили MeOH. После прекращения выделения газа реакционную смесь выливали в насыщенный солевой раствор при перемешивании. Суспензию отфильтровали через целит, промыв EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением **промежуточного соединения 447-3** (982 мг, 47%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,22 (br s, 1H), 2,61 (qd, $J=6,5, 3,2$ Гц, 1H), 1,26 - 1,21 (m, 12H), 1,01 (s, 3H), 0,54 - 0,46 (m, 1H), 0,42 - 0,32 (m, 3H).

Промежуточное соединение 447-4:



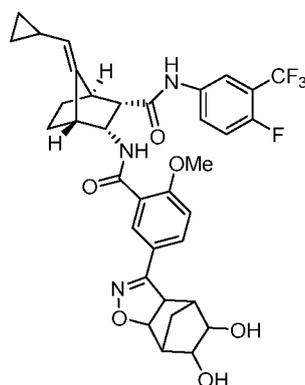
13343-WO-РСТ

К раствору **промежуточного соединения 447-3** (100 мг, 0,492 ммоль) в метаноле (0,49 мл) добавляли HCl (4M в диоксане) (0,12 мл, 0,49 ммоль). Через 2,75 часа реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали Et₂O и фильтровали. Твердое вещество высушили и получили (R)-1-(1-метилциклопропил)этан-1-амин, HCl (60 мг, 0,44 ммоль, выход 90%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 2,66 - 2,52 (m, 1H), 1,38 - 1,27 (m, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,65 - 0,55 (m, 1H), 0,55 - 0,41 (m, 3H).

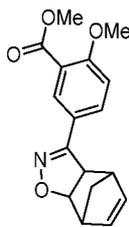
Пример 447:

К раствору **промежуточного соединения 447-2** (20 мг, 0,044 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли **промежуточное соединение 447-4** (24 мг, 0,18 ммоль), HATU (22 мг, 0,057 ммоль) и основание Хунига (0,046 мл, 0,27 ммоль). Через 1,5 часа реакционную смесь гасили MeOH. Остаток очищали препаративной HPLC с получением **примера 447** (15,2 мг, 64,0%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,07 (br d, *J*=6,7 Гц, 1H), 8,15 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,92 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,78 (dd, *J*=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,23 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 5,34 (dd, *J*=9,4, 3,5 Гц, 1H), 4,63 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 4,54 - 4,47 (m, 1H), 4,31 - 4,23 (m, 1H), 4,09 (d, *J*=10,9 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,90 (d, *J*=10,0 Гц, 1H), 3,77 (dd, *J*=9,3, 6,7 Гц, 1H), 3,65 (dd, *J*=10,7, 3,6 Гц, 1H), 3,50 - 3,42 (m, 1H), 3,07 - 3,02 (m, 1H), 2,94 (dd, *J*=11,0, 4,0 Гц, 1H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,78 - 1,68 (m, 1H), 1,52 - 1,43 (m, 1H), 1,40 - 1,30 (m, 2H), 1,05 - 0,99 (m, 3H), 0,99 - 0,94 (m, 3H), 0,77 - 0,66 (m, 2H), 0,58 - 0,47 (m, 1H), 0,36 - 0,27 (m, 2H), 0,17 (br t, *J*=6,6 Гц, 2H). LC-MS RT: 2,26 мин; MS (ESI) *m/z* 534,3 (M+H)⁺; Способ В.

Пример 448

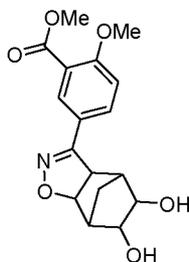


Промежуточное соединение 448-1:



Метил-(Z)-5-(хлор(гидроксиимино)метил)-2-метоксибензоат (200 мг, 0,821 ммоль) и бицикло[2.2.1]гепта-2,5-диен (756 мг, 8,21 ммоль) растворяли в DCM (5 мл). К раствору добавляли TEA (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2x25 мл), затем сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали до масла в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя гекса/EtOAc. Фракции, содержащие чистый продукт, выделяли и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-метокси-5-(3а,4,7,7а-тетрагидро-4,7-метанобензо[d]изоксазол-3-ил)бензоата **448-1** (240 мг, выход 98%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,09 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,88 (dd, J=8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,02 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,36 (dd, J=5,7, 3,0 Гц, 1H), 6,10 (dd, J=5,8, 3,2 Гц, 1H), 4,97 (dt, J=8,2, 1,2 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,29 - 3,25 (m, 1H), 1,71 (d, J=9,5 Гц, 1H), 1,62 (dt, J=9,4, 1,5 Гц, 1H). LCMS m/z = 300,2 (M+H)⁺.

Получение промежуточных гомохиральных изомеров **448-2** и **448-3**.

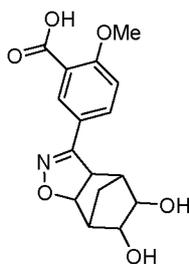


Промежуточное соединение **448-1** (180 мг, 0,60 ммоль) перемешивали в виде суспензии в t-BuOH (3 мл), и к раствору добавляли N-метилморфолин оксид (146 мг, 1,20 ммоль) и затем OsO₄ (380 мг, 0,060 ммоль). Реакционная смесь мгновенно окрасилась в черный цвет и перемешивалась при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором сульфита натрия (20 мл), перемешивали в течение 5 мин и экстрагировали EtOAc (2x25 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением метил-5-(5,6-дигидрокси-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-4,7-метанобензо[d]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензоата в виде пены (220 мг). Соединение было разделено на два гомохиральных изомера **448-2** и **448-3** с помощью хиральной SFC. Условия препаративной хроматографии: Прибор: Berger MG II (CTR-L409-PSFC1) Колонка: Chiralpak IF, 21 x 250 мм, 5 мкм Мобильная фаза: 30% MeOH /

13343-WO-РСТ

70% CO₂ Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм. Детали инъекции: 1,0 мл ~200 мг/3мл в MeOH-ACN. Условия аналитической хроматографии: Прибор: Shimadzu Nexera SFC (CTR-L410-SFC3) Колонка: Chiralpak IF, 4,6 x 100 мм, 3 мкм. Мобильная фаза: 30% MeOH / 70% CO₂. Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C. Длина волны детектора: 220 нм. Детали инъекции: 5 мкл ~1 мг/мл в MeOH. Были выделены два гомохиральных изомера **448-2** Изомер-1 > 99% ee, RT = 2,89 мин (84 мг, выход 49%) и **448-3** Изомер-2 > 99% ee, RT = 6,03 мин (78 мг, выход 46%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,07 - 8,04 (m, 1H), 7,89 - 7,87 (m, 1H), 7,05 - 7,00 (m, 1H), 4,67 - 4,59 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 3,52 - 3,41 (m, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,52 - 2,49 (m, 1H), 1,89 - 1,82 (m, 1H), 1,50 - 1,44 (m, 1H). LCMS m/z = 334,2 (M+H)⁺.

Получение промежуточного соединения **448-4**.



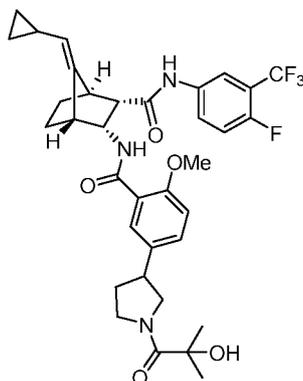
Метил-5-(5,6-дигидрокси-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-4,7-метанобензо[d]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензоат **448-3** (> 99% ee) растворяли в метаноле (3 мл) и к раствору добавляли LiOH (20 мг, 0,47 ммоль) с последующим добавлением воды (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч, затем промывали водой (25 мл). Органику экстрагировали EtOAc (2x25 мл), сушили (MgSO₄) и выпаривали in vacuo с получением 5-(5,6-дигидрокси-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-4,7-метанобензо[d]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензойной кислоты **448-4** (63 мг, выход 84%). LCMS m/z = 320,3 (M+H). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,17 - 8,12 (m, 1H), 7,90 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,81 - 4,61 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 3,78 - 3,75 (m, 1H), 3,71 - 3,58 (m, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,35 (s, 1H), 1,84 (br d, J=11,1 Гц, 1H), 1,36 - 1,15 (m, 1H).

Пример 448. Промежуточное соединение **448-4** (17 мг, 0,050 ммоль) получали с использованием общей методики, описанной для примера **378** для (1R,2S,3R,4R,Z)-3-амино-7-(циклопропилметил)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамидного промежуточного

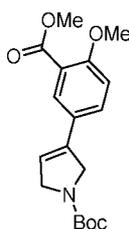
13343-WO-РСТ

соединения **166-2** (15 мг, 0,050 ммоль) с реагентом ВОР (10 мг, 0,050 ммоль) и основанием Хунига (0,1 мл). **Пример 448** был выделен в виде твердого вещества (18 мг, выход 58%) путем очистки способом HPLC. Чистота HPLC: 98,3%; RT= 2,35 мин, [способ D]. LCMS $m/z = 670,3$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,41 - 8,36 (m, 1H), 8,16 (dd, J=6,6, 2,4 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 4,85 - 4,82 (m, 1H), 4,79 - 4,70 (m, 1H), 4,67 - 4,51 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,92 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 3,76 (d, J=5,6 Гц, 1H), 3,65 (d, J=8,1H), 3,56 - 3,42 (m, 1H), 3,31 - 3,22 (m, 2H), 3,21 - 3,06 (m, 2H), 2,73 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,35 (s, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,97 - 1,91 (m, 1H), 1,83 (br d, J=11,1 Гц, 1H), 1,62 - 1,48 (m, 2H), 1,38 - 1,21 (m, 1H), 0,77 (br d, J=4,4 Гц, 2H), 0,37 (br s, 2H).

Пример 449



Промежуточное соединение 449-1:

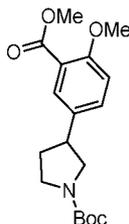


Метил-5-бром-2-метоксибензоат (2,0 г, 8,2 ммоль) и трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилат (2,65 г, 8,98 ммоль) в диоксане (55 мл)/воде (10 мл) дегазировали 5 мин, затем добавляли аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,666 г, 0,816 ммоль) и K₃PO₄ (5,64 г, 24,5 ммоль) и реакционную смесь снова дегазировали в течение 5 мин, затем суспензию перемешивали при 100 °С в течение 4 ч в герметичной пробирке. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, твердое вещество отфильтровали, промывали избытком EtOAc, фильтрат собрали и сконцентрировали

13343-WO-PCT

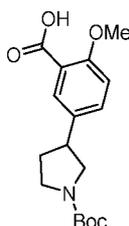
при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-3-(4-метокси-3-(метоксикарбонил)фенил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилата (2,2 г, 6,60 ммоль, выход 81%) в виде светло-коричневого твердого вещества. МС (ES): $m/z = 234,2$ $[M+H-BOC]$.

Промежуточное соединение 449-2



К раствору **449-1** (2,2 г, 6,6 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли Pd-C (1,756 г, 16,50 ммоль) при rt, и суспензию перемешивали в атмосфере водорода в течение 12 ч. Реакционную смесь отфильтровали через целит, промывали целит избытком метанола и THF, фильтраты собрали и сконцентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-(4-метокси-3-(метоксикарбонил)фенил)пирролидин-1-карбоксилата (1,7 г, 5,1 ммоль, выход 77%) в виде светло-коричневого полутвердого вещества. МС (ES): $m/z = 353,2$ $[M+H_2O]$.

Промежуточное соединение 449-3

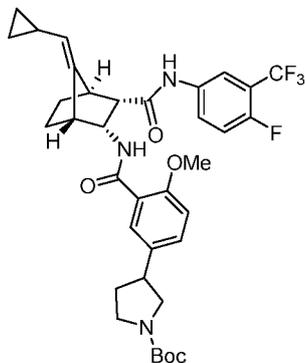


LiOH (1,43 г, 59,6 ммоль) в воде (5,0 мл) добавляли к раствору **449-2** (2,0 г, 6,0 ммоль) в метаноле (10 мл), THF (10 мл), полученную реакционную смесь перемешивали при rt в течение 5 ч. Летучие вещества выпаривали и сушили в высоком вакууме. Остаток разбавляли ледяной водой (10 мл), затем подкислили 0,1M HCl. Образовалось твердое вещество, которое отфильтровали, промывали водой и высушили в вакууме с получением соединения 5-(1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-2-

13343-WO-PCT

метоксибензойной кислоты (1,5 г, 4,7 ммоль, выход 78%) в виде белого твердого вещества. МС (ES): $m/z = 320,2$ [M-H].

Промежуточное соединение 449-4



К раствору **449-2** (349 мг, 1,09 ммоль) и **166-2** (200 мг, 0,543 ммоль) в DMF (30 мл) при rt добавляли HATU (206 мг, 0,543 ммоль) и TEA (0,38 мл, 2,7 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали хроматографией на силикагеле для получения трет-бутил-3-(3-(((1R,2R,3R,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамоил)-4-метоксифенил)пирролидин-1-карбоксилата (190 мг) в виде белого твердого вещества. Твердое вещество было подвергнуто очистке способом SFC: Название колонки: Welk-01(R,R) (250*4.6)мм. 5 мк, соразтворитель: 20% Vial N: LA8 Название соразтворителя: 0,2% аммиака в метаноле Объем вводимого вещества: 30 мкл Скорость потока: 4 мл/мин Давление на выходе: 100 бар Температура: 35 °C, для разделения диастереомеров.

После очистки способом SFC фракции собирали, концентрировали при пониженном давлении и лиофилизировали с получением трет-бутил-3-(3-(((1R,2R,3S,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамоил)-4-метоксифенил)пирролидин-1-карбоксилата.

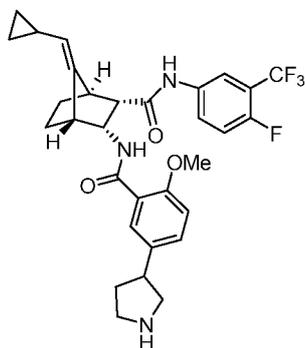
Пик - 1, **449-4**, (55 мг, 0,082 ммоль, выход 14%) Хиральная SFC RT - 9,9 мин, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,50 (s, 1H), 9,82 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,22 (dd, J=2,5, 6,0 Гц, 1H), 7,82 (d, J=2,5 Гц, 2H), 7,48 (t, J=10,0 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=2,5, 8,5 Гц, 1H), 7,14 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,69 (d, J=10,0 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,68 (dd, J=7,5, 10,0 Гц, 1H), 3,49 - 3,36 (m, 5H), 3,31 - 3,21 (m, 5H), 3,20 - 3,05 (m, 4H), 2,73 - 2,69 (m, 1H), 2,19

13343-WO-PCТ

(s, 3H), 1,86 (br d, J=10,5 Гц, 3H), 1,46 - 1,33 (m, 20H), 0,74 (br t, J=8,3 Гц, 2H), 0,35 (br d, J=2,5 Гц, 2H); LCMS: RT = 1,565 мин, MS (ES):m/z = 616,4 [M+H-tBu] способ В; трет-бутил-3-(3-(((1R,2R,3S,4R,Z)-7-(циклопропилметилден)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамоил)-4-метоксифенил)пирролидин-1-карбоксилат (55 мг, 0,082 ммоль, выход 15%) в виде белого твердого вещества.

Пик - 2, (60 мг, 0,089 ммоль, выход 16%) Хиральная SFC RT - 10,98 мин, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,49 (s, 1H), 9,81 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,22 (dd, J=2,5, 6,5 Гц, 1H), 7,82 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,48 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=2,5, 8,5 Гц, 1H), 7,13 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,68 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,44 (br s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,67 (dd, J=7,5, 10,0 Гц, 1H), 3,49 - 3,34 (m, 2H), 3,29 - 3,06 (m, 4H), 2,72 - 2,67 (m, 1H), 2,56 - 2,52 (m, 2H), 2,18 (s, 2H), 1,86 (br t, J=9,3 Гц, 2H), 1,76 (br s, 1H), 1,50 (br d, J=4,5 Гц, 1H), 1,45 - 1,33 (m, 17H), 0,74 (br t, J=9,0 Гц, 2H), 0,34 (br s, 2H); LCMS: RT = 1,716 мин, MS (ES):m/z = 616,3 [M+H-tBu] способ В.

Промежуточное соединение 449-5:



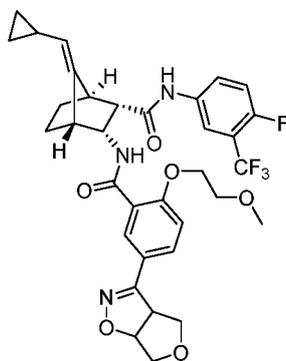
К раствору **449-4** (55 мг, 0,082 ммоль) в DCM (5,0 мл) при 0 °С добавляли TFA (0,16 мл, 2,0 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при rt в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, остаток сушили в вакууме с получением (1R,2S,3R,4R,Z)-7-(циклопропилметилден)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(2-метокси-5-(пирролидин-3-ил)бензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамида (35 мг) в виде светло-коричневого полутвердого вещества, которое использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ES): m/z = 572,2 [M+H].

Пример 449

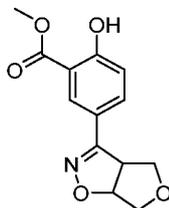
13343-WO-РСТ

НАТУ (13 мг, 0,035 ммоль), DIPEA (0,06, 0,04 ммоль) добавляли к **449-5** (20 мг, 0,035 ммоль) и 2-гидрокси-2-метилпропаноиновой кислоте (3,6 мг, 0,035 ммоль) в DMF (2,0 мл) при *rt*. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч и очищали препаративной обращенно-фазовой HPLC для получения (1R,2S,3R,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(5-(1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил)-2-метоксибензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (13 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,48 (s, 1H), 9,83 (dd, *J* = 3,3, 6,7 Гц, 1H), 8,25 - 8,17 (m, 1H), 7,85 (br s, 1H), 7,77 (td, *J* = 3,6, 8,7 Гц, 1H), 7,48 (t, *J* = 9,9 Гц, 1H), 7,43 (dd, *J* = 2,2, 8,6 Гц, 1H), 7,14 (dd, *J* = 1,8, 7,9 Гц, 1H), 5,19 - 5,12 (m, 1H), 4,68 (d, *J* = 9,5 Гц, 1H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 4,27 (br d, *J* = 0,7 Гц, 1H), 4,08 (q, *J* = 5,5 Гц, 1H), 3,97 (s, 4H), 3,78 - 3,65 (m, 1H), 3,58 - 3,47 (m, 1H), 3,24 - 3,06 (m, 4H), 2,74 - 2,68 (m, 1H), 2,13 (br d, *J* = 0,7 Гц, 1H), 1,93 - 1,72 (m, 3H), 1,53 - 1,36 (m, 3H), 1,32 - 1,26 (m, 7H), 0,80 - 0,65 (m, 2H), 0,35 (dd, *J* = 1,8, 4,8 Гц, 2H). LCMS: RT = 2,465 мин, MS (ES): *m/z* = 658,3 [M+H⁺] способ В.

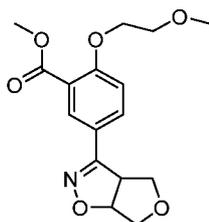
Пример 452



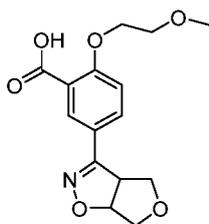
Промежуточное соединение 452-1



452-1 (0,13 г, 0,49 ммоль, выход 49%) получали аналогично примеру **416**, заменяя метил-5-формил-2-гидроксибензоат на метил-5-формил-2-метоксибензоат. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,98 (s, 1H), 8,04 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,82 (dd, *J*=8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,04 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 5,38 (dd, *J*=9,1, 3,9 Гц, 1H), 4,36 - 4,30 (m, 1H), 4,30 - 4,25 (m, 1H), 4,14 (dd, *J*=9,2, 1,3 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,89 (dd, *J*=9,4, 6,7 Гц, 1H), 3,79 (dd, *J*=10,8, 3,7 Гц, 1H). LCMS (ESI) *m/z*: 264 (M+H)⁺

Промежуточное соединение 452-2

К **452-1** (0,1 г, 0,4 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли 1-хлор-2-метоксиэтан (72 мг, 0,80 ммоль), K_2CO_3 (0,16 г, 1,1 ммоль), KI (63 мг, 0,38 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь разделили водой (10 мл) и EtOAc (20 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (15 мл) и сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью нормально-фазовой хроматографии на силикагеле и получили **452-2** (62 мг, 0,20 ммоль, выход 51%) в виде прозрачного масла. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,87 (dd, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,39 (dd, $J=9,2, 3,9$ Гц, 1H), 4,37 - 4,32 (m, 1H), 4,32 - 4,28 (m, 1H), 4,28 - 4,24 (m, 2H), 4,16 (dd, $J=9,4, 1,3$ Гц, 1H), 3,93 - 3,92 (m, 3H), 3,91 - 3,87 (m, 1H), 3,84 (dd, $J=5,3, 4,3$ Гц, 2H), 3,80 (dd, $J=10,8, 3,9$ Гц, 1H), 3,50 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z : 322 (M+H).⁺

Промежуточное соединение 452-3

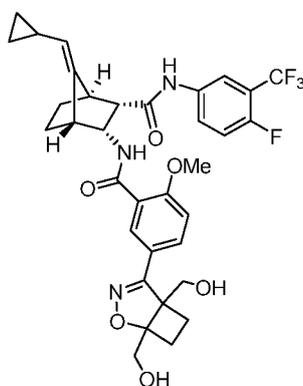
452-3 (41 мг, 0,13 ммоль, выход 72%) было получено гидролизом **452-2**, как описано в примере **378-3**. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,23 - 8,07 (m, 2H), 7,20 - 7,07 (m, 1H), 5,42 (dd, $J=9,2, 3,9$ Гц, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,46 - 4,39 (m, 2H), 4,36 - 4,30 (m, 2H), 4,14 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 3,93 - 3,88 (m, 1H), 3,85 - 3,82 (m, 2H), 3,78 (dd, $J=10,9, 3,9$ Гц, 1H), 3,49 (s, 3H).

Пример 452. Смесь изомеров была получена реакцией сочетания с помощью реагента ВОР, как описано в примере **378**, с заменой циклопропилового норборнилового промежуточного соединения **166-2** и промежуточного соединения **452-3** на промежуточное соединение **378-3** и циклобутиловое норборниловое промежуточное

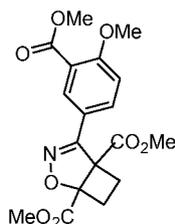
13343-WO-РСТ

соединение **369-1**. Изомерная смесь была разделена с помощью хиральной хроматографии SFC. Условия препаративной хроматографии Прибор: Waters 100 Prep SFC Колонка: Хиральная OD, 30 x 250 мм, 5 мкм, Мобильная фаза: 25% MeOH / 75% CO₂ w/0,1% DEA, Условия потока: 100 мл/мин, Длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ: Прибор: Shimadzu Nexera SFC, колонка Chiral OD, 4.6 x 100 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 25% MeOH / 75% CO₂ w/0,1% DEA, Условия потока: 2 мл/мин, длина волны детектора: 220 нм, с получением хирального пика-1, пример **452** (9,3 мг, 14 мкмол, выход 23%), RT=2,92 мин, >95 % de и пика-2 (9,3 мг, 14 мкмол, выход 23%), RT=3,6 мин, >95 % de. Для примера **452**: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,49 (s, 1H), 9,60 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 8,37 - 8,10 (m, 2H), 7,86 - 7,68 (m, 2H), 7,47 (t, J=9,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,35 (dd, J=9,2, 3,7 Гц, 1H), 4,71 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,61 - 4,47 (m, 2H), 4,43 (br d, J=4,0 Гц, 2H), 4,11 (d, J=10,7 Гц, 1H), 4,07 - 3,98 (m, 1H), 3,95 - 3,86 (m, 1H), 3,83 - 3,74 (m, 1H), 3,66 (dd, J=10,7, 3,4 Гц, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,21 - 3,13 (m, 1H), 3,09 - 2,99 (m, 1H), 2,74 (br s, 1H), 2,52 (br s, 3H), 2,03 - 1,84 (m, 2H), 1,63 - 1,51 (m, 1H), 1,48 - 1,31 (m, 1H), 0,89 - 0,67 (m, 2H), 0,46 - 0,27 (m, 2H). LCMS (ESI) *m/z*: 658,15 (M+H).⁺ HPLC чистота 100%, время удерживания 2,42 мин. [способ С]

Пример 461



Получение диастеромерного промежуточного соединения **461-1**.

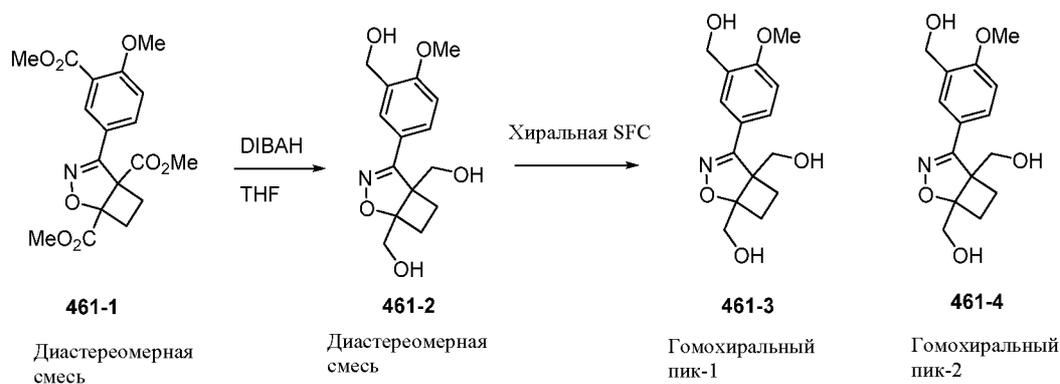


Диастеромерное промежуточное соединение **461-1** (200 мг, 80%) было получено аналогично **примеру 378** путем циклоприсоединения диметилциклобут-1-ен-1,2-дикарбоксилата к метил-(Z)-5-(хлор(гидроксиимино)метил)-2-метоксибензоату. LCMS

13343-WO-PCT

$m/z = 378,2$ (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,12 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,75 (dd, $J=8,9$, 2,4 Гц, 1H), 7,00 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,21 - 3,09 (m, 1H), 2,79 - 2,67 (m, 1H), 2,62 - 2,52 (m, 2H).

Получение гомохиральных промежуточных продуктов **461-3** и **461-4**.

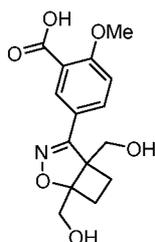


Диастереомерное промежуточное соединение **461-1** (112 мг, 0,29 ммоль) растворяли в THF (10 мл) и добавляли раствор DIBALH (1M, 2,08 мл, 2,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 14 ч и затем гасили разбавленной HCl (5 мл) с последующей экстракцией органического материала EtOAc (2 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением диастереомера (4-(3-(гидроксиметил)-4-метоксифенил)-2-окса-3-азабицикло[3.2.0]гепт-3-ен-1,5-диил)диметанола **461-2** в виде масла (100 мг, 100% выход). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,69 - 7,49 (m, 2H), 6,92 - 6,86 (m, 1H), 4,73 - 4,60 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,74 - 3,65 (m, 1H), 3,05 - 2,82 (m, 1H), 2,54 - 2,32 (m, 2H), 2,19 - 1,97 (m, 2H), 1,95 - 1,37 (m, 1H), 1,33 - 0,84 (m, 1H). LCMS $m/z = 294,2$ (M+H)⁺. Промежуточное соединение **461-2** было подвергнуто хиральному разделению с помощью хиральной SFC с получением гомохиральных промежуточных соединений **461-3** (пик-1) и **461-4** (пик-2). Условия препаративной хроматографии: Прибор: Berger MG II Колонка: Chiralpak IC, 21 x 250 мм, 5 мкм Мобильная фаза: 30% метанол / 70% CO_2 Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C. Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 0,5 мл ~55 мг/мл в метаноле. Условия аналитической хроматографии: Прибор: Shimadzu Nexera SFC Колонка: Chiralpak IC, 4,6 x 100 мм, 3 мкм Мобильная фаза: 30% метанол / 70% CO_2 Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C. Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 5 мкл ~1 мг/мл в метаноле. Аналитические данные для **461-3** Гомохиральный пик - 1 (57 мг, выход 15% > 99% ee, RT = 2,98 мин); ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,64 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,69 (br s, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,81 (br s, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,33 (br s, 1H), 2,56 (br s, 1H),

13343-WO-РСТ

2,50 - 2,39 (m, 2H), 2,20 - 1,99 (m, 2H), 1,70 (br s, 1). Аналитические данные для **461-4**
Гомохиральный пик - 2 (60 мг 60% выход, > 99% ee, RT = 5,72 мин). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,64 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,69 (d, J=6,3 Гц, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,84 - 3,76 (m, 1H), 3,50 (d, J=4,7 Гц, 2H), 3,33 (br s, 1H), 2,56 (br t, J=6,5 Гц, 1H), 2,50 - 2,39 (m, 2H), 2,20 - 1,99 (m, 2H), 1,70 (s, 1H).

Получение гомохирального изомера-1 интермедиата **461-4**.



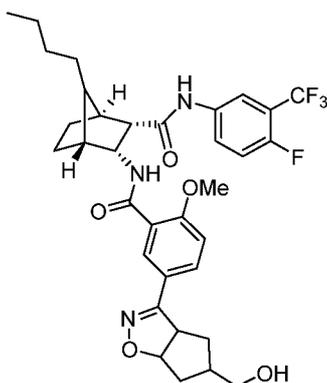
Гомохиральный изомер-1 промежуточного соединения **461-2** (4-(3-(гидроксиметил)-4-метоксифенил)-2-окса-3-азабицикло[3.2.0]гепт-3-ен-1,5-диил)диметанол (57 мг, 0,19 ммоль) растворяли в сухом DCM (10 мл) и к раствору добавляли активированный MnO₂ (847 мг, 9,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 14 ч. Реакционную смесь отфильтровали и сконцентрировали в вакууме до масла. Масло повторно растворяли в t-BuOH (5 мл) и к раствору добавляли NaClO₂ (37 мг, 0,41 ммоль), затем водный раствор NaH₂PO₄ (5 мл) до pH ~3 и добавляли 2-метилбутен (10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 6 ч, затем гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2x25 мл). Объединенную органическую часть сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали in vacuo с получением изомера-1 промежуточного соединения **461-4** в виде масла (50 мг, выход 55%). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,15 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,88 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,79 - 4,58 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 3,95-3,88 (m, 2H), 3,51 - 3,34 (m, 2H), 2,63 - 1,96 (m, 2H). LCMS m/z = 308,2 (M+H)⁺.

Пример 461. Гомохиральный изомер-1 промежуточное соединение **461-4** (4,3 мг, 0,02 ммоль) соединяли с промежуточным продуктом **166-2** (5,2 мг, 0,02 ммоль) с помощью реагента BOP (6 мг, 0,02 ммоль) и основания Хунига (0,1 мл), как описано для примера **378**. Пример **461** был выделен в виде твердого вещества после очистки с помощью обращенно-фазовой HPLC (4,3 мг, выход 45%). Чистота HPLC: 100%; RT= 2,43 мин [способ D]. LCMS m/z = 658,33 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,93 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,30 - 8,21 (m, 2H), 7,85 - 7,75 (m, 2H), 7,50 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,27 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 5,38 (br t, J=5,3 Гц, 1H), 4,85 - 4,67 (m, 2H), 4,45 (br s, 1H), 4,06

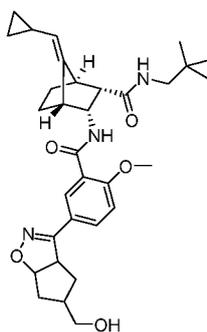
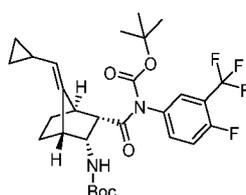
13343-WO-PCT

(s, 3H), 3,92 - 3,78 (m, 3H), 3.71 (br dd, $J=11.9, 7.0$ Гц, 1H), 3,38 (br s, 1H), 3,17 (br d, $J=7,3$ Гц, 1H), 3,12 (br s, 1H), 2,74 (br s, 1H), 2,33 - 2,19 (m, 1H), 2,15 (br s, 3H), 2,09 (s, 1H), 1,93 (s, 1H), 1,89 - 1,68 (m, 2H), 1,52 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 1,42 (br s, 2H), 0,87 - 0,67 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H)

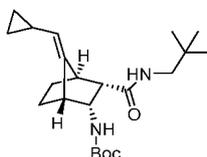
Пример 467



Соединение **467** было получено восстановлением **166-2** (6 мг, 0,02 ммоль) катализатором Pd/C (10%) с последующим соединением полученного (1S,2S,3R,4R)-3-амино-7-бутил-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамида с **429-8** (4,72 мг, 0,0200 ммоль) и ВОР (7,16 г, 0,0200 ммоль) и основанием Хунига (0,1 мл) в DMF, как описано для примера **378**. Остаток очищали с помощью HPLC с получением твердого вещества **467** (0,7 мг, выход 7%). Чистота HPLC: 100%; RT= 2,72 мин [способ C]. LCMS $m/z = 645,94$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,64 (s, 1H), 8,37 (br d, $J=7,3$ Гц, 1H), 8,13 (br d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,87 (br s, 1H), 7,77 (br d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,50 (br t, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,23 - 5,05 (m, 1H), 4,84 (br s, 1H), 4,23 (br t, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,35 (br s, 1H), 2,77 - 2,54 (m, 2H), 2,43 - 2,27 (m, 2H), 2,17 - 1,95 (m, 2H), 1,95 - 1,86 (m, 1H), 1,80 (br d, $J=12,8$ Гц, 1H), 1,74 - 1,63 (m, 3H), 1,58 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 1,54 - 1,44 (m, 2H), 1,36 (br d, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,30 - 1,13 (m, 4H), 0,94 - 0,72 (m, 3H)

Пример 453**Промежуточное соединение 453-1:**

К раствору (1R,2S,3R,4R,Z)-3-амино-7-(циклопропилметил)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамида **IV-2a** (33 мг, 0,090 ммоль) в DCM (0,9 мл) добавляли Boc_2O (0,10 мл, 0,45 ммоль), основание Хунига (78 мкл, 0,45 ммоль) и DMAP (5,5 мг, 0,045 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч, затем концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле для получения трет-бутил ((1R,2S,3R,4R,Z)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-(циклопропилметил)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамата. Получили **промежуточное соединение 453-1** (43 мг, 0,076 ммоль, выход 84%). LC-MS RT: 1,37 мин; MS (ESI) m/z 591 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺; Способ А.

Промежуточное соединение 453-2:

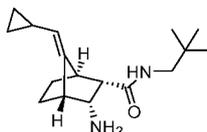
К раствору трет-бутил ((1R,2S,3R,4R,Z)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-(циклопропилметил)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамата **промежуточное соединение 453-1** (43 мг, 0,076 ммоль) добавляли 2,2-диметилпропан-1-амин (26,4 мг, 0,302 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение двух дней, затем концентрировали в вакууме и очищали

13343-WO-PCТ

хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-((1R,2R,3S,4R,Z)-7-(циклопропилметилден)-3-(неопентилкарбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамата

Промежуточное соединение 453-2 (20 мг, 0,053 ммоль, выход 70%). LC-MS RT: 1,19 мин; MS (ESI) m/z 377 (M+H)⁺; Способ А.

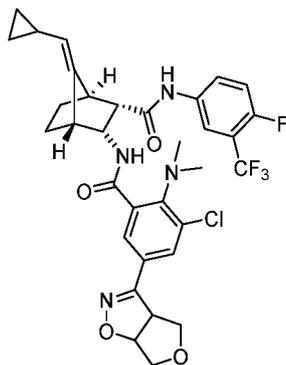
Промежуточное соединение 453-3:



Терт-бутил-((1R,2R,3S,4R,Z)-7-(циклопропилметилден)-3-(неопентилкарбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамат (20 мг, 0,053 ммоль) **453-2** растворяли в THF (0,4 мл). Добавляли HCl (4M в диоксане) (0,13 мл, 0,53 ммоль). Через 1 час добавляли еще 0,3 мл 4M HCl в диоксане. Через 2 часа реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем азеотропировали с DCM/гексанами с получением (1R,2S,3R,4R,Z)-3-амино-7-(циклопропилметилден)-N-неопентилбицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид, HCl **Промежуточное соединение 453-3** (20 мг, 0,064 ммоль, выход 120%). LC-MS RT: 0.80 мин; MS (ESI) m/z 277 (M+H)⁺; Способ А.

Пример 453: К раствору **429-8** (7,87 мг, 0,0270 ммоль) и **промежуточного соединения 453-3** (8,45 мг, 0,0270 ммоль) в DMF (0,4 мл) добавляли BOP (13 мг, 0,030 ммоль) и основание Хунига (0,024 мл, 0,14 ммоль). Через 4 часа реакционную смесь разбавляли MeOH, отфильтровали через шприцевой фильтр и очистили препаративной обращенно-фазовой HPLC с получением **Примера 453** (7,4, 49%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,96 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,16 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,96 (br t, $J=6,2$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J=8,7, 2,3$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,11 (dd, $J=8,7, 5,2$ Гц, 1H), 4,62 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 4,53 - 4,48 (m, 1H), 4,34 - 4,25 (m, 1H), 4,19 (br t, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,06 - 2,97 (m, 3H), 2,79 (dd, $J=13,0, 5,7$ Гц, 1H), 2,02 - 1,40 (m, 10H), 1,39 - 1,25 (m, 2H), 0,81 (s, 9H), 0,74 - 0,64 (m, 2H), 0,36 - 0,25 (m, 2H). LC-MS RT: 2,23 мин; MS (ESI) m/z 550,1 (M+H)⁺; Способ В.

Пример 475



Промежуточное соединение 475-1: Получение метил-2-(диметиламино)-5-формилбензоата:

К раствору метил-2-фтор-5-метилбензоата (3,00 г, 17,8 ммоль) в CCl_4 (100 мл) добавляли *N*-бромсукцинимид (6,99 г, 39,2 ммоль) и пероксид бензоила (0,475 г, 1,96 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 14 ч. Реакционной смеси дали остыть до комнатной температуры и удалили сукцинимид фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением желтой жидкости, которую добавляли к диметиламину (40%-ный эквивалент) (90 мл, 711 ммоль) и медленно нагревали до 56 °С в течение 15 минут, затем перестали нагревать. Темно-оранжевый раствор вылили в DCM (2 x 75 мл) и разделили слои. Органический слой концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле с получением промежуточного соединения **465-1** (2,2 г, выход 56%). МС (ESI) m/z : 208,2 (M+H).

Промежуточное соединение 475-2: Получение метил-(*E*)-3-хлор-2-(диметиламино)-5-(гидроксиимино)метил)бензоата:

К раствору промежуточного соединения **475-1** (2200 мг, 10,62 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли TEA (1,48 мл, 10,6 ммоль). К данному раствору добавляли гидрохлорид гидроксилamina (885 мг, 12,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали до твердого вещества, растворяли в EtOAc и промывали водой. Органический слой сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **475-2** (2,1 г, выход 73%). МС (ESI) m/z : 257,1 (M+H).

Промежуточное соединение 475-3: Получение метил-(*Z*)-3-хлор-5-(хлор(гидроксиимино)метил)-2-(диметиламино)бензоата: К промежуточному соединению **475-2** (770 мг, 3,00 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли *N*-хлорсукцинимид

13343-WO-PCT

(441 мг, 3,30 ммоль). После гашения реакционной смеси водой фильтрованием было собрано белое твердое вещество, которое высушили в вакууме и получили промежуточное соединение **475-3** (480 мг, 52% выход). МС (ESI) m/z : 291,0 (M+H).

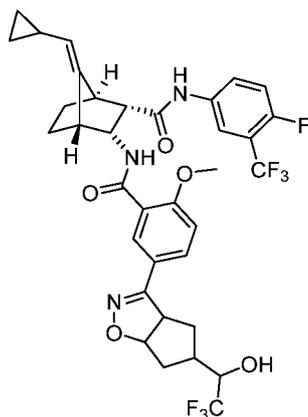
475-4: Получение метил-3-хлор-2-(диметиламино)-5-(3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d]изоксазол-3-ил)бензоата: К промежуточному соединению **475-3** (1,13 г, 3,88 ммоль) и 2,5-дигидрофурану (2,72 г, 38,8 ммоль) в DCM (12 мл) добавляли TEA (1,62 мл, 11,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при *rt* в течение 14 ч, концентрировали в вакууме и остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением промежуточного соединения **475-4** (440 мг, выход 35%). МС (ESI) m/z : 325,2 (M+H).

475-5: Получение 3-хлор-2-(диметиламино)-5-(3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d]изоксазол-3-ил)бензойной кислоты:

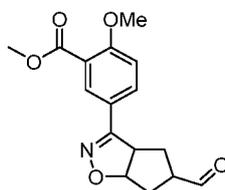
К раствору промежуточного соединения **475-4** (100 мг, 0,308 ммоль) в THF (3 мл) и воде (1,000 мл) добавляли LiOH (0,462 мл, 0,924 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при *rt* в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и использовали без дальнейших манипуляций на следующей стадии. МС (ESI) m/z : 311,1 (M+H).

Пример 475: (1R,2S,3R,4R,Z)-3-(3-хлор-2-(диметиламино)-5-(3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d]изоксазол-3-ил)бензамидо)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид **475** был получен по общей методике, описанной для **378**, с использованием циклопропилнорборнильного промежуточного соединения **166-2** (75 мг, 0,15 ммоль) и промежуточного соединения **475-5** с получением **примера 475** (первый стереоизомер, отделяющийся при обращенно-фазовой HPLC, 55 мг, выход 17%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,45 (br d, $J=5,2$ Гц, 1H), 9,88 (br d, $J=7,3$ Гц, 1H), 8,12 (br d, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,85 – 7,80 (m, 1H), 7,77 (br d, $J=4,3$ Гц, 2H), 7,45 (br t, $J=9,8$ Гц, 1H), 5,42 - 5,29 (m, 1H), 4,67 (br d, $J=9,5$ Гц, 1H), 4,55 - 4,37 (m, 2H), 4,09 (br dd, $J=10,8, 5,0$ Гц, 1H), 3,91 (br d, $J=9,8$ Гц, 1H), 3,70 - 3,57 (m, 2H), 3,15 (br d, $J=11,0$ Гц, 1H), 3,07 (шир, с, 1H), 2,82 (s, 6H), 2,72 (br s, 1H), 1,92 (br d, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,60 - 1,47 (m, 1H), 1,42 (br d, $J=18,3$ Гц, 2H), 0,82 - 0,65 (m, 2H), 0,34 (br s, 2H). MS (ESI) m/z = 661,0 (M+H). HPLC Чистота: 99%; Время удерживания: 2,96 мин; Способ В.

Пример 489 и 530

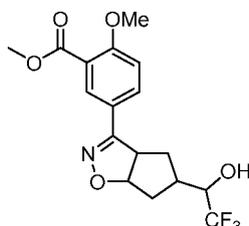


Промежуточное соединение 489-1:



Периодинан Десс-Мартина (417 мг, 0,983 ммоль) добавляли к раствору метил-5-(5-(гидроксиметил)-3а,5,6,6а-тетрагидро-4Н-циклопента[д]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензоата **429-8** (2,75 г, 9,01 ммоль) в DCM (90 мл). Через 3 часа реакционный раствор перенесли в делительную воронку, последовательно промывали раствором NH_4Cl и насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением метил-5-(5-формил-3а,5,6,6а-тетрагидро-4Н-циклопента[д]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензоата **489-1** (1,46 г, 53%) в виде белого твердого вещества. LC-MS RT = 0,97 мин; (M+H) = 304,1; Способ А.

Промежуточное соединение 489-2:

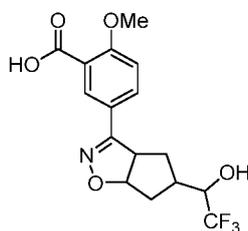


К раствору **489-1** (100 мг, 0,330 ммоль) в THF (3,3 мл) добавляли триметил(трифторметил)силан (188 мг, 1,32 ммоль) под атмосферой азота. Раствор охлаждали до 0 °C и добавляли TBAF (0,40 мл, 0,40 ммоль). Через 10 мин реакционную смесь довели до rt и перемешивали в течение 14 ч. Реакцию гасили MeOH,

13343-WO-РСТ

концентрировали при пониженном давлении на целите и очищали хроматографией на силикагеле, получая метил-2-метокси-5-(5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3а,5,6,6а-тетрагидро-4Н-циклопента[д]изоксазол-3-ил)бензоат **489-2** (82,2 мг, 66,8%). ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,05 - 8,01 (m, 1H), 7,84 (ddd, J=8,8, 4,7, 2,3 Гц, 1H), 7,04 - 6,98 (m, 1H), 5,24 - 5,17 (m, 1H), 4,08 (t, J=8,8 Гц, 1H), 3,94 (d, J=2,4 Гц, 3H), 3,89 (d, J=1,8 Гц, 3H), 2,38 - 2,23 (m, 2H), 2,10 - 1,96 (m, 2H), 1,89 - 1,81 (m, 1H). LC-MS RT = 0,834 мин; (M+H) = 374; Способ С.

Промежуточное соединение **489-3**:



К раствору моногидрата LiOH (27,0 мг, 0,643 ммоль) в H₂O (0,5 мл) добавляли **489-2** (80 мг, 0,214 ммоль) в THF (2,1 мл)/MeOH (2,1 мл). Через 3 ч реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в воде, подкислили 1,0М раствором HCl, экстрагировали EtOAc, экстракт промывали насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали при пониженном давлении. Промежуточное соединение **489-3** (71,7 мг, 93%) было перенесено в следующую реакцию без дальнейших манипуляций. LC-MS RT = 0,759 мин; (M+H) = 360,0; Способ С.

Пример 489 был получен соединением промежуточного соединения **489-3** (3,95 мг, 0,014 ммоль) с промежуточным продуктом **166-2** (5 мг, 0,014 ммоль), растворенным в безводном DMF (2 мл) с DIEA (0,012 мл, 0,068 ммоль) и BOP (6,60 мг, 0,015 ммоль). Через 3 ч реакцию смесь отфильтровали и очистили способом обращенно-фазовой препаративной HPLC с получением (1R,2S,3R,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(2-метокси-5-(5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3а,5,6,6а-тетрагидро-4Н-циклопента[д]изоксазол-3-ил)бензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид

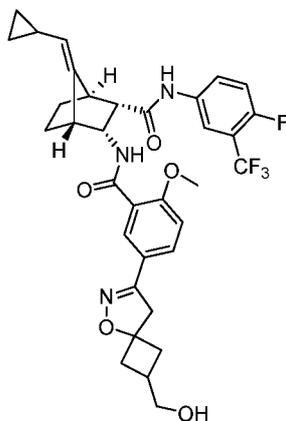
Пример 489 (52 мг, 35%) в виде первого элюирующего пика (RT = 10,87 мин). ¹Н ЯМР: (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 - 10,49 (m, 1H), 9,93 - 9,89 (m, 1H), 8,25 - 8,20 (m, 2H), 7,83 - 7,76 (m, 2H), 7,48 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,16 - 5,09 (m, 1H), 4,69 (d,

13343-WO-РСТ

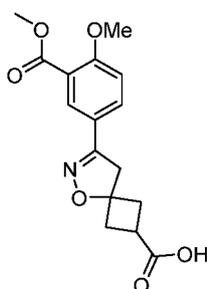
$J=9,5$ Гц, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 1H), 4,28 - 4,21 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,15 (dd, $J=10,7$, 4,1 Гц, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,74 - 2,68 (m, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 2H), 1,94 - 1,87 (m, 1H), 1,86 - 1,72 (m, 4H), 1,54 - 1,35 (m, 3H), 0,78 - 0,69 (m, 2H), 0,38 - 0,31 (m, 2H). LC-MS RT = 2,379 мин; (M+H) = 710,4; Способ С.

Пример 530 (25 мг, 17%) был выделен в качестве второго элюирующего пика (11,52 мин) в результате обращенно-фазовой препаративной HPLC **примера 489**. ^1H ЯМР: (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,53 (s, 1H), 9,92 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,27 - 8,21 (m, 2H), 7,84 - 7,77 (m, 2H), 7,49 (t, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,15 (dd, $J=8,9$, 5,0 Гц, 1H), 4,70 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 4,45 (ddd, $J=10,3$, 6,4, 4,2 Гц, 1H), 4,25 (t, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,17 (dd, $J=10,8$, 4,2 Гц, 1H), 3,11 (t, $J=3,5$ Гц, 1H), 2,73 (t, $J=4,1$ Гц, 1H), 2,04 - 1,89 (m, 3H), 1,86 - 1,76 (m, 4H), 1,54 - 1,47 (m, 1H), 1,45 - 1,38 (m, 2H), 0,79 - 0,70 (m, 2H), 0,39 - 0,33 (m, 2H). LC-MS RT = 2,382 мин; (M+H) = 710,4; Способ С.

Пример 511



Промежуточное соединение 511-1:

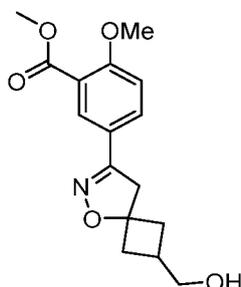


7-(4-метокси-3-(метоксикарбонил)фенил)-5-окса-6-азаспиро[3.4]окт-6-ен-2-карбоновая кислота, **511-1** была приготовлена, как описано для промежуточного соединения **378-2**, заменяя 3-метиленициклобутан-1-карбоновую кислоту на аллиловый спирт, чтобы получить (1 г, 3 ммоль, выход 200%) в виде твердого вещества желтовато-коричневого

13343-WO-PCT

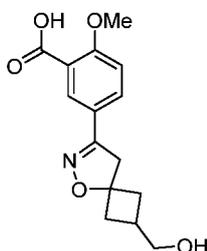
цвета, которое было перенесено на следующую стадию без очистки. LCMS(ESI) m/z : 320 (M+H).⁺

Промежуточное соединение 511-2:



К промежуточному соединению **511-1** (0,6 г, 2 ммоль) в THF (15 мл) добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (1,4 мл, 2,9 ммоль). Через 24 часа добавляли еще эквивалент $\text{NH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ и еще через 6 часов реакционную смесь охлаждали льдом и 1N HCl (10 мл) и экстрагировали водный раствор этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), высушили (MgSO_4), отфильтровали и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью нормально-фазовой хроматографии на силикагеле, элюируя гексанами/EtOAc, и получили промежуточное соединение **511-2** (170 мг, 0,56 ммоль, выход 27%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,05 - 7,93 (m, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 1H), 7,06 - 6,97 (m, 1H), 3,97 - 3,93 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,70 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,73 - 2,65 (m, 2H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 2,52 - 2,44 (m, 1H), 2,40 - 2,31 (m, 1H), 2,22 - 2,14 (m, 2H), 1,87 (t, $J=7,2$ Гц, 1H). LCMS(ESI) m/z : 306,1 (M+H).⁺

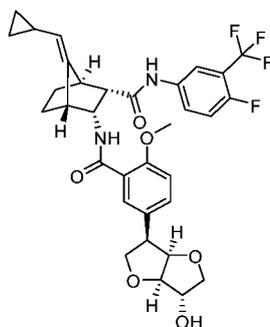
Промежуточное соединение 511-3:



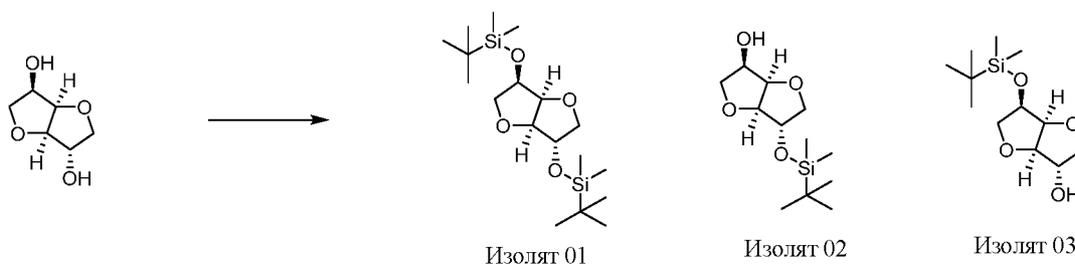
Получение **5-(2-(гидроксиметил)-5-окса-6-азаспиро[3.4]окт-6-ен-7-ил)-2-метоксибензойной кислоты**. Промежуточное соединение **511-3** (135 мг, 0,460 ммоль, выход 83,0%) получали гидролизом **511-2**, как описано в **378-3**. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,22 (dd, $J=5,2, 2,3$ Гц, 1H), 8,18 - 8,12 (m, 1H), 7,14 (dd, $J=8,8, 3,6$ Гц, 1H), 4,15 (d, $J=1,8$ Гц, 3H), 3,73 (d, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,42 (s, 1H), 2,55 - 2,42 (m, 1H), 2,43 - 2,33 (m, 3H), 2,27 - 2,15 (m, 3H). LCMS(ESI) m/z : 291,2 (M+H).⁺

Пример **511** (7,0 мг, 11 мкмоль, выход 40%) получали по методике, описанной для примера **452**, заменяя промежуточное соединение **511-3** на промежуточное соединение **452-3**. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,54 (s, 1H), 9,91 (br d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,36 - 8,15 (m, 2H), 7,86 - 7,73 (m, 2H), 7,50 (t, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 1H), 4,71 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 4,53 - 4,36 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,52 (s, 1H), 3,49 - 3,42 (m, 1H), 3,18 (br dd, $J=10,7, 3,4$ Гц, 1H), 3,12 (br s, 1H), 2,74 (br s, 1H), 2,49 - 2,40 (m, 1H), 2,38 - 2,31 (m, 1H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 2,15 - 2,09 (m, 2H), 2,08 (br s, 1H), 1,94 - 1,83 (m, 1H), 1,83 - 1,73 (m, 1H), 1,62 - 1,48 (m, 1H), 1,47 - 1,33 (m, 2H), 0,85 - 0,65 (m, 2H), 0,37 (br s, 2H). LCMS(ESI) m/z : 642,91 ($M+H$). $^+$ HPLC чистота 100%, время удерживания 2,42 мин. [способ В]

Пример 536



Промежуточное соединение 536-1

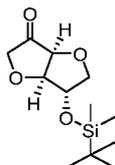


К раствору диангидро-D-глюцитола (3,0 г, 21 ммоль) в DCM (80 мл) добавляли имидазол (2,8 г, 41 ммоль) и охлаждали до 0 °С. К данной смеси добавляли TBSCl (3,9 г, 26 ммоль) и реакционную смесь нагревали до rt в течение 14 ч. Реакционную смесь промывали водой, органическую часть концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на силикагеле с использованием поточного светорассеяния с получением **промежуточного соединения 536-1**, Изолят 02, (3R,3aR,6S,6aS)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)гексагидрофуоро[3,2-b]фуран-3-ол (1,8 г, 7,0 ммоль, выход 34%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,70 - 4,58 (m, 1H), 4,39 - 4,23 (m, 3H), 3,97 - 3,82 (m, 3H), 3,55 (dd, $J=9,4, 6,1$ Гц, 1H), 2,69 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 0,97 - 0,84 (m, 9H), 0,13 (d, $J=2,0$ Гц, 6H)

13343-WO-РСТ

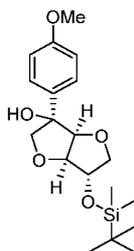
Пик 3, (3*S*,3*aR*,6*R*,6*aS*)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)гексагидрофууро[3,2-*b*]фуран-3-ол (0,92 г, 3,5 ммоль, выход 17%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,56 (t, *J*=4,7 Гц, 1H), 4,41 (d, *J*=4,4 Гц, 1H), 4,37 - 4,29 (m, 2H), 4,04 - 3,96 (m, 1H), 3,95 - 3,88 (m, 1H), 3,80 (dd, *J*=8,6, 5,9 Гц, 1H), 3,57 (dd, *J*=8,8, 6,8 Гц, 1H), 1,83 (d, *J*=5,3 Гц, 1H), 0,99 - 0,87 (m, 9H), 0,15 (d, *J*=5,7 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 536-2



К раствору **536-1** (1,9 г, 7,1 ммоль), растворенному в DCM (24 мл), добавляли периодиан Десс-Мартина (6,1 г, 14 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь разделили между DCM и водным буфером pH 7,4 и экстрагировали DCM. Объединенные органические порции концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на силикагеле с использованием поточной детекции светорассеяния с получением (3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)тетрагидрофууро[3,2-*b*]фуран-3(2H)-она (1,4 г, 5,4 ммоль, выход 75%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 4,63 (d, *J*=4,0 Гц, 1H), 4,46 (d, *J*=3,2 Гц, 1H), 4,31 (d, *J*=4,0 Гц, 1H), 4,12 (d, *J*=17,4 Гц, 1H), 4,02 (dd, *J*=9,5, 3,4 Гц, 1H), 3,95-3,89 (m, 2H), 0,94-0,88 (m, 9H), 0,12 (d, *J*=4,4 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 536-3

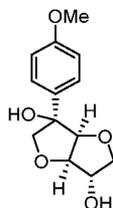


Раствор **536-2** (1,4 г, 5,4 ммоль) в THF (5,4 мл) охлаждали до 0 °С, добавляли бромид (4-метоксифенил)магния (11 мл, 5,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч. Реакционную смесь разделили насыщенным NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле, получая (3*R*,3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4-метоксифенил)гексагидрофууро[3,2-*b*]фуран-3-ол (1,5 г, 4,1 ммоль, выход 76%): ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,49 (d, *J*=8,9 Гц, 2H), 6,93

13343-WO-PCT

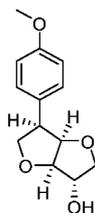
(d, $J=8,9$ Гц, 2H), 4,45 - 4,38 (m, 3H), 4,12 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 4,05 - 4,00 (m, 1H), 3,98 - 3,93 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 3,48 (s, 1H), 0,91 - 0,85 (m, 9H), 0,11 (d, $J=3,1$ Гц, 6H).

Промежуточное соединение 536-4



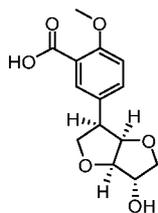
К **536-3** (0,50 г, 1,4 ммоль) добавляли TBAF 1M в THF (1,4 мл, 1,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органическую часть сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на силикагеле, получая (3R,3aS,6S,6aR)-3-(4-метоксифенил)гексагидрофуоро[3,2-b]фуран-3,6-диол (0,23 г, 0,92 ммоль, выход 67%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,53 - 7,43 (m, 2H), 6,99 - 6,89 (m, 2H), 4,55 (d, $J=4,1$ Гц, 1H), 4,52 - 4,45 (m, 2H), 4,14 - 4,01 (m, 3H), 3,88 - 3,78 (m, 4H), 3,40 (s, 1H).

Промежуточное соединение 536-5



К раствору **536-4** (0,080 г, 0,32 ммоль), растворенному в DCM (1 мл), добавляли триэтилсилан (0,15 мл, 0,95 ммоль) и TFA (1 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на силикагеле, получая (3S,3aR,6R,6aR)-6-(4-метоксифенил)гексагидрофуоро[3,2-b]фуран-3-ол (0,050 г, 0,21 ммоль, выход 67%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,25 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,90 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,84 (t, $J=3,8$ Гц, 1H), 4,60 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 4,43 - 4,38 (m, 1H), 4,23 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,02 (dd, $J=10,1, 3,8$ Гц, 1H), 3,91 - 3,83 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,41 (ddd, $J=11,6, 7,8, 4,0$ Гц, 1H)

Промежуточное соединение 536-6



К раствору **536-5** (0,050 г, 0,21 ммоль), растворенному в ацетоне (2,1 мл), добавляли NBS (0,040 г, 0,22 ммоль), затем 1 каплю 1N HCl и перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали 1M фосфатным буфером pH 7.4. Органическую часть концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на силикагеле, получая (3S,3aR,6R,6aR)-6-(3-бром-4-метоксифенил)гексагидрофуоро[3,2-b]фуран-3-ол (количественно), который использовали на следующей стадии без дополнительных манипуляций.

К суспензии (3S,3aR,6R,6aR)-6-(3-бром-4-метоксифенил)гексагидрофуоро[3,2-b]фуран-3-ола (0,090 г, 0,21 ммоль), растворенной в DMF (2.6 мл), добавляли Pd(OAc)₂ (0,019 г, 0,085 ммоль), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (0,035 г, 0,085 ммоль), TEA (0,12 мл, 0,85 ммоль) и воду (0,29 мл). Реакционную смесь обдували CO (100 psi) и нагревали до 100 °C в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, разделили 1 N HCl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические порции концентрировали при пониженном давлении, затем использовали без дополнительной обработки на следующей стадии в качестве 5-((3R,3aR,6S,6aR)-6-гидроксигексагидрофуоро[3,2-b]фуран-3-ил)-2-метоксибензойной кислоты (0,046 г, 0,16 ммоль, выход 785, две стадии).

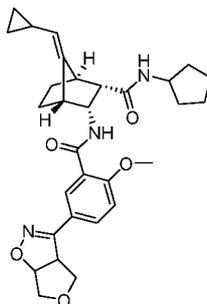
Пример 536

К раствору **166-2** (0,060 г, 0,16 ммоль), растворенному в ACN (3,3 мл), добавляли **536-6** (0,046 г, 0,16 ммоль), DIEA (0,085 мл, 0,49 ммоль) и HATU (0,062 г, 0,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли метанолом и очистили препаративной обращенно-фазовой HPLC до получения (1R,2S,3R,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(5-((3R,3aR,6S,6aR)-6-гидроксигексагидрофуоро[3,2-b]фуран-3-ил)-2-метоксибензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамида (13 мг, 0,021 ммоль, выход 13%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,84 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,24 (br d, J=4,9 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 - 7,71 (m, 1H), 7,50 (br t, J=9.5 Гц, 1H), 7,43 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,12 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,26 (d, J=3,4 Гц, 1H), 4,76 - 4,61 (m, 2H), 4,52 - 4,39 (m, 2H), 4,17 - 4,06 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,81 (br dd, J=9,2, 3,1 Гц, 1H), 3,73 - 3,60 (m, 2H),

13343-WO-PCT

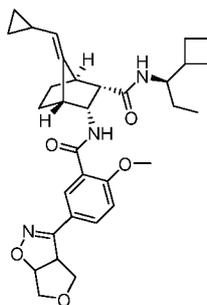
3,17 (br dd, $J=10,8$, 4,1 Гц, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 1,91 - 1,84 (m, 1H), 1,83 - 1,71 (m, 1H), 1,51 (br dd, $J=8,2$, 4,6 Гц, 1H), 1,47 - 1,31 (m, 2H), 0,82 - 0,67 (m, 2H), 0,37 (br s, 2H). LC-MS RT: 2,34 мин; MS (ESI) m/z 631,2 (M+H)⁺; Способ А.

Пример 565

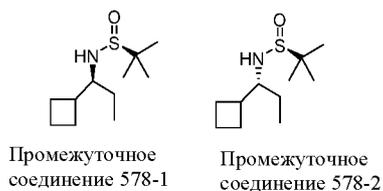


К раствору промежуточного соединения **447-1** (20 мг, 0,028 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли циклопентанамин (24 мг, 0,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч, затем сконцентрировали при пониженном давлении, растворяли в MeOH и отфильтровали через шприцевой фильтр. Остаток очищали препаративной обращенно-фазовой HPLC с получением **примера 565** (12,2 мг, 84%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,01 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,79 (dd, $J=8,6$, 2,4 Гц, 1H), 7,24 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,34 (dd, $J=9,6$, 3,2 Гц, 1H), 4,61 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 4,50 (dd, $J=8,3$, 6,6 Гц, 1H), 4,34 - 4,22 (m, 1H), 4,09 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,02 (s, 4H), 3,90 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 1H), 3,66 (dd, $J=10,6$, 3,9 Гц, 1H), 3,09 - 3,01 (m, 1H), 2,88 (dd, $J=11,1$, 4,4 Гц, 1H), 1,88 - 1,70 (m, 4H), 1,65 - 1,54 (m, 2H), 1,53 - 1,40 (m, 3H), 1,39 - 1,26 (m, 4H), 0,76 - 0,64 (m, 2H), 0,32 (br d, $J=3,5$ Гц, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя. LC-MS RT: 2,14 мин; MS (ESI) m/z 520,4 (M+H)⁺; Способ В.

Пример 578



Промежуточные соединения 578-1 и 578-2:

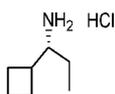


Раствор (S,E)-N-(циклобутилметил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,500 г, 2,67 ммоль) охлаждали в бане с сухим льдом/ацетоном. Бромид этилмагния (3,6 М в 2Me-THF) (1,48 мл, 5,34 ммоль) добавляли по каплям, и реакционной смеси давали нагреться до *rt* в течение 14 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и дважды экстрагировали DCM. Органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 533 мг смеси диастереомеров. Диастереомеры были разделены с помощью препаративной SFC со следующими условиями: Прибор: PIC Solution SFC Prep-200; колонка: Chiralpak AD-H, 21 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза 15% изопропанол-ацетонитрил, 85% CO₂; Скорость потока: 45 мл/мин, 150 бар; Температура колонки: 40 °C.

(S)-N-((S)-1-циклобутилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид **Промежуточное соединение 578-1** Пик 1 RT: 6 мин (70 мг, 0,32 ммоль, выход 12%). Условия аналитической SFC: Прибор: Shimadzu Nexera SFC; Колонка: Chiralpak AD-H, 4,6 x 100 мм, 3 мкм; Мобильная фаза 10% изопропанол-ацетонитрил, 90% CO₂; Скорость потока: 42 мл/мин, 150 бар; Температура колонки: 40 °C. RT: 2,09 мин MS (ESI) *m/z* 218(M+H)⁺

(S)-N-((R)-1-циклобутилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид **Промежуточное соединение 578-2** Пик 2 RT: 8,7 мин. (350 мг, 1,61 ммоль, выход 60,3%). Условия аналитической SFC: Прибор: Shimadzu Nexera SFC; Колонка: Chiralpak AD-H, 4,6 x 100 мм, 3 мкм; Мобильная фаза 10% изопропанол-ацетонитрил, 90% CO₂; Скорость потока: 42 мл/мин, 150 бар; Температура колонки: 40 °C. RT: 2,26 мин MS (ESI) *m/z* 218(M+H)⁺.

Промежуточное соединение 578-3:



К раствору **578-2** (350 мг, 1,61 ммоль) в MeOH (0,8 мл) добавляли HCl (4М в диоксане) (0,81 мл, 3,2 ммоль). Через 45 минут реакционную смесь концентрировали в вакууме. Добавляли Et₂O, затем твердое вещество отфильтровали и промывали Et₂O/гексанами. Твердое вещество собирали и сушили в вакууме, получая (R)-1-циклобутилпропан-1-амин **578-3** (175 мг, 1,55 ммоль, выход 96%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 3,06 - 2,97

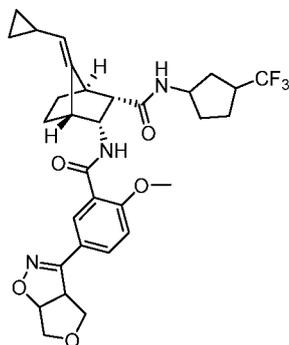
13343-WO-PCT

(m, 1H), 2,55 - 2,41 (m, 1H), 2,17 - 2,04 (m, 2H), 2,03 - 1,80 (m, 4H), 1,73 - 1,59 (m, 1H), 1,55 - 1,42 (m, 1H), 0,99 (t, $J=7,6$ Гц, 3H).

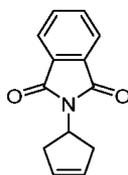
Пример 578

Пример 578 (4,8 мг, 49%) был получен из **578-3** в соответствии с процедурой, описанной для **примера 378**. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,04 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,78 (dd, $J=8,6, 2,4$ Гц, 1H), 7,70 (br d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,33 (dd, $J=9,2, 3,5$ Гц, 1H), 4,62 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,49 (br t, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 1H), 4,09 (d, $J=10,7$ Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,92 - 3,87 (m, 1H), 3,77 (dd, $J=9,2, 6,7$ Гц, 1H), 3,71 - 3,59 (m, 2H), 3,09 - 3,01 (m, 1H), 2,98 - 2,88 (m, 1H), 2,33 - 2,19 (m, 1H), 1,95 - 1,60 (m, 8H), 1,51 - 1,41 (m, 1H), 1,40 - 1,25 (m, 3H), 1,19 - 1,03 (m, 1H), 0,82 - 0,62 (m, 5H), 0,31 (dd, $J=4,5, 2,2$ Гц, 2H). Один протон не виден на ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя. LC-MS RT: 2,58 мин; MS (ESI) m/z 548,2 (M+H) $^+$; Способ В.

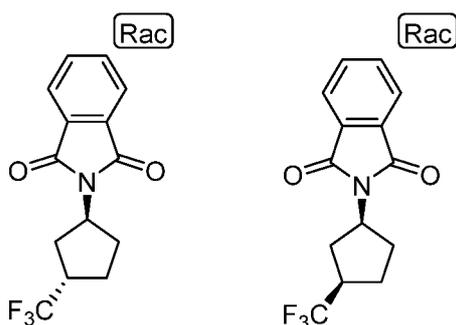
Примеры 589 и 629:



Промежуточное соединение 589-1:



К суспензии изобензофуран-1,3-диона (372 мг, 2,51 ммоль) и циклопент-3-ен-1-амина, HCl (300 мг, 2,51 ммоль) в толуоле (25 мл) добавляли основание Хунига (0,44 мл, 2,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120 °С. Через около 5,5 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очистили хроматографией на силикагеле и получили **промежуточное соединение 589-1** (369 мг, 69%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,88 - 7,80 (m, 2H), 7,76 - 7,67 (m, 2H), 5,81 (s, 2H), 5,02 (tt, $J=9,6, 7,4$ Гц, 1H), 2,93 - 2,82 (m, 2H), 2,74 - 2,63 (m, 2H).

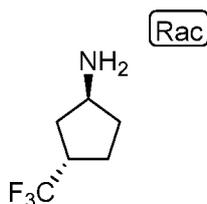
Промежуточные соединения 589-2 и 589-3:**Промежуточное соединение 589-2****Промежуточное соединение 589-3**

В каждом из четырех сосудов для реакций под давлением трифторметансульфинат натрия (234 мг, 1,50 ммоль), 9-мезитил-10-метилакридин-10-иум, соль тетрафторбората (15 мг, 0,038 ммоль), и *транс*-2-((1*R*,3*R*)-3-(трифторметил)циклопентил)изоиндолин-1,3-дион (273 мг, 0,964 ммоль) суспендировали в CHCl_3 (3,4 мл) и трифторэтаноле (0,38 мл). Через раствор продували азот, затем добавляли метил-2-меркаптобензоат (25 мг, 0,15 ммоль) и кратковременно продували раствор азотом. Сосуд герметично закрывали и облучали синей лампой KSH 150B Kessil Grow Lamp, 34 Вт, 461 нм λ_{max} в течение 48 ч. Реакционную смесь извлекали из фотореактора и выливали в насыщен. водн. NaHCO_3 . Реакционную смесь трижды экстрагировали DCM. Органические слои сушили сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле.

Первым элюирующим пиком был *транс*-продукт *транс*-2-((1*R*,3*R*)-3-(трифторметил)циклопентил)изоиндолин-1,3-дион **Промежуточное соединение 589-2** (273 мг, 0,964 ммоль, выход 32,1%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,84 (dd, $J=5,4, 3,1$ Гц, 2H), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 4,88 - 4,72 (m, 1H), 3,22 - 3,06 (m, 1H), 2,37 (ddd, $J=14,0, 9,6, 6,9$ Гц, 1H), 2,29 - 2,05 (m, 4H), 1,85 - 1,70 (m, 1H)

Второй элюирующий пик представлял собой *цис*-продукт **Промежуточное соединение 589-3** *цис*-2-((1*R*,3*S*)-3-(трифторметил)циклопентил)изоиндолин-1,3-дион (38 мг, 0,134 ммоль, выход 4,47%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,90 - 7,79 (m, 2H), 7,77 - 7,65 (m, 2H), 4,73 - 4,58 (m, 1H), 2,83 - 2,59 (m, 1H), 2,55 - 2,30 (m, 2H), 2,22 - 2,08 (m, 2H), 2,06 - 1,84 (m, 2H).

Промежуточное соединение 589-4:



К суспензии **промежуточного соединения 589-2** в EtOH (1,8 мл) добавляли гидразин гидрат (29 мкл, 0,39 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 75 °С. Через ок. 30 минут добавляли 1 мл EtOH. Через 2,5 часа реакционной смеси дали остыть, разбавляли EtOH и отфильтровали. К фильтрату добавляли 90 мкл 4М HCl в диоксане и сконцентрировали раствор в вакууме. Полученный остаток содержал около 0,25 экви.в фталазидинона. Остаток суспендировали в EtOH и отфильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **промежуточного соединения 589-4** рас-(1R,3R)-3-(трифторметил)циклопентан-1-амин, HCl (83 мг, 0,44 ммоль, выход 120%), который содержал около 0,1 эквивалента фталазидинона. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 3,74 - 3,65 (m, 1H), 3,06 - 2,91 (m, 1H), 2,29 - 2,09 (m, 3H), 2,00 - 1,87 (m, 1H), 1,85 - 1,64 (m, 2H).

Примеры 629 и 589:

Диастереомерная смесь **примеров 629** и **589** была приготовлена в соответствии с процедурой, описанной для **примера 565**. Диастереомеры были разделены с помощью препаративной SFC со следующими условиями: Колонка: Хиральная OD, 30 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза 80% CO₂ / 20% IPA w/0,1%DEA; Скорость потока: 100 мл/мин, 120 бар; Температура колонки: 40 °С.

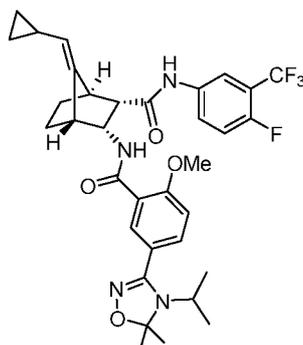
Первый элюирующий пик (RT=13,5 мин) представляет собой **Пример 629** (0,8 мг, 3,7%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,95 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,17 (br d, J=2,1 Гц, 2H), 7,79 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 1H), 5,34 (br dd, J=9,2, 3,1 Гц, 1H), 4,62 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,50 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 1H), 4,18 - 4,07 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,94 - 3,86 (m, 1H), 3,82 - 3,72 (m, 1H), 3,69 - 3,61 (m, 1H), 3,05 (br s, 1H), 2,98 - 2,82 (m, 2H), 2,04 - 1,40 (m, 9H), 1,39 - 1,26 (m, 2H), 0,76 - 0,65 (m, 2H), 0,32 (br d, J=2,4 Гц, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с подавленным сигналом пика воды. LC-MS RT: 2,30 мин; MS (ESI) m/z 588,3 (M+H)⁺; Способ В.

Вторым элюирующим пиком (RT=16,0 мин) представляет собой **Пример 589** (0,7 мг, 3,4%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,95 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,17 (br d, J=8,5 Гц, 2H), 7,79 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 1H), 5,40 - 5,27 (m, 1H), 4,62 (br d, J=9,5 Гц, 1H),

13343-WO-PCT

4,54 - 4,45 (m, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 1H), 4,16 - 4,06 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,90 (br d, $J=5,8$ Гц, 1H), 3,82 - 3,74 (m, 1H), 3,66 (br dd, $J=7,0, 3,4$ Гц, 1H), 3,08 - 3,02 (m, 1H), 2,98 - 2,83 (m, 2H), 2,02 - 1,41 (m, 9H), 1,40 - 1,26 (m, 2H), 0,76 - 0,66 (m, 2H), 0,32 (br d, $J=3,7$ Гц, 2H), LC-MS RT: 2,23 мин; MS (ESI) m/z 588,5 (M+H)⁺; Способ В.

Пример 591



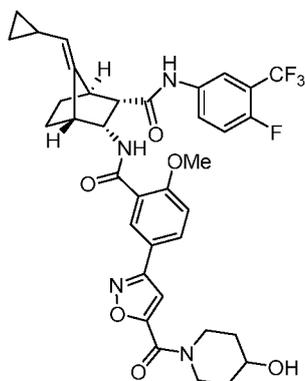
Получение промежуточного соединения **591-1**. 5-(4-изопропил-5,5-диметил-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метоксибензойная кислота. LDA получали добавлением $n\text{BuLi}$ (2,7 М, 2,3 мл, 6,3 ммоль) к раствору диизопропиламина (0,64 г, 6,33 ммоль) в THF (15 мл), охлажденному до -78 °С. Реакционную смесь перемешивали на холоде в течение 0,5 ч и добавляли метил-3-циклопентенкарбоксилат (0,4 г, 3,0 ммоль) и затем иододометан (0,2 мл, 3,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали на холоде в течение 4 ч и постепенно нагревали до кипения в течение 14 ч. К реакционной смеси добавляли метил-(Е)-5-(хлор(гидроксиимино)метил)-2-метоксибензоат (1,05 г, 4,32 ммоль), затем добавляли TEA (1,4 мл, 9,1 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакцию гасили добавлением разбавленной HCl (1N, 10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 25 мл). Объединенную органическую часть высушили (MgSO_4), отфильтровали и сконцентрировали при пониженном давлении до получения масла. Масло очистили хроматографией на силикагеле, используя гексан/EtOAc в качестве элюента, и получили метил-5-(4-изопропил-5,5-диметил-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метоксибензоат промежуточное соединение (75 мг, выход 8%) в виде твердого вещества. Твердое вещество растворяли в MeOH (2 мл), к раствору добавляли LiOH (10 мг, 0,24 ммоль) и воду (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч при rt, затем сконцентрировали под пониженным давлением и погасили разбавленной HCl (1N, 5 мл). Раствор переносили в делительную воронку и экстрагировали EtOAc (2x25 мл), органическую часть сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением

13343-WO-РСТ

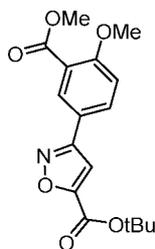
твердого вещества **591-1** (60 мг, выход 85%), которое использовали без дальнейших манипуляций. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,29 - 8,19 (m, 1H), 7,76 (dd, $J=8,5, 2,3$ Гц, 1H), 7,14 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,61 (спт, $J=7,0$ Гц, 1H), 1,63 (s, 6H), 1,84 - 0,82 (d, 6H). LCMS $m/z = 293,3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 591. Промежуточное соединение **591-1** (9 мг, 0,03 ммоль) соединяли с **166-2** (11,34 мг, 0,03 ммоль) с помощью реагента BOP (13,62 мг, 0,03 ммоль) и основания Хунига (0,1 мл), как описано для примера **378**, получая пример **591** в виде твердого вещества (8,4 мг, 41% выход) после очистки способом препаративной обращенно-фазовой HPLC. Чистота HPLC: 96,5%; RT= 2,67 мин [Способ В]. LCMS $m/z = 643,18$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,54 (s, 1H), 9,96 (br d, $J=6,7$ Гц, 1H), 8,23 (br d, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,79 (br d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,61 (dd, $J=8,5, 2,1$ Гц, 1H), 7,49 (br t, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,70 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 4,46 (br s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,68 - 3,48 (m, 1H), 3,41 (br s, 1H), 3,28 - 3,13 (m, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 1,92 - 1,75 (m, 2H), 1,51 (s, 6H), 1,43 (br t, $J=10,7$ Гц, 2H), 1,06 (br d, $J=6,7$ Гц, 6H), 0,86 - 0,66 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H)

Пример 594



Получение промежуточного соединения **594-1**.

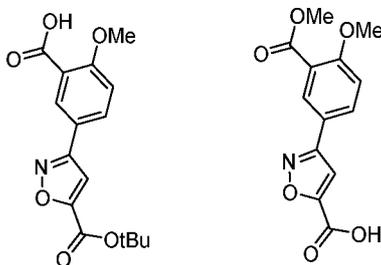


Промежуточное соединение **594-1** (434 мг, выход 60,0%) получали аналогично примеру **378** путем циклоприсоединения метил-(Z)-5-(хлор(гидроксиимино)метил)-2-

13343-WO-PCT

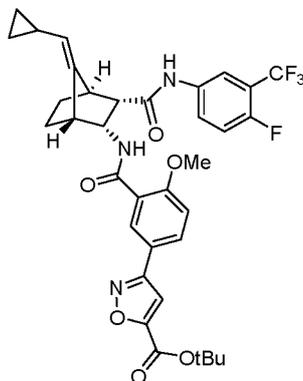
метоксибензоата (530 мг, 2,18 моль) к т-бутилпропиолату (274 мг, 2,17 ммоль) и ТЕА (2 мл) в DCM, как описано ранее. LCMS $m/z = 334,3 (M+H)^+$.

Получение промежуточного соединения **594-2**.



Промежуточное соединение **594-1** (100 мг, 0,30 ммоль) гидролизовали с помощью LiOH (12 мг, 0,35 ммоль) в метаноле/воде, как описано ранее в примере 378, и получили **594-2** (75 мг) в виде смеси двух продуктов. LCMS $m/z = 278,2 (M+H)$ для желаемого продукта. Другим побочным продуктом было расщепление т-бутилового эфира до кислотного продукта. Неочищенная смесь была перенесена на следующую стадию без дополнительной манипуляции

Получение промежуточного соединения **594-3**.



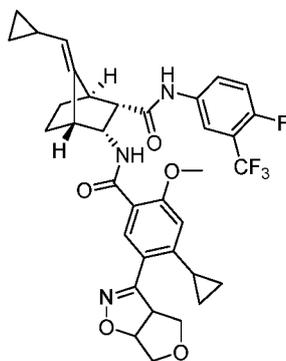
Промежуточное соединение **594-2** (60 мг, 0,22 ммоль, часть в виде смеси) растворяли в DMF (1 мл) и добавляли 4-ОН-пиперидин (22 мг, 0,22 ммоль), затем реагент BOP (6 мг, 0,22 ммоль) и основание Хунига (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 14 ч, затем промывали водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2x25 мл). Объединенную органическую часть сушили и концентрировали *in vacuo* до получения масла. LCMS $m/z = 361,2 (M+H)$. Полученное масло растворяли в метаноле (1 мл) и добавляли LiOH (10 мг, 0,2 ммоль), затем воду (1 мл) и перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2x25 мл). Объединенную органическую часть высушили ($MgSO_4$) и сконцентрировали в вакууме

13343-WO-РСТ

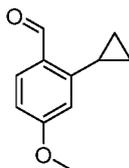
с получением **594-3** в виде масла (LCMS $m/z = 347,3$ (M+H)), которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Пример 594. Промежуточное соединение **594-3** (8 мг, 0,02 ммоль) соединяли с **166-2** (8,5 мг, 0,020 ммоль) с помощью реагента BOP (10 мг, 0,02 ммоль) и основания Хунига (0,1 мл) с получением примера **594** в виде твердого вещества (3,6 мг, 22% выход) после очистки препаративной LC-MS со следующими условиями: Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; Мобильная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислоты; Мобильная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислоты. Чистота HPLC: 98,1%; RT= 2,30 мин [Способ В]. LCMS $m/z = 697,01$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,94 (br d, $J=6,4$ Гц, 1H), 9,26 - 9,19 (m, 1H), 8,27 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,22 (br d, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,80 (br dd, $J=8,6, 2,1$ Гц, 2H), 7,48 (br t, $J=9,7$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,27 - 7,21 (bs, 1H), 7,17 - 7,13 (bs, 1H), 7,09 (br s, 1H) 4,69 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 4,44 (br s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,67 (br s, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,34 - 3,13 (m, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,80 - 2,63 (m, 1H), 1,83 (br d, $J=9,8$ Гц, 1H), 1,77 (br s, 2H), 1,50 (br s, 1H), 1,45 (br s, 1H), 1,41 (br s, 2H), 1,16 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 1,10 (br s, 1H), 0,86 - 0,68 (m, 2H), 0,35 (br s, 2H)

Пример 626



Промежуточное соединение 626-1

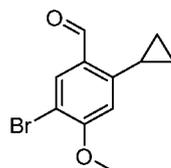


Получение 2-циклопропил-4-метоксибензальдегида. Промежуточное соединение **626-1** (0,30 г, 1,9 ммоль, выход 84%) получали способом, описанным для примера **12**, заменяя 2-бром-4-метоксибензальдегид и циклопропилбороновую кислоту на пример **11** и

13343-WO-PCT

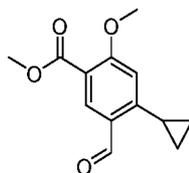
фуран-3-илбороновую кислоту и диоксан на THF. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,46 (s, 1H), 7,83 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,84 (dd, $J=8,7, 2,5$ Гц, 1H), 6.62 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,70 (tt, $J=8,5, 5,4$ Гц, 1H), 1,15 - 1,07 (m, 2H), 0,86 - 0,76 (m, 2H). LCMS(ESI) m/z :177.1 (M+H).⁺

Промежуточное соединение 626-2



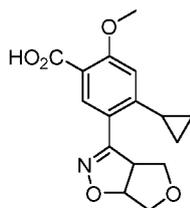
Получение 5-бром-2-циклопропил-4-метоксибензальдегида. К **626-1** (0,30 г, 1,9 ммоль) в MeOH (10 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли пиридингидробромид перброма (0,60 г, 1,9 ммоль). Через 24 ч растворитель удалили *in vacuo* и остаток очистили с помощью нормально-фазовой хроматографии на силикагеле, элюируя гексанами/EtOAc, и получили промежуточное соединение **626-2** (0,31 г, 1,2 ммоль, выход 65%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,45 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,68 - 2,55 (m, 1H), 1,20 - 1,11 (m, 2H), 0,88 - 0,78 (m, 2H).

Промежуточное соединение 626-3:



Получение метил-4-циклопропил-5-формил-2-метоксибензоата. Промежуточное соединение **626-3** (0,16 г, 0,70 ммоль, выход 58%) было получено аналогично промежуточному соединению **323-1**, за исключением использования PdOAc_2 , dppf и DMSO/ MeOH. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,40 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,96 - 2,71 (m, 1H), 1,25 - 1,13 (m, 2H), 0,87 (dd, $J=5,3, 1,8$ Гц, 2H). LCMS(ESI) m/z :235.2 (M+H).⁺

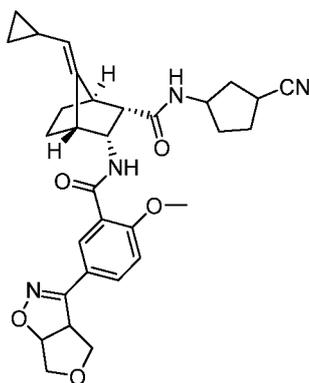
Промежуточное соединение 626-4:



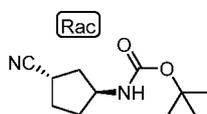
Получение 4-циклопропил-2-метокси-5-(3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d]изоксазол-3-ил)бензойной кислоты. Следуя общим процедурам примеров **378** и **416**, но заменив **626-3** на метил-5-формил-2-метоксибензоат, получили **626-4** (46 мг, 0,15 ммоль, выход 91%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,10 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,38 (dd, *J*=9,2, 3,7 Гц, 1H), 4,48 (t, *J*=7,5 Гц, 1H), 4,37 (d, *J*=10,6 Гц, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,03 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,86 - 3,75 (m, 2H), 2,77 - 2,63 (m, 1H), 1,28 - 1,20 (m, 1H), 1,18 - 1,10 (m, 1H), 0,85 - 0,72 (m, 2H). LCMS(ESI) *m/z*: 304,3 (M+H).⁺

Пример **626**. Смесь диастереомеров была получена реакцией сочетания с использованием реагента ВОР, как описано в примере **378**, с заменой циклопропилового норборнилового промежуточного соединения **166-2** и промежуточного соединения **626-4** на промежуточное соединение **378-3** и циклобутиловое норборниловое промежуточное соединение **369-1**. Смесь диастереомеров была разделена на индивидуальные изомеры с помощью хирального прибора SFC: Колонка Waters 100 Prep SFC: Хиральная AD, 30 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 25% MeOH / 75% CO₂ w/0,1% DEA, Условия потока: 100 мл/мин, Длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ: Прибор: Shimadzu Nexera SFC, Колонка хиральная AD, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, Мобильная фаза: 25% MeOH / 75% CO₂ w/0,1% DEA, Условия потока: 2 мл/мин, длина волны детектора: 220 нм, для получения хирального пика-1 (пример **626**) (8,2 мг, 12 мкмоль, выход 16%), RT=2,6 мин, >95 % de и хиральный пик-2 (8,1 мг, 12 мкмоль, 16% выход, RT=3,3 мин., >95 % de. Пример **626**:¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,85 (br d, *J*=7,0 Гц, 1H), 8,31 - 8,18 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 1H), 7,48 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,32 (dd, *J*=9,0, 3,5 Гц, 1H), 4,69 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 4,56 (br t, *J*=7,6 Гц, 1H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 4,11 (br d, *J*=10,7 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,76 (br d, *J*=8,9 Гц, 1H), 3,65 (br dd, *J*=10,5, 4,4 Гц, 1H), 3,48 (br s, 1H), 3,15 (br dd, *J*=10,8, 3,2 Гц, 1H), 3,09 (br s, 1H), 2,78 - 2,67 (m, 1H), 2,41 - 2,32 (m, 1H), 1,92 - 1,81 (m, 1H), 1,79 - 1,72 (m, 1H), 1,56 - 1,46 (m, 1H), 1,45 - 1,33 (m, 2H), 1,06 (br dd, *J*=8,7, 5,6 Гц, 1H), 1,02 - 0,94 (m, 1H), 0,93 - 0,87 (m, 1H), 0,87 - 0,81 (m, 1H), 0,79 - 0,67 (m, 2H), 0,35 (br s, 2H). LCMS(ESI) *m/z*: 653,93 (M+H).⁺ HPLC чистота 95%, время удерживания 2,65 мин. [способ C].

Пример 664 и Пример 702

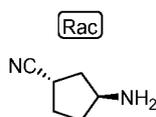


Промежуточное соединение 664-1:



гас-tert-бутил ((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)карбамат (260 мг, 1,29 ммоль) растворяли в DCM (15 мл). Добавляли основание Хунига (1,13 мл, 6,46 ммоль) и MsCl (0,101 мл, 1,29 ммоль). Через 2 часа реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли ацетонитрилом (20 мл) и добавляли тетрабутиламмоний цианид (347 мг, 1,29 ммоль). Через 1 час реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очистили хроматографией на силикагеле и получили **664-1** (135 мг, 50%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,48 (br d, $J=4,3$ Гц, 1H), 4,18 - 4,05 (m, 1H), 2,99 - 2,85 (m, 1H), 2,30 - 2,13 (m, 3H), 2,06 - 1,85 (m, 2H), 1,58 - 1,49 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

Промежуточное соединение 664-2:



гас-tert-бутил ((1R,3R)-3-цианоциклопентил)карбамат (65 мг, 0,31 ммоль) растворяли в DCM (1,9 мл). Добавляли TFA (0,19 мл, 2,5 ммоль). Через 3 часа добавляли TFA (0,19 мл, 2,5 ммоль). Через 1,5 часа реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем азеотропировали с DCM и гексанами. Получили гас-(1R,3R)-3-аминоциклопентан-1-карбонитрил, TFA (131 мг, 0,584 ммоль, выход 189%) и далее без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 3,99 - 3,84 (m, 1H), 2,53 - 2,34 (m, 3H), 2,31 - 2,19 (m, 1H), 2,11 - 2,00 (m, 1H), 1,85 (dt, $J=14,1, 7,0$ Гц, 1H).

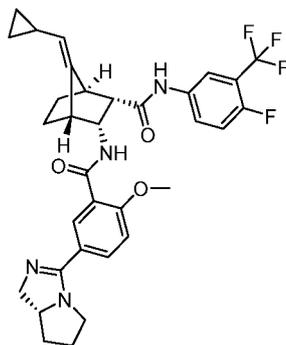
Пример 642 и Пример 702:

Смесь **примера 642** и **примера 702** была приготовлена из **промежуточного соединения 642-2** в соответствии с процедурой, описанной для **примера 447**. Полученный материал очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой HPLC со следующими условиями: Колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; Мобильная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Мобильная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с ацетатом аммония; Градиент: 0-минутная задержка при 25% В, 25-70% В в течение 30 минут, затем 0-минутная задержка при 100% В; Скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25 °С. Сбор фракций осуществлялся по сигналам МС. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и высушивали центробежным выпариванием.

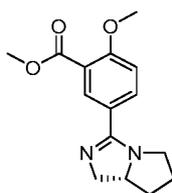
Пик 1 представляет собой **Пример 664** (6,3 мг, 41%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,95 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,21 - 8,14 (m, 2H), 7,79 (dd, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,34 (dd, J=9,0, 3,2 Гц, 1H), 4,61 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,50 (br t, J=7,3 Гц, 1H), 4,27 (br dd, J=6,3, 4,1 Гц, 1H), 4,22 - 4,15 (m, 1H), 4,09 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,90 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 3,77 (br dd, J=9,2, 7,0 Гц, 1H), 3,67 - 3,60 (m, 1H), 3,13 - 3,01 (m, 2H), 2,86 (br dd, J=11,0, 4,3 Гц, 1H), 2,16 - 2,01 (m, 2H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,87 - 1,78 (m, 2H), 1,78 - 1,66 (m, 2H), 1,50 - 1,40 (m, 2H), 1,39 - 1,24 (m, 2H), 0,77 - 0,64 (m, 2H), 0,31 (br d, J=2,4 Гц, 2H). Один протон не виден на ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя. LC-MS RT: 2,02 мин; MS (ESI) *m/z* 545,2 (M+H)⁺; Способ В.

Пик 2 представляет собой **Пример 702** (5,1, 32%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,97 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,20 - 8,12 (m, 2H), 7,79 (dd, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,33 (dd, J=9,2, 3,5 Гц, 1H), 4,61 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,49 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 4,32 - 4,24 (m, 1H), 4,23 - 4,14 (m, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,90 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 3,77 (dd, J=9,4, 7,0 Гц, 1H), 3,65 (dd, J=10,7, 3,5 Гц, 1H), 3,12 - 3,01 (m, 2H), 2,85 (dd, J=10,9, 4,2.18 - 1,95 (m, 3H), 1,88 - 1,68 (m, 4H), 1,52 - 1,40 (m, 2H), 1,39 - 1,24 (m, 2H), 0,70 (quin, J=9,4 Гц, 2H), 0,40 - 0,21 (m, 2H). Один протон не виден на ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя. LC-MS RT: 1,86 мин; MS (ESI) *m/z* 545,2 (M+H)⁺; Способ В.

Пример 699

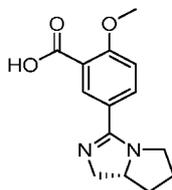


Промежуточное соединение 699-1:



Раствор (R)-пирролидин-2-илметанамина, 2 HCl (70,2 мг, 0,406 ммоль) в DCM (1,9 мл) охлаждали на ледяной бане. Добавляли основание Хунига (0,14 мл, 0,81 ммоль) и метил-5-формил-2-метоксибензоат (75 мг, 0,39 ммоль). Реакционной смеси дали нагреться до rt. Через 1 час добавляли NBS (72,2 мг, 0,406 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью хроматографии на силикагеле и получили **промежуточное соединение 699-1** (49 мг, 46%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,18 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,96 (dd, $J=8,8, 2,0$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,09 - 4,02 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,75 (q, $J=9,4$ Гц, 1H), 3,42 - 3,27 (m, 1H), 3,24 - 3,14 (m, 1H), 2,05 - 1,91 (m, 1H), 1,90 - 1,72 (m, 2H), 1,52 - 1,40 (m, 1H).

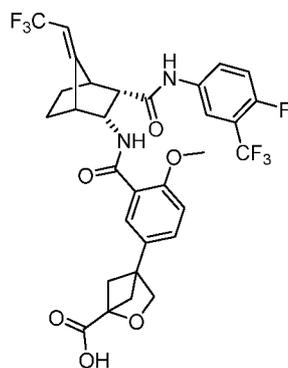
Промежуточное соединение 699-2:



К раствору **промежуточного соединения 699-1** (49 мг, 0,18 ммоль) в THF (1,9 мл) и MeOH (0,37 мл) добавляли LiOH (2M водный) (0,27 мл, 0,54 ммоль). Через 4 часа реакционную смесь подкислили до pH 3 1M HCl и сконцентрировали при пониженном давлении с получением метил-(R)-2-метокси-5-(5,6,7,7a-тетрагидро-1H-пирроло[1,2-c]имидазол-3-ил)бензоата **Промежуточное соединение 699-2** (49 мг, 0,18 ммоль), которое использовали без дополнительной очистки.

Пример 699 был получен из **промежуточного соединения 699-2** по общей процедуре, описанной для **примера 378** (3,8 мг, 31%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,61 (s, 1H), 9,98 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,38 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,21 (dd, $J=6,3, 2,2$ Гц, 1H), 7,98 (dd, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 4,69 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,55 - 4,39 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 4,08 (t, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,81 (dd, $J=11,9, 7,1$ Гц, 1H), 3,74 - 3,64 (m, 1H), 3,17 (dd, $J=10,2, 4,9$ Гц, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 2H), 1,88 - 1,72 (m, 2H), 1,72 - 1,60 (m, 1H), 1,52 - 1,35 (m, 3H), 0,79 - 0,66 (m, 2H), 0,39 - 0,27 (m, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с подавленным сигналом пика воды. LC-MS RT: 2,20 мин; MS (ESI) m/z 611,2 (M+H) $^+$; Способ В.

Пример 724



Промежуточное соединение 724-1: Получение трет-бутил 5-бром-2-метоксибензоата: К раствору 5-бром-2-метоксибензойной кислоты (3,67 г, 15,9 ммоль) в THF (50 мл) добавляли Вос-ангидрид (7,38 мл, 31,8 ммоль) и DMAP (0,194 г, 1,59 ммоль). К данной смеси добавляли *t*-BuOH (50 мл) и реакционную смесь нагревали в течение 14 ч при 75 °С. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток подвергали хроматографии на силикагеле с получением промежуточного соединения **724-1** (4,1 г, выход 81%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,81 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,52 (dd, $J=8,9, 2,6$ Гц, 1H), 6,85 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,61 - 1,57 (m, 9H)

Промежуточное соединение 724-2: Получение трет-бутил 5-(3-гидроксипроп-1-ен-2-ил)-2-метоксибензоата: К раствору проп-2-ен-1-ола (1,42 мл, 20,9 ммоль) и промежуточного соединения **724-1** (1200 мг, 4,18 ммоль) в DMSO (3 мл) добавляли ТЕА (1,05 мл, 7,52 ммоль) и 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (345 мг, 0,836 ммоль) под аргоном. К реакционной смеси добавляли Pd(OAc)₂ (94 мг, 0,42 ммоль) и смесь

13343-WO-PCCT

продували аргоном в течение 10 минут. Реакционную смесь закрывали и перемешивали в течение 14 ч при 60° С. Реакционной смеси дали остыть до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и органическую часть промывали насыщенным солевым раствором. Органическую часть сушили над MgSO₄, фильтровали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением промежуточного соединения **724-2** (222 мг, выход 19,0%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,82 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,53 (dd, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 6,95 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,43 (d, J=0,8 Гц, 1H), 5,32 (q, J=1,2 Гц, 1H), 4,53 (d, J=5,3 Гц, 2H), 3,92 - 3,89 (s, 3H), 1,62 - 1,59 (m, 9H)

Промежуточное соединение 724-3: Получение диметил-2-((2-(3-(трет-бутоксикарбонил)-4-метоксифенил)аллил)окси)малоната: К раствору промежуточного соединения **724-2** (222 мг, 0,840 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли Rh₂(OAc)₄ (19 мг, 0,042 ммоль). Реакционную смесь промывали азотом перед нагреванием с обратным холодильником. К данному раствору добавляли диметил-2-диазомалонат (133 мг, 0,840 ммоль) в толуоле (1 мл) в течение ~5 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Остаток очистили с помощью хроматографии на силикагеле с получением промежуточного соединения **724-3** (192 мг, выход 58,0%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,85 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,93 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,59 – 5,56 (m, 1H), 5,34 (d, J=0,9 Гц, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,55 (d, J=0,8 Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 1,60 (s, 9H).

Промежуточное соединение 724-4: Получение диметил-2-((2-(3-(трет-бутоксикарбонил)-4-метоксифенил)аллил)окси)-2-((диметиламино)метил)малоната: К раствору промежуточного соединения **724-3** (192 мг, 0,487 ммоль) в DCM (7 мл) добавляли соль Эшенмозера (Eschenmoser) (135 мг, 0,730 ммоль), затем TEA (0,10 мл, 0,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 14 ч. Реакционной смеси дали остыть до комнатной температуры и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили хроматографией на силикагеле с получением промежуточного соединения **724-4** (100 мг, выход 45%). MS (ESI) m/z = 452,5 (M+H).

Промежуточное соединение 724-5: Получение 2-((2-(3-(трет-бутоксикарбонил)-4-метоксифенил)аллил)окси)-3-метокси-2-(метоксикарбонил)-N,N,N-триметил-3-оксопропан-1-аминия: К раствору промежуточного соединения **724-4** (100 мг, 0,221 ммоль) в ацетоне (5 мл) добавляли йодистый метил (0,021 мл, 0,33 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч.

13343-WO-PCT

Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **724-5**, которое использовали без дополнительной очистки (100 мг, выход 87%). MS (ESI) $m/z = 466,5$ (M+H).

Промежуточное соединение 724-6: Получение трет-бутил 2-метокси-5-(3-((3-метокси-3-оксопроп-1-ен-2-ил)окси)проп-1-ен-2-ил)бензоата: К раствору промежуточного соединения **724-5** (100 мг, 0,214 ммоль) в DMSO (4 мл) добавляли NaOH (2M, 0,13 мл, 0,26 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле с получением промежуточного соединения **724-6** (50 мг, выход 64%). MS (ESI) $m/z = 349,0$ (M+H).

Промежуточное соединение 724-7: Получение метил 4-(3-(трет-бутоксикарбонил)-4-метоксифенил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоксилата: К раствору промежуточного соединения **724-6** (50 мг, 0,14 ммоль) в DMSO (30 мл) добавляли $(\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy}))\text{PF}_6$ (1,6 мг, 1,4 мкмоль) и реакционную смесь дегазировали три раза под N_2 . Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч в присутствии синих светодиодных ламп. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и органическую часть промывали насыщенным солевым раствором. Органическую часть сушили над MgSO_4 , фильтровали и очищали хроматографией на силикагеле с получением промежуточного соединения **724-7** (13 мг, выход 23%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,75 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,45 (dd, $J=8,6, 2,5$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,07 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,04 - 2,98 (m, 2H), 2,88 - 2,79 (m, 2H), 1,62 - 1,59 (m, 9H)

Промежуточное соединение 724-8: Получение 2-метокси-5-(1-(метоксикарбонил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-ил)бензойной кислоты, TFA: К раствору промежуточного соединения **724-7** (13 мг, 0,037 ммоль) в DCM (0,8 мл) добавляли TFA (0,20 мл, 2,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при rt в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **724-8**, которое использовали без дополнительной очистки (11 мг, выход 95%). MS (ESI) $m/z = 293,2$ (M+H).

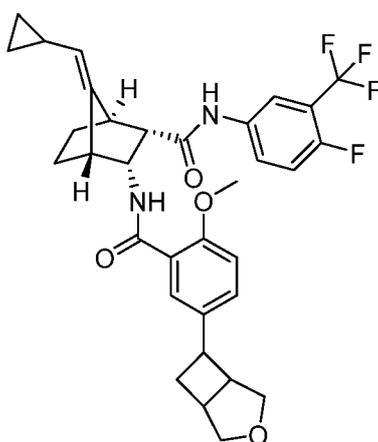
Промежуточное соединение 724-9: Получение метил 4-(3-(((1R,2R,3S,4R,Z)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-7-(2,2,2-

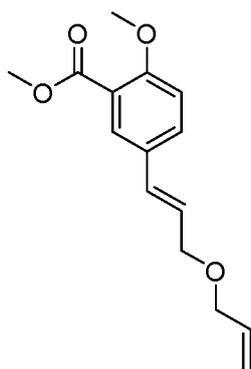
13343-WO-РСТ

трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамоил)-4-метоксифенил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоксилата: Промежуточное соединение **724-9** было получено согласно общим процедурам, описанным для **378**, с использованием трифторметилнорборнилового промежуточного соединения **170-2** (25 мг, 0,049 ммоль) и промежуточного соединения **724-8** с получением промежуточного соединения **724-9** (6 мг, 20% выход). MS (ESI) $m/z = 671,1$ (M+H).

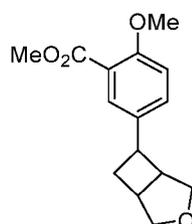
Пример 724: 4-(3-(((1R,2R,3S,4R,Z)-3-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамоил)-4-метоксифенил)-2-оксабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновая кислота **724** была получена путем растворения промежуточного соединения **724-9** (6 мг, 9 мкмоль) в THF (2 мл) и воде (0,67 мл) и добавления LiOH (2 М, 0,013 мл, 0,027 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной HPLC с получением **724** (4,8 мг, выход 75%). ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 10,26 - 10,17 (m, 1H), 8,14 (dd, $J=6,3, 2,6$ Гц, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 1H), 7,29 (t, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,78 - 5,71 (m, 1H), 4,67 - 4,60 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,01 - 3,96 (m, 2H), 3,47 - 3,41 (m, 1H), 3,40 - 3,32 (m, 1H), 3,30 - 3,16 (m, 2H), 2,95 - 2,91 (m, 1H), 2,76 - 2,70 (m, 1H), 2,44 - 2,35 (m, 2H), 2,21 - 2,13 (m, 3H), 1,63 - 1,54 (m, 2H). MS (ESI) $m/z = 657,4$ (M+H). HPLC Чистота: 92%; Время удерживания: 1,35 мин; Способ А.

Примеры 725-728



Промежуточное соединение 725-1

Метил-(Е)-5-(3-гидроксипроп-1-ен-1-ил)-2-метоксибензоат (0,30 г, 1,3 ммоль) в DMF (14 мл) охлаждали до 0 °С и обрабатывали NaH (60% в минеральном масле) (0,059 г, 1,5 ммоль). Через 15 минут реакционную смесь обработали бромистым аллилом (0,13 мл, 1,5 ммоль) и дали раствору нагреться до *rt* 14 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (2X). Органические порции объединили, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток очистили хроматографией на силикагеле, получив метил-(Е)-5-(3-(аллилокси)проп-1-ен-1-ил)-2-метоксибензоат (0,20 г, 0,76 ммоль, выход 57%). МС (ESI) m/z 263,0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение и 725-2, 726-1 - 727-1 и 728-1

Четыре стереоизомера
725-2, 726-1, 727.1, 728-1

К раствору промежуточного соединения **725-1** (0,20 г, 0,76 ммоль) в ацетонитриле (75 мл) добавляли (Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy))-PF₆, (9 мг, 8 мкмоль) и раствор облучали синим светодиодом в течение 60 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали способом SFC с использованием двух последовательных колонок. Первая колонка: (A5-5 250 X 4,6 мм ID, 5 мм Температура: Окружающая среда, Скорость потока: 2,0 мл/мин, Мобильная фаза: 85/15 CO₂ /MeOH), затем (AD 250 X 4,6 мм ID, 5 мм, температура: Окружающая среда, Скорость потока: 2,0 мл/мин, Мобильная фаза: 90/10 CO₂ /MeOH) для получения **726-2** (Пик 1: 33 мг, 0,13 ммоль. Выход 17%) MS (ESI) m/z 263,0 (M+H)⁺, RT = 7,2 мин, AD 250 X 4,6 мм ID, 5 мм, Температура: Окружающая среда, Скорость потока: 2,0 мл/мин, Мобильная фаза: 90/10

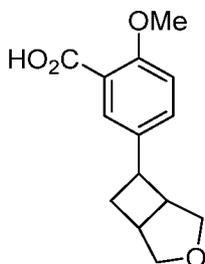
13343-WO-РСТ

СО /MeOH₂ ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,67 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,34 (dd, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 6,94 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,02 - 3,96 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,65 - 3,60 (m, 1H), 3,53 - 3,50 (m, 1H), 3,23 - 3,17 (m, 1H), 3,01 - 2,93 (m, 2H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 2,21 - 2,13 (m, 1H).

727-1 (Пик 2: 20 мг, 0,076 ммоль. Выход 10%) MS (ESI) *m/z* 263,0 (M+H)⁺, RT = 13,2 мин, А5-5 250 X 4,6 мм ID, 5 мм Температура: Окружающая среда, Скорость потока: 2,0 мл/мин, Мобильная фаза: 85/15 СО₂ /MeOH: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,70 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 6,96 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,00 (dd, J=9,2, 7,6 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,63 (dd, J=9,2, 5,4 Гц, 1H), 3,53 (dd, J=9,4, 4,0 Гц, 1H), 3,26 - 3,19 (m, 1H), 3,04 - 2,95 (m, 2H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,22 - 2,16 (m, 1H).

728-1 (Пик 3: 5,3 мг, 0,020 ммоль. Выход 2,7%), MS (ESI) *m/z* 263,0 (M+H)⁺, RT = 6,11 мин, AD 250 X 4,6 мм ID, 5 мм, Температура: Окружающая среда, Скорость потока: 2,0 мл/мин, Мобильная фаза: 90/10 СО /MeOH: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,58 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 6,97 (d, J=8,7 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (d, J=9,0 Гц, 1H), 3,73 - 3,64 (m, 2H), 3,44 (dd, J=9,0, 4,4 Гц, 1H), 3,37 (dd, J=10,0, 6,6 Гц, 1H), 3,20 (q, J=7,5 Гц, 1H), 3,08 - 2,99 (m, 1H), 2,46 (ddd, J=12,3, 10,3, 8,2, 2,3 Гц, 1H), 2,13 (ddd, J=12,1, 9,6, 6,6 Гц, 1H)

Промежуточное соединение 725-3



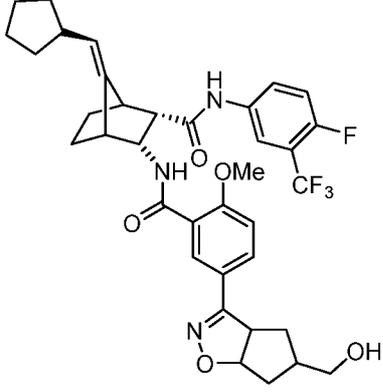
Промежуточное соединение **725-3** было получено из **725-2** по общей методике, использованной для получения промежуточного соединения **4-2**. LC-MS RT: 0,77 мин; MS (ESI) *m/z* 249,0 (M+H)⁺; Способ А.

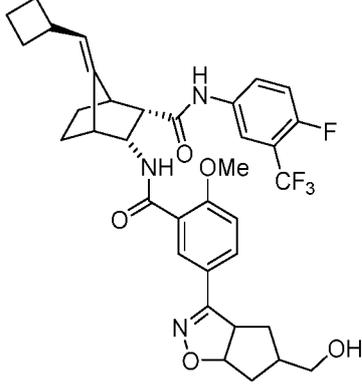
Пример 725: Получают из промежуточного соединения **725-3** и **IV-2a** в соответствии с общей процедурой для **примера 1**, чтобы получить (1R,2S,3R,4R,Z)-3-(5-(3-оксабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)-2-метоксибензамидо)-7-(циклопропилметил)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (3,2 мг, выход 10%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,49 (s, 1H), 9,81 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=6,6, 2,6 Гц, 1H), 7,84 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,78 (dt, J=8,5, 3,8 Гц, 1H), 7,49 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,41 (дд,

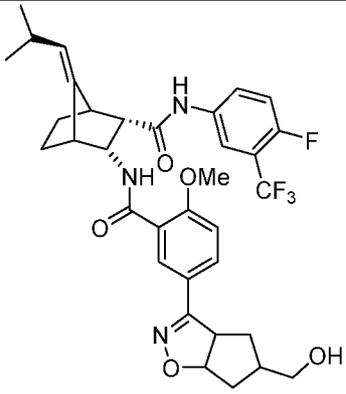
13343-WO-PCT

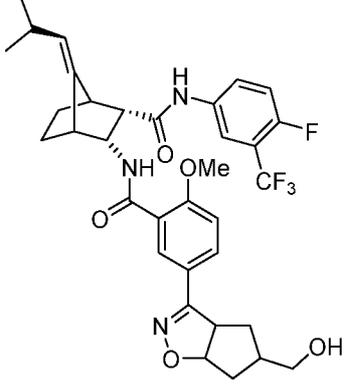
J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,13 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,69 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4, 49 - 4,41 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,91 - 3,84 (m, 2H), 3,48 (dd, J=9,2, 5,8 Гц, 1H), 3,39 (dd, J=9,2, 4,7 Гц, 1H), 3,15 (dd, J=10,7, 4,3 Гц, 1H), 3,13 - 3,06 (m, 2H), 3,00 - 2,90 (m, 1H), 2,89 - 2,83 (m, 1H), 2,72 (t, J=3,7 Гц, 1H), 2,16 (dt, J=12,3, 8,1H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,87 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 1,81 - 1,74 (m, 1H), 1,55 - 1,47 (m, 1H), 1,46 - 1,34 (m, 2H), 0,82 - 0,70 (m, 2H), 0,36 (dd, J=4,5, 2,5 Гц, 2H). LC-MS RT: 2,7 мин; MS (ESI) m/z 599,0 (M+H)⁺; Способ А.

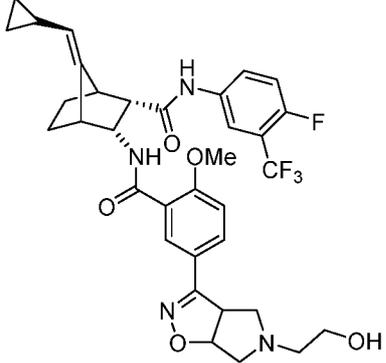
Таблица 3

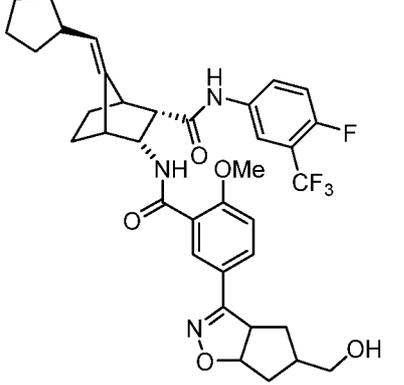
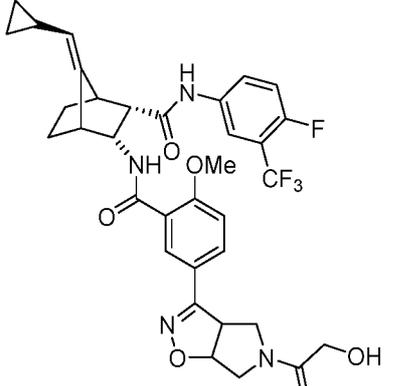
№ прим	Структура	Название	MS (ESI) (M+H)	1H ЯМР	LC RT Спос. (мин.)
445	 <p>получен из 429-8</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопентилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH]-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамид о}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	670,6	<p>(400 МГц, CD₃OD) δ 8,35 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,18 (dd, J=6,4, 2,6 Гц, 1H), 7,89 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 1H), 7,30 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,24 - 5,18 (m, 2H), 4,56 - 4,48 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,60 - 3,48 (m, 2H), 3,34 (dt, J=3,3, 1,7 Гц, 2H), 3,16 (dd, J=10,7, 4,3 Гц, 1H), 3,12 (t, J=3,6 Гц, 1H), 2,74 - 2,64 (m, 2H), 2,21 - 2,07 (m, 2H), 2,03 - 1,95 (m, 2H), 1,94 - 1,87 (m, 2H), 1,85 - 1,58 (m, 6H), 1,50 (br d, J=2,9 Гц, 2H), 1,37 - 1,29 (m, 2H)</p>	1,45, А

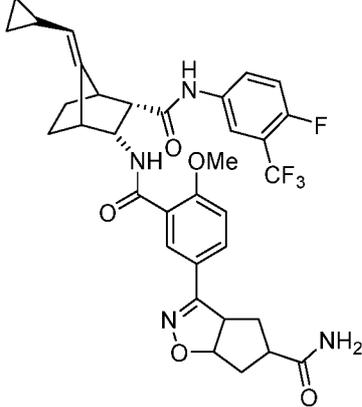
446	 <p>получен из 429-8</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -7- (циклобутилмети- лиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф- енил]-3-{5-[5- (гидроксиметил)- 3aH,4H,5H,6H,6a H- циклопента[d][1, 2]оксазол-3-ил]- 2- метоксибензамид о}бицикло[2.2.1] гептан-2- карбоксамид</p>	656,0	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,55 (s, 1H), 9,89 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,27 - 8,17 (m, 2H), 7,86 - 7,75 (m, 2H), 7,48 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,38 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,13 (br dd, J=8,5, 5,5 Гц, 1H), 4,41 - 4,29 (m, 1H), 4,20 (br t, J=8,9 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,90 (s, 1H), 3,64 - 3,55 (m, 3H), 3,44 - 3,30 (m, 2H), 3,20 - 3,04 (m, 3H), 2,96 (br s, 1H), 2,71 (br s, 1H), 2,23 - 2,08 (m, 2H), 2,00 (br dd, J=14,0, 6,1 Гц, 1H), 1,94 - 1,62 (m, 9H), 1,60 - 1,52 (m, 1H), 1,43 - 1,28 (m, 2H)</p>	2,55, А
-----	---	---	-------	---	---------

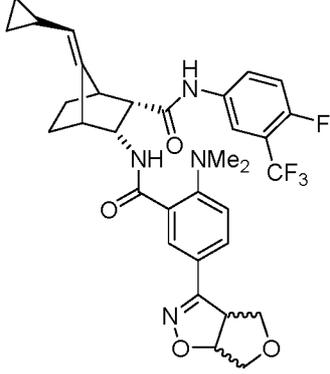
450	 <p>получен из 429-8</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-(2-метилпропилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	644,6	<p>(400 МГц, CD₃OD) δ 8,35 (dd, J=2,2, 0,9 Гц, 1H), 8,18 (dd, J=6,4, 2,6 Гц, 1H), 7,89 (dd, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,30 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,36 - 5,13 (m, 2H), 4,52 (dt, J=10,7, 2,0 Гц, 1H), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 4,17 - 4,12 (m, 3H), 3,61 - 3,47 (m, 2H), 3,17 (dt, J=10,6, 3,3 Гц, 1H), 3,14 - 3,09 (m, 1H), 2,72 (dt, J=12,8, 3,9 Гц, 1H), 2,20 - 2,08 (m, 3H), 2,03 - 1,87 (m, 3H), 1,82 - 1,72 (m, 1H), 1,65 (ddd, J=13,3, 11,4, 5,1 Гц, 1H), 1,55 - 1,39 (m, 3H), 1,11 - 0,94 (m, 5H)</p>	1,44, А
-----	---	--	-------	---	---------

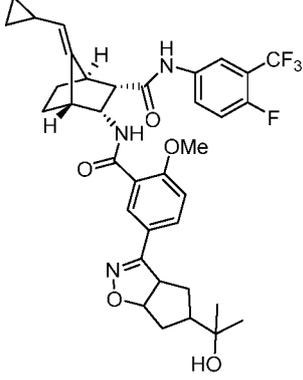
454	 <p>получен из 429-10</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(гидроксиметил)-3аН,4Н,5Н,6Н,6аН-циклопента[д][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-(2-метилпропилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(400 МГц, CD₃OD) δ 8,36 (dd, J=2,3, 0,8 Гц, 1H), 8,18 (dd, J=6,3, 2,5 Гц, 1H), 7,92 (dd, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,78 (dt, J=8,8, 3,4 Гц, 1H), 7,37 - 7,25 (m, 2H), 5,37 - 5,14 (m, 2H), 4,53 (dd, J=10,7, 4,1 Гц, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 4H), 3,54 - 3,41 (m, 2H), 3,22 - 3,11 (m, 2H), 2,74 (br dd, J=13,0, 3,7 Гц, 1H), 2,44 - 2,27 (m, 3H), 2,21 - 2,12 (m, 1H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,99 - 1,77 (m, 2H), 1,65 (dt, J=12,5, 6,0 Гц, 1H), 1,58 - 1,46 (m, 3H), 1,15 - 0,98 (m, 5H)</p>	1,40, А
-----	---	---	---	---------

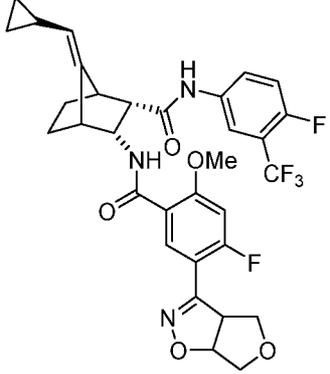
455	 <p>получен из 455-1</p> <p>Получен из гомохирального бензоатного промежуточного соединения (пик 2; >99%ee; хиральное аналитическое RT = 8,259 мин) Условия препаративной хиральной SFC: Прибор: Jasco SFC Прер; Колонка: Regis Whelk-01, 21 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза: 15% IPA / 85% CO₂; Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C; Длина волны детектора: 220 нм; Детали инъекции: 0,5 мл ~50 мг/мл в IPA</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(2-гидроксиэтил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-пирроло[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	657,6	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,90 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,26 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=6,5, 2,5 Гц, 1H), 7,83 (dd, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,77 (dt, J=8,5, 3,8 Гц, 1H), 7,48 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,45 (br d, J=4,9 Гц, 1H), 4,78 (br s, 1H), 4,69 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,43 (ddd, J=10,3, 6,5, 4,1 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,98 (br d, J=11,0 Гц, 1H), 3,70 (br d, J=9,6 Гц, 1H), 3,65 (br s, 2H), 3,54 (br s, 2H), 3,23 (br s, 2H), 3,15 (dd, J=10,8, 4,2 Гц, 1H), 3,09 (t, J=3,5 Гц, 1H), 2,72 (t, J=3,6 Гц, 1H), 1,85 - 1,74 (m, 2H), 1,53 - 1,44 (m, 1H), 1,44 - 1,36 (m, 2H), 0,78 - 0,69 (m, 2H), 0,37 - 0,33 (m, 2H)</p>	1,21, A
-----	--	--	-------	---	---------

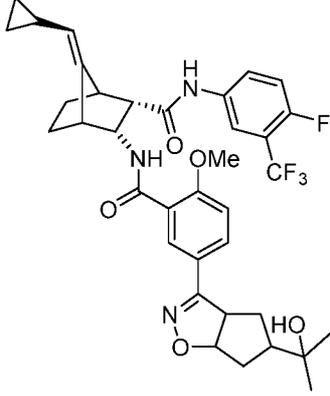
457	 <p>получен из 429-10</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -7- (циклопентилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]-3-{5-[5- (гидроксиметил)- 3aH,4H,5H,6H,6a H- циклопента[d][1, 2]оксазол-3-ил]- 2- метоксибензамид о}бицикло[2.2.1] гептан-2- карбоксамид</p>	670,6	<p>(400 МГц, CD₃OD) δ 8,36 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (dd, J=6,2, 2,4 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 2H), 5,29 - 5,18 (m, 2H), 4,52 (dd, J=10,6, 3,1 Гц, 1H), 4,15 - 4,13 (m, 4H), 3,54 - 3,40 (m, 2H), 3,22 - 3,10 (m, 2H), 2,76 - 2,67 (m, 2H), 2,43 - 2,25 (m, 3H), 1,94 - 1,80 (m, 4H), 1,76 - 1,59 (m, 5H), 1,50 (br s, 2H), 1,38 - 1,29 (m, 3H)</p>	1,45, A
458	 <p>Получен из гомохирального бензоатного промежуточного соединения (пик 2; >99%ee; хиральное аналитическое RT = 5,036 мин); условия препаративной хиральной SFC: Прибор: Jasco SFC Prep; Колонка: Regis Whelk-01, 21 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза: 20% MeOH / 80% CO₂; Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C; Длина волны детектора: 220 нм; Детали инъекции: 0,5 мл ~52 мг/мл в MeOH-ACN.</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]-3-{5-[5-(2- гидроксиацетил)- 3aH,4H,5H,6H,6a H-пирроло[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил]-2- метоксибензамид о}бицикло[2.2.1] гептан-2- карбоксамид</p>	672,0	<p>(400 МГц, CD₃OD) δ 10,38 - 10,31 (m, 1H), 10,22 - 10,13 (m, 1H), 8,33 (dd, J=16,4, 2,1 Гц, 1H), 8,24 - 8,16 (m, 1H), 7,96 - 7,88 (m, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 5,47 - 5,35 (m, 1H), 4,80 - 4,73 (m, 1H), 4,64 - 4,42 (m, 2H), 4,29 - 4,13 (m, 5H), 4,12 - 3,87 (m, 3H), 3,80 - 3,68 (m, 2H), 3,27 - 3,16 (m, 2H), 2,75 (br s, 1H), 2,06 - 1,90 (m, 2H), 1,65 - 1,50 (m, 3H), 0,84 - 0,73 (m, 2H), 0,44 - 0,32 (m, 2H)</p>	2,14, C

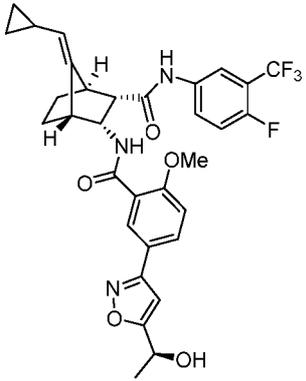
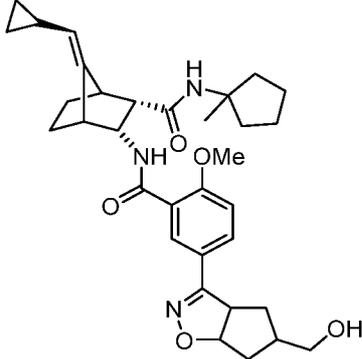
459	 <p>Получен из гомохирального бензоатного промежуточного соединения (пик 2; >99%ee; хиральное аналитическое RT = 2,742 мин); условия препаративной хиральной SFC: Прибор: Jasco SFC Прер: Колонка: Chiralpak AS-H, 30 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза: 30% MeOH / 70% CO₂; Условия потока: 85 мл/мин, 150 бар, 40°C; Длина волны детектора: 220 нм; Детали инъекции: 1,0 мл ~50 мг/мл в MeOH:TFA</p>	<p>3-(3- {[(1R,2R,3S,4R,7 Z)-7- (циклопропилмет илден)-3-{[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]карбамоил} бицикло[2.2.1]ге птан-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)- 3aH,4H,5H,6H,6a H- цикlopента[d][1, 2]оксазол-5- карбоксамида</p>	655,5	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 - 10,51 (m, 1H), 9,92 - 9,88 (m, 1H), 8,31 - 8,26 (m, 1H), 8,25 - 8,20 (m, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 2H), 7,49 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 4,70 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,61 - 4,57 (m, 1H), 4,47 - 4,43 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,95 (dd, J=12,0, 4,7 Гц, 1H), 3,86 - 3,81 (m, 2H), 3,59 (d, J=4,7 Гц, 2H), 3,17 (dd, J=10,7, 4,1 Гц, 1H), 3,11 (t, J=3,6 Гц, 1H), 2,73 (t, J=3,4 Гц, 1H), 1,87 - 1,76 (m, 2H), 1,54 - 1,47 (m, 1H), 1,46 - 1,37 (m, 2H), 0,80 - 0,70 (m, 2H), 0,39 - 0,33 (m, 2H)</p>	2,14, A
-----	--	---	-------	--	---------

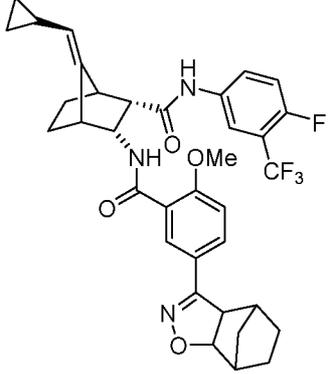
460	 <p>смесь диастереомеров</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- (диметиламино)б ензамидо)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]бицикло[2.2 .1]гептан-2- карбоксамид</p>	626,9	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,48 (br d, J=6,1 Гц, 1H), 9,93 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 8,19 (br s, 1H), 7,91 (dd, J=16,8, 1,8 Гц, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,65 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,46 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,20 (t, J=8,5 Гц, 1H), 5,39 - 5,27 (m, 1H), 4,68 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 4,52 - 4,38 (m, 2H), 4,13 - 4,01 (m, 1H), 3,96 - 3,82 (m, 1H), 3,80 - 3,67 (m, 1H), 3,63 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 3,15 (br d, J=10,1 Гц, 1H), 3,08 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 2,72 (s, 6H), 2,56 - 2,52 (m, 1H), 1,93 - 1,73 (m, 2H), 1,50 (br s, 1H), 1,45 (br s, 1H), 1,39 (br d, J=11,3 Гц, 1H), 0,87 - 0,66 (m, 2H), 0,34 (br s, 2H)</p>	2,58, B
-----	---	---	-------	--	---------

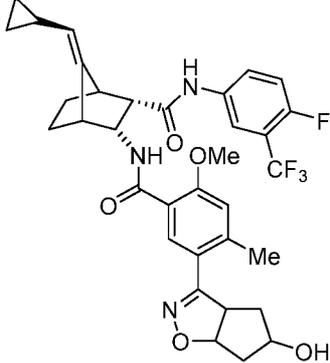
462	 <p>Получен из промежуточного соединения хиральной бензойной кислоты. Условия препаративной хроматографии: Прибор: Berger MG II Колонка: Chiralpak IC, 30 x 250 мм, 5 микрон Мобильная фаза: 25% метанол / 75% CO₂ Условия потока: 70 мл/мин, 120 бар, 40 °С Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 0,5 мл ~75 мг/мл в метаноле, Условия аналитической хроматографии: Прибор: Shimadzu Nexera SFC Колонка: Chiralpak IC, 4,6 x 100 мм, 3 мкм Мобильная фаза: 25% MeOH / 75% CO₂ Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°С Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 5 мкл ~1 мг/мл в MeOH, RT = 5,91 мин Пик 1</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,Z)-7-(циклопропилметилен)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(5-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)-3a,5,6,6a-тетрагидро-4H-циклопента[d]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	670,4	<p>(500 МГц, CD₃OD) δ 8,34 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 - 8,14 (m, 1H), 7,87 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,28 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,17 (dd, J=8,7, 4,9 Гц, 1H), 4,72 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,57 (dd, J=10,6, 3,4 Гц, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,33 (dt, J=3,3, 1,6 Гц, 1H), 3,25 - 3,14 (m, 2H), 2,72 (t, J=3,7 Гц, 1H), 2,11 - 2,06 (m, 1H), 2,03 - 1,90 (m, 4H), 1,88 - 1,77 (m, 2H), 1,60 - 1,46 (m, 3H), 1,16 (d, J=11,9 Гц, 6H), 0,82 - 0,68 (m, 2H), 0,42 - 0,28 (m, 2H)</p>	2,53, C
-----	--	---	-------	--	---------

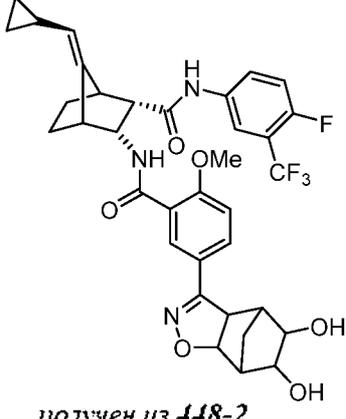
463	 <p>Получен из гомохирального промежуточного соединения бензоата (пик-2, RT=5,46 мин., >99% ee)- Инструмент: Jasco SFC Колонка: Chiralpak IA, 21 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 20% MeOH / 80% CO₂, Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ: Прибор: Shimadzu Nexera SFC, Колонка Chiralpak IA, 4,6 x 100 мм, 3 мкм, Мобильная фаза: 20% MeOH / 80% CO₂, Условия потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм, для получения хирального (Пик-1, RT=1,69 мин., >99% ee) (Пик-2, RT=5,46 мин., >99% ee)</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фууро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-4-фтор-2-метоксибензамидо)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	632,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,88 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,35 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,27 - 8,20 (m, 1H), 7,89 - 7,75 (m, 1H), 7,50 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,25 (d, J=13,1 Гц, 1H), 5,35 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,71 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,53 - 4,39 (m, 2H), 4,12 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,91 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 3,75 (dd, J=9,2, 7,0 Гц, 1H), 3,66 (dd, J=10,7, 3,4 Гц, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,74 (br s, 1H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,80 - 1,72 (m, 1H), 1,51 (ddd, J=12,8, 8,4, 4,4 Гц, 1H), 1,46 - 1,34 (m, 2H), 0,85 - 0,64 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H)</p>	2,55, B
-----	--	---	-------	--	---------

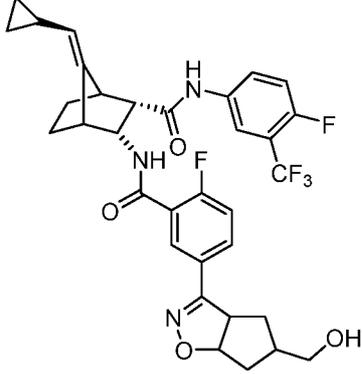
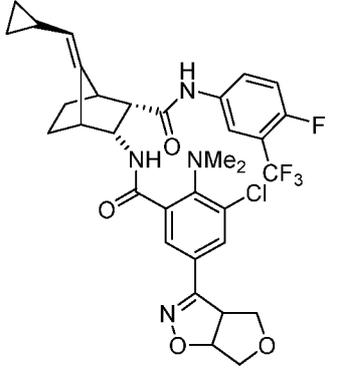
464	 <p>Получен из промежуточного соединения хиральной бензойной кислоты. Условия препаративной хроматографии: Прибор: Berger MG II Колонка: Chiralpak IC, 30 x 250 мм, 5 микрон Мобильная фаза: 25% метанол / 75% CO₂ Условия потока: 70 мл/мин, 120 бар, 40 °C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 0,5 мл ~75 мг/мл в метаноле, Условия аналитической хроматографии: Прибор: Shimadzu Nexera SFC Колонка: Chiralpak IC, 4,6 x 100 мм, 3 мкм Мобильная фаза: 25% MeOH / 75% CO₂ Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 5 мкл ~1 мг/мл в MeOH, RT = 10,14 мин Пик 2</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	670,4	<p>(500 МГц, CD₃OD) δ 8,34 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 - 8,15 (m, 1H), 7,90 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,29 (t, J=9,3 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,18 (dt, J=10,5, 7,0 Гц, 1H), 5,03 - 4,89 (m, 1H), 4,88 - 4,66 (m, 1H), 4,60 - 4,53 (m, 1H), 4,15 - 4,06 (s, 3H), 3,23 (t, J=3,8 Гц, 1H), 3,17 (dd, J=10,7, 4,1 Гц, 1H), 2,72 (t, J=3,8 Гц, 1H), 2,41 - 2,29 (m, 2H), 2,13 (tt, J=12,4, 6,3 Гц, 1H), 2,05 - 1,88 (m, 2H), 1,68 (td, J=12,8, 6,7 Гц, 1H), 1,61 - 1,48 (m, 4H), 1,18 (d, J=2,9 Гц, 6H), 0,81 - 0,71 (m, 2H), 0,40 - 0,31 (m, 2H).</p>	2,54, B
-----	---	---	-------	---	---------

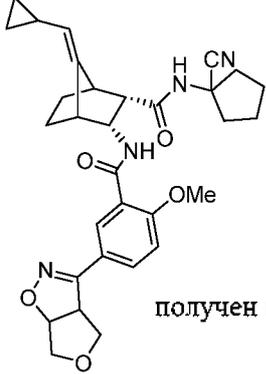
465	 <p>Из (S)-2-бутинола</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,Z)-7-(циклопропилметилен)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(5-(5-((S)-1-гидроксиэтил)изоксазол-3-ил)-2-метоксибензамидо)бикакло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	614,2	<p>(400 МГц, CDCl₃) δ 8,49 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,14 (dd, J=6,5, 2,5 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,75 (dt, J=8,8, 3,4 Гц, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 2H), 6,69 (d, J=0,8 Гц, 1H), 5,00 - 4,93 (m, 1H), 4,83 (сс, 6H), 4,73 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,57 (dd, J=10,7, 3,0 Гц, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,26 - 3,12 (m, 2H), 2,73 - 2,69 (m, 1H), 2,05 - 1,87 (m, 2H), 1,62 - 1,47 (d, 3H), 0,80 - 0,70 (m, 2H), 0,39 - 0,30 (m, 2H)</p>	2,46, C
466	 <p>получен из 429-8</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-{5-[5-(гидроксиметил)-3аН,4Н,5Н,6Н,6аН-циклопента[д][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-N-(1-метилциклопентил)бикакло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	562,0	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,16 (d, J=6,6 Гц, 1H), 8,19 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,23 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=8,6, 5,3 Гц, 1H), 4,60 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,28 - 4,16 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,07 - 3,01 (m, 1H), 2,88 (dd, J=10,9, 4,3 Гц, 1H), 2,03 - 1,41 (m, 17H), 1,31 (s, 5H), 0,77 - 0,63 (m, 2H), 0,31 (br d, J=3,6 Гц, 2H). Два протона не видны в ЯМР, вероятно, из-за перекрытия с пиком растворителя и/или подавленным пиком воды.</p>	2,39, B

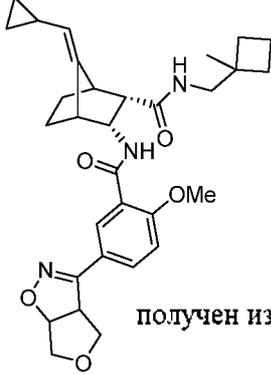
469	 <p>Получен из гомохирального промежуточного эфира бензоата, Пик 1 эфира (RT=4,42 мин., >99% ee) промежуточного соединения. Прибор: Berger MG II Колонка: Chiralcel OD-H, 21 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 7% MeOH / 93% CO₂, Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C, Длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ: Прибор: Shimadzu Nexera SFC, Колонка Chiralcel OD-H, 4,6 x 100 мм, 3 мкм, Мобильная фаза: 7% MeOH / 93% CO₂, Условия потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм, для получения хирального (пик-1, RT=4,42 мин., >99% ee) и хирального (пик-2, RT=5,52 мин., >99% dee) соединений.</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-(2-метокси-5-{3-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дек-4-ен-5-ил}бензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	638,0	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,77 - 10,47 (m, 1H), 9,91 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,51 - 8,15 (m, 2H), 8,06 - 7,74 (m, 2H), 7,49 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,71 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,59 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,48 - 4,41 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,52 (br s, 2H), 3,17 (br dd, J=10,5, 4,1 Гц, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 2,47 (br s, 1H), 2,36 (br s, 1H), 1,91 - 1,80 (m, 1H), 1,80 - 1,69 (m, 1H), 1,61 - 1,48 (m, 2H), 1,45 - 1,31 (m, 3H), 1,25 (br s, 1H), 1,14 (br d, J=10,7 Гц, 2H), 0,92 - 0,67 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H)</p>	2,84, C
-----	--	--	-------	--	---------

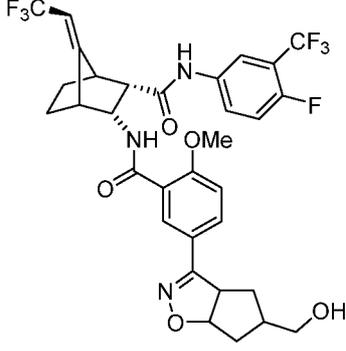
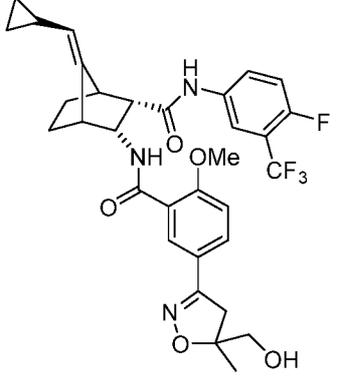
471	 <p><i>Четвертый энантиомер обращенно-фазовая ВЭЖХ</i></p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]-3-(5-{5- гидрокси- 3aH,4H,5H,6H,6a H- циклопента[d][1, 2]оксазол-3-ил}- 2-метокси-4- метилбензамидо) бицикло[2.2.1]ге птан-2- карбоксамид</p>	641,9	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,23 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 9,64 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,95 (br d, J=4,8 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 1H), 7,21 (br t, J=9,7 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,91 - 4,75 (m, 1H), 4,43 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,25 - 4,10 (m, 1H), 3,99 (td, J=9,1, 3,0 Гц, 1H), 3,85 - 3,80 (m, 1H), 3,81 - 3,69 (m, 3H), 3,68 - 3,59 (m, 1H), 2,89 (br dd, J=10,6, 3,4 Гц, 1H), 2,83 (br s, 1H), 2,50 - 2,41 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,75 (br dd, J=13,9, 3,5 Гц, 1H), 1,68 - 1,55 (m, 3H), 1,52 - 1,47 (m, 1H), 1,46 - 1,35 (m, 1H), 1,30 - 1,19 (m, 1H), 1,18 - 1,05 (m, 2H), 0,59 - 0,35 (m, 2H), 0,25 - 0,01 (m, 2H)</p>	2,52, B
-----	---	---	-------	---	---------

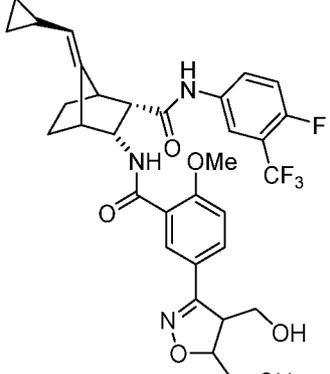
472	 <p>получен из 448-2</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -7- (циклопропилметилиден)-3-(5-{8,9-дигидрокси-3-окса-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]-дек-4-ен-5-ил}-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>670,2</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,93 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,36 - 8,21 (m, 2H), 7,99 - 7,77 (m, 2H), 7,49 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,28 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 4,96 - 4,75 (m, 1H), 4,70 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 4,58 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,80 (br s, 1H), 3,67 (br d, J=4,0 Гц, 1H), 3,63 (br s, 1H), 3,32 (br s, 1H), 3,25 - 3,09 (m, 2H), 2,73 (br s, 1H), 2,31 (s, 1H), 2,17 (br s, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,84 (br d, J=10,1 Гц, 1H), 1,78 (br s, 1H), 1,68 (br d, J=10,4 Гц, 1H), 1,52 (br s, 1H), 1,42 (br s, 2H), 1,11 (br d, J=10,1 Гц, 1H), 0,91 - 0,70 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H)</p>	<p>2,38, C</p>
-----	---	---	--	----------------

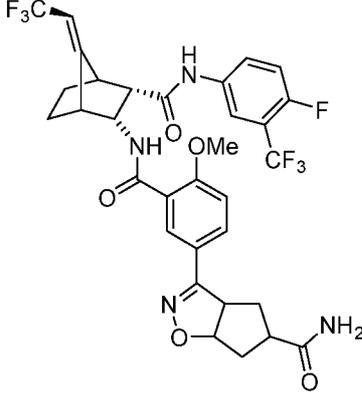
473	 <p>Получен из гомохирального бензоатного промежуточного соединения (пик 3; 100%ee; хиральное аналитическое RT = 4,302 мин); условия препаративной хиральной SFC: Прибор: Berger MG II; Колонка: Chiralpak AD-H, 21 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза: 20%MeOH / 80% CO₂; Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C; Длина волны детектора: 220 нм; Детали инъекции: 0,5 мл ~125 мг/мл в MeOH:ACN</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{2-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]бензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	630,5	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,50 (s, 1H), 9,39 - 9,33 (m, 1H), 8,08 - 8,04 (m, 1H), 8,00 - 7,97 (m, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 2H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 5,17 - 5,13 (m, 1H), 4,71 - 4,67 (m, 1H), 4,46 - 4,40 (m, 1H), 4,22 (t, J=8,6 Гц, 1H), 3,40 - 3,30 (m, 2H), 3,16 (dd, J=10,6, 4,2 Гц, 1H), 3,11 (t, J=3,8 Гц, 1H), 2,75 - 2,72 (m, 1H), 1,99 (dd, J=13,6, 5,8 Гц, 1H), 1,92 - 1,72 (m, 4H), 1,67 - 1,37 (m, 5H), 0,79 - 0,69 (m, 2H), 0,39 - 0,31 (m, 2H)</p>	2,22, A
474	 <p><i>Второй элюруемый изомер через обращенно-фазовую ВЭЖХ</i></p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фууро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-3-хлор-2-(диметиламино)бензамидо)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	661,0	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,46 (s, 1H), 9,79 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 8,11 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 7,83 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,44 (t, J=9,8 Гц, 1H), 5,35 (dd, J=9,0, 3,5 Гц, 1H), 4,68 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,52 - 4,39 (m, 2H), 4,08 (d, J=11,0 Гц, 1H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 3,68 - 3,56 (m, 2H), 3,21 - 3,11 (m, 1H), 3,07 (br s, 1H), 2,82 (s, 6H), 2,71 (br s, 1H), 1,96 - 1,83 (m, 2H), 1,56 - 1,47 (m, 1H), 1,42 (br d, J=19,2 Гц, 2H), 0,79 - 0,67 (m, 2H), 0,34 (br s, 2H)</p>	2,93, B

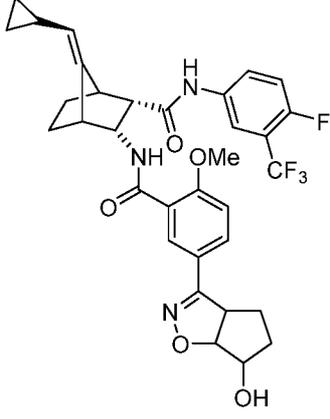
476	 <p>получен из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-N-(1- цианоциклопенти л)-7- (циклопропилмет илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	545,1	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,03 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,20 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,34 (dd, J=9,3, 3,5 Гц, 1H), 4,63 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,49 (br t, J=7,6 Гц, 1H), 4,35 - 4,27 (m, 1H), 4,12 - 4,02 (m, 4H), 3,93 - 3,86 (m, 1H), 3,81 - 3,74 (m, 1H), 3,65 (dd, J=10,8, 3,5 Гц, 1H), 3,07 (br s, 1H), 2,96 (br dd, J=10,7, 4,0 Гц, 1H), 2,59 (br s, 1H), 2,16 (br d, J=4,3 Гц, 2H), 2,09 - 1,99 (m, 2H), 1,77 - 1,63 (m, 6H), 1,53 - 1,31 (m, 3H), 0,77 - 0,65 (m, 2H), 0,32 (br d, J=2,4 Гц, 2H).</p>	2,15, B
-----	---	---	-------	---	---------

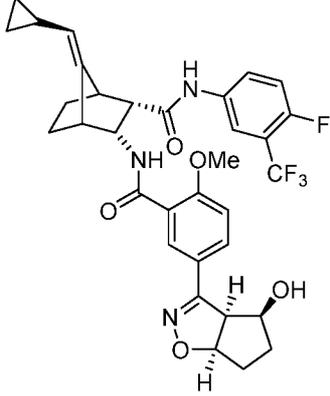
477	 <p>получен из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[(1- метилциклобутил)метил]бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	534,0	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,98 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,16 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,05 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,34 (dd, J=9,2, 3,6 Гц, 1H), 4,63 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,50 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 4,34 - 4,25 (m, 1H), 4,09 (d, J=10,7 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,90 (d, J=9,5 Гц, 1H), 3,82 - 3,74 (m, 1H), 3,65 (dd, J=10,7, 3,6 Гц, 1H), 3,15 (dd, J=13,3, 6,4 Гц, 1H), 3,06 - 2,96 (m, 3H), 1,91 - 1,67 (m, 6H), 1,60 - 1,42 (m, 3H), 1,40 - 1,26 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,78 - 0,65 (m, 2H), 0,32 (dd, J=4,6, 2,1 Гц, 2H). Один протон не виден, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя.</p>	2,41, C
-----	---	---	-------	--	---------

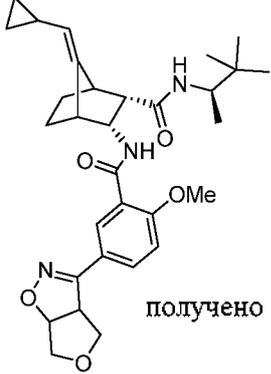
478	 <p>получен из 429-8</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	670,3	<p>(400 МГц, CD₃OD) δ 10,32 - 10,26 (m, 1H), 8,34 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,19 (dd, J=6,3, 2,5 Гц, 1H), 7,92 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,39 - 7,26 (m, 2H), 5,80 (q, J=7,5 Гц, 1H), 5,23 (dd, J=8,6, 5,1 Гц, 1H), 4,72 - 4,63 (m, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,61 - 3,51 (m, 2H), 3,43 (br s, 1H), 3,28 (br dd, J=10,8, 4,2 Гц, 1H), 2,97 (br s, 1H), 2,23 - 1,96 (m, 6H), 1,83 - 1,73 (m, 1H), 1,71 - 1,59 (m, 3H)</p>	2,20, C
480	 <p>Пик - 2, RT = 3,12 мин: Условия препаративной SFC: Колонка/размеры: Chiralpak IC (250 X 30) мм, 5μ, % CO₂: 50% Со-растворитель: 50% 4M METHANOILC AMMONIA IN MEON, Общий поток: 140,0г/мин Противодавление: 100 бар, Температура: 40°C, УФ: 238 нм.</p>	<p>(1R,2S,3R,4R)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(гидроксиметил)-5-метил-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	616,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,89 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,22 (dd, J=6,6, 2,7 Гц, 1H), 8,20 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,75 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,48 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,14 - 5,01 (m, 1H), 4,69 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4,49 - 4,38 (m, 1H), 4,03 (s, 4H), 3,16 (dd, J=10,6, 4,3 Гц, 2H), 3,12 - 3,07 (m, 1H), 3,02 (d, J=16,6 Гц, 1H), 2,75 - 2,69 (m, 1H), 1,88 - 1,72 (m, 3H), 1,55 - 1,35 (m, 4H), 1,31 (s, 3H), 1,23 (s, 1H), 0,80 - 0,66 (m, 2H), 0,35 (dd, J=4,5, 2,3 Гц, 2H).</p>	2,37, D

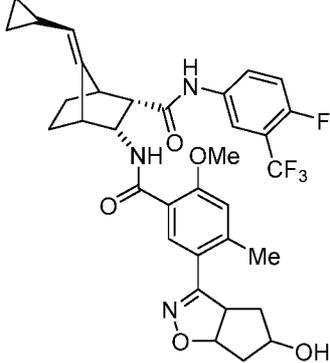
481	 <p>Получен из гомохирального бензоатного промежуточного соединения (пик 2; >99% ee; хиральное аналитическое RT = 6,217 мин); условия препаративной хиральной SFC: Прибор: PIC Solution SFC Prep-200; Колонка: Chiralpak IF, 21 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза: 35% Метанол / 65% CO₂; Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C; Длина волны детектора: 220 нм; Детали инъекции: 0,75 мл ~50 мг/мл в MeOH-ACN.</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[4,5-бис(гидроксиметил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	632,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 - 10,51 (m, 1H), 9,92 - 9,88 (m, 1H), 8,31 - 8,26 (m, 1H), 8,25 - 8,20 (m, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 2H), 7,49 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 4,70 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,61 - 4,57 (m, 1H), 4,47 - 4,43 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,95 (dd, J=12,0, 4,7 Гц, 1H), 3,86 - 3,81 (m, 2H), 3,59 (d, J=4,7 Гц, 2H), 3,17 (dd, J=10,7, 4,1 Гц, 1H), 3,11 (t, J=3,6 Гц, 1H), 2,73 (t, J=3,4 Гц, 1H), 1,87 - 1,76 (m, 2H), 1,54 - 1,47 (m, 1H), 1,46 - 1,37 (m, 2H), 0,80 - 0,70 (m, 2H), 0,39 - 0,33 (m, 2H)</p>	1,08, A
-----	---	--	-------	--	---------

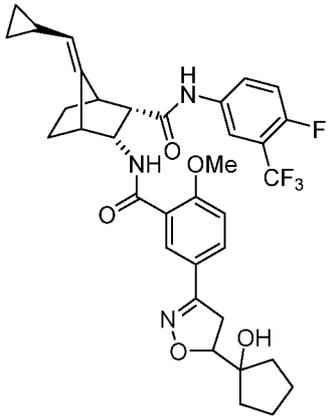
482	 <p>По лучен из гомохирального бензоатного промежуточного соединения (пик 2; >99%ee; хиральное аналитическое RT = 2,742 мин); условия препаративной хиральной SFC: Прибор: Jasco SFC Прер: Колонка: Chiralpak AS-H, 30 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза: 30% MeOH / 70% CO₂; Условия потока: 85 мл/мин, 150 бар, 40°C; Длина волны детектора: 220 нм; Детали инъекции: 1,0 мл ~50 мг/мл в MeOH:TFA</p>	<p>3-(3- {[(1R,2R,3S,4R,7 Z)-3-{[4-фтор-3- (трифторметил)ф енил]карбамоил} -7-(2,2,2- трифторэтилен)бicyclo[2.2.1]ге птан-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)- 3aH,4H,5H,6H,6a H- циклопента[d][1, 2]оксазол-5- карбоксамид</p>	683,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,65 (s, 1H), 9,97 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,27 - 8,22 (m, 2H), 7,84 - 7,78 (m, 2H), 7,51 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,29 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,81 (br s, 1H), 5,99 - 5,92 (m, 1H), 5,16 (dd, J=8,5, 5,0 Гц, 1H), 4,55 - 4,48 (m, 1H), 4,28 (t, J=8,9 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 3,02 - 2,97 (m, 1H), 2,58 - 2,53 (m, 1H), 2,13 - 1,85 (m, 6H), 1,50 (br d, J=6,7 Гц, 1H)</p>	1,29
-----	---	--	-------	---	------

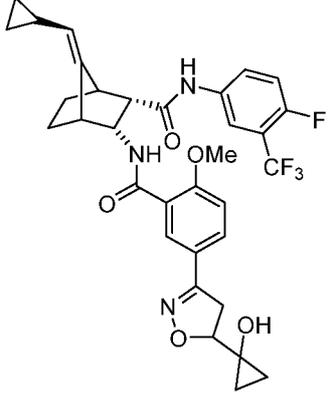
483	 <p>Изомеры разделены способом SFC, четвертым элюирующим изомером является пример 483: Прибор: Jasco SFC Prep Колонка: Chiralpak IA, 30 x 250 мм, 5 микрон Мобильная фаза: 15% MeOH / 85% CO₂ Условия потока: 85 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 0,5 мл ~21 мг/мл в метаноле Условия аналитической хроматографии: Прибор: Shimadzu Nexera SFC Колонка: Chiralpak IA, 4,6 x 100 мм, 3 мкм Мобильная фаза: 15% MeOH / 85% CO₂ Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 5 мкл ~1 мг/мл в MeOH, Пик-4 RT 6,83 мин > 96,4% ee.</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-(5-{6-гидрокси-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксипбензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	628,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,91 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,28 - 8,15 (m, 2H), 7,81 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,77 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 7,47 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,28 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 4,80 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,43 (br s, 1H), 4,24 (br t, J=8,5 Гц, 1H), 4,12 (br s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,68 (br s, 2H), 3,26 - 3,07 (m, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,20 (br s, 1H), 1,83 (br d, J=10,1 Гц, 1H), 1,77 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 1,70 - 1,58 (m, 2H), 1,50 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 1,41 (br s, 3H), 0,84 - 0,69 (m, 2H), 0,35 (br d, J=4,0 Гц, 2H)</p>	2,45
-----	--	--	-------	---	------

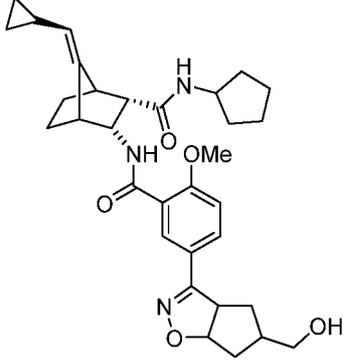
484	 <p>Получен из гомохирального промежуточного соединения бензоатного эфира - пик 1, Условия хроматографирования: Прибор: Berger MG II Колонка: Chiralpak IC, 30 x 250 мм, 5 мкм Мобильная фаза: 25% метанол / 75% CO₂ Условия потока: 70 мл/мин, 120 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 0,5 мл ~75 мг/мл в метаноле. Условия аналитической хроматографии: Прибор: Shimadzu Nexera SFC Колонка: Chiralpak IC, 4,6 x 100 мм, 3 мкм Мобильная фаза: 25% MeOH / 75% CO₂ Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 5 мкл ~1 мг/мл в MeOH (пик-1, RT 3,40 мин., > 99% ee)</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(3aS,4S,6aR)-4-гидрокси-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	628,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,91 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,23 (d, J=6,2 Гц, 1H), 7,79 (br d, J=8,5 Гц, 2H), 7,49 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,97 (d, J=6,7 Гц, 1H), 4,82 (br dd, J=8,5, 4,6 Гц, 1H), 4,71 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,13 (br t, J=9,0 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,47 (br s, 1H), 3,31 - 3,13 (m, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 1,93 - 1,76 (m, 3H), 1,76 - 1,66 (m, 1H), 1,62 - 1,47 (m, 2H), 1,43 (br s, 2H), 1,40 - 1,19 (m, 2H), 0,86 - 0,68 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H).</p>	2,43
-----	---	--	-------	--	------

485	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фуоро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)-7-(циклопропилметилен)-N-[(2R)-3,3-диметилбутан-2-ил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	536,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,04 - 9,95 (m, 1H), 8,12 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 2H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 5,33 (dd, J=9,3, 3,2 Гц, 1H), 4,62 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,48 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 1H), 4,09 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,92 - 3,86 (m, 1H), 3,80 - 3,61 (m, 2H), 3,07 - 3,02 (m, 1H), 3,01 - 2,94 (m, 1H), 1,88 - 1,80 (m, 1H), 1,77 - 1,67 (m, 1H), 1,51 - 1,41 (m, 1H), 1,38 - 1,24 (m, 2H), 0,96 - 0,89 (m, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,76 - 0,64 (m, 2H), 0,30 (br d, J=2,7 Гц, 2H). Два протона не видны в ЯМР, вероятно, из-за перекрытия с пиком растворителя и/или подавленным пиком воды.</p>	2,46
-----	---	--	-------	--	------

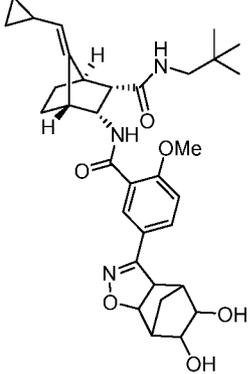
486	 <p><i>Третий энантиомер обращенно-фазовая ВЭЖХ</i></p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]-3-(5-{5- гидрокси- 3aH,4H,5H,6H,6a H- циклопента[d][1, 2]оксазол-3-ил}- 2-метокси-4- метилбензамидо) бицикло[2.2.1]ге птан-2- карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,70 - 10,36 (m, 1H), 10,01 - 9,69 (m, 1H), 8,25 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,50 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,23 - 7,06 (m, 1H), 5,07 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,54 - 4,41 (m, 1H), 4,23 - 4,10 (m, 2H), 4,09 - 3,97 (m, 3H), 3,57 - 3,30 (m, 1H), 3,16 (br dd, J=10,4, 4,0 Гц, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,15 - 2,04 (m, 1H), 2,00 - 1,90 (m, 2H), 1,87 - 1,80 (m, 1H), 1,80 - 1,72 (m, 1H), 1,64 - 1,56 (m, 1H), 1,55 - 1,46 (m, 1H), 1,46 - 1,31 (m, 2H), 0,87 - 0,65 (m, 2H), 0,51 - 0,21 (m, 2H)</p>	2,54
-----	--	---	--	------

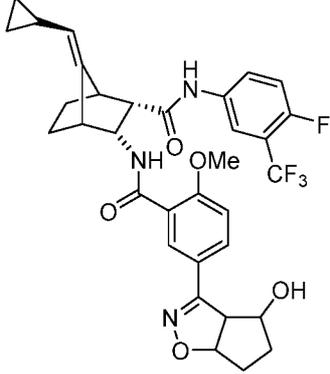
488	 <p>Получен из гомохирального бензоатного эфира. Пик 1- (RT=3,28 мин., >99% de) - Инструмент: Berger MG II Колонка: Chiralpak IC, 21 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 30% MeOH / 70% CO₂, Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ: Прибор: Shimadzu Nexera SFC, Колонка Chiralpak IC, 4,6 x 100 мм, 3 мкм, Мобильная фаза: 30% MeOH / 70% CO₂, Условия потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм, для получения хирального (пик-1, RT=3,28 мин., >99% de) и хирального (пик-2, RT=3,85 мин., >99% de).</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(1-гидроксициклопентил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	656,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,92 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,24 (br s, 1H), 8,23 (br s, 1H), 7,80 (br d, J=1,8 Гц, 1H), 7,79 (br d, J=1,8 Гц, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,28 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,71 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,60 (dd, J=11,0, 8,9 Гц, 1H), 4,48 - 4,41 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,60 - 3,21 (m, 1H), 3,17 (br dd, J=10,5, 4,1 Гц, 1H), 3,12 (br s, 1H), 2,74 (br s, 1H), 1,90 - 1,77 (m, 2H), 1,73 (br s, 2H), 1,64 - 1,49 (m, 7H), 1,45 - 1,37 (m, 2H), 0,76 (br dd, J=11,9, 8,9 Гц, 2H), 0,37 (br s, 2H)</p>	2,65
-----	--	---	-------	--	------

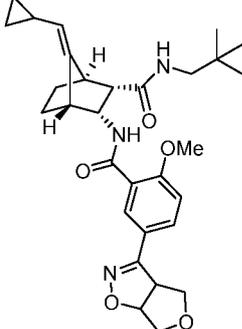
491	 <p>Получен из гомохирального промежуточного соединения бензоатного эфира -пик 2 (RT=6,88 мин., >97% ee) использован Инструмент: Berger MG II Колонка: Chiralpak IF, 21 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 30% MeOH / 70% CO₂, Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ: Прибор: Aurora Infinity SFC, Колонка Chiralpak IF, 4,6 x 250 мм, 3 мкм, Мобильная фаза: 30% MeOH / 70% CO₂, Условия потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм, для получения хирального (пик-1, RT=4,78 мин, >99% ee) и хирального (пик-2, RT=6,88 мин., >97% ee) соединений.</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(1-гидроксициклопропил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	628,4	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,92 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,32 - 8,17 (m, 2H), 7,82 - 7,80 (m, 1H), 7,79 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,49 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,74 - 5,37 (m, 1H), 4,70 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,52 - 4,43 (m, 1H), 4,38 - 4,30 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,45 - 3,41 (m, 2H), 3,17 (dd, J=11,0, 4,1 Гц, 1H), 3,13 - 3,09 (m, 1H), 2,73 (t, J=3,6 Гц, 1H), 1,90 - 1,81 (m, 1H), 1,80 - 1,72 (m, 1H), 1,56 - 1,47 (m, 1H), 1,44 - 1,32 (m, 2H), 0,83 - 0,74 (m, 1H), 0,70 - 0,65 (m, 1H), 0,62 - 0,51 (m, 3H), 0,44 - 0,32 (m, 2H)</p>	2,41, C
-----	---	---	-------	---	---------

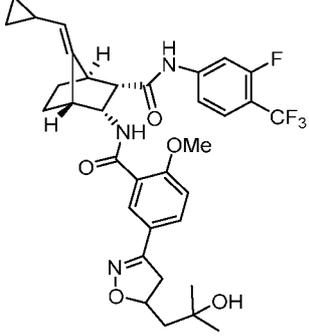
493	 <p>получено из 429-8</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -N-циклопентил- 7-(циклопропилмет илиден)-3-{5-[5- (гидроксиметил)- 3аН,4Н,5Н,6Н,6а Н- циклопента[d][1, 2]оксазол-3-ил]- 2- метоксибензамид о}бицикло[2.2.1] гептан-2- карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,01 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,17 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,02 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,11 (br dd, J=8,5, 5,2 Гц, 1H), 4,61 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,48 (br t, J=5,0 Гц, 1H), 4,30 - 4,23 (m, 1H), 4,20 (br t, J=8,9 Гц, 1H), 4,07 - 3,97 (m, 4H), 3,04 (br s, 1H), 2,88 (br dd, J=11,0, 4,3 Гц, 1H), 2,02 - 1,41 (m, 15H), 1,38 - 1,26 (m, 4H), 0,71 (quin, J=9,7 Гц, 2H), 0,32 (br s, 2H). Два протона не видны в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя и/или подавленным пиком воды.</p>	2,19, В
-----	---	---	---	---------

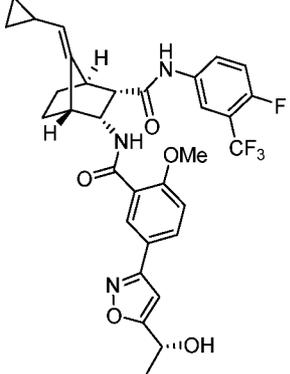
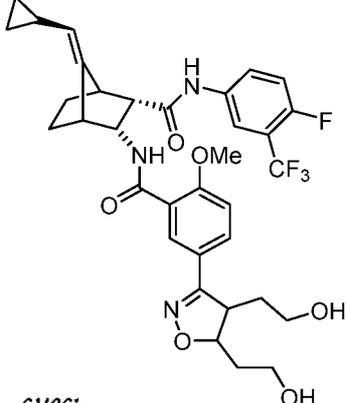
494	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-(1- метилциклопенти л)бицикло[2.2.1]г ептан-2- карбоксамид</p>	534,4	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,17 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,17 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,83 - 7,69 (m, 2H), 7,24 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,33 (br dd, J=9,3, 3,2 Гц, 1H), 4,60 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,48 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 4,09 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,92 - 3,83 (m, 1H), 3,82 - 3,72 (m, 1H), 3,65 (br dd, J=10,8, 3,5 Гц, 1H), 3,03 (br s, 1H), 2,87 (br dd, J=11,1, 4,1 Гц, 1H), 2,02 - 1,87 (m, 2H), 1,86 - 1,76 (m, 1H), 1,74 - 1,64 (m, 1H), 1,63 - 1,39 (m, 7H), 1,30 (s, 5H), 0,77 - 0,60 (m, 2H), 0,30 (br d, J=2,1 Гц, 2H). Один протон не виден, вероятно, из- за перекрывания с пиком растворителя.</p>	2,56, В
-----	--	---	-------	--	---------

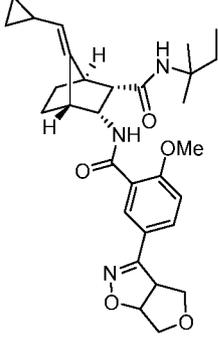
495	 <p>получено из 448-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-(5-{8,9-дигидрокси-3-окса-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дек-4-ен-5-ил}-2-метоксибензамидо)-N-(2,2-диметилпропил)бисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,97 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,17 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,97 (br t, J=6,3 Гц, 1H), 7,80 (dd, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,22 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,79 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4,62 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,56 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 4,32 - 4,23 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,80 - 3,75 (m, 1H), 3,68 - 3,58 (m, 1H), 3,07 - 2,97 (m, 3H), 2,79 (br dd, J=12,8, 5,8 Гц, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,15 (s, 1H), 1,88 - 1,82 (m, 1H), 1,77 - 1,69 (m, 1H), 1,66 (br d, J=11,3 Гц, 1H), 1,49 - 1,41 (m, 1H), 1,40 - 1,27 (m, 2H), 1,09 (br d, J=10,4 Гц, 1H), 0,80 (s, 8H), 0,75 - 0,65 (m, 2H), 0,31 (br s, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя.</p>	2,12, C
-----	--	--	--	---------

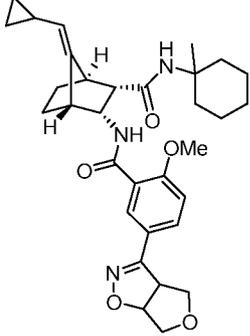
496	 <p>Получен из гомохирального промежуточного соединения бензоатного эфира Пик 3: Условия препаративной хроматографии: Прибор: Berger MG II Колонка: Chiralpak IC, 30 x 250 мм, 5 микрон Мобильная фаза: 25% метанол / 75% CO₂ Условия потока: 70 мл/мин, 120 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 0,5 мл ~75 мг/мл в метаноле, Условия аналитической хроматографии: Прибор: Shimadzu Nexera SFC Колонка: Chiralpak IC, 4,6 x 100 мм, 3 мкм Мобильная фаза: 25% MeOH / 75% CO₂ Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 5 мкл ~1 мг/мл в MeOH (пик-3, RT 4,93 мин., > 98% ee)</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-(5-{4-гидрокси-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	628,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,91 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,33 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,23 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 7,98 - 7,82 (m, 1H), 7,79 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,49 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,22 (br dd, J=8,2, 4,9 Гц, 1H), 4,71 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,12 (br s, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,01 - 3,83 (m, 1H), 3,57 - 3,39 (m, 1H), 3,24 - 3,08 (m, 2H), 2,85 - 2,63 (m, 1H), 2,15 (dt, J=13,0, 6,6 Гц, 1H), 1,94 (br dd, J=13,4, 6,4 Гц, 1H), 1,88 - 1,74 (m, 2H), 1,65 (br dd, J=13,0, 6,3 Гц, 1H), 1,56 - 1,37 (m, 4H), 0,88 - 0,68 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H)</p>	2,48, C
-----	--	---	-------	---	---------

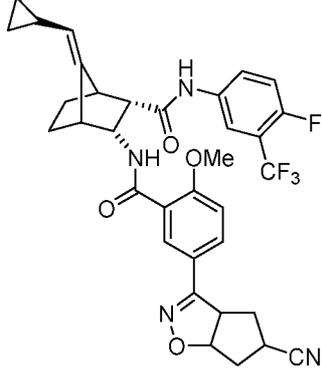
497	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-(2,2- диметилпропил)б ицикло[2.2.1]гепт ан-2- карбоксамид</p>	<p>534,4</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,17 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,17 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,83 - 7,69 (m, 2H), 7,24 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,33 (br dd, J=9,3, 3,2 Гц, 1H), 4,60 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,48 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 4,09 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,92 - 3,83 (m, 1H), 3,82 - 3,72 (m, 1H), 3,65 (br dd, J=10,8, 3,5 Гц, 1H), 3,03 (br s, 1H), 2,87 (br dd, J=11,1, 4,1 Гц, 1H), 2,02 - 1,87 (m, 2H), 1,86 - 1,76 (m, 1H), 1,74 - 1,64 (m, 1H), 1,63 - 1,39 (m, 7H), 1,30 (s, 5H), 0,77 - 0,60 (m, 2H), 0,30 (br d, J=2,1 Гц, 2H). Один протон не виден, вероятно, из- за перекрывания с пиком растворителя.</p>	2,56, В
-----	---	--	---	---------

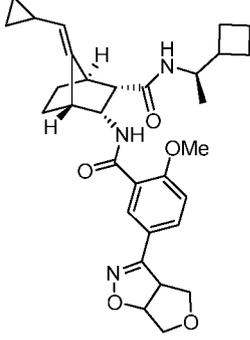
499	 <p>Получено из гомохирального пика 2 бензойной кислоты (RT=7,92 мин., >99% ee). использован-Инструмент: PIC Solution SFC Колонка: Chiralpak IC, 21 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 40% MeOH / 60% CO₂, Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ: Прибор: Aurora Infinity SFC, Колонка Chiralpak IC, 4,6 x 250 мм, 3 мкм, Мобильная фаза: 30% MeOH / 70% CO₂, Условия потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм, для получения хирального (пик-1, RT=5,75 мин., >99% ee) и хирального (пик-2, RT=7,92 мин., >99% ee) соединений.</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	644,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,91 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=6,6, 2,6 Гц, 1H), 8,21 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,82 - 7,79 (m, 1H), 7,78 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,49 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,79 (tt, J=9,8, 6,1 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,45 (ddd, J=10,2, 6,4, 4,1 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,54 (d, J=10,2 Гц, 1H), 3,51 (d, J=10,2 Гц, 1H), 3,17 (dd, J=10,8, 4,2 Гц, 1H), 3,13 - 3,09 (m, 1H), 3,09 - 3,03 (m, 1H), 2,73 (t, J=3,5 Гц, 1H), 1,90 - 1,82 (m, 2H), 1,79 - 1,70 (m, 2H), 1,57 - 1,48 (m, 1H), 1,45 - 1,37 (m, 2H), 1,18 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 0,81 - 0,70 (m, 2H), 0,36 (dd, J=4,4, 2,6 Гц, 2H)</p>	2,47, C
-----	--	--	-------	--	---------

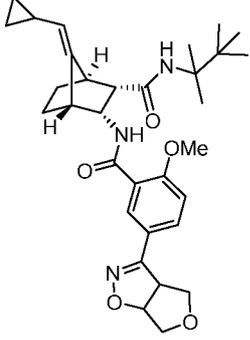
500	 <p><i>получено аналогично примеру 465</i></p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -7- (циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-(5-{5-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1,2-оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)бидицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	614,2	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,54 (s, 1H), 9,94 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,45 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,24 (br d, J=4,0 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=9,5 Гц, 1H), 7,50 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,78 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,89 (br t, J=6,3 Гц, 1H), 4,72 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,18 (br d, J=10,1H), 3,13 (br s, 1H), 2,74 (br s, 1H), 1,93 - 1,75 (m, 2H), 1,56 - 1,38 (m, 5H), 0,88 - 0,69 (m, 2H), 0,37 (br s, 2H)</p>	2,51, C
501	 <p><i>смесь диастереомеров</i></p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-{5-[4,5-бис(2-гидроксиэтил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7- (циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бидицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	660,0	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,51 (s, 1H), 9,90 (t, J=6,9 Гц, 1H), 8,28 - 8,20 (m, 2H), 7,82 - 7,76 (m, 2H), 7,48 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,72 - 4,58 (m, 3H), 4,48 - 4,42 (m, 1H), 4,04 (d, J=2,0 Гц, 2H), 3,59 (br dd, J=6,8, 3,1 Гц, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 5H), 3,18 - 3,09 (m, 2H), 2,75 - 2,69 (m, 1H), 1,86 - 1,56 (m, 6H), 1,55 - 1,46 (m, 2H), 1,45 - 1,36 (m, 2H), 0,79 - 0,69 (m, 2H), 0,39 - 0,31 (m, 2H)</p>	2,12, C

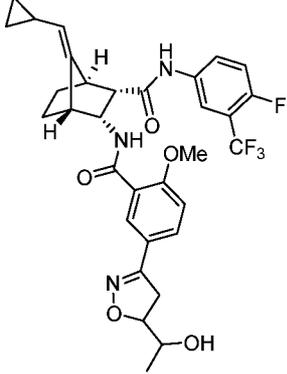
502	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-(2- метилбутан-2- ил)бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	<p>522,3</p> <p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,10 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,19 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,24 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,34 (dd, J=8,9, 3,4 Гц, 1H), 4,60 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,50 (br t, J=7,6 Гц, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 4,09 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,93 - 3,86 (m, 1H), 3,82 - 3,73 (m, 1H), 3,66 (dd, J=10,7, 3,4 Гц, 1H), 3,03 (br s, 1H), 2,92 (br dd, J=10,5, 4,4 Гц, 1H), 1,91 - 1,82 (m, 1H), 1,76 - 1,55 (m, 3H), 1,50 - 1,40 (m, 1H), 1,38 - 1,26 (m, 2H), 1,19 (d, J=15,3 Гц, 6H), 0,78 - 0,64 (m, 5H), 0,31 (br d, J=3,7 Гц, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя.</p>	2,35, В
-----	--	--	--	---------

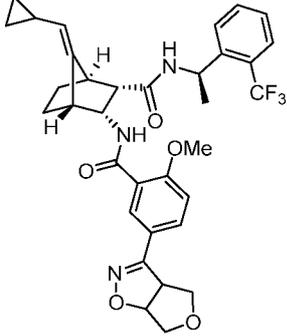
505	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-(1- метилциклогекс ил)бицикло[2.2.1]г ептан-2- карбоксамид</p>	548,2	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,13 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,18 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,23 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,34 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,61 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,50 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 4,31 - 4,20 (m, 1H), 4,09 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,92 - 3,85 (m, 1H), 3,80 - 3,73 (m, 1H), 3,65 (dd, J=10,8, 3,5 Гц, 1H), 3,03 (br s, 1H), 2,98 (br dd, J=10,8, 3,8 Гц, 1H), 2,12 (br d, J=14,0 Гц, 1H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,91 - 1,83 (m, 1H), 1,77 - 1,65 (m, 1H), 1,51 - 1,09 (m, 14H), 0,78 - 0,64 (m, 2H), 0,31 (br d, J=3,7 Гц, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя.</p>	2,67, В
-----	--	---	-------	---	---------

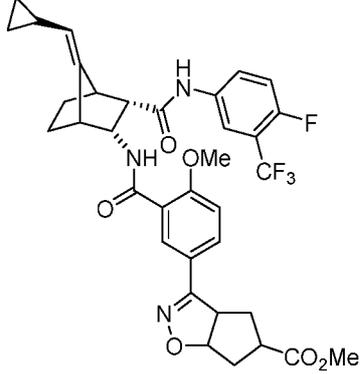
506	 <p><i>смесь диастереомеров</i></p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5-{5-циано- 3aH,4H,5H,6H,6a H- циклопента[d][1, 2]оксазол-3-ил}- 2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]бицикло[2.2 .1]гептан-2- карбоксамид</p>	637,1	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,53 (s, 1H), 9,92 - 9,87 (m, 1H), 8,25 - 8,19 (m, 2H), 7,78 (br d, J=8,9 Гц, 2H), 7,47 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,21 - 5,15 (m, 1H), 4,68 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,43 (br s, 1H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,18 - 3,12 (m, 1H), 3,09 (br s, 1H), 2,81 (tt, J=12,1, 6,4 Гц, 1H), 2,71 (br s, 1H), 2,41 (br dd, J=13,3, 5,6 Гц, 1H), 2,27 - 2,10 (m, 3H), 1,86 - 1,73 (m, 2H), 1,49 (br s, 1H), 1,44 - 1,35 (m, 2H), 0,79 - 0,68 (m, 2H), 0,39 - 0,30 (m, 2H)</p>	,60, B
-----	--	--	-------	---	--------

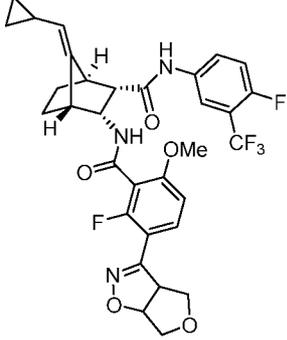
507	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-N-[(1R)-1- циклобутилэтил]- 7- (циклопропилмет илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	<p>534,5</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,06 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,14 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,82 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,33 (dd, J=9,2, 3,5 Гц, 1H), 4,61 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,49 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 4,31 - 4,22 (m, 1H), 4,09 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,89 (br d, J=9,0 Гц, 1H), 3,85 - 3,73 (m, 2H), 3,65 (dd, J=10,8, 3,6 Гц, 1H), 3,07 - 3,01 (m, 1H), 2,89 (dd, J=10,8, 4,3 Гц, 1H), 2,26 - 2,17 (m, 1H), 1,95 - 1,80 (m, 3H), 1,80 - 1,59 (m, 5H), 1,51 - 1,41 (m, 1H), 1,40 - 1,26 (m, 2H), 0,88 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,78 - 0,64 (m, 2H), 0,31 (dd, J=4,4, 2,1 Гц, 2H). Один протон не виден на ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя.</p>	<p>2,37, C</p>
-----	--	--	---	----------------

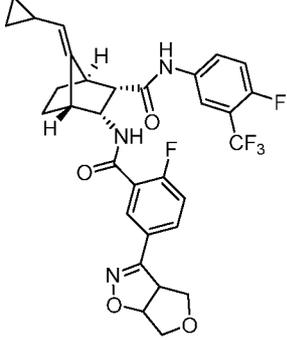
508	 <p><i>получено из 416-3</i></p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-(2,3,3- триметилбутан- 2- ил)бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	550,0	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,14 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,19 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,78 (br dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,23 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,37 - 5,29 (m, 1H), 4,61 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,54 - 4,44 (m, 1H), 4,24 (br d, J=5,5 Гц, 1H), 4,09 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,89 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 3,81 - 3,74 (m, 1H), 3,69 - 3,61 (m, 1H), 3,08 - 3,00 (m, 2H), 1,87 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 1,74 - 1,64 (m, 1H), 1,50 - 1,41 (m, 1H), 1,32 (s, 5H), 1,25 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,76 - 0,64 (m, 2H), 0,30 (br s, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя.</p>	2,33, В
-----	---	--	-------	--	---------

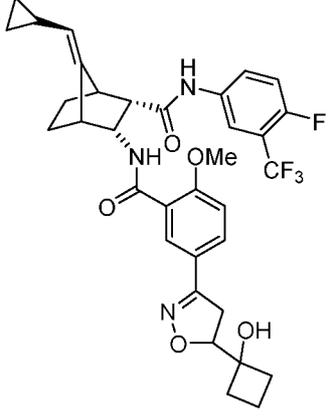
509	 <p>Получено из гомохирального промежуточного соединения бензойной кислоты (пик 2; 86,6%de; хиральное аналитическое RT = 9,186 мин); условия хиральной очистки SFC; Прибор: Berger MG II; Колонка: Chiralpak IC, 21 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза: 20% MeOH / 80% CO₂; Условия протекания: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C; Длина волны детектора: 220 нм; Детали инъекции: 0,5 мл ~35 мг/мл в MeOH</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(1-гидроксиэтил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	616,4	<p>(500 МГц, CD₃OD) δ 10,35 - 10,30 (m, 1H), 10,17 - 10,14 (m, 1H), 8,37 - 8,35 (m, 1H), 8,17 (dd, J=6,2, 2,7 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 4,76 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,63 - 4,56 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,92 - 3,86 (m, 1H), 3,45 - 3,39 (m, 2H), 3,28 - 3,23 (m, 2H), 3,18 (dd, J=10,6, 3,9 Гц, 1H), 2,76 - 2,72 (m, 1H), 2,05 - 2,00 (m, 1H), 1,97 - 1,91 (m, 1H), 1,65 - 1,58 (m, 1H), 1,57 - 1,51 (m, 2H), 1,35 (t, J=7,3 Гц, 1H), 1,24 (s, 2H), 0,82 - 0,76 (m, 2H), 0,42 - 0,35 (m, 2H)</p>	2,25, A
-----	---	--	-------	---	---------

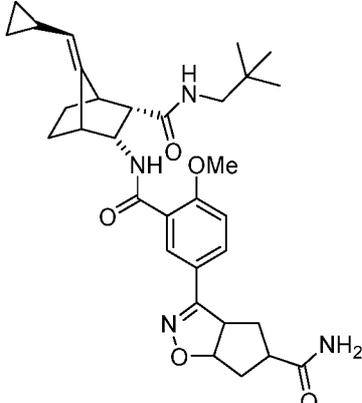
510	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксibenзамид о) -7- (циклопропилмет илиден)-N-[(1R)- 1-[2- (трифторметил)ф енил]этил]бицик ло[2.2.1]гептан- 2-карбоксамид</p>	623,9	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,83 (d, J=6,7 Гц, 1H), 8,74 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,14 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,72 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,61 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,49 (br t, J=7,6 Гц, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 7,11 - 7,04 (m, 1H), 5,32 (dd, J=9,2, 3,5 Гц, 1H), 5,28 - 5,17 (m, 1H), 4,65 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,50 - 4,41 (m, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 1H), 4,08 (d, J=10,8 Гц, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,79 - 3,71 (m, 1H), 3,67 - 3,61 (m, 1H), 3,59 - 3,53 (m, 2H), 3,07 - 2,95 (m, 2H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 1H), 1,71 - 1,59 (m, 1H), 1,55 - 1,40 (m, 1H), 1,37 - 1,25 (m, 5H), 0,78 - 0,64 (m, 2H), 0,37 - 0,29 (m, 2H).</p>	2,43, А
-----	--	---	-------	---	---------

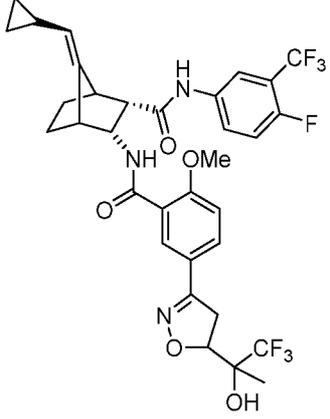
512	 <p><i>смесь диастереомеров</i></p>	<p>метил-3-(3- {[(1R,2R,3S,4R,7 Z)-7- (циклопропилмет илиден)-3-{4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]карбамоил} бицикло[2.2.1]ге птан-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)- 3aH,4H,5H,6H,6a H- циклопента[d][1, 2]оксазол-5- карбоксилат</p>	669,9	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,92 (br d, J=5,2 Гц, 1H), 8,27 - 8,20 (m, 2H), 7,80 (br t, J=9,3 Гц, 2H), 7,49 (br t, J=9,9 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,32 - 5,14 (m, 1H), 4,70 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,31 (br s, 1H), 4,05 (s, 6H), 3,59 (s, 1H), 3,47 (br s, 1H), 3,17 (br dd, J=10,4, 4,0 Гц, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,80 - 2,59 (m, 2H), 2,22 (br dd, J=13,6, 6,0 Гц, 1H), 1,89 - 1,72 (m, 2H), 1,52 (br s, 1H), 1,42 (br s, 2H), 0,86 - 0,69 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H)</p>	2,60, C
-----	--	--	-------	--	---------

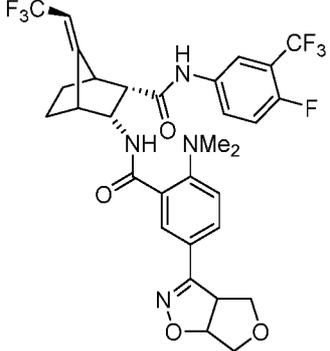
513	 <p>Изомеры разделили, при этом пример 513 оказался пиком 1 (RT=6,74 мин., >95% de): Прибор: Waters 100 Prep SFC Колонка: Хиральная OD, 30 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 15% MeOH / 85% CO₂ w/0,1% DEA, Условия потока: 100 мл/мин, Длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ: Прибор: Shimadzu Nexera SFC, колонка Chiral OD, 4,6 x 100 мм, 5 микрон, подвижная фаза: 15% MeOH / 85% CO₂ w/0,1% DEA, Условия потока: 2 мл/мин, длина волны детектора: 220 нм, для получения хирального (пик-1, RT=6,74 мин., >95% de) и хирального (пик-2, RT=8,25 мин., >95% de).</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(3- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2-фтор-6- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]бицикло[2.2 .1]гептан-2- карбоксамид</p>	632,2	<p>(500 МГц, DMSO- d₆) δ 10,53 - 10,34 (m, 1H), 8,75 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 8,07 (br d, J=6,3 Гц, 1H), 7,82 - 7,66 (m, 2H), 7,57 - 7,36 (m, 1H), 7,03 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,31 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,67 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,53 - 4,32 (m, 2H), 4,08 (br d, J=10,8 Гц, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,80 - 3,67 (m, 3H), 3,65 - 3,55 (m, 2H), 3,50 - 3,31 (m, 1H), 3,18 - 3,05 (m, 2H), 2,70 (br s, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,83 (br t, J=9,9 Гц, 1H), 1,47 - 1,31 (m, 2H), 0,81 - 0,66 (m, 2H), 0,47 - 0,25 (m, 2H)</p>	2,33, B
-----	---	---	-------	--	---------

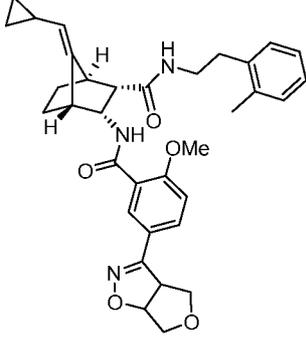
514	 <p>Получен из гомохирального промежуточного соединения бензоатного эфира Пик 2 (RT=7,22 мин., >99% ee). Использованный прибор: Jasco SFC Колонка: Chiralpak AD-H, 21 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 20% MeOH / 80% CO₂, Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ: Прибор: Shimadzu Nexera SFC, Колонка Chiralpak AD-H, 4,6 x 100 мм, 3 мкм, Мобильная фаза: 20% MeOH / 80% CO₂, Условия потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 240 нм, для получения хирального (пик-1, RT=1,99 мин., >99% ee) и хирального (пик-2, RT=7,22 мин., >99% ee).</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фуоро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-2-фторбензамидо)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	602,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,35 (t, J=6,6 Гц, 1H), 8,06 (dd, J=7,1, 2,4 Гц, 1H), 8,02 (dd, J=6,5, 2,5 Гц, 1H), 7,88 (ddd, J=8,5, 4,7, 2,4 Гц, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 1H), 7,57 - 7,39 (m, 2H), 5,39 (dd, J=9,2, 3,7 Гц, 1H), 4,71 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,58 - 4,50 (m, 1H), 4,46 - 4,38 (m, 1H), 4,11 (d, J=10,8 Гц, 1H), 3,99 - 3,91 (m, 1H), 3,77 - 3,72 (m, 2H), 3,69 - 3,62 (m, 1H), 3,26 - 3,16 (m, 1H), 3,13 (t, J=3,8 Гц, 1H), 2,75 (t, J=4,0 Гц, 1H), 1,89 - 1,81 (m, 1H), 1,80 - 1,67 (m, 1H), 1,60 - 1,48 (m, 1H), 1,45 - 1,34 (m, 1H), 0,86 - 0,65 (m, 2H), 0,45 - 0,25 (m, 2H)</p>	2,48, C
-----	---	---	-------	---	---------

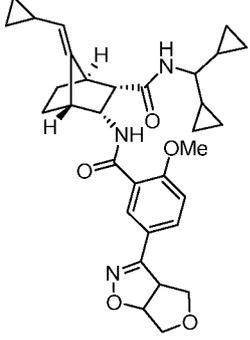
515	 <p>Получен из гомохирального промежуточного соединения бензоатного эфира - пик 2 (RT=3,85 мин., >99% ee). Использовали: Прибор: Berger MG II Колонка: Chiralcel OD-H, 21 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 30% MeOH / 70% CO₂, Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ: Прибор: Shimadzu Nexera SFC, Колонка Chiralpak IC, 4,6 x 100 мм, 3 мкм, Мобильная фаза: 30% MeOH / 70% CO₂, Условия потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм, для получения хирального (пик-1, RT=3,29 мин., >99% ee) и хирального (пик-2, RT=3,85 мин., >99% ee).</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(1-гидроксициклобутил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	642,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 - 10,34 (m, 1H), 8,75 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 8,07 (br d, J=6,3 Гц, 1H), 7,82 - 7,66 (m, 2H), 7,57 - 7,36 (m, 1H), 7,03 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,31 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,67 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,53 - 4,32 (m, 2H), 4,08 (br d, J=10,8 Гц, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,80 - 3,67 (m, 3H), 3,65 - 3,55 (m, 2H), 3,50 - 3,31 (m, 1H), 3,18 - 3,05 (m, 2H), 2,70 (br s, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,83 (br t, J=9,9 Гц, 1H), 1,47 - 1,31 (m, 2H), 0,81 - 0,66 (m, 2H), 0,47 - 0,25 (m, 2H)</p>	2,67, B
-----	---	--	-------	--	---------

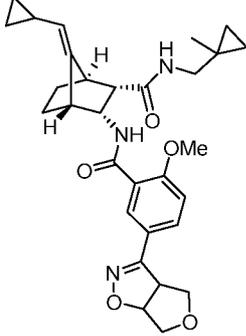
516	 <p>Получено из того же гомохирального бензоата, что и в примере 459.</p>	<p>3-(3- {[(1R,2R,3S,4R,7 Z)-7- (циклопропилмет илиден)-3-[(2,2- диметилпропил)к арбамоил]бицикл о[2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)- 3aH,4H,5H,6H,6a H- циклопента[d][1, 2]оксазол-5- карбоксамид</p>	563,0	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,95 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,18 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,97 (br t, J=6,1 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,37 (br s, 1H), 7,23 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,80 (br s, 1H), 5,15 (br dd, J=8,5, 4,9 Гц, 1H), 4,63 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,33 - 4,22 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,08 - 2,96 (m, 3H), 2,79 (br dd, J=13,0, 5,3 Гц, 1H), 2,13 - 1,83 (m, 5H), 1,77 - 1,68 (m, 1H), 1,53 - 1,41 (m, 1H), 1,39 - 1,27 (m, 2H), 0,81 (s, 9H), 0,75 - 0,63 (m, 2H), 0,32 (br s, 2H). Два протона не видны в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя.</p>	2,09, B
-----	--	---	-------	---	---------

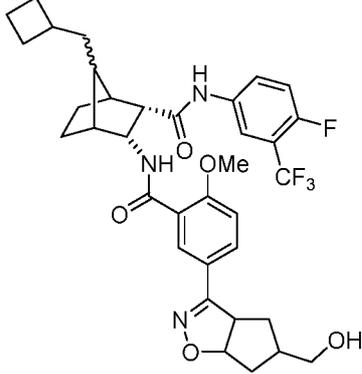
517	 <p>Получен из гомохирального бензоата промежуточного пика 2. Условия препаративной хроматографии: Прибор: PIC Solution SFC Prep-200 (CTR-L409-PSFC2) Колонка: Chiralpak IC, 21 x 250 мм, 5 мкм Мобильная фаза: 10% метанол / 90% CO₂ Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 0,5 мл ~65 мг/мл в метаноле Условия аналитической хроматографии: Прибор: Aurora Infinity SFC (CTR-L410-ASFC2) Колонка: Chiralpak IC, 4,6 x 250 мм, 3 мкм Мобильная фаза: 10% метанол / 90% CO₂ Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 15 мкл ~1 мг/мл в MeOH, Пик-2, RT 4,39 мин, > 98,5% ee.</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{2-метокси-5-[5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]бензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	684,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,92 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,28 - 8,19 (m, 2H), 7,86 - 7,76 (m, 2H), 7,49 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,83 (dd, J=10,7, 8,4 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,59 - 3,37 (m, 1H), 3,17 (br dd, J=10,9, 4,0 Гц, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 1,89 - 1,69 (m, 2H), 1,59 - 1,46 (m, 1H), 1,42 (br s, 2H), 1,30 (s, 3H), 0,83 - 0,67 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H)</p>	2,61, C
-----	---	---	-------	---	---------

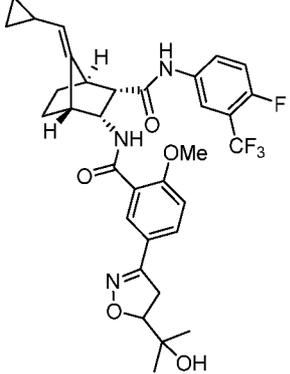
518	 <p>Изомеры, разделенные способом SFC с примером 518 в качестве пика 2 (RT=8,63 мин., >95% ee)Использовали:Прибор: Waters 100 Prep SFC Колонка: Хиральная AD, 30 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 20% MeOH / 80% CO2 w/0,1% DEA, Условия потока: 100 мл/мин, Длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ:Прибор: Shimadzu Nexera SFC, Колонка хиральная AD, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, Мобильная фаза: 20% MeOH / 80% CO2 w/0,1% DEA, Условия потока: 2 мл/мин, длина волны детектора: 220 нм, для получения хирального (пик-1, RT=1,5 мин., >95% ee) и хирального (пик-2, RT=3,25 мин., >95% ee).</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фуоро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-2-(диметиламино)бензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	655,0	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,05 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,21 (br d, J=4,9 Гц, 1H), 7,91 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,69 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 7,48 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,22 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,93 (q, J=7,9 Гц, 1H), 5,31 (br dd, J=9,0, 3,2 Гц, 1H), 4,54 (br s, 1H), 4,44 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 4,07 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 3,88 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 3,79 - 3,67 (m, 1H), 3,63 (br dd, J=10,7, 3,4 Гц, 1H), 2,98 (br s, 1H), 2,71 (s, 6H), 2,57 - 2,52 (m, 2H), 2,04 - 1,86 (m, 2H), 1,49 (br s, 1H), 0,84 (br s, 2H)</p>	2,50, B
-----	---	--	-------	---	---------

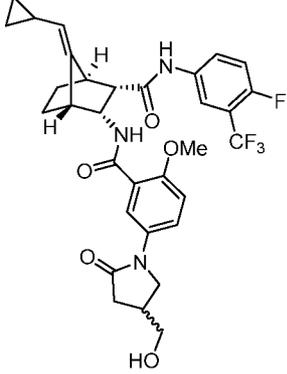
520	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о) -7- (циклопропилмет илиден)-N-[2-(2- метилфенил)этил]бицикло[2.2.1]ге птан-2- карбоксамид</p>	570,3	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,01 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,22 (br t, J=5,5 Гц, 1H), 8,17 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,14 - 7,00 (m, 4H), 5,33 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,61 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,50 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 4,32 - 4,24 (m, 1H), 4,09 (br d, J=11,0 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,93 - 3,86 (m, 1H), 3,77 (dd, J=9,0, 6,9 Гц, 1H), 3,65 (dd, J=10,8, 3,5 Гц, 1H), 3,25 - 3,14 (m, 1H), 3,07 - 3,00 (m, 1H), 2,90 - 2,83 (m, 1H), 2,70 (br t, J=7,3 Гц, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,82 - 1,67 (m, 2H), 1,45 (td, J=8,4, 4,0 Гц, 1H), 1,39 - 1,22 (m, 2H), 0,77 - 0,62 (m, 2H), 0,32 (br d, J=3,4 Гц, 2H). Два протона не видны в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя и/или подавленным пиком воды</p>	2,49, C
-----	--	--	-------	--	---------

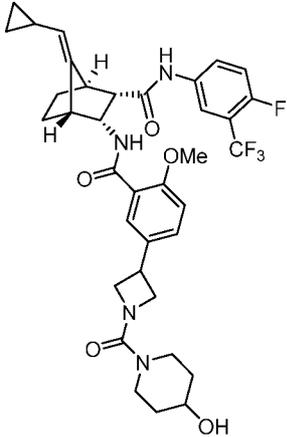
521	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N- (дициклопропил метил)бицикло[2. 2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	<p>546,0</p> <p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,96 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,16 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,97 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,5,34 (dd, J=9,0, 3,2 Гц, 1H), 4,63 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,50 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 4,35 - 4,24 (m, 1H), 4,09 (br d, J=10,4 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,93 - 3,85 (m, 1H), 3,82 - 3,74 (m, 1H), 3,65 (dd, J=11,0, 3,7 Гц, 1H), 3,07 - 2,95 (m, 2H), 2,91 (br дд, J=10,7, 4,0 Гц, 1H), 1,91 - 1,80 (m, 1H), 1,77 - 1,68 (m, 1H), 1,54 - 1,41 (m, 1H), 1,33 (br s, 2H), 0,95 - 0,84 (m, 2H), 0,77 - 0,63 (m, 2H), 0,49 - 0,26 (m, 5H), 0,24 - 0,10 (m, 5H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя.</p>	2,28, В
-----	--	---	--	---------

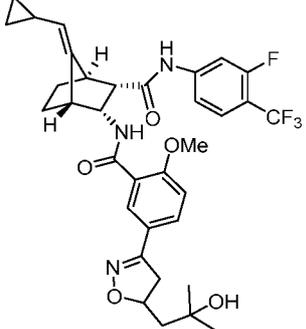
522	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[(1- метилциклопроп ил)метил]бицикл о[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	<p>520,1</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,98 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,12 - 8,06 (m, 1H), 7,77 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 5,33 (br dd, J=9,2, 3,1 Гц, 1H), 4,62 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,48 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 4,32 - 4,22 (m, 1H), 4,08 (br d, J=11,0 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,89 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 3,77 (br t, J=8,1 Гц, 1H), 3,67 - 3,59 (m, 1H), 3,09 - 3,00 (m, 2H), 2,97 - 2,85 (m, 2H), 1,89 - 1,80 (m, 1H), 1,77 - 1,68 (m, 1H), 1,45 (br dd, J=8,4, 4,4 Гц, 1H), 1,39 - 1,24 (m, 2H), 0,96 (s, 3H), 0,70 (quin, J=9,7 Гц, 2H), 0,40 - 0,27 (m, 4H), 0,17 (s, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя.</p>	2,18, B
-----	--	--	---	---------

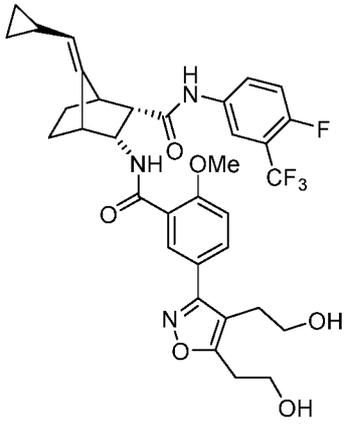
523	 <p><i>смесь двух диастереомеров, полученных из 429-8</i></p>	<p>(1S,2S,3R,4R)-7-(циклобутилметил)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	658,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 - 10,44 (m, 1H), 9,87 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,22 (br d, J=2,3 Гц, 2H), 7,78 (br dd, J=8,6, 2,4 Гц, 2H), 7,47 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=8,7, 5,3 Гц, 1H), 4,65 - 4,46 (m, 1H), 4,42 (br s, 1H), 4,20 (br t, J=9,0 Гц, 1H), 4,12 - 3,95 (m, 3H), 3,55 - 3,36 (m, 1H), 3,10 (br dd, J=10,6, 4,1 Гц, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,37 - 2,22 (m, 3H), 2,07 (ddd, J=11,5, 7,7, 3,5 Гц, 2H), 1,98 (ddd, J=13,5, 6,0 Гц, 1H), 1,93 - 1,72 (m, 5H), 1,70 - 1,49 (m, 6H), 1,49 - 1,33 (m, 4H)</p>	2,76, C
-----	--	--	-------	--	---------

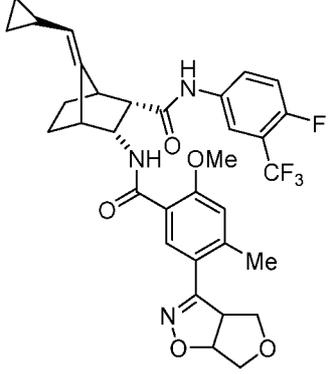
524	 <p>Получен из гомохиральной бензойной кислоты - пик 2 (RT = 7,7 мин.), использовано - Условия препаративной хроматографии: Прибор: Berger MG II Колонка: Chiralpak AD-H, 21 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 40% MeOH / 60% CO₂, Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C, Длина волны детектора: 220 нм, Детали инъекции: 0,5 мл ~65 мг/мл в метаноле, Условия аналитической хроматографии: Прибор: Shimadzu Nexera SFC, Колонка: Chiralpak AD-H, 4,6 x 100 мм, 3 микрона, Мобильная фаза: 35% MeOH / 65% CO₂, Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, Длина волны детектора: 220 нм, Детали инъекции: 5 мкл ~1 мг/мл в MeOH. Время удерживания для пика-1 = 5,51 мин, пика-2 = 7,7 мин.</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	630,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,70 - 10,46 (m, 1H), 9,92 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,46 - 8,12 (m, 2H), 7,93 - 7,71 (m, 2H), 7,47 (br t, J=9,9 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,69 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,52 - 4,25 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,71 - 3,54 (m, 4H), 3,37 - 3,22 (m, 1H), 3,15 (br dd, J=10,4, 4,0 Гц, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 1,95 - 1,81 (m, 1H), 1,78 - 1,71 (m, 1H), 1,56 - 1,47 (m, 1H), 1,44 - 1,35 (m, 1H), 1,11 (br s, 3H), 1,10 (br s, 3H), 0,84 - 0,66 (m, 2H), 0,35 (br d, J=4,0 Гц, 2H)</p>	2,46, B
-----	---	---	-------	--	---------

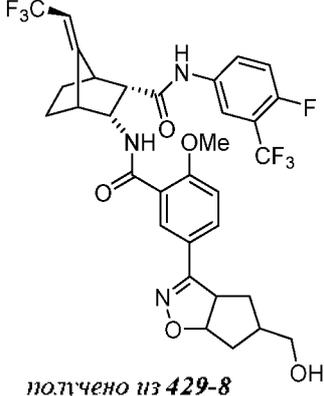
526	 <p><i>смесь диастереомеров</i></p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]-3-{5-[4- (гидроксиметил)- 2- оксопирролидин- 1-ил]-2- метоксibenзамид о}бицикло[2.2.1] гептан-2- карбоксамид</p>	616,5	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,51 (s, 1H), 9,88 (dd, J=7,1, 3,6 Гц, 1H), 8,22 (br d, J=3,9 Гц, 1H), 8,18 - 8,06 (m, 1H), 7,87 - 7,70 (m, 2H), 7,48 (br t, J=9,7 Гц, 1H), 7,26 - 7,14 (m, 1H), 4,69 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,54 - 4,35 (m, 1H), 4,04 - 3,93 (m, 3H), 3,92 - 3,81 (m, 1H), 3,65 - 3,53 (m, 1H), 3,51 - 3,41 (m, 1H), 3,15 (br dd, J=11,0, 4,1 Гц, 1H), 3,09 (br s, 1H), 2,77 - 2,66 (m, 1H), 2,64 - 2,52 (m, 1H), 2,28 (dd, J=16,5, 5,1 Гц, 1H), 1,92 - 1,73 (m, 3H), 1,63 - 1,43 (m, 2H), 1,43 - 1,33 (m, 2H), 0,82 - 0,64 (m, 3H), 0,40 - 0,29 (m, 2H)</p>	2,27, B
-----	--	--	-------	--	---------

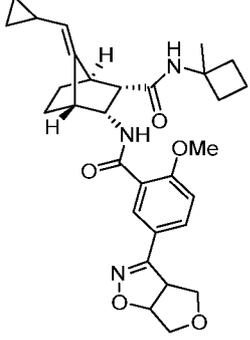
527		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]-3-{5-[1-(4- гидроксипиперид ин-1- карбонил)азетид ин-3-ил]-2- метоксибензамид о}бицикло[2.2.1] гептан-2- карбоксамид</p>	685,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,86 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,23 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 7,92 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,84 - 7,70 (m, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 2H), 7,17 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,53 - 4,39 (m, 1H), 4,33 - 4,20 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,88 - 3,72 (m, 2H), 3,70 - 3,52 (m, 2H), 3,16 (br dd, J=11,0, 4,0 Гц, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,92 (br t, J=10,1 Гц, 2H), 2,72 (br s, 1H), 1,92 - 1,83 (m, 1H), 1,82 - 1,75 (m, 1H), 1,74 - 1,66 (m, 2H), 1,56 - 1,35 (m, 3H), 1,34 - 1,18 (m, 2H), 0,82 - 0,67 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H)</p>	2,32, A
-----	---	--	-------	---	---------

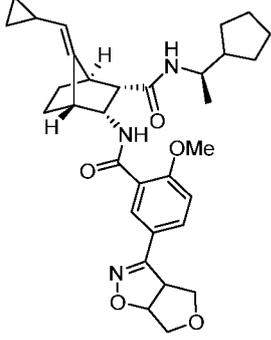
528	 <p>Изомеры, разделенные способом SFC с примером 528 в качестве пика 2 (RT=16,4 мин., >95% ee). использовали: Прибор: Waters 100 Prep SFC Колонка: Хиральная OD, 30 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 15% MeOH / 85% CO₂ w/0,1% DEA, Условия потока: 100 мл/мин, Длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ: Прибор: Shimadzu Nexera SFC, колонка Chiral OD, 4,6 x 100 мм, 5 микрон, подвижная фаза: 15% MeOH / 85% CO₂ w/0,1% DEA, Условия потока: 2 мл/мин, длина волны детектора: 220 нм, для получения хирального (пик-1, RT=13,9 мин., >95% ee) и хирального (пик-2, RT=16,4 мин., >95% ee).</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	644,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,90 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,27 - 8,16 (m, 2H), 7,78 (br dd, J=8,6, 2,1 Гц, 2H), 7,48 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,86 - 4,76 (m, 1H), 4,69 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,52 - 4,39 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,22 - 3,13 (m, 1H), 3,11 - 3,00 (m, 2H), 2,72 (br d, J=3,3 Гц, 1H), 1,91 - 1,80 (m, 2H), 1,77 - 1,66 (m, 2H), 1,59 - 1,47 (m, 1H), 1,45 - 1,31 (m, 2H), 1,18 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 0,74 (br dd, J=11,5, 9,0 Гц, 2H), 0,35 (br d, J=1,7 Гц, 2H) 1 протон не виден на ЯМР, вероятно, из-за перекрытия с пиком растворителя</p>	2,52, B
-----	--	--	-------	---	---------

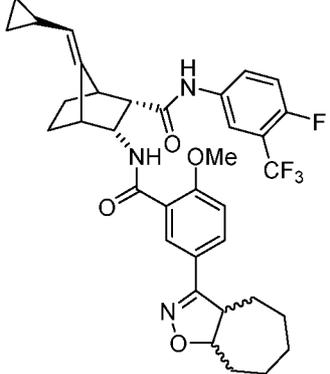
531		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-{5-[4,5-бис(2- гидроксиэтил)- 1,2-оксазол-3- ил]-2- метоксибензамид о}-7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]бицикло[2.2 .1]гептан-2- карбоксамид</p>	658,1	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,53 (s, 1H), 9,93 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,41 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=6,4, 2,6 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,80 (dt, J=8,4, 3,7 Гц, 1H), 7,49 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,73 - 4,68 (m, 1H), 4,47 (ddd, J=10,2, 6,4, 4,2 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,77 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,53 - 3,46 (m, 4H), 3,17 (dd, J=10,7, 4,3 Гц, 1H), 3,12 (t, J=3,7 Гц, 1H), 3,05 (t, J=6,3 Гц, 2H), 2,73 (t, J=3,6 Гц, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 2H), 1,55 - 1,48 (m, 1H), 1,47 - 1,38 (m, 2H), 0,80 - 0,71 (m, 2H), 0,40 - 0,33 (m, 2H)</p>	2,25, А
-----	---	--	-------	---	---------

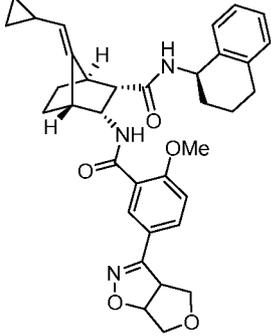
532	 <p>получено из 532-1</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2-метокси-4- метилбензамидо) -7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]бицикло[2.2 .1]гептан-2- карбоксамид</p>	628,2	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,54 (s, 1H), 9,88 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,21 (br d, J=5,5 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 - 7,68 (m, 1H), 7,48 (br t, J=9,3 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,39 - 5,16 (m, 1H), 4,70 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,52 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 4,43 (br s, 1H), 4,18 - 3,94 (m, 3H), 3,91 - 3,87 (m, 1H), 3,80 - 3,74 (m, 1H), 3,73 - 3,69 (m, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,58 - 3,55 (m, 1H), 3,21 - 3,12 (m, 1H), 3,09 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 1,90 - 1,81 (m, 1H), 1,80 - 1,70 (m, 1H), 1,56 - 1,46 (m, 1H), 1,44 - 1,32 (m, 2H), 0,83 - 0,61 (m, 2H), 0,35 (br s, 2H) 1 протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя</p>	2,60, C
-----	--	--	-------	---	---------

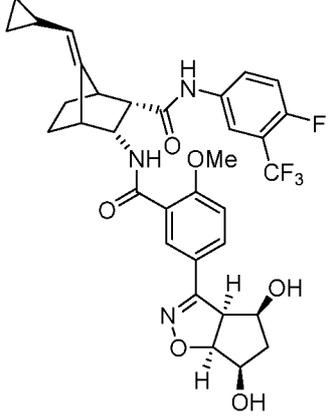
533	 <p>получено из 429-8</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(гидроксиметил)-3аН,4Н,5Н,6Н,6аН-циклопента[<i>d</i>][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	670,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,97 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,23 (br d, J=2,2 Гц, 2H), 7,81 (br dd, J=8,5, 2,2 Гц, 2H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 7,28 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,97 - 5,91 (m, 1H), 5,16 - 5,11 (m, 1H), 4,53 - 4,49 (m, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,31 - 3,20 (m, 2H), 2,23 - 2,10 (m, 3H), 1,98 - 1,85 (m, 2H), 1,78 (br s, 2H), 1,67 - 1,61 (m, 1H), 1,52 - 1,43 (m, 3H)</p>	2,33, C
-----	--	---	-------	---	---------

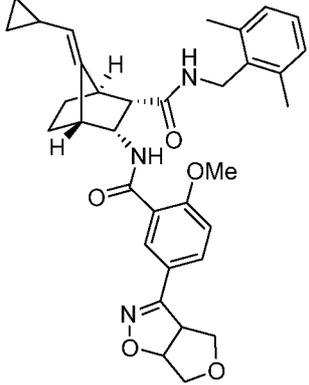
534	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-(1- метилциклобутил)бицикло[2.2.1]ге птан-2- карбоксамид</p>	520,0	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,14 (d, J=6,7 Гц, 1H), 8,19 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,79 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,34 (dd, J=9,3, 3,6 Гц, 1H), 4,60 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,53 - 4,45 (m, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 1H), 4,09 (d, J=10,7 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,90 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 3,78 (dd, J=9,4, 7,0 Гц, 1H), 3,65 (dd, J=10,9, 3,6 Гц, 1H), 3,04 (br s, 1H), 2,85 (dd, J=10,9, 3,9 Гц, 1H), 2,29 - 2,15 (m, 2H), 1,97 - 1,81 (m, 3H), 1,79 - 1,65 (m, 3H), 1,52 - 1,41 (m, 1H), 1,40 - 1,27 (m, 5H), 0,77 - 0,65 (m, 2H), 0,38 - 0,26 (m, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя.</p>	2,33, C
-----	--	--	-------	--	---------

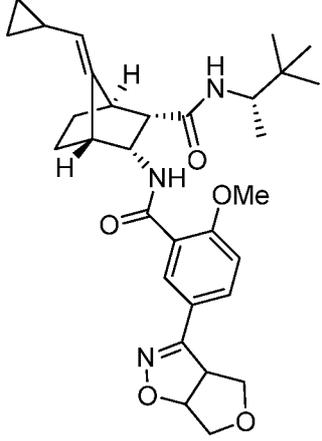
535	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фуоро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)-N-[(1R)-1-циклопентилэтил]-7-(циклопропилметилен)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	548,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,06 (d, J=6,7 Гц, 1H), 8,14 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,91 (br d, J=8,7 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,33 (dd, J=9,3, 3,6 Гц, 1H), 4,62 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,49 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 4,31 - 4,23 (m, 1H), 4,09 (d, J=10,7 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,90 (br d, J=10,0 Гц, 1H), 3,77 (dd, J=9,3, 6,9 Гц, 1H), 3,73 - 3,67 (m, 1H), 3,65 (dd, J=10,8, 3,7 Гц, 1H), 3,07 - 3,02 (m, 1H), 2,89 (dd, J=10,7, 4,2,89 (dd, J=10,7, 4 Гц, 1H), 1,90 - 1,69 (m, 3H), 1,68 - 1,39 (m, 7H), 1,36 - 1,27 (m, 2H), 1,23 - 1,08 (m, 2H), 0,99 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,77 - 0,64 (m, 2H), 0,36 - 0,24 (m, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрытия с пиком растворителя.</p>	2,34, B
-----	--	--	-------	--	---------

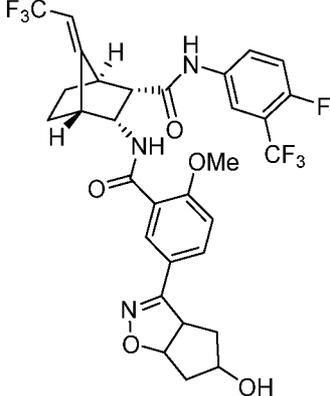
537	 <p><i>смесь диастереомеров</i></p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,5H,6H,7 H,8H,9H,9aH- циклоокта[d][1,2] оксазол-3-ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]бицикло[2.2 .1]гептан-2- карбоксамид</p>	654,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,90 (dd, J=7,0, 3,6 Гц, 1H), 8,26 - 8,20 (m, 2H), 7,78 (ddd, J=8,6, 3,6, 2,4 Гц, 2H), 7,48 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,22 - 6,99 (m, 1H), 4,68 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,47 - 4,37 (m, 2H), 4,06 - 4,02 (m, 3H), 3,66 - 3,59 (m, 1H), 2,72 (br s, 1H), 1,98 - 1,76 (m, 4H), 1,72 - 1,60 (m, 4H), 1,56 - 1,45 (m, 3H), 1,45 - 1,24 (m, 6H), 0,78 - 0,69 (m, 2H), 0,38 - 0,32 (m, 2H)</p>	2,92, B
-----	--	--	-------	--	---------

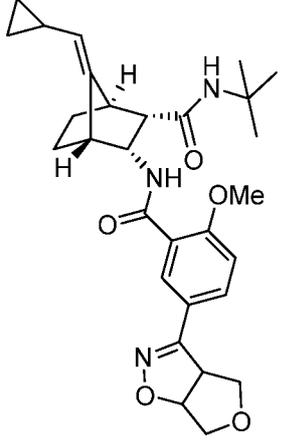
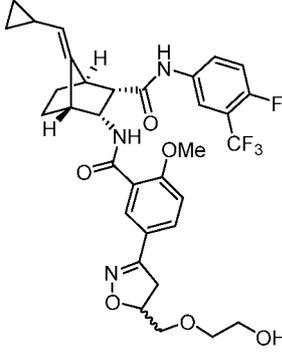
538	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фууро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)-7-(циклопропилметилиден)-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>582,1</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,02 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,46 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 8,16 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,80 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,17 - 7,04 (m, 4H), 5,34 (br dd, J=9,0, 3,5 Гц, 1H), 5,02 (br d, J=5,5 Гц, 1H), 4,61 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,50 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 1H), 4,10 (br d, J=10,4 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,91 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 3,78 (br dd, J=9,2, 7,0 Гц, 1H), 3,66 (br dd, J=10,5, 3,5 Гц, 1H), 3,07 (br s, 1H), 2,96 (br dd, J=11,0, 3,7 Гц, 1H), 2,78 - 2,64 (m, 2H), 2,01 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 1,91 - 1,77 (m, 3H), 1,74 - 1,57 (m, 2H), 1,53 - 1,34 (m, 3H), 0,71 (br t, J=8,4 Гц, 2H), 0,31 (br d, J=4,0 Гц, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрытия с пиком растворителя</p>	<p>2,47, B</p>
-----	--	--	--	----------------

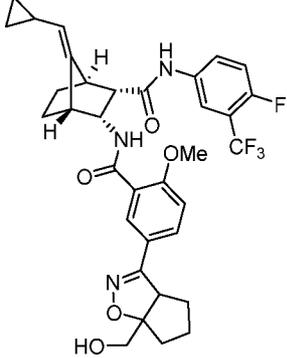
539	 <p>Получен из гомохирального промежуточного соединения бензоатного эфира пика 3. Условия препаративной хроматографии: Прибор: PIC Solution SFC Prep-200 Колонка: Chiralpak IC, 21 x 250 мм, 5 мкм Мобильная фаза: 10% метанол / 90% CO₂ Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 0,5 мл ~65 мг/мл в метаноле Условия аналитической хроматографии: Прибор: Aurora Infinity SFC Колонка: Chiralpak IC, 4,6 x 250 мм, 3 мкм Мобильная фаза: 10% метанол / 90% CO₂ Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 15 мкл ~1 мг/мл в MeOH, Пик-3, RT 4,83 мин, > 99% ee.</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(3aS,4S,6R,6aS)-4,6-дигидрокси-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	644,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,89 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,27 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,20 (br d, J=4,0 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,47 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,19 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,78 (dd, J=8,4, 4,1 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,43 (br s, 1H), 4,38 - 4,22 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,68 - 3,52 (m, 1H), 3,20 - 3,06 (m, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,80 - 2,63 (m, 1H), 2,07 - 1,92 (m, 1H), 1,92 - 1,73 (m, 2H), 1,59 - 1,46 (m, 2H), 1,41 (br s, 2H), 0,86 - 0,68 (m, 2H), 0,35 (br d, J=3,7 Гц, 2H)</p>	2,47, C
-----	---	---	-------	---	---------

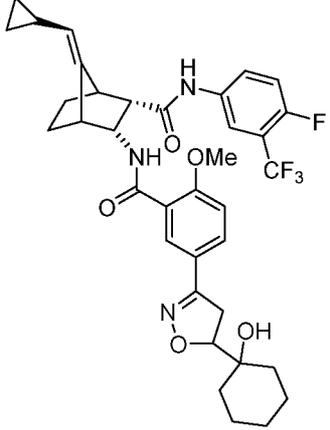
540	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[(2,6- диметилфенил)м етил]бицикло[2.2 .1]гептан-2- карбоксамид</p>	570,1	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,97 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,17 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,11 (br t, J=4,8 Гц, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 1H), 7,26 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 7,01 - 6,92 (m, 2H), 5,34 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,58 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,50 (br t, J=7,5 Гц, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 3H), 4,10 (d, J=10,6 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,91 (br d, J=9,4 Гц, 1H), 3,78 (dd, J=9,2, 7,0 Гц, 1H), 3,66 (dd, J=10,7, 3,5 Гц, 1H), 3,03 (br t, J=3,9 Гц, 1H), 2,94 (dd, J=10,5, 4,4 Гц, 1H), 2,25 (s, 6H), 1,97 - 1,86 (m, 1H), 1,82 - 1,70 (m, 1H), 1,51 - 1,27 (m, 3H), 0,76 - 0,64 (m, 2H), 0,35 - 0,23 (m, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя.</p>	2,40, В
-----	--	--	-------	--	---------

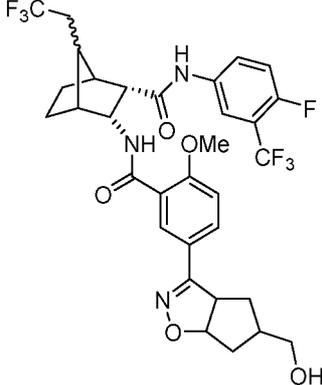
541	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксibenзамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[(2S)- 3,3- диметилбутан-2- ил]бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	536,3	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,95 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,15 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,70 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 7,22 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,33 (dd, J=9,5, 3,4 Гц, 1H), 4,61 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,48 (br t, J=7,5 Гц, 1H), 4,29 (br d, J=3,1 Гц, 1H), 4,09 (d, J=10,7 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,93 - 3,87 (m, 1H), 3,80 - 3,59 (m, 2H), 3,03 (br s, 1H), 2,97 (br dd, J=10,7, 3,7 Гц, 1H), 1,94 - 1,84 (m, 1H), 1,77 - 1,68 (m, 1H), 1,51 - 1,41 (m, 1H), 1,39 - 1,26 (m, 2H), 0,93 (d, J=6,7 Гц, 3H), 0,76 (s, 9H), 0,73 - 0,64 (m, 2H), 0,31 (br d, J=3,7 Гц, 2H не видны в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя и/или подавленным пиком воды.</p>	2,33, C
-----	--	--	-------	---	---------

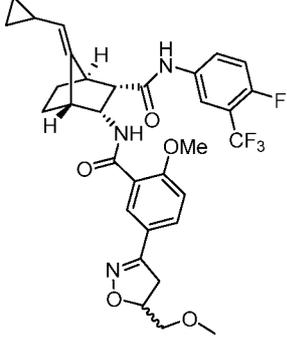
543	 <p>смесь диастереомеров</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-(5-{5-гидрокси-3аН,4Н,5Н,6Н,6аН-циклопента[д][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>656,3</p> <p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,66 (s, 1H), 9,95 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 8,20 (br s, 2H), 7,79 (br dd, J=8,5, 2,5 Гц, 2H), 7,50 (br t, J=9,5 Гц, 1H), 7,35 - 7,08 (m, 1H), 6,09 - 5,72 (m, 1H), 5,27 - 5,02 (m, 1H), 4,68 - 4,44 (m, 1H), 4,25 - 4,07 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,70 - 3,61 (m, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,05 - 2,89 (m, 1H), 2,21 - 2,06 (m, 1H), 2,01 - 1,84 (m, 4H), 1,81 - 1,68 (m, 1H), 1,59 - 1,38 (m, 2H) 1 протон не виден на ЯМР, вероятно, из-за перекрытия с пиком растворителя</p>	<p>2,30, В</p>
-----	---	--	--	----------------

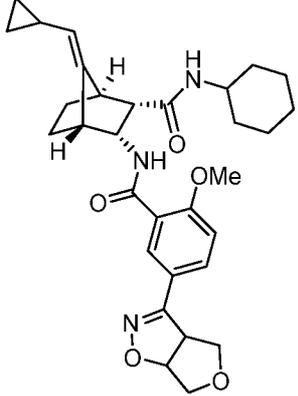
545	 <p><i>получено из 416-3</i></p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фууро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-N-трет-бутил- 7- (циклопропилмет илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	508,3	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,17 (d, J=6,7 Гц, 1H), 8,18 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,24 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,33 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,59 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,49 (br t, J=7,7 Гц, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 1H), 4,09 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,89 (br d, J=8,7 Гц, 1H), 3,77 (dd, J=9,1, 7,0 Гц, 1H), 3,65 (dd, J=10,7, 3,8 Гц, 1H), 3,03 (br s, 1H), 2,86 (br dd, J=10,8, 4,1 Гц, 1H), 2,53 (br s, 1H), 1,87 - 1,78 (m, 1H), 1,75 - 1,65 (m, 1H), 1,49 - 1,40 (m, 1H), 1,35 - 1,28 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 0,75 - 0,64 (m, 2H), 0,30 (br d, J=2,6 Гц, 2H).</p>	2,27, B
546	 <p><i>смесь диастереомеров</i></p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]-3-(5-{5-[(2- гидроксиэтокси) метил]-4,5- дигидро-1,2- оксазол-3-ил}-2- метоксибензамид о)бицикло[2.2.1]г ептан-2- карбоксамид</p>	646,1	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,52 (s, 1H), 9,90 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 8,21 (br s, 2H), 7,81 - 7,76 (m, 2H), 7,48 (br t, J=9,7 Гц, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 4,84 - 4,77 (m, 1H), 4,69 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,67 - 4,56 (m, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 1H), 4,06 - 4,02 (m, 3H), 3,57 - 3,40 (m, 5H), 3,21 - 3,09 (m, 2H), 2,71 (br s, 1H), 1,86 - 1,74 (m, 2H), 1,53 - 1,37 (m, 3H), 0,79 - 0,68 (m, 2H), 0,41 - 0,29 (m, 2H)</p>	2,39, B

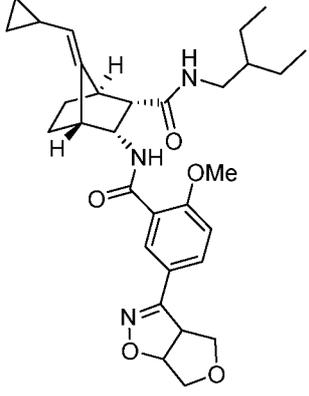
548	 <p>Получено из промежуточного соединения гомохиральной бензойной кислоты пика 1. Условия препаративной хроматографии: Прибор: PIC Solution SFC Prep-200 (CTR-L409-PSFC2) Колонка: Chiralpak IC, 21 x 250 мм, 5 мкм Мобильная фаза: 10% метанол / 90% CO₂ Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 0,5 мл ~65 мг/мл в метаноле Условия аналитической хроматографии: Прибор: Aurora Infinity SFC (CTR-L410-ASFC2) Колонка: Chiralpak IC, 4,6 x 250 мм, 3 мкм Мобильная фаза: 10% метанол / 90% CO₂ Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 15 мкл ~1 мг/мл в MeOH, Пик-1, RT 4,86 мин, > 99% ee.</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[6a-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	642,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,93 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,24 (br s, 2H), 7,80 (br d, J=6,7 Гц, 2H), 7,50 (br t, J=10,2 Гц, 1H), 7,28 (br d, J=8,2 Гц, 2H), 5,06 (br s, 1H), 4,71 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 4,46 (br s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,98 - 3,84 (m, 1H), 3,63 - 3,48 (m, 1H), 3,18 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 3,12 (br s, 1H), 2,74 (br s, 1H), 1,96 (br s, 1H), 1,89 - 1,77 (m, 4H), 1,73 (br d, J=14,0 Гц, 2H), 1,52 (br s, 2H), 1,43 (br s, 3H), 0,91 - 0,70 (m, 2H), 0,37 (br s, 2H)</p>	2,58, C
-----	---	---	-------	---	---------

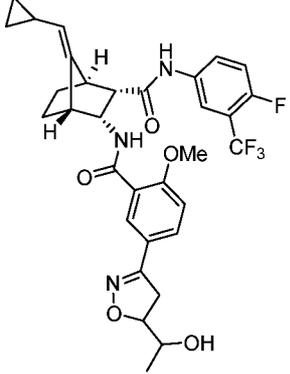
549	 <p>Разделение изомеров с помощью SFC, при этом пример 549 представляет собой пик 2 (RT=2,72 мин., >99% de).Использованный прибор: Berger MG II Колонка: Chiralpak AD-H, 21 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 50% IPA-0,1% DEA/ 50% CO₂, Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ: Прибор: Shimadzu Nexera SFC, Колонка Chiralpak AD-H, 4,6 x 100 мм, 3 мкм, Мобильная фаза: 50% IPA0,1% DEA / 50% CO₂, Условия потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм, для получения хирального (пик-1, RT=1,15 мин., >99% de) и хирального (пик-2, RT=2,72 мин., >99% de).</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(1-гидроксициклогексил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	670,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,68 - 10,48 (m, 1H), 9,92 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,32 - 8,04 (m, 2H), 7,90 - 7,72 (m, 2H), 7,49 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,51 - 4,40 (m, 2H), 4,32 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,26 - 3,01 (m, 2H), 2,73 (br s, 1H), 1,95 - 1,74 (m, 2H), 1,66 - 1,50 (m, 5H), 1,42 (br d, J=5,2 Гц, 4H), 1,35 - 1,24 (m, 3H), 1,20 - 1,11 (m, 1H), 0,87 (q, J=7,1 Гц, 1H), 0,79 - 0,69 (m, 2H), 0,50 - 0,30 (m, 2H) 1 протон не виден на ЯМР, вероятно, из-за перекрытия с пиком растворителя</p>	2,74, C
-----	---	---	-------	---	---------

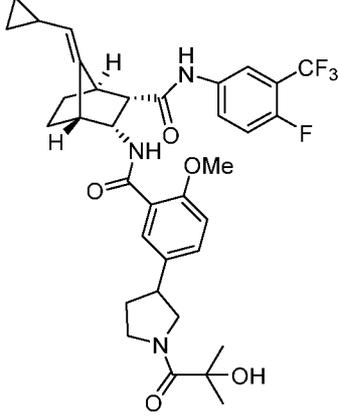
550	 <p><i>смесь двух диастереомеров, полученных из 429-8</i></p>	<p>(1S,2S,3R,4R)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-(2,2,2-трифторэтил)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	672,2	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,55 (s, 1H), 9,93 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 8,29 - 8,18 (m, 2H), 7,86 - 7,74 (m, 2H), 7,49 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,12 (dd, J=8,7, 5,2 Гц, 1H), 4,59 - 4,44 (m, 2H), 4,20 (br t, J=9,0 Гц, 1H), 4,10 - 3,99 (m, 3H), 3,38 - 3,31 (m, 1H), 3,25 - 3,15 (m, 1H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 2,39 (br dd, J=11,7, 6,4 Гц, 2H), 2,18 (br t, J=7,5 Гц, 1H), 1,99 (br dd, J=13,4, 5,6 Гц, 1H), 1,90 (td, J=11,8, 5,6 Гц, 1H), 1,77 (br dd, J=12,7, 6,0 Гц, 1H), 1,73 - 1,61 (m, 3H), 1,59 - 1,46 (m, 3H)</p>
-----	--	--	-------	--

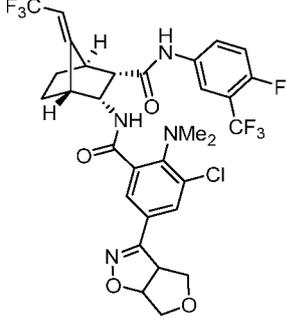
551	 <p>смесь диастереомеров</p>	<p>(1R,2S,3R,4R)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{2-метокси-5-[5-(метоксиметил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]бензамидо}бicyclo[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>616,3</p> <p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,89 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,22 (dd, J=6,6, 2,7 Гц, 1H), 8,20 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,75 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,48 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,14 - 5,01 (m, 1H), 4,69 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4,49 - 4,38 (m, 1H), 4,03 (s, 4H), 3,16 (dd, J=10,6, 4,3 Гц, 2H), 3,12 - 3,07 (m, 1H), 3,02 (d, J=16,6 Гц, 1H), 2,75 - 2,69 (m, 1H), 1,88 - 1,72 (m, 3H), 1,55 - 1,35 (m, 4H), 1,31 (s, 3H), 1,23 (s, 1H), 0,80 - 0,66 (m, 2H), 0,35 (dd, J=4,5, 2,3 Гц, 2H).</p>	<p>2,37, D</p>
-----	---	---	---	----------------

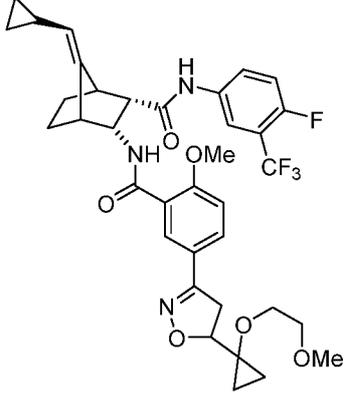
552	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-N- циклогексил-7- (циклопропилмет илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	534,4	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,97 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,20 - 8,08 (m, 1H), 7,98 - 7,90 (m, 1H), 7,85 - 7,76 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,34 (dd, J=9,2, 3,5,34 (dd, J=9,2, 3 Гц, 1H), 4,64 - 4,58 (m, 1H), 4,50 (br t, J=8,1 Гц, 1H), 4,32 - 4,24 (m, 1H), 4,12 - 4,06 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,90 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 3,80 - 3,73 (m, 1H), 3,65 (dd, J=10,9, 3,7 Гц, 1H), 3,60 - 3,52 (m, 1H), 3,08 - 3,00 (m, 1H), 2,88 (br дд, J=10,9, 4,0 Гц, 1H), 1,89 - 1,81 (m, 1H), 1,78 - 1,60 (m, 5H), 1,57 - 1,42 (m, 2H), 1,40 - 1,18 (m, 4H), 1,17 - 1,02 (m, 3H), 0,81 - 0,64 (m, 2H), 0,31 (dd, J=4,4, 2,3 Гц, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя.</p>	2,38, C
-----	--	---	-------	---	---------

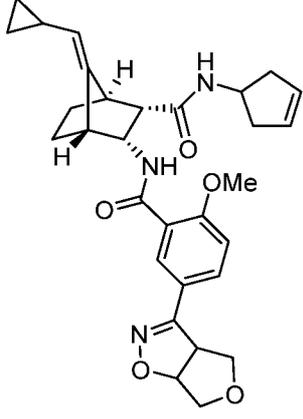
553	 <p data-bbox="236 651 443 678">получено из 416-3</p>	<p data-bbox="619 488 847 981">(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фуоро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)-7-(циклопропилметилен)-N-(2-этилбутил)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p data-bbox="874 719 943 745">536,0</p> <p data-bbox="1002 197 1284 1272">(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,01 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,16 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,00 - 7,95 (m, 1H), 7,78 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,34 (dd, J=9,2, 3,6 Гц, 1H), 4,62 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,50 (br t, J=8,3 Гц, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 1H), 4,09 (d, J=10,7 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,89 (br d, J=9,1 Гц, 1H), 3,77 (dd, J=9,3, 7,0 Гц, 1H), 3,65 (dd, J=10,7, 3,7 Гц, 1H), 3,12 - 3,02 (m, 2H), 3,00 - 2,89 (m, 2H), 2,53 - 2,51 (m, 1H), 1,90 - 1,81 (m, 1H), 1,78 - 1,69 (m, 1H), 1,46 (tt, J=12,9, 4,7 Гц, 1H), 1,39 - 1,14 (m, 7H), 0,79 (t, J=7,4 Гц, 6H), 0,75 - 0,64 (m, 2H), 0,37 - 0,26 (m, 2H).</p>	2,43, C
-----	--	---	--	---------

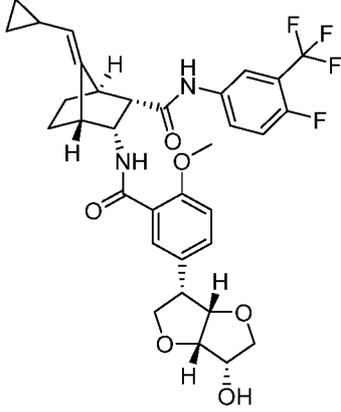
554	 <p>Получен о из промежуточного соединения гомохиральной бензойной кислоты (пик 4; >99%de; хиральное аналитическое RT = 12,821 мин); условия хиральной очистки SFC; Прибор: Berger MG II; Колонка: Chiralpak IC, 21 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза: 20% MeOH / 80% CO₂; Условия протекания: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C; Длина волны детектора: 220 нм; Детали инъекции: 0,5 мл ~35 мг/мл в MeOH</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]-3-{5-[5-(1- гидроксиэтил)- 4,5-дигидро-1,2- оксазол-3-ил]-2- метоксибензамид о}бицикло[2.2.1] гептан-2- карбоксамид</p>	616,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,90 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,21 (br d, J=2,0 Гц, 2H), 7,78 (dd, J=8,6, 2,2 Гц, 2H), 7,47 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 1H), 4,68 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,51 (ddd, J=10,9, 8,2, 5,0 Гц, 1H), 4,46 - 4,40 (m, 1H), 4,06 - 4,00 (m, 3H), 3,73 - 3,65 (m, 1H), 3,20 - 3,08 (m, 2H), 2,74 - 2,69 (m, 1H), 1,87 - 1,74 (m, 2H), 1,54 - 1,36 (m, 3H), 1,11 - 1,05 (m, 3H), 0,78 - 0,68 (m, 2H), 0,38 - 0,30 (m, 2H)</p>	2,41, B
-----	--	---	-------	---	---------

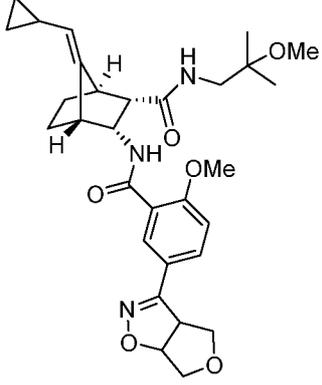
555	 <p>получено из энн-449-4</p>	<p>(2S,3R)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	658,3	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,48 (s, 1H), 9,82 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,21 (dd, J=2,4, 6,4 Гц, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,81 - 7,69 (m, 1H), 7,47 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 7,14 (dd, J=2,4, 8,6 Гц, 1H), 5,18 - 5,12 (m, 1H), 4,68 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 4,32 - 4,04 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,82 - 3,65 (m, 1H), 3,58 - 3,44 (m, 2H), 3,26 - 3,10 (m, 2H), 3,10 - 3,01 (m, 1H), 2,74 - 2,68 (m, 1H), 2,26 - 2,08 (m, 1H), 1,97 - 1,68 (m, 3H), 1,57 - 1,35 (m, 3H), 1,32 - 1,28 (m, 6H), 0,79 - 0,65 (m, 2H), 0,35 (dd, J=1,8, 4,3 Гц, 2H)</p>	2,45, А
-----	--	--	-------	---	---------

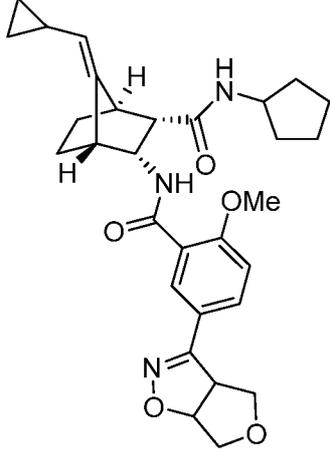
556	 <p>Изомеры, разделенные способом SFC с примером 556 в качестве пика 1 (RT= 7,99 мин., >95% ee)Использовали:Прибор: Waters 100 Prep SFC Колонка: Хиральная AD, 30 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 15% IPA / 85% CO2 w/0,1% DEA, Условия потока: 100 мл/мин, Длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ:Прибор: Shimadzu Nexera SFC, колонка Chiral AD, 4,6 x 100 мм, 5 микрон, подвижная фаза: 15% IPA / 85% CO2 w/0,1% DEA, Условия потока: 2 мл/мин, длина волны детектора: 220 нм, для получения хирального (пик-1, RT=2,45 мин., >95% ee) и хирального (пик-2, RT=3,41 мин., >95% ee).</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фууро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-3-хлор-2-(диметиламино)бензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	689,3	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,55 (s, 1H), 9,94 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 8,13 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 7,84 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 2H), 7,46 (t, J=9,8 Гц, 1H), 5,93 (q, J=7,7 Гц, 1H), 5,35 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,56 (br s, 1H), 4,50 - 4,36 (m, 1H), 4,08 (d, J=11,0 Гц, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,69 - 3,57 (m, 2H), 3,25 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 3,19 (br s, 1H), 2,98 (br s, 1H), 2,81 (s, 6H), 2,11 - 1,99 (m, 2H), 1,50 (br d, J=9,2 Гц, 2H)</p>	2,87, B
-----	---	---	-------	---	---------

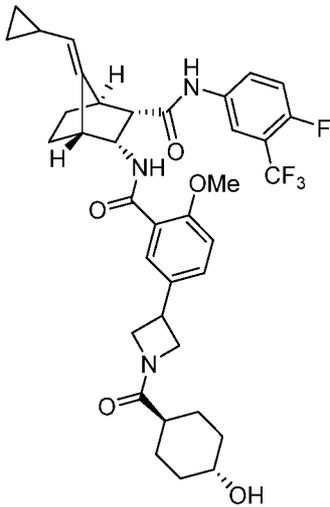
558	 <p>Получено из пика 2 гомохиральной бензойной кислоты: Прибор: Berger MG II Колонка: Chiralpak IC, 21 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 25% MeOH / 75% CO₂, Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ: Прибор: Shimadzu Nexera SFC, Колонка Chiralpak IC, 4,6 x 250 мм, 3 мкм, Мобильная фаза: 25% MeOH / 75% CO₂, Условия потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм, для получения (Пик-1, RT=5,02 мин., >99% ee) и хирального (Пик-2, RT=6,46 мин., >99% ee)</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -7- (циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-(2-метокси-5-{5-[1-(2-метоксиэтокси)циклопропил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил}бензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	686,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,30 (s, 1H), 9,67 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,16 - 7,85 (m, 2H), 7,75 - 7,50 (m, 2H), 7,24 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,04 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,46 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,32 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 4,21 (br t, J=10,2 Гц, 1H), 4,00 - 3,62 (m, 3H), 3,52 - 3,41 (m, 2H), 3,39 - 3,33 (m, 2H), 3,30 - 3,21 (m, 1H), 3,18 - 3,11 (m, 1H), 3,07 - 2,98 (m, 1H), 2,92 (br dd, J=10,1, 3,7 Гц, 1H), 2,90 - 2,82 (m, 3H), 2,48 (br s, 1H), 1,66 - 1,59 (m, 1H), 1,57 - 1,48 (m, 1H), 1,38 - 1,23 (m, 1H), 1,21 - 1,03 (m, 2H), 0,82 - 0,62 (m, 1H), 0,60 - 0,50 (m, 2H), 0,50 - 0,29 (m, 3H), 0,11 (br s, 2H)</p>	2,54, C
-----	---	--	-------	---	---------

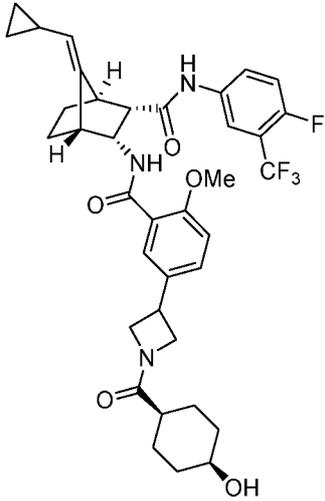
559	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о) -N- (циклопент-3-ен- 1-ил)-7- (циклопропилмет илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	517,9	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,99 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,26 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 8,15 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,74 - 5,61 (m, 2H), 5,33 (dd, J=9,1, 3,6 Гц, 1H), 4,60 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,49 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 4,35 - 4,20 (m, 2H), 4,09 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,90 (br d, J=9,4 Гц, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 1H), 3,65 (dd, J=10,8, 3,6 Гц, 1H), 3,03 (t, J=3,5 Гц, 1H), 2,88 (dd, J=10,8, 4,3 Гц, 1H), 2,67 - 2,56 (m, 2H), 2,11 (dt, J=15,3, 2,1 Гц, 2H), 1,89 - 1,80 (m, 1H), 1,76 - 1,66 (m, 1H), 1,50 - 1,40 (m, 1H), 1,33 (br t, J=10,6 Гц, 2H), 0,77 - 0,63 (m, 2H), 0,31 (br d, J=2,6 Гц, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя.</p>	2,18, В
-----	--	---	-------	--	---------

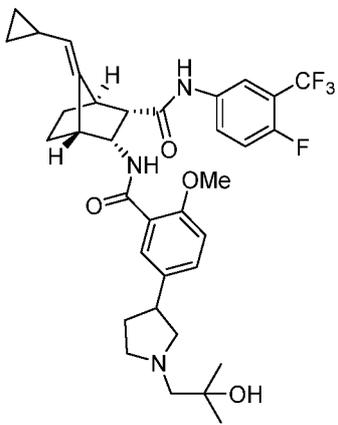
560		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-{5- [(3S,3aS,6S,6aS)- 6-гидрокси- гексагидрофуоро[3,2-b]фуран-3- ил]-2- метоксибензамид о}-7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]бицикло[2.2 .1]гептан-2- карбоксаид</p>	631,3	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,52 (s, 1H), 9,84 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,24 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,49 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,12 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,70 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,57 (br t, J=4,0 Гц, 1H), 4,49 - 4,39 (m, 2H), 4,26 - 4,13 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,82 (br dd, J=11,4, 7,8 Гц, 1H), 3,74 (br t, J=7,3 Гц, 1H), 3,16 (br dd, J=10,7, 3,7 Гц, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 1,91 - 1,83 (m, 1H), 1,82 - 1,73 (m, 1H), 1,59 - 1,47 (m, 1H), 1,45 - 1,34 (m, 2H), 0,84 - 0,66 (m, 2H), 0,42 - 0,32 (m, 2H).</p>	2,46, A
-----	---	--	-------	--	---------

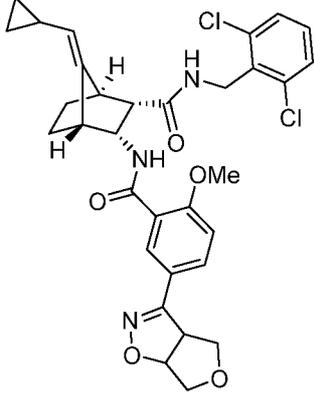
564	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-(2- метокси-2- метилпропил)биц икло[2.2.1]гептан -2-карбоксамид</p>	<p>538,2</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,94 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,15 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,95 (br t, J=5,8 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 5,33 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,62 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,48 (br t, J=7,5 Гц, 1H), 4,32 - 4,21 (m, 1H), 4,09 (br d, J=11,0 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,89 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 1H), 3,67 - 3,62 (m, 1H), 3,25 - 3,19 (m, 1H), 3,07 - 2,99 (m, 5H), 1,85 (br t, J=9,5 Гц, 1H), 1,77 - 1,69 (m, 1H), 1,51 - 1,43 (m, 1H), 1,39 - 1,27 (m, 2H), 1,02 (d, J=4,9 Гц, 6H), 0,77 - 0,64 (m, 2H), 0,31 (br s, 2H). Два протона не видны в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с подавленным сигналом пика воды и/или пиком растворителя</p>	<p>2,07, C</p>
-----	--	--	--	----------------

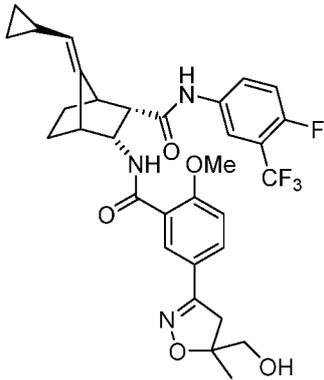
565	 <p data-bbox="252 719 475 745">получено из 416-3</p>	<p data-bbox="619 521 842 1014">(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-N- циклопентил-7- (циклопропилмет илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	520,1	<p data-bbox="1005 197 1284 1344">(400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,01 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,15 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,02 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,34 (dd, J=9,6, 3,2 Гц, 1H), 4,61 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,50 (dd, J=8,3, 6,6 Гц, 1H), 4,34 - 4,22 (m, 1H), 4,09 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,02 (s, 4H), 3,90 (d, J=9,3 Гц, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 1H), 3,66 (dd, J=10,6, 3,9 Гц, 1H), 3,09 - 3,01 (m, 1H), 2,88 (dd, J=11,1, 4,4 Гц, 1H), 1,88 - 1,70 (m, 4H), 1,65 - 1,54 (m, 2H), 1,53 - 1,40 (m, 3H), 1,39 - 1,26 (m, 4H), 0,76 - 0,64 (m, 2H), 0,32 (br d, J=3,5 Гц, 2H) Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя.</p>	2,23, B
-----	--	--	-------	--	---------

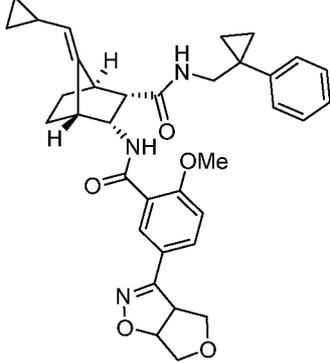
566	 <p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]-3-(2- метокси-5-{1- [(1r,4r)-4- гидроксициклоге ксанкарбонил]азе тидин-3- ил}бензамидо)би цикло[2.2.1]гепта н-2-карбоксамид</p>	684,1	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,53 (s, 1H), 9,87 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,24 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 7,93 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 2H), 7,19 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,71 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 4,56 (br t, J=8,5 Гц, 1H), 4,46 (br dd, J=6,6, 3,2 Гц, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 4,14 - 4,05 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,87 - 3,79 (m, 1H), 3,78 - 3,66 (m, 1H), 3,17 (br dd, J=10,2, 4,1 Гц, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 2,24 - 2,12 (m, 1H), 1,96 - 1,76 (m, 4H), 1,74 - 1,63 (m, 2H), 1,51 (td, J=8,3, 3,5 Гц, 1H), 1,45 - 1,27 (m, 4H), 1,23 - 1,09 (m, 2H), 0,81 - 0,69 (m, 2H), 0,42 - 0,31 (m, 2H)</p>	2,34, А
-----	---	-------	---	---------

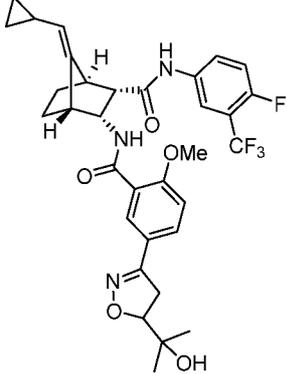
567		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]-3-(2- метокси-5-{1- [(1s,4s)-4- гидроксициклоге ксанкарбонил]азе тидин-3- ил}бензамидо)би цикло[2.2.1]гепта н-2-карбоксамид</p>	684,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,86 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,23 (br d, J=4,0 Гц, 1H), 7,92 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 1H), 7,56 - 7,42 (m, 2H), 7,18 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,55 (br t, J=8,5 Гц, 1H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 4,23 (br t, J=9,3 Гц, 1H), 4,14 - 4,05 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,87 - 3,71 (m, 3H), 3,16 (br dd, J=11,1, 3,8 Гц, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 2,26 (br t, J=10,8 Гц, 1H), 1,92 - 1,72 (m, 4H), 1,67 (br dd, J=13,0, 2,9 Гц, 2H), 1,56 - 1,29 (m, 7H), 0,82 - 0,64 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H)</p>	2,41, A
-----	---	---	-------	---	---------

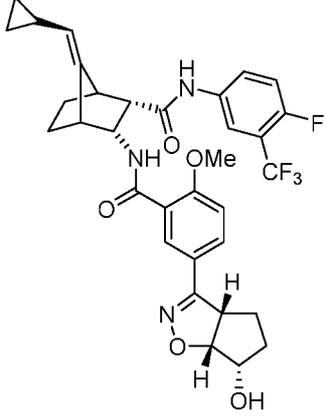
568	 <p>Получено из 449-4</p>	<p>(2S,3R)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	644,4	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,48 (s, 1H), 9,80 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,22 (dd, J=2,6, 6,7 Гц, 1H), 7,87 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 1H), 7,47 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=2,3, 8,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,68 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,50 - 4,35 (m, 1H), 3,96 (s, 4H), 3,18 - 3,12 (m, 2H), 3,07 (br t, J=3,3 Гц, 1H), 2,70 (br t, J=3,1 Гц, 2H), 1,85 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 1,80 - 1,62 (m, 2H), 1,54 - 1,45 (m, 1H), 1,42 - 1,33 (m, 2H), 1,23 (s, 2H), 1,13 (br s, 7H), 0,80 - 0,66 (m, 2H), 0,35 (dd, J=2,1, 4,8 Гц, 2H)</p>	2,32, A
-----	--	---	-------	--	---------

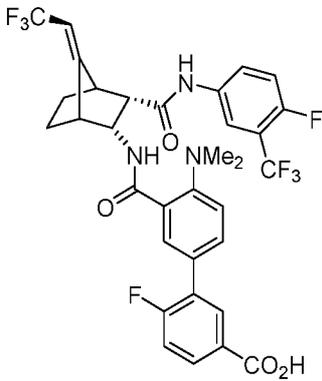
570	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[(2,6- дихлорфенил)мет ил]бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	610,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,97 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,37 - 8,32 (m, 1H), 8,17 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,25 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,34 (dd, J=9,3, 3,2 Гц, 1H), 4,61 - 4,45 (m, 4H), 4,33 - 4,23 (m, 1H), 4,09 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,91 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 3,81 - 3,74 (m, 1H), 3,65 (br dd, J=11,1, 3,2 Гц, 1H), 3,05 - 2,99 (m, 1H), 2,93 (br dd, J=10,8, 3,8 Гц, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 1H), 1,49 - 1,40 (m, 1H), 1,38 - 1,21 (m, 2H), 0,74 - 0,63 (m, 2H), 0,29 (br s, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя.</p>	2,40, В
-----	---	---	-------	---	---------

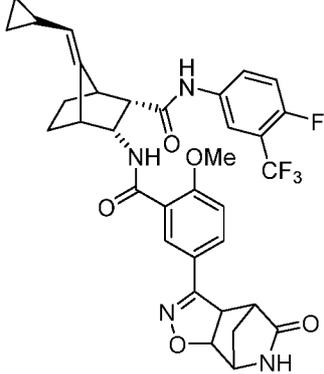
571	 <p>Пик 1, RT = 2,11 мин, условия препаративной SFC: Колонка/размеры: Chiralpak IC (250 X 30) мм, 5ц,% CO₂: 50% Со-растворитель: 50% 4М METHANOILC AMMONIA IN MEON, Общий поток: 140,0г/мин, Противодействие: 100 бар, Температура: 40°C, УФ: 238 нм.</p>	<p>(1R,2S,3R,4R)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(гидроксиметил)-5-метил-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бicyclo[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>616,3</p> <p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,89 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,22 (dd, J=6,6, 2,7 Гц, 1H), 8,20 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,75 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,48 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,14 - 5,01 (m, 1H), 4,69 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4,49 - 4,38 (m, 1H), 4,03 (s, 4H), 3,16 (dd, J=10,6, 4,3 Гц, 2H), 3,12 - 3,07 (m, 1H), 3,02 (d, J=16,6 Гц, 1H), 2,75 - 2,69 (m, 1H), 1,88 - 1,72 (m, 3H), 1,55 - 1,35 (m, 4H), 1,31 (s, 3H), 1,23 (s, 1H), 0,80 - 0,66 (m, 2H), 0,35 (dd, J=4,5, 2,3 Гц, 2H).</p>	2,37, D
-----	---	--	---	---------

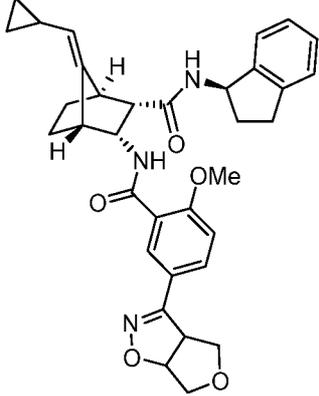
572	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фууро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[(1- фенилциклопроп ил)метил]бицикл о[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	582,2	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,90 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,15 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,09 (br t, J=5,8 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 3H), 7,19 - 7,13 (m, 2H), 7,09 - 7,01 (m, 1H), 5,33 (dd, J=9,3, 3,4 Гц, 1H), 4,59 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,49 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 4,27 - 4,19 (m, 1H), 4,09 (d, J=10,7 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,92 - 3,86 (m, 1H), 3,77 (dd, J=9,3, 6,8 Гц, 1H), 3,65 (dd, J=10,9, 3,6 Гц, 1H), 3,54 - 3,45 (m, 1H), 3,20 (dd, J=13,6, 5,1 Гц, 1H), 3,00 (t, J=4,0 Гц, 1H), 2,93 - 2,89 (m, 1H), 2,44 - 2,38 (m, 1H), 1,73 - 1,61 (m, 2H), 1,51 - 1,40 (m, 1H), 1,36 - 1,26 (m, 1H), 1,25 - 1,15 (m, 1H), 0,90 - 0,79 (m, 2H), 0,75 - 0,63 (m, 4H), 0,35 - 0,26 (m, 2H).</p>	2,42, C
-----	--	--	-------	---	---------

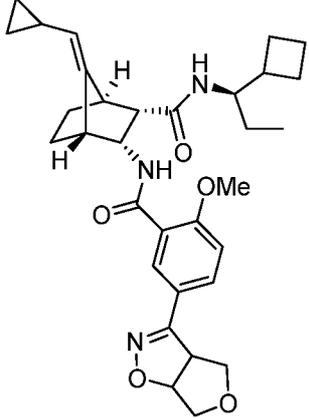
573	 <p>Получено из гомохиральной бензойной кислоты пика 1 (RT=5,51 мин) Условия препаративной хроматографии: Прибор: Berger MG II, Колонка: Chiralpak AD-H, 21 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 40% MeOH / 60% CO₂, Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C, Длина волны детектора: 220 нм, Детали инъекции: 0,5 мл ~65 мг/мл в метаноле,</p> <p>Условия аналитической хроматографии: Прибор: Shimadzu Nexera SFC Колонка: Chiralpak AD-H, 4,6 x 100 мм, 3 микрона, Мобильная фаза: 35% MeOH / 65% CO₂, Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C, Длина волны детектора: 220 нм, Детали инъекции: 5 мкл ~1 мг/мл в MeOH, Время удерживания пика-1 = 5,51 мин, пика-2 = 7,7 мин.</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	630,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,66 - 10,39 (m, 1H), 9,91 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,33 - 8,10 (m, 2H), 7,79 (br d, J=6,7 Гц, 2H), 7,47 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,27 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 4,69 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 4,48 - 4,29 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,73 - 3,58 (m, 2H), 3,47 - 3,27 (m, 1H), 3,21 - 3,13 (m, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 1,88 - 1,81 (m, 1H), 1,79 - 1,70 (m, 1H), 1,60 - 1,48 (m, 1H), 1,46 - 1,29 (m, 2H), 1,25 - 0,90 (m, 6H), 0,83 - 0,65 (m, 2H), 0,49 - 0,20 (m, 2H) 1 протон не виден на ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя</p>	2,45, B
-----	--	---	-------	--	---------

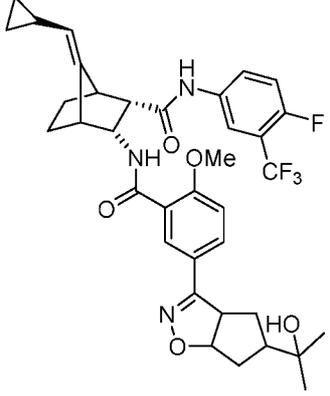
574	 <p>Получено, как в примере 496, с использованием пика 2, полученного при разделении изомеров. Условия препаративной хроматографии: Прибор: Jasco SFC Prep (CTR-L409-PSFC3) Колонка: Chiralpak IA, 30 x 250 мм, 5 микрон Мобильная фаза: 15% MeOH / 85% CO₂ Условия потока: 85 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 0,5 мл ~21 мг/мл в метаноле Условия аналитической хроматографии: Прибор: Shimadzu Nexera SFC (CTR-L410-SFC3) Колонка: Chiralpak IA, 4,6 x 100 мм, 3 мкм Мобильная фаза: 15% MeOH / 85% CO₂ Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 5 мкл ~1 мг/мл в MeOH, Пик-2 RT 4,97 мин > 99% ee.</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[[3aR,6S,6aS]-6-гидрокси-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	628,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,91 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,28 - 8,17 (m, 2H), 7,80 (br d, J=8,9 Гц, 2H), 7,47 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,27 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 5,18 (br d, J=3,1 Гц, 1H), 4,80 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 4,69 (br d, J=10,1 Гц, 1H), 4,44 (br s, 1H), 4,24 (br t, J=8,9 Гц, 1H), 4,12 (br s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,58 (br d, J=11,0 Гц, 2H), 3,22 - 3,13 (m, 3H), 3,10 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,20 (br s, 1H), 1,92 - 1,72 (m, 2H), 1,64 (br dd, J=11,9, 6,4 Гц, 2H), 1,51 (br s, 1H), 1,42 (br s, 1H), 0,81 - 0,66 (m, 2H), 0,35 (br s, 2H)</p>	2,42, C
-----	--	--	-------	--	---------

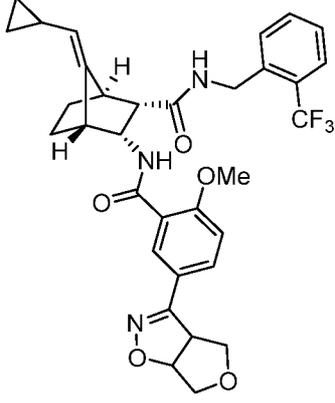
575		<p>4'- (диметиламино)- 6-фтор-3'- {[(1R,2R,3S,4R,7 Z)-3-{[4-фтор-3- (трифторметил)ф енил]карбамоил} -7-(2,2,2- трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]ге птан-2- ил]карбамоил}- [1,1'-бифенил]-3- карбоновая кислота</p>	680,0	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,58 (s, 1H), 10,42 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 8,21 (br d, J=5,5 Гц, 1H), 8,00 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 2H), 7,73 (br s, 1H), 7,64 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,49 - 7,33 (m, 3H), 5,98 - 5,88 (m, 1H), 4,58 (br s, 1H), 2,97 (br s, 1H), 2,72 (s, 6H), 2,63 (br s, 1H), 2,14 - 2,02 (m, 1H), 2,00 - 1,86 (m, 1H), 1,50 (br s, 3H), 1,23 (br s, 1H)</p>	2,22, В
-----	---	--	-------	---	---------

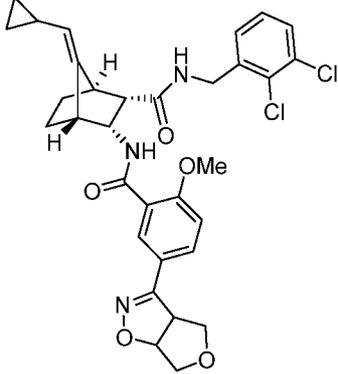
576	 <p>Изомеры разделены с помощью SFC с примером 576 в качестве пика 1 (RT=3,1 мин., >95 % de) Прибор: Колонка Waters 100 Pгер SFC: Хиральная AD, 30 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 25% MeOH / 75% CO2 w/0,1% DEA, Условия потока: 100 мл/мин, Длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ: Прибор: Shimadzu Nexera SFC, Колонка хиральная AD, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, Мобильная фаза: 25% MeOH / 75% CO2 w/0,1% DEA, Условия потока: 2 мл/мин, длина волны детектора: 220 нм, для получения хирального (пик-1, RT=3,1 мин., >95% de) и хирального (пик-2, RT=4,75 мин., >95% de).</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-(2-метокси-5-{8-оксо-3-окса-4,9-дiazатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дек-4-ен-5-ил}бензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	653,1	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,67 - 10,47 (m, 1H), 10,10 - 9,83 (m, 1H), 8,26 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,21 (br dd, J=6,5, 2,4 Гц, 1H), 7,92 - 7,81 (m, 2H), 7,77 (br dd, J=8,1, 4,2 Гц, 1H), 7,47 (br t, J=9,7 Гц, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 4,98 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 4,69 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 1H), 4,25 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 4,09 - 4,01 (m, 3H), 3,99 (br s, 1H), 3,22 - 3,04 (m, 2H), 2,82 - 2,66 (m, 1H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 1,93 - 1,80 (m, 2H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,56 - 1,49 (m, 1H), 1,48 - 1,35 (m, 3H), 0,83 - 0,63 (m, 2H), 0,34 (br s, 2H)</p>	2,34, B
-----	--	--	-------	---	---------

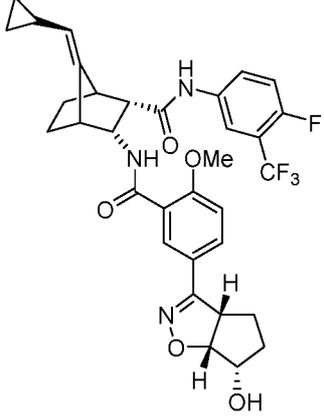
577	 <p data-bbox="247 645 454 676">получено из 416-3</p>	<p data-bbox="619 465 842 1034">(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[(1R)- 2,3-дигидро-1H- инден-1- ил]бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	568,3	<p data-bbox="1005 197 1284 1310">(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,08 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,47 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,29 - 7,12 (m, 5H), 5,37 - 5,30 (m, 2H), 4,62 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,50 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 4,36 - 4,26 (m, 1H), 4,09 (d, J=10,9 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,91 (br d, J=9,1 Гц, 1H), 3,78 (dd, J=9,2, 7,0 Гц, 1H), 3,65 (dd, J=10,7, 3,6 Гц, 1H), 3,07 (br s, 1H), 2,96 (br dd, J=10,9, 4,2 Гц, 1H), 2,92 - 2,86 (m, 1H), 2,81 - 2,73 (m, 1H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,41 - 2,31 (m, 1H), 2,01 - 1,93 (m, 1H), 1,84 - 1,68 (m, 2H), 1,51 - 1,35 (m, 3H), 0,77 - 0,63 (m, 2H), 0,37 - 0,24 (m, 2H).</p>	2,39, B
-----	--	---	-------	---	---------

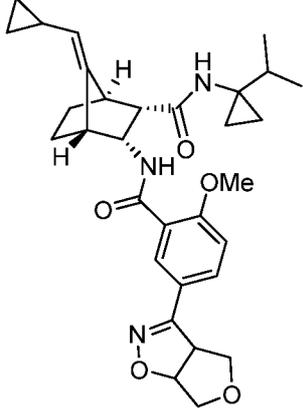
578	 <p data-bbox="252 689 464 719">получено из 416-3</p>	<p data-bbox="619 524 842 1055">(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксibenзамид о)-N-[(1R)-1- циклобутилпроп ил]-7- (циклопропилмет илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксаид</p>	<p data-bbox="874 775 943 804">548,2</p> <p data-bbox="1002 197 1289 1384">(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,04 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,15 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,70 (br d, J=9,1 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,33 (dd, J=9,2, 3,5 Гц, 1H), 4,62 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,49 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 1H), 4,09 (d, J=10,7 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,92 - 3,87 (m, 1H), 3,77 (dd, J=9,2, 6,7 Гц, 1H), 3,71 - 3,59 (m, 2H), 3,09 - 3,01 (m, 1H), 2,98 - 2,88 (m, 1H), 2,33 - 2,19 (m, 1H), 1,95 - 1,60 (m, 8H), 1,51 - 1,41 (m, 1H), 1,40 - 1,25 (m, 3H), 1,19 - 1,03 (m, 1H), 0,82 - 0,62 (m, 5H), 0,31 (dd, J=4,5, 2,2 Гц, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя.</p>	2,58, В
-----	--	--	--	---------

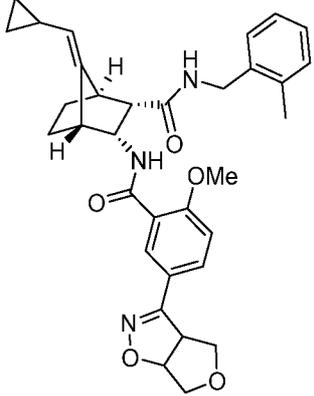
579	 <p>Получено как в примере 479 путем выделения пика 4 при разделении. Условия препаративной хроматографии: Прибор: Berger MG II Колонка: Chiralpak IC, 30 x 250 мм, 5 микрон Мобильная фаза: 25% метанол / 75% CO₂ Условия потока: 70 мл/мин, 120 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 0,5 мл ~75 мг/мл в метаноле, Условия аналитической хроматографии: Прибор: Shimadzu Nexera SFC Колонка: Chiralpak IC, 4,6 x 100 мм, 3 мкм Мобильная фаза: 25% MeOH / 75% CO₂ Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 5 мкл ~1 мг/мл в MeOH (пик-4, RT 11,45 мин., > 99% ee)</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	670,0	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,93 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,27 - 8,18 (m, 2H), 7,95 - 7,75 (m, 2H), 7,48 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,18 - 5,06 (m, 1H), 4,70 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,44 (br s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,21 - 3,06 (m, 3H), 2,72 (br s, 1H), 2,20 (br dd, J=12,5, 6,4 Гц, 2H), 1,98 (dt, J=12,3, 5,9 Гц, 1H), 1,90 - 1,71 (m, 2H), 1,65 - 1,46 (m, 2H), 1,46 - 1,33 (m, 3H), 1,11 - 1,00 (m, 6H), 0,87 - 0,68 (m, 2H), 0,35 (br d, J=3,7 Гц, 2H)</p>	2,50, C
-----	--	--	-------	---	---------

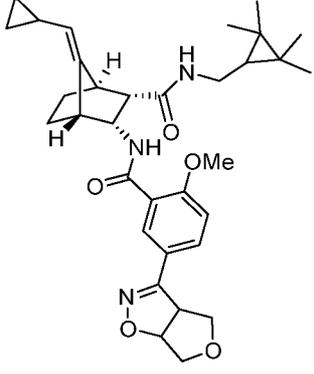
580	 <p data-bbox="236 660 443 689">получено из 416-3</p>	<p data-bbox="619 465 847 1003">(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксibenзамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-{[2- (трифторметил)ф енил]метил}бици кло[2.2.1]гептан- 2-карбоксамид</p>	610,2	<p data-bbox="1007 197 1283 1272">(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,88 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,74 (br t, J=5,7 Гц, 1H), 8,17 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,85 - 7,74 (m, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,19 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,33 (dd, J=9,1, 3,5 Гц, 1H), 4,64 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,51 - 4,45 (m, 3H), 4,38 - 4,30 (m, 1H), 4,09 (d, J=10,7 Гц, 1H), 3,92 - 3,87 (m, 1H), 3,86 - 3,81 (m, 3H), 3,79 - 3,73 (m, 1H), 3,68 - 3,62 (m, 1H), 3,10 - 3,02 (m, 2H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 1,85 - 1,78 (m, 1H), 1,74 - 1,67 (m, 1H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 1,40 - 1,28 (m, 2H), 0,77 - 0,65 (m, 2H), 0,38 - 0,26 (m, 2H).</p>	2,37, B
-----	--	--	-------	--	---------

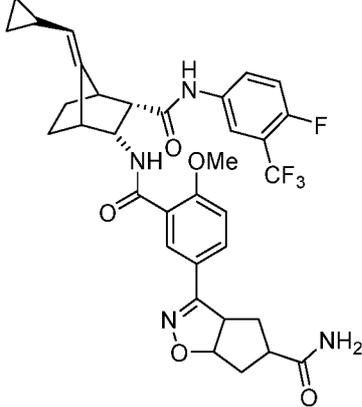
582	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[(2,3- дихлорфенил)мет ил]бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	610,2	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,86 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,72 (br t, J=5,9 Гц, 1H), 8,17 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,50 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 7,31 - 7,12 (m, 3H), 5,34 (dd, J=9,1, 3,6 Гц, 1H), 4,64 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,49 (br t, J=7,7 Гц, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 3H), 4,09 (d, J=10,7 Гц, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 4H), 3,81 - 3,74 (m, 1H), 3,65 (dd, J=10,7, 3,4 Гц, 1H), 3,11 - 3,00 (m, 2H), 2,64 - 2,60 (m, 1H), 1,85 - 1,78 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 1H), 1,53 - 1,43 (m, 1H), 1,40 - 1,29 (m, 2H), 0,78 - 0,65 (m, 2H), 0,37 - 0,27 (m, 2H).</p>	2,32, B
-----	--	---	-------	--	---------

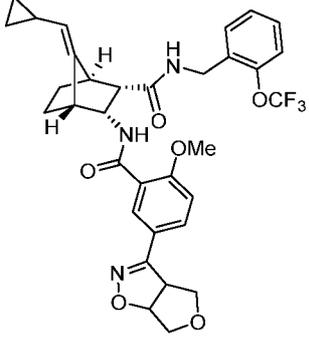
583	 <p>Получено как в примере 496 путем выделения пика 2: Условия препаративной хроматографии: Прибор: Berger MG II Колонка: Chiralpak IC, 30 x 250 мм, 5 микрон Мобильная фаза: 25% метанол / 75% CO₂ Условия протекания: 70 мл/мин, 120 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 0,5 мл ~75 мг/мл в метаноле, Условия аналитической хроматографии: Прибор: Shimadzu Nexera SFC Колонка: Chiralpak IC, 4,6 x 100 мм, 3 мкм Мобильная фаза: 25% MeOH / 75% CO₂ Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 5 мкл ~1 мг/мл в MeOH (пик-2, RT 4,38 мин., > 99% ee)</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-{5- [(3aR,6R,6aS)-6- гидрокси- 3aH,4H,5H,6H,6aH- циклопента[d][1, 2]оксазол-3-ил]- 2- метоксибензамид о}-7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]бицикло[2.2 .1]гептан-2- карбоксамид</p>	628,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,92 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,30 - 8,17 (m, 2H), 7,79 (br d, J=8,5 Гц, 2H), 7,49 (br t, J=9,9 Гц, 1H), 7,28 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 4,95 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 4,81 (br dd, J=8,2, 4,6 Гц, 1H), 4,70 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,12 (br t, J=8,5 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,44 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 3,28 - 3,14 (m, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 1,93 - 1,76 (m, 3H), 1,76 - 1,66 (m, 1H), 1,62 - 1,47 (m, 2H), 1,43 (br s, 1H), 1,40 - 1,24 (m, 1H), 0,84 - 0,68 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H)</p>	2,44, C
-----	--	--	-------	---	---------

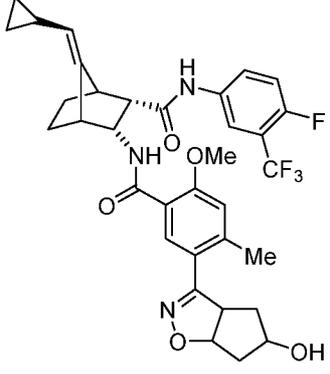
584	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[1- (пропан-2- ил)циклопропил] бицикло[2.2.1]ге птан-2- карбоксамид</p>	534,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,04 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,79 (dd, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,34 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,60 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,50 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 4,31 - 4,18 (m, 1H), 4,09 (br d, J=11,0 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,92 - 3,87 (m, 1H), 3,80 - 3,73 (m, 1H), 3,65 (br dd, J=10,7, 3,7 Гц, 1H), 3,07 - 3,00 (m, 1H), 2,84 (br dd, J=11,0, 4,0 Гц, 1H), 1,86 - 1,76 (m, 1H), 1,74 - 1,65 (m, 1H), 1,50 - 1,39 (m, 2H), 1,32 (br s, 2H), 0,83 (br dd, J=18,6, 6,7 Гц, 6H), 0,75 - 0,64 (m, 2H), 0,63 - 0,45 (m, 4H), 0,31 (br s, 2H). Один протон не виден, вероятно, из-за перекрытия с пиком растворителя.</p>	2,46, B
-----	---	--	-------	---	---------

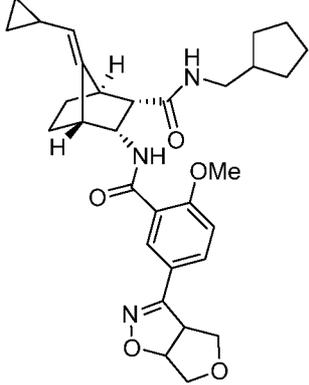
585	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксibenзамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[(2- метилфенил)мети л]бицикло[2.2.1]г ептан-2- карбоксамид</p>	556,1	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,94 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,48 (br t, J=5,8 Гц, 1H), 8,16 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,21 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,17 - 7,07 (m, 3H), 7,06 - 7,02 (m, 1H), 5,33 (dd, J=9,0, 3,5 Гц, 1H), 4,62 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,48 (br t, J=7,6 Гц, 1H), 4,37 - 4,28 (m, 1H), 4,26 (br d, J=5,8 Гц, 2H), 4,09 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 3,80 - 3,73 (m, 1H), 3,65 (dd, J=10,8, 3,8 Гц, 1H), 3,04 (br s, 1H), 3,00 (br dd, J=11,0, 4,3 Гц, 1H), 2,58 (br s, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,92 - 1,81 (m, 1H), 1,78 - 1,69 (m, 1H), 1,53 - 1,42 (m, 1H), 1,40 - 1,27 (m, 2H), 0,77 - 0,64 (m, 2H), 0,32 (br d, J=4,3 Гц, 2H).</p>	2,38, В
-----	--	--	-------	---	---------

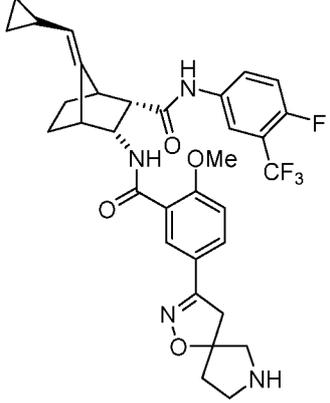
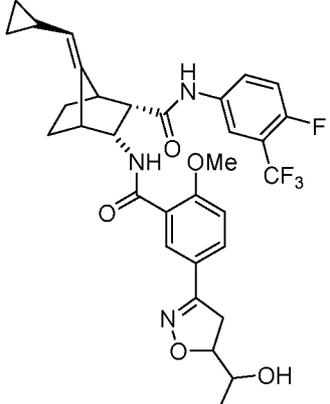
586	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N- [(2,2,3,3- тетрамethylцикло пропил)метил]би цикло[2.2.1]гепта н-2-карбоксамид</p>	<p>562,4</p> <p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,00 (br d, J=6,4 Гц, 1H), 8,15 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,98 (br t, J=4,9 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,34 (dd, J=9,0, 3,5 Гц, 1H), 4,63 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,50 (br t, J=7,6 Гц, 1H), 4,34 - 4,24 (m, 1H), 4,09 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,93 - 3,86 (m, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 1H), 3,65 (br dd, J=10,7, 3,4 Гц, 1H), 3,15 - 2,99 (m, 2H), 2,95 (br dd, J=11,0, 3,4 Гц, 1H), 1,91 - 1,82 (m, 1H), 1,79 - 1,71 (m, 1H), 1,52 - 1,41 (m, 1H), 1,41 - 1,26 (m, 2H), 1,00 (d, J=3,4 Гц, 6H), 0,92 (d, J=13,1 Гц, 6H), 0,78 - 0,66 (m, 2H), 0,38 - 0,24 (m, 3H), Один протон не виден, вероятно, из- за перекрывания с пиком растворителя.</p>	2,55, C
-----	--	---	--	---------

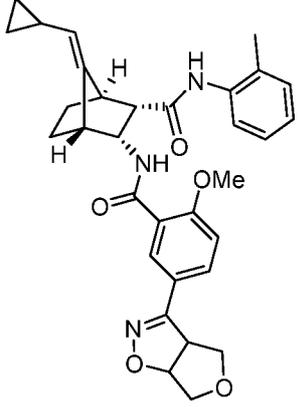
587	 <p>Получен из гомохирального бензоатного промежуточного соединения (пик 1; 100%ee; хиральное аналитическое RT = 2,071 мин); условия препаративной хиральной SFC: Прибор: Jasco SFC Прер: Колонка: Chiralpak AS-H, 30 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза: 30% MeOH / 70% CO₂; Условия потока: 85 мл/мин, 150 бар, 40°C; Длина волны детектора: 220 нм; Детали инъекции: 1,0 мл ~50 мг/мл в MeOH:TFA</p>	<p>3-(3- {[(1R,2R,3S,4R,7 Z)-7- (циклопропилмет илиден)-3-{[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]карбамоил} бицикло[2.2.1]ге птан-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)- 3aH,4H,5H,6H,6a H- цикlopента[d][1, 2]оксазол-5- карбоксамида</p>	655,5	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,93 - 9,89 (m, 1H), 8,27 - 8,21 (m, 2H), 7,82 - 7,77 (m, 2H), 7,49 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,35 (br s, 1H), 7,27 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,80 (br s, 1H), 5,15 (dd, J=8,7, 5,0 Гц, 1H), 4,69 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,47 - 4,42 (m, 1H), 4,26 (t, J=9,0 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,16 (dd, J=10,8, 4,2 Гц, 1H), 3,11 (t, J=3,7 Гц, 1H), 2,74 - 2,70 (m, 1H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,12 - 1,76 (m, 6H), 1,54 - 1,47 (m, 1H), 1,45 - 1,37 (m, 2H), 0,79 - 0,69 (m, 2H), 0,38 - 0,32 (m, 2H)</p>	2,13, A
-----	---	---	-------	--	---------

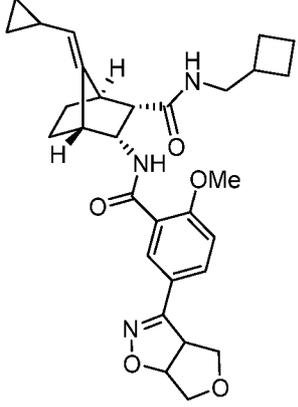
588	 <p data-bbox="225 584 434 613"><i>получено из 416-3</i></p>	<p data-bbox="619 443 847 981">(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-{[2- (трифторметокси)фенил]метил}би цикло[2.2.1]гепта н-2-карбоксамид</p>	626,1	<p data-bbox="1005 197 1283 1234">(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,91 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,65 (br t, J=5,2 Гц, 1H), 8,18 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 3H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,20 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,34 (br dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,64 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,49 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 4,39 - 4,28 (m, 3H), 4,14 - 4,05 (m, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 4H), 3,80 - 3,71 (m, 1H), 3,65 (br dd, J=10,8, 3,5 Гц, 1H), 3,09 - 3,00 (m, 2H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 1,87 - 1,77 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 1H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 1,40 - 1,26 (m, 2H), 0,80 - 0,64 (m, 2H), 0,33 (br d, J=4,3 Гц, 2H).</p>	2,44, В
-----	---	---	-------	---	---------

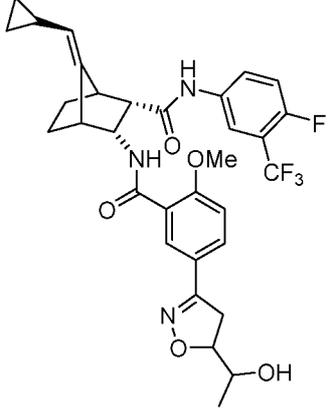
590	 <p><i>Второй элюируемый изомер через обращенно-фазовую ВЭЖХ</i></p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]-3-(5-{5- гидрокси- 3aH,4H,5H,6H,6a H- циклопента[d][1, 2]оксазол-3-ил}- 2-метокси-4- метилбензамидо) бицикло[2.2.1]ге птан-2- карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,66 - 10,40 (m, 1H), 9,91 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,24 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (dd, J=5,2, 2,7 Гц, 1H), 7,49 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,15 - 5,05 (m, 1H), 4,70 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,51 - 4,38 (m, 1H), 4,25 (td, J=9,0, 3,7 Гц, 1H), 4,15 - 4,09 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,44 (br s, 1H), 3,16 (br dd, J=10,5, 4,4 Гц, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,77 - 2,68 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 3H), 1,82 - 1,75 (m, 1H), 1,75 - 1,65 (m, 1H), 1,57 - 1,48 (m, 1H), 1,45 - 1,31 (m, 2H), 0,75 (quin, J=9,3 Гц, 2H), 0,36 (br s, 2H)</p>	2,52, B
-----	---	---	--	---------

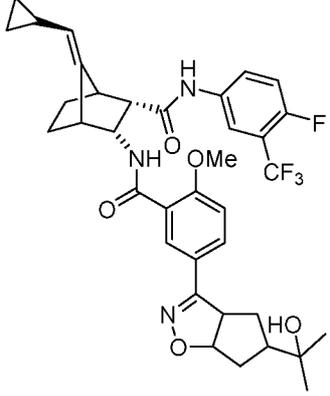
592	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-N- (циклопентилмет ил)-7- (циклопропилмет илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	<p>534,0</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,96 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,14 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,08 (br t, J=5,6 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,33 (dd, J=9,2, 3,6 Гц, 1H), 4,61 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,49 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 4,33 - 4,22 (m, 1H), 4,09 (d, J=10,6 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,89 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 3,77 (dd, J=9,2, 7,0 Гц, 1H), 3,65 (br dd, J=10,8, 3,7 Гц, 1H), 3,09 - 3,00 (m, 2H), 3,00 - 2,86 (m, 2H), 1,99 - 1,89 (m, 1H), 1,86 (br t, J=9,9 Гц, 1H), 1,78 - 1,69 (m, 1H), 1,66 - 1,54 (m, 2H), 1,53 - 1,26 (m, 7H), 1,18 - 1,06 (m, 2H), 0,77 - 0,64 (m, 2H), 0,31 (br d, J=2,7 Гц, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя.</p>	2,29, C
-----	--	---	---	---------

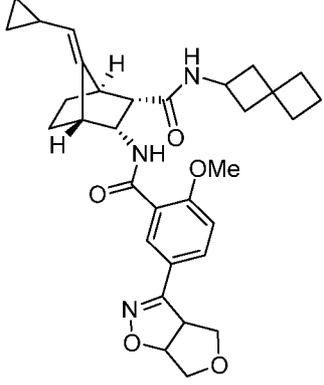
593	 <p><i>смесь диастереомеров</i></p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -7- (циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-(2-метокси-5-{1-окса-2,7-дiazаспиро[4,4]нон-2-ен-3-ил}бензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	627,4	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,57 (s, 1H), 9,95 - 9,90 (m, 1H), 8,23 (br d, J=2,4 Гц, 2H), 7,79 (dd, J=8,7, 2,2 Гц, 2H), 7,49 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,69 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,70 - 3,56 (m, 2H), 3,41 (s, 1H), 3,21 - 3,07 (m, 2H), 2,75 - 2,70 (m, 1H), 2,58 - 2,55 (m, 1H), 2,32 - 2,18 (m, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 2H), 1,54 - 1,33 (m, 4H), 0,79 - 0,69 (m, 2H), 0,38 - 0,31 (m, 2H)</p>	2,22, В
595	 <p>Получено из промежуточного соединения гомохиральной бензойной кислоты (пик 1; >99%de; хиральное аналитическое RT = 7,968 мин); условия хиральной очистки SFC; Прибор: Berger MG II; Колонка: Chiralpak IC, 21 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза: 20% MeOH / 80% CO₂; Условия протекания: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C; Длина волны детектора: 220 нм; Детали инъекции: 0,5 мл ~35 мг/мл в MeOH</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -7- (циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(1-гидроксиэтил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	616,2	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,53 (s, 1H), 9,89 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,22 - 8,17 (m, 2H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,25 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,72 - 4,63 (m, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,55 - 3,44 (m, 2H), 3,34 - 3,22 (m, 1H), 3,17 - 3,10 (m, 1H), 3,10 - 3,05 (m, 1H), 2,73 - 2,67 (m, 1H), 1,84 - 1,73 (m, 2H), 1,50 - 1,37 (m, 3H), 1,07 (d, J=6,1 Гц, 3H), 0,78 - 0,69 (m, 2H), 0,37 - 0,30 (m, 2H)</p>	2,41, В

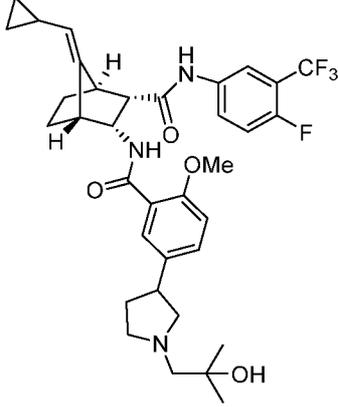
596	 <p data-bbox="247 660 454 683"><i>получено из 416-3</i></p>	<p data-bbox="619 481 845 974">(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-(2- метилфенил)биц икло[2.2.1]гептан -2-карбоксамид</p>	<p data-bbox="869 705 949 750">542,2</p> <p data-bbox="997 190 1284 1265">(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,94 - 9,86 (m, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,18 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,34 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 2H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 1H), 5,34 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,52 - 4,46 (m, 1H), 4,45 - 4,37 (m, 1H), 4,10 (d, J=10,7 Гц, 1H), 3,96 - 3,85 (m, 4H), 3,76 (dd, J=9,2, 7,0 Гц, 1H), 3,65 (dd, J=10,8, 3,8 Гц, 1H), 3,24 (dd, J=10,9, 4,3 Гц, 1H), 3,09 (br s, 1H), 2,74 (br s, 1H), 1,92 (br d, J=9,9 Гц, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,52 - 1,45 (m, 4H), 1,45 - 1,36 (m, 2H), 0,78 - 0,66 (m, 2H), 0,39 - 0,29 (m, 2H).</p>	2,28, C
-----	---	--	--	---------

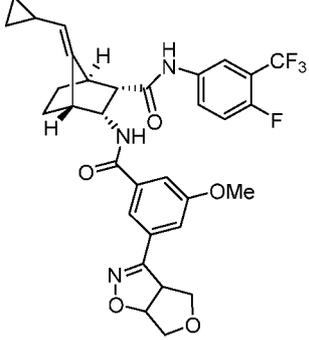
597	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-N- (циклобутилмети л)-7- (циклопропилмет илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	520,0	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,98 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,15 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,05 (br t, J=5,5 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,33 (dd, J=9,3, 3,2 Гц, 1H), 4,61 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,49 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 4,32 - 4,21 (m, 1H), 4,09 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,89 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 3,81 - 3,71 (m, 1H), 3,65 (dd, J=10,8, 3,5 Гц, 1H), 3,21 - 3,10 (m, 1H), 3,08 - 3,01 (m, 2H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,35 (dt, J=15,0, 7,8 Гц, 1H), 1,97 - 1,79 (m, 3H), 1,78 - 1,68 (m, 3H), 1,67 - 1,54 (m, 2H), 1,46 (dt, J=8,4, 4,0 Гц, 1H), 1,38 - 1,23 (m, 2H), 0,78 - 0,64 (m, 2H), 0,31 (br d, J=1,8 Гц, 2H). Два протона не видны в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя и/или подавленным пиком воды.</p>	2,20, В
-----	--	--	-------	---	---------

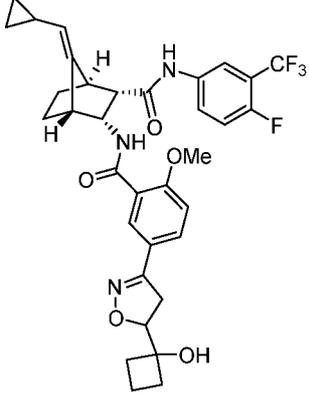
598	 <p>Получено из гомохирального промежуточного соединения бензоатного эфира (пик 3; 94,8%de; хиральное аналитическое RT = 9,925 мин); условия хиральной очистки SFC; Прибор: Berger MG II; Колонка: Chiralpak IC, 21 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза: 20% MeOH / 80% CO₂; Условия протекания: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C; Длина волны детектора: 220 нм; Детали инъекции: 0,5 мл ~35 мг/мл в MeOH</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(1-гидроксиэтил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	616,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 - 10,50 (m, 1H), 9,89 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,22 - 8,17 (m, 2H), 7,80 - 7,75 (m, 2H), 7,46 (br t, J=9,7 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,68 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,50 (ddd, J=10,9, 8,3, 5,0 Гц, 1H), 4,42 (br t, J=9,9 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,71 - 3,63 (m, 1H), 3,19 - 3,06 (m, 3H), 2,73 - 2,67 (m, 1H), 2,58 - 2,54 (m, 1H), 1,85 - 1,72 (m, 2H), 1,53 - 1,45 (m, 1H), 1,43 - 1,35 (m, 2H), 1,07 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,77 - 0,67 (m, 2H), 0,34 (br s, 2H)</p>	2,38, C
-----	---	--	-------	---	---------

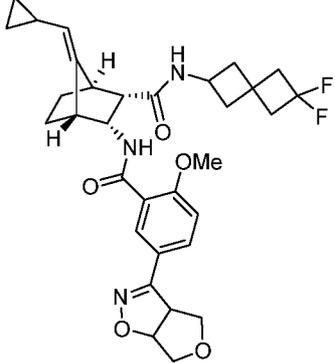
599	 <p>Получено как в примере 479, используя пик 2: Условия препаративной хроматографии: Прибор: Berger MG II Колонка: Chiralpak IC, 30 x 250 мм, 5 микрон Мобильная фаза: 25% метанол / 75% CO₂ Условия потока: 70 мл/мин, 120 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 0,5 мл ~75 мг/мл в метаноле, Условия аналитической хроматографии: Прибор: Shimadzu Nexera SFC Колонка: Chiralpak IC, 4,6 x 100 мм, 3 мкм Мобильная фаза: 25% MeOH / 75% CO₂ Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 5 мкл ~1 мг/мл в MeOH (пик-2, RT 7,44 мин., > 99% ee)</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	670,0	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,93 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,27 - 8,18 (m, 2H), 7,95 - 7,75 (m, 2H), 7,48 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,18 - 5,06 (m, 1H), 4,70 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,44 (br s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,21 - 3,06 (m, 3H), 2,72 (br s, 1H), 2,20 (br dd, J=12,5, 6,4 Гц, 2H), 1,98 (dt, J=12,3, 5,9 Гц, 1H), 1,90 - 1,71 (m, 2H), 1,65 - 1,46 (m, 2H), 1,46 - 1,33 (m, 3H), 1,11 - 1,00 (m, 6H), 0,87 - 0,68 (m, 2H), 0,35 (br d, J=3,7 Гц, 2H)</p>	2,51, C
-----	--	--	-------	---	---------

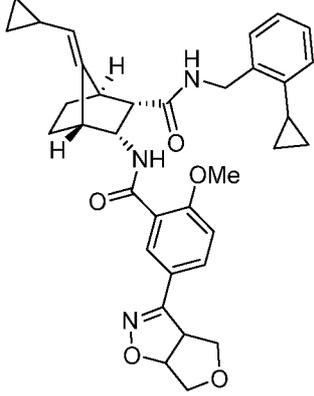
600	 <p data-bbox="245 636 453 667">получено из 416-3</p>	<p data-bbox="619 443 847 1016">(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N- {спиро[3,3]гепта н-2- ил}бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	<p data-bbox="874 712 959 743">5456,3</p> <p data-bbox="1002 197 1284 1272">(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,95 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,24 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,14 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,34 (br dd, J=9,0, 3,5 Гц, 1H), 4,61 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 4,50 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 4,29 - 4,21 (m, 1H), 4,13 - 4,07 (m, 1H), 4,06 - 3,99 (m, 3H), 3,92 - 3,86 (m, 2H), 3,81 - 3,73 (m, 1H), 3,68 - 3,62 (m, 1H), 3,03 (br s, 1H), 2,83 (br dd, J=11,6, 3,7 Гц, 1H), 2,31 - 2,19 (m, 2H), 1,98 (br t, J=7,3 Гц, 2H), 1,90 - 1,69 (m, 6H), 1,49 - 1,41 (m, 1H), 1,36 - 1,15 (m, 3H), 0,88 - 0,76 (m, 1H), 0,75 - 0,64 (m, 2H), 0,32 (br d, J=2,1 Гц, 2H).</p>	2,45, В
-----	--	--	--	---------

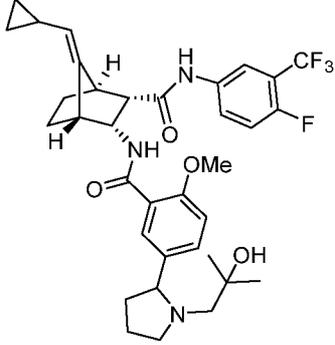
601	 <p data-bbox="207 622 470 654"><i>получено из энн-449-4</i></p>	<p data-bbox="619 425 845 918">(2S,3R)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пирролидин-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p data-bbox="869 660 949 689">644,4</p> <p data-bbox="997 197 1284 1153">(400 МГц, DMSO-d6) $\delta = 10,48$ (s, 1H), 9,78 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,21 (dd, J=2,6, 6,0 Гц, 1H), 7,85 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 1H), 7,47 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=2,2, 8,3 Гц, 1H), 7,10 (d, J=8,3 Гц, 1H), 4,68 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,49 - 4,37 (m, 1H), 3,96 (s, 4H), 3,19 - 3,11 (m, 2H), 3,09 - 3,02 (m, 2H), 2,93 - 2,78 (m, 2H), 2,70 (br t, J=3,1 Гц, 2H), 2,29 - 2,14 (m, 1H), 1,93 - 1,82 (m, 3H), 1,80 - 1,61 (m, 2H), 1,55 - 1,30 (m, 3H), 1,13 (s, 8H), 0,80 - 0,63 (m, 2H), 0,35 (dd, J=2,0, 4,6 Гц, 2H)</p>	<p data-bbox="1308 660 1396 689">2,32, A</p>
-----	---	---	--	--

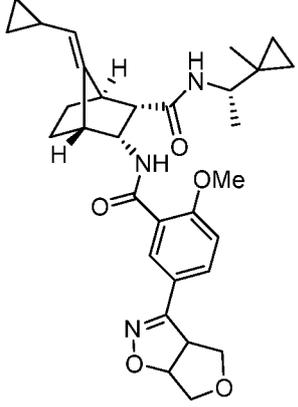
602	 <p>Изомеры разделены способом SFC, при этом пример 602 представляет собой пик 2 (RT=2,76 мин., >99% de)- Инструмент: PIC Solution SFC Колонка: Chiralpak AD-H, 21 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 30% IPA-0,1% DEA / 70% CO₂, Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ: Прибор: Auroga Infinity SFC, Колонка Chiralpak IC, 4,6 x 250 мм, 3 мкм, Мобильная фаза: 20% IPA-0,1% DEA / 80% CO₂, Условия потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм, для получения хирального (пик-1, RT=1,81 мин., >99% de) и хирального (пик-2, RT=2,76 мин., >99% de).</p>	(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(3-{3aH,4H,6H,6aH-фуоро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-5-метоксибензамидо)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид	614,2	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,58 (s, 1H), 9,34 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,18 - 8,05 (m, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,41 (dd, J=9,0, 3,2 Гц, 1H), 4,71 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,53 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 4,45 - 4,36 (m, 1H), 4,13 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 4,00 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,82 - 3,75 (m, 1H), 3,67 (dd, J=10,8, 3,5 Гц, 1H), 3,19 (br dd, J=10,1, 3,4 Гц, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,77 (br s, 1H), 1,89 - 1,82 (m, 1H), 1,80 - 1,73 (m, 1H), 1,60 - 1,50 (m, 1H), 1,45 (br s, 2H), 0,82 - 0,70 (m, 2H), 0,37 (br s, 2H) Протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя	2,51, B
-----	--	---	-------	---	---------

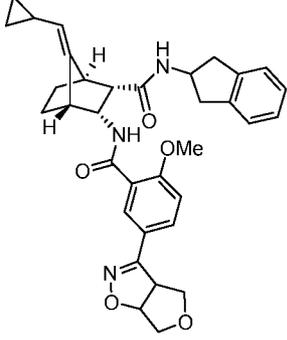
603	 <p>Получен из пика 1 гомохирального бензоатного эфира (RT=3,28 мин., >99% ee) Использованное оборудование: Berger MG II Колонка: Chiralpak IC, 21 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 30% MeOH / 70% CO₂, Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ: Прибор: Aurola Infinity SFC, Колонка Chiralpak IC, 4,6 x 250 мм, 3 мкм, Мобильная фаза: 30% MeOH / 70% CO₂, Условия потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм, для получения хирального (пик-1, RT=3,28 мин., >99% ee) и хирального (пик-2, RT=3,85 мин., >99% ee) соединений.</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(1-гидроксициклобутил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	642,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,91 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,23 (br d, J=2,1 Гц, 2H), 7,84 - 7,74 (m, 2H), 7,49 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,79 - 4,65 (m, 2H), 4,50 - 4,39 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 3,22 - 3,15 (m, 1H), 3,13 - 3,08 (m, 1H), 2,73 (br s, 1H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 2,06 (br dd, J=7,8, 3,8 Гц, 1H), 2,02 - 1,90 (m, 2H), 1,88 - 1,83 (m, 1H), 1,81 - 1,77 (m, 1H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,64 - 1,57 (m, 1H), 1,55 - 1,47 (m, 1H), 1,47 - 1,31 (m, 2H), 0,75 (br dd, J=11,9, 8,9 Гц, 2H), 0,36 (br s, 2H) 1 протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрытия с пиком растворителя</p>	2,67, B
-----	---	--	-------	--	---------

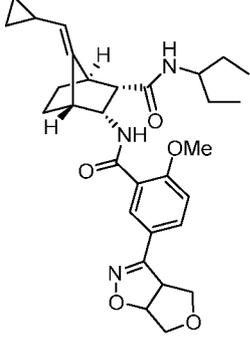
605	 <p data-bbox="236 613 443 640">получено из 416-3</p>	<p data-bbox="619 600 842 1173">(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-{6,6- дифторспиро[3,3] гептан-2- ил}бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	582,2	<p data-bbox="1008 197 1289 1585">(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,94 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,33 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,14 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,79 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 5,34 (br dd, J=9,2, 3,1 Гц, 1H), 4,61 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 4,50 (br t, J=8,1 Гц, 1H), 4,32 - 4,22 (m, 1H), 4,16 - 4,04 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,90 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 3,77 (br dd, J=8,7, 7,5 Гц, 1H), 3,65 (br dd, J=10,4, 3,4 Гц, 1H), 3,04 (br s, 1H), 2,84 (br dd, J=10,8, 4,1 Гц, 1H), 2,63 (br t, J=12,1 Гц, 2H), 2,42 - 2,28 (m, 2H), 2,06 - 1,91 (m, 2H), 1,81 - 1,67 (m, 2H), 1,51 - 1,40 (m, 1H), 1,38 - 1,22 (m, 2H), 0,78 - 0,64 (m, 2H), 0,31 (br s, 2H). Три протона не видны в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с подавленным сигналом пика воды и/или пиком растворителя.</p>	2,27, В
-----	--	--	-------	---	---------

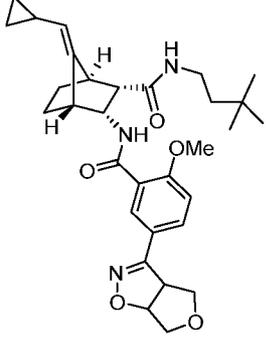
606	 <p data-bbox="236 656 443 683"><i>получено из 416-3</i></p>	<p data-bbox="619 504 847 1037">(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фуоро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)-7-(циклопропилметилиден)-N-[(2-циклопропилфенил)метил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	582,2	<p data-bbox="1005 197 1283 1346">(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,93 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,53 (br t, J=5,3 Гц, 1H), 8,17 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,21 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 2H), 7,06 - 7,00 (m, 1H), 6,93 (d, J=7,3 Гц, 1H), 5,34 (dd, J=9,2, 3,1 Гц, 1H), 4,63 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,54 - 4,40 (m, 3H), 4,37 - 4,26 (m, 1H), 4,09 (d, J=10,7 Гц, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 4H), 3,80 - 3,72 (m, 1H), 3,65 (dd, J=10,7, 3,4 Гц, 1H), 3,08 - 2,98 (m, 2H), 2,62 - 2,57 (m, 1H), 1,97 - 1,84 (m, 2H), 1,79 - 1,69 (m, 1H), 1,52 - 1,41 (m, 1H), 1,39 - 1,26 (m, 2H), 0,82 (br d, J=8,5 Гц, 2H), 0,75 - 0,64 (m, 2H), 0,63 - 0,51 (m, 2H), 0,32 (br d, J=4,3 Гц, 2H).</p>	2,43, C
-----	---	--	-------	--	---------

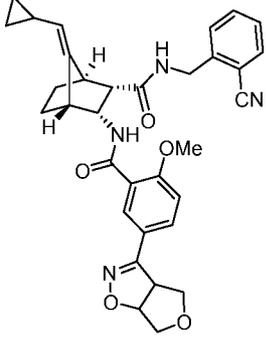
607	 <p>Получено из примера 720</p>	<p>(2S,3R)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пирролидин-2-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,48 (s, 1H), 9,81 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,22 (dd, J=2,4, 6,6 Гц, 1H), 7,93 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,81 - 7,70 (m, 1H), 7,54 - 7,34 (m, 2H), 7,10 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,68 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,51 - 4,40 (m, 1H), 4,01 - 3,90 (m, 5H), 3,55 - 3,47 (m, 1H), 3,25 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 3,18 - 3,10 (m, 2H), 3,09 - 3,04 (m, 1H), 2,73 - 2,68 (m, 1H), 2,29 - 2,21 (m, 2H), 2,06 - 1,95 (m, 2H), 1,89 - 1,69 (m, 4H), 1,55 - 1,32 (m, 5H), 1,00 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,79 - 0,65 (m, 2H), 0,35 (dd, J=2,0, 4,4 Гц, 2H)</p>	2,67, A
-----	--	---	---	---------

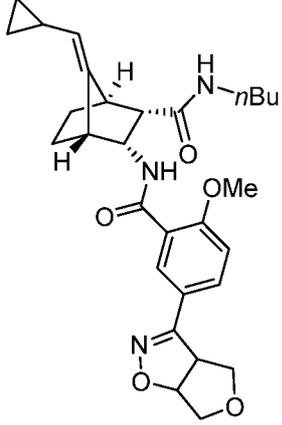
609	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фууро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[(1S)- 1-(1- метилциклопроп ил)этил]бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	534,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,07 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,12 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,93 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,22 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,32 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,62 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,46 (br t, J=8,0 Гц, 1H), 4,27 - 4,19 (m, 1H), 4,08 (d, J=10,8 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,88 (br d, J=9,3 Гц, 1H), 3,76 (br dd, J=9,3, 6,8 Гц, 1H), 3,49 - 3,38 (m, 1H), 3,06 - 2,99 (m, 1H), 2,92 (dd, J=10,8, 4,2 Гц, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 1H), 1,75 - 1,65 (m, 1H), 1,49 - 1,40 (m, 1H), 1,38 - 1,26 (m, 2H), 0,99 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,76 - 0,64 (m, 2H), 0,54 - 0,46 (m, 1H), 0,37 - 0,24 (m, 3H), 0,21 - 0,10 (m, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с подавленным сигналом пика воды.</p>	2,42, С
-----	--	---	-------	--	---------

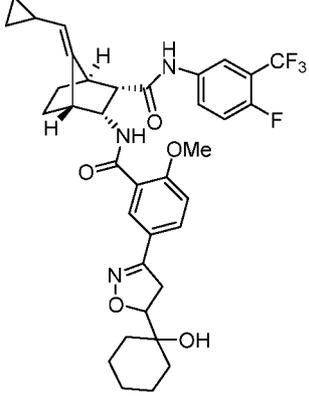
610	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-(2,3- дигидро-1H- инден-2- ил)бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамида</p>	568,0	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,00 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,41 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,80 (dd, J=8,7, 1,4 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,20 (br d, J=6,4 Гц, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 3H), 5,34 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,59 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,53 - 4,43 (m, 2H), 4,27 (br d, J=4,0 Гц, 1H), 4,09 (br d, J=11,0 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,90 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 3,80 - 3,73 (m, 1H), 3,65 (br dd, J=10,7, 3,4 Гц, 1H), 3,24 - 3,09 (m, 2H), 3,04 (br s, 1H), 2,88 (br dd, J=10,7, 3,7 Гц, 1H), 2,72 (dt, J=15,7, 6,2 Гц, 2H), 1,92 - 1,83 (m, 1H), 1,78 - 1,69 (m, 1H), 1,51 - 1,41 (m, 1H), 1,40 - 1,27 (m, 2H), 0,77 - 0,63 (m, 2H), 0,30 (br d, J=2,4 Гц, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя</p>	2,37, В
-----	--	--	-------	---	---------

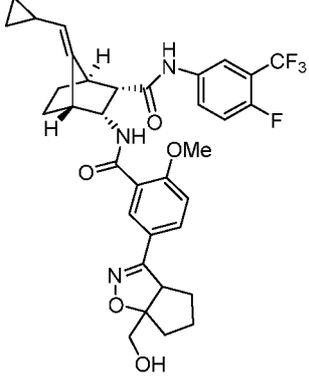
611	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N- (пентан-3- ил)бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	<p>522,0</p> <p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,04 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,15 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,81 - 7,70 (m, 2H), 7,23 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,34 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,62 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,50 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 4,28 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 4,09 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,93 - 3,85 (m, 1H), 3,80 - 3,72 (m, 1H), 3,69 - 3,54 (m, 2H), 3,05 (br d, J=2,7 Гц, 1H), 2,92 (br dd, J=10,7, 4,0 Гц, 1H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 1H), 1,51 - 1,21 (m, 7H), 0,85 - 0,65 (m, 8H), 0,37 - 0,22 (m, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя.</p>	2,32, B
-----	--	--	---	---------

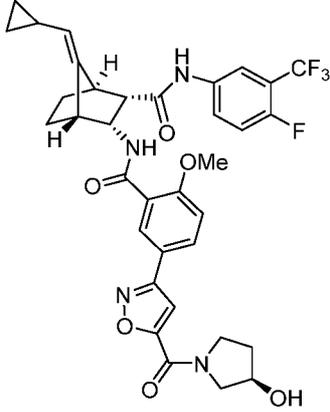
612	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-(3,3- диметилбутил)би цикло[2.2.1]гепта н-2-карбоксамид</p>	<p>536,3</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,98 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,16 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,03 (br t, J=5,3 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,34 (dd, J=9,0, 3,2 Гц, 1H), 4,61 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,49 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 4,27 (br t, J=10,8 Гц, 1H), 4,09 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,92 - 3,86 (m, 1H), 3,77 (dd, J=9,0, 7,2 Гц, 1H), 3,65 (dd, J=10,7, 3,4 Гц, 1H), 3,11 - 3,01 (m, 2H), 2,86 (br dd, J=10,8, 3,8 Гц, 1H), 1,86 (br t, J=9,9 Гц, 1H), 1,78 - 1,68 (m, 1H), 1,46 (dd, J=12,9, 8,4, 4,4 Гц, 1H), 1,39 - 1,24 (m, 4H), 0,86 (s, 9H), 0,75 - 0,63 (m, 2H), 0,32 (dd, J=3,7 Гц, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя.</p>	<p>2,38, C</p>
-----	--	--	--	----------------

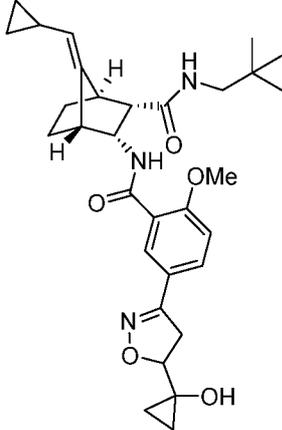
613	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-N-[(2- цианофенил)мети л]-7- (циклопропилмет илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	567,2	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,91 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,83 (br t, J=5,9 Гц, 1H), 8,17 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,84 - 7,73 (m, 2H), 7,57 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,47 - 7,34 (m, 2H), 7,21 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,34 (dd, J=9,2, 3,6 Гц, 1H), 4,64 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,55 - 4,38 (m, 3H), 4,33 (dt, J=10,2, 5,0 Гц, 1H), 4,09 (d, J=10,6 Гц, 1H), 3,90 (d, J=0,7 Гц, 4H), 3,82 - 3,69 (m, 1H), 3,65 (dd, J=10,7, 3,5 Гц, 1H), 3,10 - 2,98 (m, 2H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 1,86 - 1,65 (m, 2H), 1,55 - 1,43 (m, 1H), 1,39 - 1,20 (m, 2H), 0,78 - 0,60 (m, 2H), 0,40 - 0,24 (m, 2H).</p>	2,14, В
-----	--	--	-------	--	---------

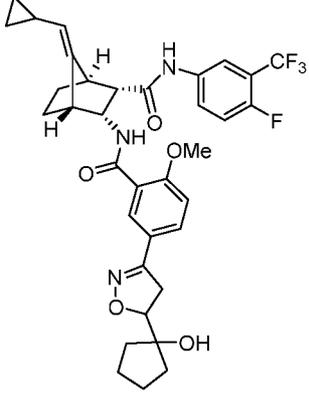
614	 <p data-bbox="236 678 470 712">получено из 416-3</p>	<p data-bbox="619 622 849 1075">(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фууро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-N-бутил-7- (циклопропилмет илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	508,0	<p data-bbox="1008 197 1286 1505">(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,98 (d, J=6,7 Гц, 1H), 8,15 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,04 (br t, J=5,6 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,34 (dd, J=9,2, 3,5 Гц, 1H), 4,61 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,50 (br t, J=7,6 Гц, 1H), 4,32 - 4,23 (m, 1H), 4,09 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,89 (br d, J=9,3 Гц, 1H), 3,77 (dd, J=9,2, 6,9 Гц, 1H), 3,65 (dd, J=10,8, 3,6 Гц, 1H), 3,12 - 2,99 (m, 3H), 2,89 (dd, J=10,9, 4,2 Гц, 1H), 1,89 - 1,81 (m, 1H), 1,79 - 1,70 (m, 1H), 1,51 - 1,42 (m, 1H), 1,41 - 1,29 (m, 1H), 1,29 - 1,19 (m, 1H), 0,82 (t, J=7,3 Гц, 3H), 0,75 - 0,64 (m, 2H), 0,35 - 0,26 (m, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с подавленным сигналом пика воды.</p>	2,23, B
-----	--	---	-------	--	---------

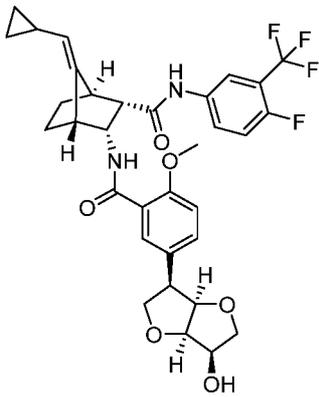
615	 <p>Изомеры разделены способом SFC с примером 615 в качестве пика 1 (RT=1,15 мин., >99% de) Прибор: Berger MG II Колонка: Chiralpak AD-H, 21 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 50% IPA-0,1% DEA/ 50% CO₂, Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ: Прибор: Shimadzu Nexera SFC, Колонка Chiralpak AD-H, 4,6 x 100 мм, 3 мкм, Мобильная фаза: 50% IPA0,1% DEA / 50% CO₂, Условия потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм, для получения хирального (пик-1, RT=1,15 мин., >99% de) и хирального (пик-2, RT=2,72 мин., >99% de).</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(1-гидроксициклогексил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	670,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,30 (s, 1H), 9,67 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,04 - 7,96 (m, 2H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,25 (br t, J=9,9 Гц, 1H), 7,03 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,46 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,28 - 4,15 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,91 (br t, J=5,3 Гц, 1H), 3,86 - 3,73 (m, 3H), 2,93 (br dd, J=10,8, 4,4 Гц, 1H), 2,89 - 2,84 (m, 1H), 2,53 - 2,44 (m, 1H), 1,66 - 1,58 (m, 1H), 1,56 - 1,48 (m, 1H), 1,42 - 1,24 (m, 5H), 1,23 - 1,14 (m, 4H), 1,14 - 1,02 (m, 3H), 1,01 - 0,84 (m, 1H), 0,69 - 0,60 (m, 1H), 0,58 - 0,44 (m, 2H), 0,21 - 0,05 (m, 2H)</p>	2,70, B
-----	--	---	-------	---	---------

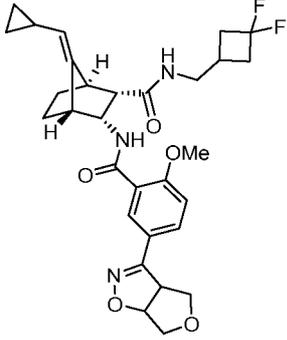
616	 <p>Получено из промежуточного соединения гомохиральной бензойной кислоты пика 2. Условия препаративной хроматографии: Прибор: Berger MG II (CTR-L409-PSFC1) Колонка: Chiralpak IC, 30 x 250 мм, 5 мкм Мобильная фаза: 25% метанол / 75% CO₂ Условия протекания: 70 мл/мин, 120 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 0,5 мл ~75 мг/мл в метаноле. Условия аналитической хроматографии: Прибор: Shimadzu Nexera SFC (CTR-L410-SFC3) Колонка: Chiralpak IC, 4,6 x 100 мм, 3 мкм Мобильная фаза: 25% MeOH / 75% CO₂ Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 5 мкл ~1 мг/мл в MeOH (пик-2, RT 4,97 мин., > 99% ee)</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[6a-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	642,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,88 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,22 (br d, J=2,2 Гц, 2H), 7,86 - 7,71 (m, 2H), 7,48 (t, J=9,9 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,69 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,44 (br s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,89 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 3,56 (br dd, J=11,6, 5,1 Гц, 1H), 3,16 (br dd, J=10,6, 4,0 Гц, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,79 - 2,67 (m, 2H), 1,97 - 1,88 (m, 6H), 1,87 - 1,72 (m, 4H), 1,68 (br s, 2H), 1,55 - 1,35 (m, 4H), 1,04 (d, J=6,1 Гц, 1H), 0,87 - 0,67 (m, 2H), 0,35 (br s, 2H)</p>	2,65, C
-----	---	---	-------	---	---------

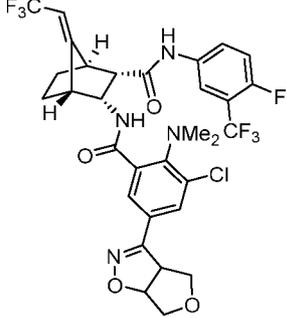
617		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]-3-(5-{5- [(3R)-3- гидроксипирроли дин-1-карбонил]- 1,2-оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)бицикло[2.2.1]г ептан-2- карбоксамид</p>	682,9	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,29 (s, 1H), 9,67 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 9,09 - 9,01 (m, 1H), 8,10 - 8,02 (m, 1H), 7,96 (br d, J=5,1 Гц, 1H), 7,61 - 7,47 (m, 2H), 7,22 (br t, J=9,7 Гц, 1H), 7,06 (dd, J=8,5, 7,0 Гц, 1H), 4,82 (br d, J=12,5 Гц, 1H), 4,43 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,19 (br s, 1H), 4,06 (br s, 1H), 3,95 (br d, J=2,6 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,55 (br s, 1H), 3,37 - 3,25 (m, 2H), 3,19 - 3,08 (m, 1H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 2,85 (br s, 1H), 2,52 - 2,41 (m, 1H), 1,69 - 1,48 (m, 4H), 1,32 - 1,19 (m, 1H), 1,19 - 1,09 (m, 2H), 0,59 - 0,42 (m, 2H), 0,15 - 0,04 (m, 2H)</p>	2,29, В
-----	---	---	-------	---	---------

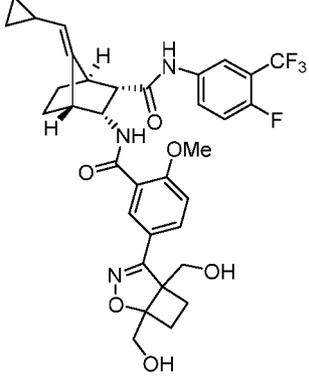
618	 <p>Получено из того же промежуточного соединения, что и в примере 491</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -7- (циклопропилметилиден)-N-(2,2-диметилпропил)-3-{5-[5-(1-гидроксициклопропил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>536,0</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,96 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,16 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,97 (br t, J=6,1 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,22 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,63 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,39 - 4,23 (m, 2H), 4,03 - 3,94 (m, 3H), 3,02 (br dd, J=13,1, 7,3 Гц, 3H), 2,79 (br dd, J=12,8, 5,5 Гц, 1H), 1,90 - 1,81 (m, 1H), 1,78 - 1,68 (m, 1H), 1,51 - 1,42 (m, 1H), 1,38 - 1,25 (m, 2H), 0,81 (s, 9H), 0,74 - 0,64 (m, 3H), 0,62 - 0,52 (m, 3H), 0,31 (br d, J=1,8 Гц, 2H). Два протона не видны в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя и/или подавленным пиком воды.</p>	2,33, B
-----	---	--	---	---------

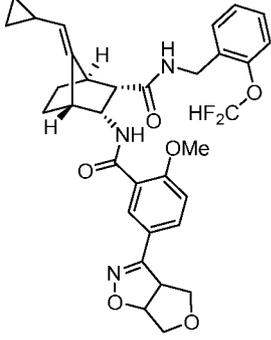
619	 <p>Получен из гомохирального бензоатного эфира пик-2 (RT=3,85 мин., >99% ee) Прибор: Berger MG II Колонка: Chiralpak IC-H, 21 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 30% MeOH / 70% CO₂, Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ: Прибор: Shimadzu Nexera SFC, Колонка Chiralpak IC, 4,6 x 100 мм, 3 мкм, Мобильная фаза: 30% MeOH / 70% CO₂, Условия потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм, для получения хирального (пик-1, RT=3,28 мин., >99% ee) и хирального (пик-2, RT=3,85 мин., >99% ee).</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(1-гидроксициклопентил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	656,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,92 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,23 (br s, 2H), 7,84 - 7,80 (m, 1H), 7,79 (br s, 1H), 7,50 (br t, J=9,9 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,71 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,63 - 4,57 (m, 1H), 4,51 - 4,43 (m, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 3H), 3,45 - 3,36 (m, 1H), 3,29 (br dd, J=16,6, 8,1 Гц, 1H), 3,17 (br dd, J=10,7, 4,0 Гц, 1H), 3,12 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 1H), 1,82 - 1,76 (m, 1H), 1,73 (br s, 2H), 1,66 - 1,45 (m, 7H), 1,46 - 1,35 (m, 2H), 0,84 - 0,69 (m, 2H), 0,44 - 0,33 (m, 2H) 1 протон не виден на ЯМР, вероятно, из-за перекрытия с пиком растворителя</p>	2,65, C
-----	--	---	-------	---	---------

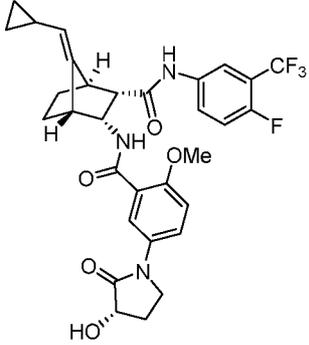
620		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-{5- [(3R,3aR,6R,6aR) -6-гидрокси- гексагидрофуоро[3,2-b]фуран-3- ил]-2- метоксибензамид о}-7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]бицикло[2.2 .1]гептан-2- карбоксамид</p>	<p>631,5</p> <p>(500 МГц, CD₃OD) δ 8,16 (dd, J=6,4, 2,6 Гц, 1H), 8,00 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,75 (dt, J=8,5, 3,6 Гц, 1H), 7,51 (dd, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,29 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,12 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,74 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4,67 - 4,53 (m, 3H), 4,34 (td, J=6,8, 5,0 Гц, 1H), 4,26 (t, J=8,0 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,01 (dd, J=11,6, 8,1 Гц, 1H), 3,87 (dd, J=8,8, 6,5 Гц, 1H), 3,63 (dd, J=8,8, 7,2 Гц, 1H), 3,53 - 3,44 (m, 2H), 3,22 (t, J=4,0 Гц, 1H), 3,19 - 3,11 (m, 1H), 2,72 (t, J=4,0 Гц, 1H), 2,06 - 2,00 (m, 1H), 1,97 - 1,89 (m, 1H), 1,64 - 1,44 (m, 3H), 0,83 - 0,67 (m, 2H), 0,44 - 0,27 (m, 2H)</p>	2,33, B
-----	---	---	---	---------

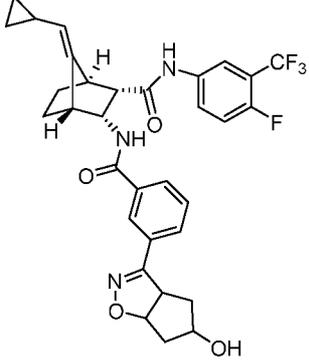
621	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[(3,3- дифторциклобут ил)метил]бицикл о[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	556,0	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,95 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 8,24 (br t, J=5,8 Гц, 1H), 8,17 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,34 (dd, J=9,2, 3,5 Гц, 1H), 4,63 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,50 (br t, J=8,1 Гц, 1H), 4,36 - 4,25 (m, 1H), 4,09 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,90 (br d, J=9,0 Гц, 1H), 3,81 - 3,74 (m, 1H), 3,65 (dd, J=10,6, 3,6 Гц, 1H), 3,24 - 3,12 (m, 1H), 3,05 (dd, J=3,6 Гц, 1H), 2,91 (dd, J=10,7, 4,1 Гц, 1H), 2,32 - 2,19 (m, 3H), 1,82 (br t, J=9,2 Гц, 1H), 1,77 - 1,68 (m, 1H), 1,46 (ddd, J=12,8, 8,1, 4,5 Гц, 1H), 1,39 - 1,27 (m, 2H), 0,77 - 0,64 (m, 2H), 0,32 (br dd, J=4,2, 1,8 Гц, 2H). Четыре протона не видны в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя и/или подавленным пиком воды.</p>	2,16, В
-----	--	--	-------	--	---------

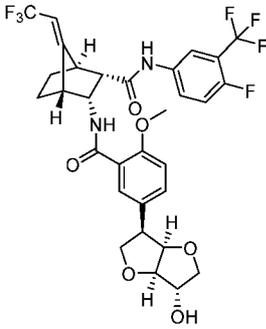
622	 <p>Изомеры, разделенные способом SFC с примером 622 в качестве пика 2 (RT=9,99 мин., >95% ee)Использовали:Прибор: Waters 100 Prep SFC Колонка: Chiral IC, 21 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 25% MeOH / 75% CO₂ w/0,1% DEA, Условия потока: 60 мл/мин, Длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ:Прибор: Shimadzu Nexera SFC, колонка Chiral IC, 4,6 x 150 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 25% MeOH / 75% CO₂ w/0,1% DEA, Условия потока: 2 мл/мин, длина волны детектора: 220 нм, для получения хирального (пик-1, RT=4,3 мин., >95% ee) и хирального (пик-2, RT=5,1 мин., >95% ee).</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фууро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-3-хлор-2-(диметиламино)бензамидо)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	689,0	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H), 10,02 (br d, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,16 (br d, $J=4,3$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 2H), 7,48 (t, $J=9,8$ Гц, 1H), 5,95 (q, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,37 (dd, $J=9,2, 3,4$ Гц, 1H), 4,59 (br s, 1H), 4,43 (br t, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,11 (d, $J=10,7$ Гц, 1H), 3,93 (br d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3,75 - 3,60 (m, 2H), 3,27 (br d, $J=10,7$ Гц, 1H), 3,21 (br s, 1H), 3,00 (br s, 1H), 2,83 (s, 6H), 2,20 - 2,01 (m, 2H), 1,52 (br s, 2H)</p>	2,87, B
-----	--	--	-------	---	---------

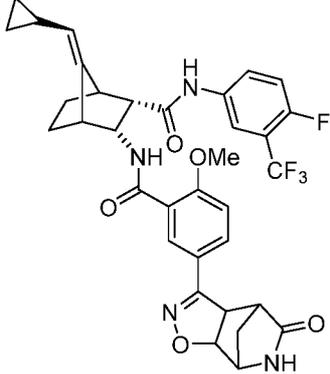
623	 <p>Получено из триола до окисления в бензойную кислоту, пик 2: Условия препаративной хроматографии: Прибор: Berger MG II Колонка: Chiralpak IC, 30 x 250 мм, 5 микрон Мобильная фаза: 25% метанол / 75% CO₂ Условия потока: 70 мл/мин, 120 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 0,5 мл ~75 мг/мл в метаноле, Условия аналитической хроматографии: Прибор: Shimadzu Nexera SFC Колонка: Chiralpak IC, 4,6 x 100 мм, 3 мкм Мобильная фаза: 25% MeOH / 75% CO₂ Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 5 мкл ~1 мг/мл в MeOH (пик-2, RT 5,72 мин., > 99% ee)</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-{5-[1,5- бис(гидроксимет ил)-2-окса-3- азабицикло[3,2,0] гепт-3-ен-4-ил]- 2- метоксибензамид о}-7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]бицикло[2.2 .1]гептан-2- карбоксамид</p>	658,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,92 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,23 (br s, 2H), 7,84 - 7,77 (m, 2H), 7,49 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,77 (br s, 1H), 4,70 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,44 (br s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,91 - 3,79 (m, 2H), 3,71 (br dd, J=11,7, 6,9 Гц, 1H), 3,40 (br s, 1H), 3,29 - 3,09 (m, 2H), 2,73 (br s, 1H), 2,42 - 2,20 (m, 1H), 2,18 - 2,11 (m, 2H), 2,08 (s, 1H), 1,94 - 1,73 (m, 2H), 1,52 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 1,43 (br s, 2H), 0,92 - 0,70 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H)</p>	2,38, C
-----	---	---	-------	--	---------

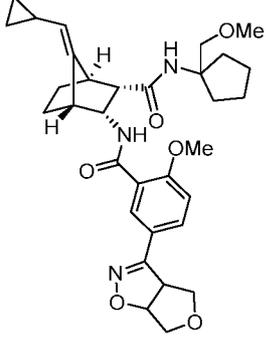
624	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-{[2- (дифторметокси) фенил]метил}биц икло[2.2.1]гептан -2-карбоксамид</p>	608,0	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,92 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,58 (br t, J=5,8 Гц, 1H), 8,16 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,36 - 7,07 (m, 5H), 7,03 (s, 1H), 5,33 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,63 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,48 (br t, J=8,0 Гц, 1H), 4,38 - 4,25 (m, 3H), 4,09 (d, J=10,6 Гц, 1H), 3,89 (s, 4H), 3,77 (dd, J=9,3, 6,9 Гц, 1H), 3,66 - 3,60 (m, 1H), 3,06 - 2,96 (m, 2H), 2,62 - 2,58 (m, 1H), 1,82 (br t, J=9,1 Гц, 1H), 1,77 - 1,67 (m, 1H), 1,52 - 1,43 (m, 1H), 1,39 - 1,28 (m, 2H), 0,78 - 0,65 (m, 2H), 0,38 - 0,27 (m, 2H).</p>	2,22, C
-----	---	--	-------	--	---------

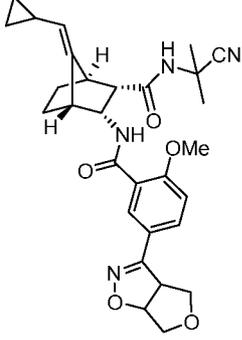
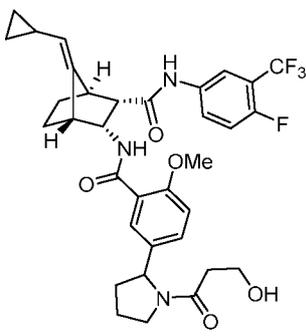
627		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]-3-{5-[(3S)- 3-гидрокси-2- оксопирролидин- 1-ил]-2- метоксибензамид о}бицикло[2.2.1] гептан-2- карбоксамид</p>	601,9	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,50 (s, 1H), 9,87 (d, <i>J</i>=7,2 Гц, 1H), 8,21 (d, <i>J</i>=6,9 Гц, 1H), 8,16 (d, <i>J</i>=2,9 Гц, 1H), 7,86 - 7,74 (m, 2H), 7,47 (t, <i>J</i>=9,7 Гц, 1H), 7,20 (d, <i>J</i>=9,1 Гц, 1H), 4,68 (d, <i>J</i>=9,6 Гц, 1H), 4,51 - 4,37 (m, 1H), 4,28 (td, <i>J</i>=8,5, 5,9 Гц, 1H), 4,03 - 3,94 (m, 3H), 3,77 - 3,63 (m, 2H), 3,52 - 3,35 (m, 1H), 3,15 (br dd, <i>J</i>=10,8, 4,4 Гц, 1H), 3,09 (br s, 1H), 2,71 (br s, 1H), 2,43 - 2,34 (m, 1H), 1,90 - 1,73 (m, 3H), 1,49 (tt, <i>J</i>=8,7, 4,4 Гц, 1H), 1,43 - 1,34 (m, 2H), 0,82 - 0,66 (m, 2H), 0,41 - 0,29 (m, 2H)</p>	2,27, B
-----	---	---	-------	---	---------

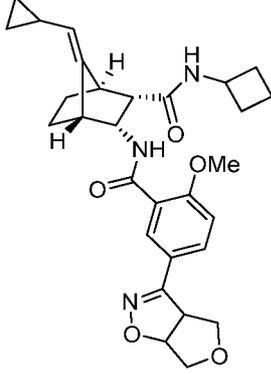
628	 <p><i>смесь диастереомеров</i></p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]-3-(3-{5- гидрокси- 3aH,4H,5H,6H,6a H- циклопента[d][1, 2]оксазол-3- ил}бензамидо)би цикло[2.2.1]гепта н-2-карбоксамид</p>	598,1	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,58 (br s, 1H), 9,51 - 9,26 (m, 1H), 8,10 - 7,99 (m, 2H), 7,96 - 7,78 (m, 3H), 7,68 - 7,58 (m, 1H), 7,50 (td, J=9,7, 4,4 Гц, 1H), 5,25 - 5,13 (m, 1H), 4,72 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,52 - 4,36 (m, 1H), 4,34 - 4,23 (m, 1H), 4,20 - 4,07 (m, 1H), 3,43 - 3,33 (m, 1H), 3,25 - 3,17 (m, 1H), 3,12 (br s, 1H), 2,78 (br s, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 1H), 2,05 - 1,99 (m, 1H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,89 - 1,80 (m, 2H), 1,80 - 1,70 (m, 1H), 1,59 - 1,51 (m, 1H), 1,50 - 1,38 (m, 2H), 0,83 - 0,69 (m, 2H), 0,38 (br s, 2H)</p>	2,29, B
-----	--	---	-------	--	---------

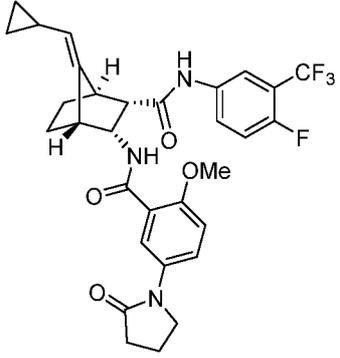
630		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-{5- [(3R,3aR,6S,6aR)- 6-гидрокси- гексагидрофурано[3,2-b]фуран-3- ил]-2- метоксибензамид о}-N-[4-фтор-3- (трифторметил)ф енил]-7-(2,2,2- трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]ге птан-2- карбоксамид</p>	259,2	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,65 (s, 1H), 9,91 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,26 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 7,89 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 1H), 7,52 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 1H), 7,14 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,96 (q, J=7,9 Гц, 1H), 5,23 (d, J=4,0 Гц, 1H), 4,69 (t, J=3,7 Гц, 1H), 4,59 - 4,48 (m, 1H), 4,44 (br d, J=3,4 Гц, 1H), 4,21 - 4,07 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,82 (dd, J=9,5, 3,7 Гц, 1H), 3,74 - 3,62 (m, 2H), 3,33 - 3,20 (m, 2H), 3,00 (br s, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,94 - 1,84 (m, 1H), 1,51 (br d, J=6,7 Гц, 2H)</p>	2,31, А
-----	---	--	-------	---	---------

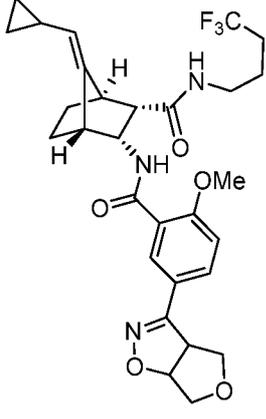
631	 <p>Изомеры разделены способом SFC, при этом пример 631 представляет собой пик 2 (RT=4,7 мин., >95% de) - Инструмент: Waters 100 Pro SFC Колонка: Хиральная AD, 30 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 25% MeOH / 75% CO₂ w/0,1% DEA, Условия потока: 100 мл/мин, Длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ: Прибор: Shimadzu Nexera SFC, Колонка хиральная AD, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, Мобильная фаза: 25% MeOH / 75% CO₂ w/0,1% DEA, Условия потока: 2 мл/мин, длина волны детектора: 220 нм, для получения хирального (пик-1, RT=3,2 мин., >95% de) и хирального (пик-2, RT=4,7 мин., >95% de).</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-(2-метокси-5-{8-оксо-3-окса-4,9-дiazatriцикло[5.2.1.0^{2,6}]дек-4-ен-5-ил}бензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	653,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,65 - 10,48 (m, 1H), 9,91 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,28 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,24 - 8,15 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,48 (br t, J=9,7 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,10 (br d, J=8,1 Гц, 1H), 4,69 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,48 - 4,38 (m, 1H), 4,27 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 4,06 (br s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,20 - 3,13 (m, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 1,90 (br d, J=10,4 Гц, 1H), 1,86 - 1,80 (m, 1H), 1,77 (br d, J=10,2 Гц, 1H), 1,59 (br d, J=10,6 Гц, 1H), 1,54 - 1,45 (m, 1H), 1,43 - 1,34 (m, 2H), 0,84 - 0,67 (m, 2H), 0,40 - 0,29 (m, 2H)</p>	2,33, B
-----	---	--	-------	--	---------

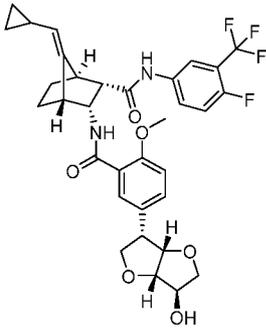
632	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[1- (метоксиметил)ц иклопентил]бици кло[2.2.1]гептан- 2-карбоксамид</p>	<p>564,0</p> <p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,08 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,18 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,24 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,33 (br dd, J=9,0, 3,2 Гц, 1H), 4,60 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,48 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 4,32 - 4,19 (m, 1H), 4,14 - 4,05 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,89 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 1H), 3,65 (br dd, J=10,8, 3,2 Гц, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,02 (br s, 1H), 2,91 (br dd, J=11,0, 4,1H), 1,91 - 1,79 (m, 3H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,64 - 1,40 (m, 7H), 1,38 - 1,22 (m, 2H), 0,78 - 0,62 (m, 2H), 0,30 (br d, J=2,1 Гц, 2H). Три протона не видны в ЯМР, вероятно, из-за перекрывтия с подавленным сигналом пика воды и/или пиком растворителя.</p>	2,36, B
-----	--	--	---	---------

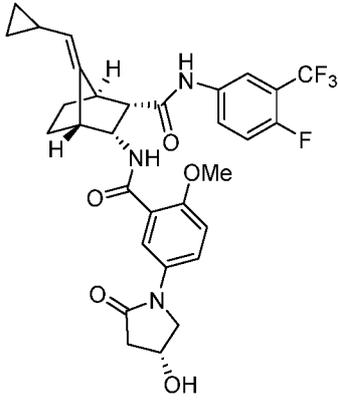
633	 <p><i>получено из 416-3</i></p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о) -N-(1-циано-1- метилэтил)-7- (циклопропилмет илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	519,2	<p>(400 МГц, CD₃OD) δ 8,29 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,26 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,39 - 5,33 (m, 1H), 4,72 - 4,60 (m, 1H), 4,50 - 4,42 (m, 2H), 4,25 - 4,16 (m, 4H), 4,09 - 4,01 (m, 1H), 3,92 - 3,86 (m, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 3,00 - 2,93 (m, 2H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 1,97 - 1,85 (m, 2H), 1,64 (d, J=11,6 Гц, 6H), 1,55 - 1,23 (m, 3H), 0,75 - 0,68 (m, 2H), 0,38 - 0,27 (m, 21H)</p>	1,88, C
634	 <p>Получено из примера 715</p>	<p>(2S,3R)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]-3-{5-[1-(3- гидроксипропано ил)пирролидин- 2-ил]-2- метоксибензамид о}бицикло[2.2.1] гептан-2- карбоксамид</p>	644,3	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 9,91 - 9,76 (m, 1H), 8,21 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 7,80 - 7,66 (m, 2H), 7,47 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,29 (ddd, J=2,6, 8,6, 19,7 Гц, 1H), 7,20 - 7,00 (m, 1H), 5,13 - 4,94 (m, 1H), 4,68 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,51 (t, J=5,3 Гц, 1H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 4,37 (t, J=5,4 Гц, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,75 - 3,60 (m, 2H), 3,57 - 3,40 (m, 2H), 3,18 - 3,11 (m, 1H), 3,10 - 3,04 (m, 1H), 2,71 (br s, 1H), 2,42 - 2,16 (m, 2H), 1,93 - 1,64 (m, 5H), 1,54 - 1,32 (m, 3H), 0,80 - 0,67 (m, 2H), 0,41 - 0,29 (m, 2H)</p>	2,34, A

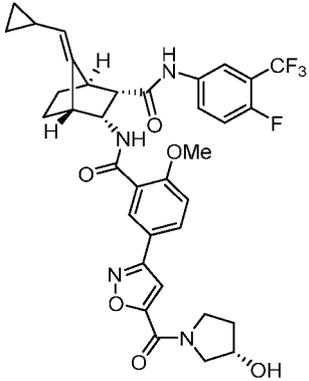
635	 <p data-bbox="247 622 454 649">получено из 416-3</p>	<p data-bbox="619 504 845 996">(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-N-циклобутил- 7- (циклопропилмет илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	506,3	<p data-bbox="1005 197 1284 1310">(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,98 (br dd, J=14,0, 6,7 Гц, 1H), 8,34 (br dd, J=14,0, 7,6 Гц, 1H), 8,16 (dd, J=14,0, 1,8 Гц, 1H), 7,85 - 7,74 (m, 1H), 7,25 (dd, J=14,0, 8,9 Гц, 1H), 5,40 - 5,28 (m, 1H), 4,62 (br дд, J=13,9, 9,6 Гц, 1H), 4,56 - 4,45 (m, 1H), 4,33 - 4,16 (m, 2H), 4,13 - 4,07 (m, 1H), 4,02 (d, J=14,0 Гц, 2H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 3,83 - 3,74 (m, 1H), 3,70 - 3,61 (m, 1H), 3,09 - 2,98 (m, 1H), 2,90 - 2,80 (m, 1H), 2,21 - 2,07 (m, 2H), 1,91 - 1,68 (m, 4H), 1,66 - 1,55 (m, 2H), 1,46 (ddd, J=12,9, 8,8, 4,3 Гц, 1H), 1,40 - 1,24 (m, 2H), 0,79 - 0,64 (m, 2H), 0,32 (br d, J=13,1 Гц, 2H).</p>	2,13, В
-----	--	--	-------	---	---------

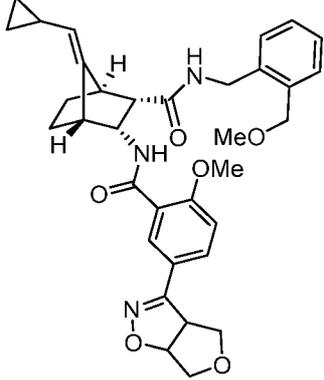
636		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]-3-[2- метокси-5-(2- оксопирролидин- 1- ил)бензамидо]би цикло[2.2.1]гепта н-2-карбоксамид</p>	586,3	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,54 (s, 1H), 9,89 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,29 - 8,17 (m, 1H), 8,13 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,79 (br d, J=2,7 Гц, 1H), 7,77 (br d, J=2,7 Гц, 1H), 7,48 (br t, J=9,9 Гц, 1H), 7,20 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,45 (br d, J=6,1 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,85 - 3,71 (m, 1H), 3,59 - 3,43 (m, 1H), 3,16 (br dd, J=11,3, 3,7 Гц, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,48 (br t, J=8,1 Гц, 2H), 2,16 - 2,04 (m, 2H), 1,92 - 1,83 (m, 1H), 1,78 (br t, J=8,5 Гц, 1H), 1,59 - 1,50 (m, 1H), 1,46 - 1,33 (m, 2H), 0,87 - 0,67 (m, 2H), 0,36 (br d, J=3,1 Гц, 2H)</p>	2,45, B
-----	---	--	-------	---	---------

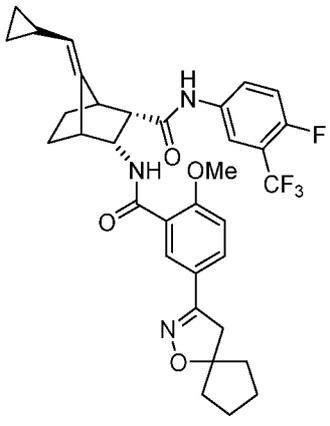
637	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-(4,4,4- трифторбутил)би цикло[2.2.1]гепта н-2-карбоксамид</p>	506,3	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,98 (br dd, J=14,0, 6,7 Гц, 1H), 8,34 (br dd, J=14,0, 7,6 Гц, 1H), 8,16 (dd, J=14,0, 1,8 Гц, 1H), 7,85 - 7,74 (m, 1H), 7,25 (dd, J=14,0, 8,9 Гц, 1H), 5,40 - 5,28 (m, 1H), 4,62 (br дд, J=13,9, 9,6 Гц, 1H), 4,56 - 4,45 (m, 1H), 4,33 - 4,16 (m, 2H), 4,13 - 4,07 (m, 1H), 4,02 (d, J=14,0 Гц, 2H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 3,83 - 3,74 (m, 1H), 3,70 - 3,61 (m, 1H), 3,09 - 2,98 (m, 1H), 2,90 - 2,80 (m, 1H), 2,21 - 2,07 (m, 2H), 1,91 - 1,68 (m, 4H), 1,66 - 1,55 (m, 2H), 1,46 (ddd, J=12,9, 8,8, 4,3 Гц, 1H), 1,40 - 1,24 (m, 2H), 0,79 - 0,64 (m, 2H), 0,32 (br d, J=13,1 Гц, 2H).</p>	2,13, В
-----	--	--	-------	--	---------

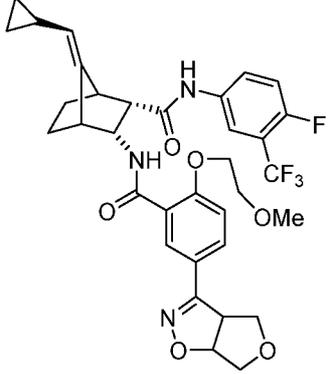
638		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-{5- [(3S,3aS,6R,6aS)- 6-гидрокси- гексагидрофуоро[3,2-b]фуран-3- ил]-2- метоксибензамид о}-7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]бицикло[2.2 .1]гептан-2- карбоксамид</p>	631,1	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,52 (s, 1H), 9,83 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,24 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 7,86 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 1H), 7,49 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,12 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,73 - 4,64 (m, 2H), 4,52 - 4,38 (m, 2H), 4,19 - 4,07 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,81 (dd, J=9,5, 3,7 Гц, 1H), 3,74 - 3,60 (m, 2H), 3,16 (br dd, J=10,5, 4,7 Гц, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 1,91 - 1,83 (m, 1H), 1,82 - 1,72 (m, 1H), 1,61 - 1,48 (m, 1H), 1,47 - 1,34 (m, 2H), 0,80 - 0,69 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H)</p>	2,45, A
-----	---	---	-------	--	---------

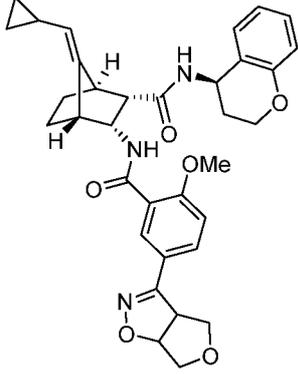
639		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]-3-{5-[(4R)- 4-гидрокси-2- оксопирролидин- 1-ил]-2- метоксибензамид о}бицикло[2.2.1] гептан-2- карбоксамид</p>	602,1	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,63 - 10,49 (m, 1H), 9,91 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,30 - 8,20 (m, 1H), 8,16 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,89 - 7,72 (m, 2H), 7,50 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,21 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,71 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,46 (br d, J=6,1 Гц, 1H), 4,40 (br s, 1H), 4,07 (dd, J=10,4, 5,2 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,56 (br d, J=10,4 Гц, 1H), 3,17 (br dd, J=10,4, 4,0 Гц, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,80 (br d, J=6,1 Гц, 1H), 2,73 (br s, 1H), 2,35 - 2,26 (m, 1H), 1,98 - 1,84 (m, 2H), 1,82 - 1,70 (m, 1H), 1,60 - 1,49 (m, 1H), 1,47 - 1,34 (m, 2H), 0,89 - 0,65 (m, 2H), 0,37 (br s, 2H)</p>	2,24, B
-----	---	---	-------	--	---------

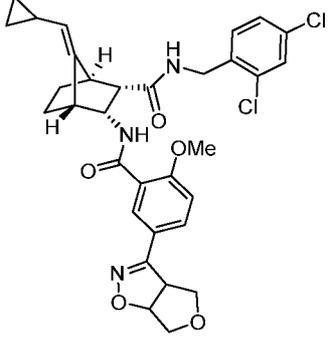
640		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]-3-(5-{5- [(3S)-3- гидроксипирроли дин-1-карбонил]- 1,2-оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)бицикло[2.2.1]г ептан-2- карбоксамид</p>	682,9	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,31 (s, 1H), 9,69 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 9,10 (d, J=18,9 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,00 (br d, J=5,2 Гц, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,25 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,08 (dd, J=8,4, 6,6 Гц, 1H), 4,52 - 4,39 (m, 1H), 4,22 (br s, 1H), 4,08 (br s, 1H), 3,99 (br s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,67 (s, 1H), 3,35 - 3,12 (m, 1H), 2,97 - 2,83 (m, 2H), 2,54 - 2,45 (m, 1H), 1,73 - 1,50 (m, 4H), 1,42 - 1,24 (m, 2H), 1,24 - 1,06 (m, 2H), 0,58 - 0,40 (m, 2H), 0,12 (br s, 2H), 0,07 (br s, 2H)</p>	2,28, C
-----	---	---	-------	---	---------

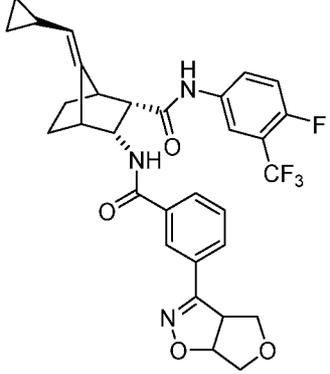
641	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-{[2- (метоксиметил)ф енил]метил}бици кло[2.2.1]гептан- 2-карбоксамид</p>	586,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,93 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,55 - 8,47 (m, 1H), 8,13 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,27 (br d, J=6,7,7 Гц, 1H), 7,23 - 7,10 (m, 4H), 5,32 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,62 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 3H), 4,35 - 4,25 (m, 3H), 4,08 (d, J=10,7 Гц, 1H), 3,93 - 3,85 (m, 2H), 3,77 - 3,60 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,08 - 3,02 (m, 1H), 2,98 (br dd, J=10,5, 3,8 Гц, 1H), 2,60 - 2,56 (m, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,75 - 1,67 (m, 1H), 1,51 - 1,40 (m, 1H), 1,39 - 1,25 (m, 2H), 0,78 - 0,60 (m, 2H), 0,37 - 0,22 (m, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с подавленным сигналом пика воды.</p>	2,19, В
-----	--	---	-------	--	---------

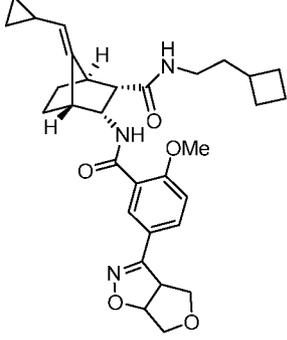
642		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]-3-(2- метокси-5-{1- окса-2- азаспиро[4,4]нон -2-ен-3- ил}бензамидо)би цикло[2.2.1]гепта н-2-карбоксамид</p>	626,1	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,52 (s, 1H), 9,91 - 9,86 (m, 1H), 8,24 - 8,17 (m, 2H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 4,68 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,47 - 4,41 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,43 - 3,39 (m, 1H), 3,18 - 3,07 (m, 1H), 2,75 - 2,69 (m, 1H), 2,59 - 2,55 (m, 1H), 1,94 - 1,63 (m, 10H), 1,52 - 1,35 (m, 3H), 0,79 - 0,69 (m, 2H), 0,39 - 0,31 (m, 2H)</p>	2,78, В
-----	---	---	-------	--	---------

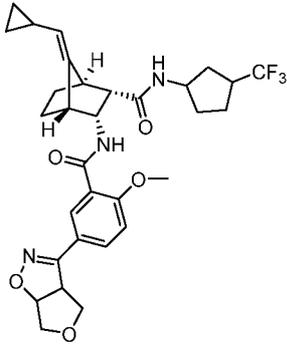
644	 <p>Изомеры разделены способом SFC, при этом пример 644 представляет собой пик 2 (RT=3,6 мин., >95% de) - Инструмент: Waters 100 Prep SFC Колонка: Хиральная OD, 30 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 25% MeOH / 75% CO₂ w/0,1% DEA, Условия потока: 100 мл/мин, Длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ: Прибор: Shimadzu Nexera SFC, колонка Chiral OD, 4,6 x 100 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 25% MeOH / 75% CO₂ w/0,1% DEA, Условия потока: 2 мл/мин, длина волны детектора: 220 нм, для получения хирального (пик-1, RT=2,92 мин., >95% de) и хирального (пик-2, RT=3,6 мин., >95% de).</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2-(2- метоксизтокси)бе нзамидо)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]бицикло[2.2 .1]гептан-2- карбоксамид</p>	658,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,49 (s, 1H), 9,63 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 8,22 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 2H), 7,48 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,36 (dd, J=9,2, 3,7 Гц, 1H), 4,76 - 4,68 (m, 1H), 4,58 - 4,48 (m, 2H), 4,48 - 4,40 (m, 2H), 4,12 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 4,08 - 4,00 (m, 1H), 3,91 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 3,82 - 3,76 (m, 1H), 3,68 (dd, J=10,7, 3,4 Гц, 1H), 3,41 - 3,34 (m, 1H), 3,17 (br dd, J=10,4, 3,7 Гц, 1H), 3,09 (br s, 1H), 2,75 (br s, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,02 - 1,85 (m, 2H), 1,60 - 1,51 (m, 1H), 1,51 - 1,41 (m, 2H), 0,82 - 0,70 (m, 2H), 0,38 (br d, J=1,8 Гц, 2H)</p>	2,42, C
-----	---	--	-------	--	---------

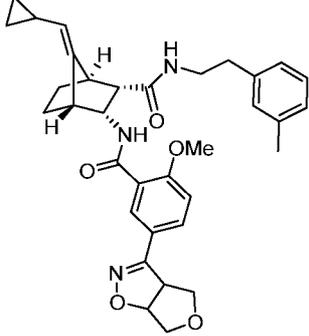
645	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[(4R)- 3,4-дигидро-2H- 1-бензопиран-4- ил]бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	584,2	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,00 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,58 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,80 (dd, J=8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 2H), 6,88 (t, J=7,2 Гц, 1H), 6,76 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,34 (dd, J=9,0, 3,5 Гц, 1H), 5,10 - 5,01 (m, 1H), 4,64 - 4,59 (m, 1H), 4,50 (br t, J=8,1 Гц, 1H), 4,34 - 4,28 (m, 1H), 4,19 - 4,12 (m, 2H), 4,10 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 3,78 (dd, J=9,2, 7,0 Гц, 1H), 3,66 (dd, J=10,7, 3,7 Гц, 1H), 3,07 (br s, 1H), 2,95 (br dd, J=10,5, 3,8 Гц, 1H), 2,57 - 2,55 (m, 1H), 2,09 - 1,95 (m, 2H), 1,87 - 1,75 (m, 2H), 1,53 - 1,35 (m, 3H), 0,71 (br t, J=9,0 Гц, 2H), 0,31 (br d, J=4,0 Гц, 2H).</p>	2,27, C
-----	--	---	-------	---	---------

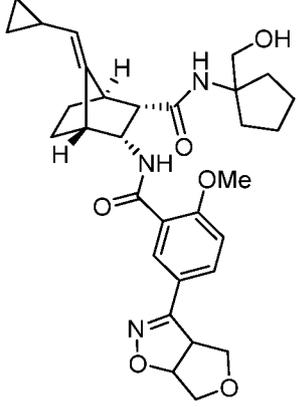
646	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[(2,4- дихлорфенил)мет ил]бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксаид</p>	610,2	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,84 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,68 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,17 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,56 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 2H), 7,21 - 7,18 (m, 1H), 5,34 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,64 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,48 (br t, J=7,4 Гц, 1H), 4,39 - 4,28 (m, 3H), 4,09 (d, J=10,6 Гц, 1H), 3,92 - 3,87 (m, 4H), 3,77 (dd, J=9,2, 6,8 Гц, 1H), 3,65 (dd, J=10,8, 3,7 Гц, 1H), 3,07 - 3,00 (m, 2H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 1,82 (br t, J=9,1 Гц, 1H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,53 - 1,42 (m, 1H), 1,41 - 1,27 (m, 2H), 0,78 - 0,65 (m, 2H), 0,38 - 0,27 (m, 2H).</p>	2,43, C
-----	--	--	-------	--	---------

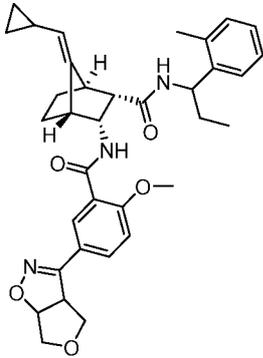
647	 <p>Получено из промежуточного соединения гомохиральной кислоты пик 2 (RT=6,53 мин., >99% ee) Использовано: Прибор: Berger MG II Колонка: Chiralpak IA, 21 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 20% IPA / 80% CO₂, Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ: Прибор: Shimadzu Nexera SFC, колонка Chiralpak IA, 4,6 x 100 мм, 3 мкм, подвижная фаза: 20% IPA / 80% CO₂, Условия потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм, для получения хирального (пик-1, RT=2,55 мин., >99% ee) и хирального (пик-2, RT=6,53 мин., >99% ee) соединений.</p>	(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(3-{3aH,4H,6H,6aH-фууро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}бензамидо)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид	584,3	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,58 (s, 1H), 9,37 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,86 (br dd, J=18,9, 7,3 Гц, 3H), 7,63 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,51 (t, J=9,8 Гц, 1H), 5,42 (dd, J=9,3, 3,5 Гц, 1H), 4,73 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,55 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 4,15 (d, J=11,0 Гц, 1H), 4,01 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 3,80 (dd, J=9,2, 7,0 Гц, 1H), 3,69 (dd, J=10,7, 3,4 Гц, 1H), 3,42 - 3,34 (m, 1H), 3,20 (dd, J=10,5, 4,1 Гц, 1H), 3,13 (br s, 1H), 2,78 (br s, 1H), 1,91 - 1,85 (m, 1H), 1,80 - 1,74 (m, 1H), 1,54 (td, J=8,3, 3,8 Гц, 1H), 1,46 (br d, J=0,6 Гц, 1H), 0,84 - 0,70 (m, 2H), 0,38 (br d, J=1,5 Гц, 2H)	2,45, B
-----	---	---	-------	---	---------

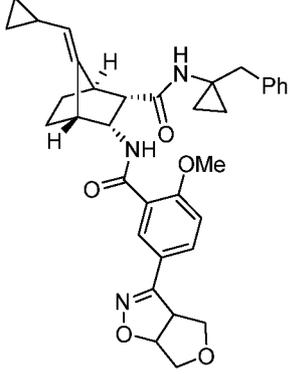
648	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фуоро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)-N-(2-циклобутилэтил)-7-(циклопропилметилен)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	534,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,96 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,16 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,01 (br t, J=5,3 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,34 (dd, J=9,2, 3,7 Гц, 1H), 4,61 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,54 - 4,44 (m, 1H), 4,34 - 4,23 (m, 1H), 4,09 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,89 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 3,81 - 3,71 (m, 1H), 3,65 (br dd, J=10,7, 3,7 Гц, 1H), 3,08 - 2,93 (m, 3H), 2,87 (br dd, J=10,8, 4,1 Гц, 1H), 2,22 (quin, J=7,9 Гц, 1H), 2,03 - 1,90 (m, 2H), 1,86 (br t, J=9,2 Гц, 1H), 1,78 - 1,66 (m, 3H), 1,60 - 1,41 (m, 5H), 1,39 - 1,24 (m, 2H), 0,71 (quin, J=9,5 Гц, 2H), 0,31 (br s, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрытия с подавленным сигналом пика воды.</p>	2,40, B
-----	---	--	-------	--	---------

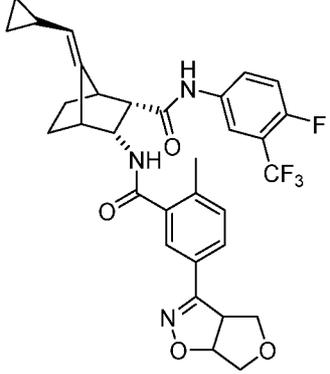
649	 <p>Получено из 589-3, как в примере 589</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,Z)-7-(циклопропилметилден)-3-(2-метокси-5-(3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d]изоксазол-3-ил)бензамидо)-N-(3-(трифторметил)циклопентил)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	588,4	<p>(400 МГц, CD₃OD) δ 8,26 - 8,21 (m, 1H), 7,88 (dd, <i>J</i>=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,25 (d, <i>J</i>=8,7 Гц, 1H), 5,36 (dd, <i>J</i>=9,2, 3,6 Гц, 1H), 4,67 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 4,50 - 4,41 (m, 2H), 4,22 - 4,14 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,06 (d, <i>J</i>=9,2 Гц, 1H), 3,90 - 3,84 (m, 1H), 3,75 (dd, <i>J</i>=10,6, 3,8 Гц, 1H), 3,19 - 3,15 (m, 1H), 2,94 (dd, <i>J</i>=10,6, 4,7 Гц, 1H), 2,82 - 2,68 (m, 1H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,33 - 2,18 (m, 1H), 2,05 - 1,79 (m, 5H), 1,62 - 1,42 (m, 5H), 0,73 (br d, <i>J</i>=7,9 Гц, 2H), 0,39 - 0,24 (m, 2H).</p>
-----	---	--	-------	--

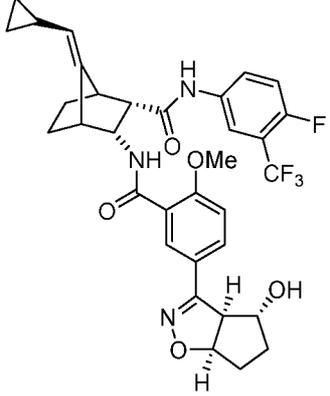
650	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фууро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[2-(3- метилфенил)этил]бицикло[2.2.1]ге птан-2- карбоксамид</p>	<p>570,4</p> <p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,99 - 9,91 (m, 1H), 8,20 - 8,11 (m, 2H), 7,78 (br dd, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,24 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 7,17 - 7,06 (m, 1H), 7,01 - 6,90 (m, 3H), 5,33 (br dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,60 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,49 (br t, J=7,0 Гц, 1H), 4,27 (br t, J=10,5 Гц, 1H), 4,09 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,89 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 3,81 - 3,71 (m, 1H), 3,68 - 3,59 (m, 1H), 3,03 (br s, 1H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,65 (br t, J=6,9 Гц, 2H), 2,45 (br s, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,80 - 1,65 (m, 2H), 1,53 - 1,40 (m, 1H), 1,37 - 1,18 (m, 2H), 0,77 - 0,61 (m, 2H), 0,31 (br s, 2H). Два протона не видны в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя и/или подавленным пиком воды.</p>	<p>2,41, C</p>
-----	--	---	---	----------------

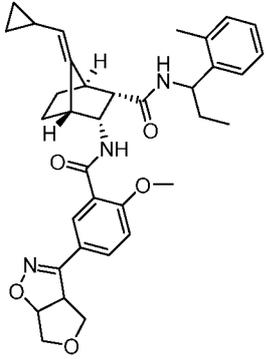
651	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[1- (гидроксиметил) циклопентил]биц икло[2.2.1]гептан -2-карбоксамид</p>	550,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,17 - 10,07 (m, 1H), 8,18 (br d, J=2,1 Гц, 1H), 7,79 (br dd, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,24 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 5,34 (br dd, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 4,60 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 4,49 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 4,24 (br s, 1H), 4,09 (br d, J=10,4,02 (s, 3H), 3,90 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 3,78 (br t, J=8,2 Гц, 1H), 3,65 (br dd, J=10,4, 3,1 Гц, 1H), 3,51 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 3,03 (br s, 1H), 2,96 - 2,88 (m, 1H), 1,89 - 1,55 (m, 8H), 1,55 - 1,39 (m, 3H), 1,37 - 1,24 (m, 2H), 0,76 - 0,63 (m, 2H), 0,31 (br s, 2H). Два протона не видны в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с подавленным сигналом пика воды и/или пиком растворителя.</p>	2,00, B
-----	--	---	-------	--	---------

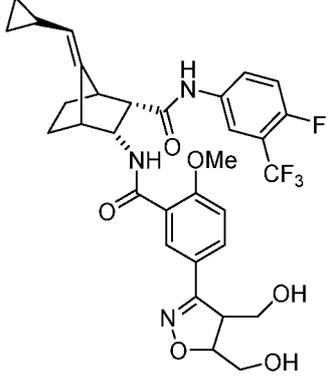
652	 <p>Получено из 416-3, диастереомеры были разделены с помощью препаративной SFC со следующими условиями: Колонка: Хиральная OJ, 30 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза 85% CO₂ / 15% MeOH w/0,1%DEA; Скорость потока: 120 мл/мин, 150 бар; Температура колонки: 40 °С,</p> <p>Пик 1 (RT= 7,6 мин) представляет собой пример 652.</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-3-(2-метокси-5-(3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d]изоксазол-3-ил)бензамидо)-N-(1-(о-толил)пропил)бисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	584,0	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,05 (br d, $J=6,7$ Гц, 1H), 8,49 (br d, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,16 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,79 (dd, $J=8,7, 2,3$ Гц, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 2H), 7,16 - 7,06 (m, 3H), 5,33 (dd, $J=9,2, 3,4$ Гц, 1H), 4,91 - 4,83 (m, 1H), 4,61 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 4,49 (br t, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,33 - 4,26 (m, 1H), 4,09 (d, $J=10,7$ Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,92 - 3,86 (m, 1H), 3,81 - 3,74 (m, 1H), 3,65 (dd, $J=10,7, 3,7$ Гц, 1H), 3,04 - 2,96 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,65 - 1,54 (m, 3H), 1,49 - 1,38 (m, 2H), 1,31 - 1,20 (m, 1H), 1,18 - 1,07 (m, 1H), 0,80 (t, $J=7,3$ Гц, 3H), 0,75 - 0,64 (m, 2H), 0,35 - 0,23 (m, 2H). Один протон не виден, вероятно, из-за перекрытия с пиком растворителя или подавленным пиком воды.</p>	2,41, B
-----	--	--	-------	--	---------

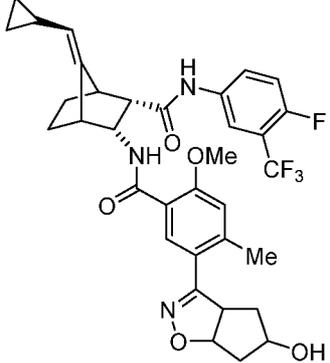
653	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-N-(1- бензилциклопроп ил)-7- (циклопропилмет илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,98 (br d, J=6,4 Гц, 1H), 8,21 - 8,12 (m, 2H), 7,80 (br dd, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,27 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 2H), 7,18 - 7,10 (m, 3H), 5,36 - 5,31 (m, 1H), 4,56 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 4,53 - 4,46 (m, 1H), 4,23 (br s, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 4H), 3,93 - 3,87 (m, 1H), 3,81 - 3,74 (m, 1H), 3,66 (br dd, J=10,4, 2,7 Гц, 1H), 3,02 (br s, 1H), 2,94 (br d, J=14,0 Гц, 1H), 2,78 - 2,70 (m, 2H), 2,37 (br s, 1H), 1,97 - 1,88 (m, 1H), 1,80 - 1,70 (m, 1H), 1,48 - 1,40 (m, 1H), 1,40 - 1,26 (m, 2H), 0,77 - 0,65 (m, 4H), 0,64 - 0,51 (m, 2H), 0,30 (br d, J=0,9 Гц, 2H).</p>	2,30, B
-----	--	--	--	---------

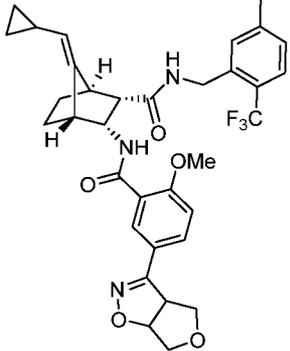
654	 <p>Изомеры, разделенные способом SFC с примером 654 в качестве пика 1 (RT=4,74 мин., >95% de): Прибор: Waters 100 Prep SFC Колонка: Хиральная OD, 30 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 15% MeOH / 85% CO₂ w/0,1% DEA, Условия потока: 100 мл/мин, Длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ: Прибор: Shimadzu Nexera SFC, колонка Chiral OD, 4,6 x 100 мм, 5 микрон, подвижная фаза: 15% MeOH / 85% CO₂ w/0,1% DEA, Условия потока: 2 мл/мин, длина волны детектора: 220 нм, для получения хирального (пик-1, RT=4,74 мин., >95% de) и хирального (пик-2, RT=6,75 мин., >95% de).</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метилбензамидо) -7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]бицикло[2.2 .1]гептан-2- карбоксамид</p>	597,9	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,62 - 10,32 (m, 1H), 8,72 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,03 (dd, J=6,3, 2,2 Гц, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,64 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,44 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,34 (dd, J=9,1, 3,6 Гц, 1H), 4,68 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,48 - 4,37 (m, 3H), 4,09 (d, J=10,8 Гц, 1H), 3,95 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 3,66 (dd, J=9,5, 7,0 Гц, 1H), 3,62 (dd, J=10,8, 3,7 Гц, 1H), 3,16 (br dd, J=10,6, 3,9 Гц, 1H), 3,09 (t, J=3,9 Гц, 1H), 2,72 (t, J=3,8 Гц, 1H), 2,01 - 1,88 (m, 1H), 1,86 - 1,73 (m, 1H), 1,59 - 1,51 (m, 1H), 1,48 - 1,44 (m, 1H), 1,42 - 1,36 (m, 1H), 0,78 - 0,69 (m, 3H), 0,35 (br d, J=2,9 Гц, 3H).</p>	2,43, B
-----	--	--	-------	---	---------

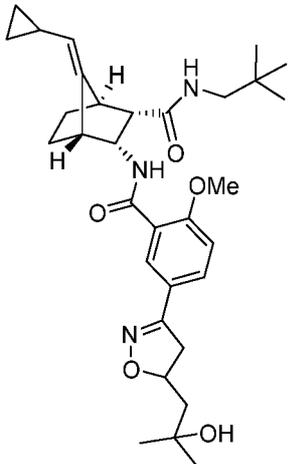
655	 <p>Получен из гомохирального промежуточного соединения бензоатного эфира, пик 1: Условия препаративной хроматографии: Прибор: Jasco SFC Prep (CTR-L409-PSFC3) Колонка: Chiralpak IA, 30 x 250 мм, 5 микрон Мобильная фаза: 15% MeOH / 85% CO₂ Условия потока: 85 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 0,5 мл ~21 мг/мл в метаноле Условия аналитической хроматографии: Прибор: Shimadzu Nexera SFC (CTR-L410-SFC3) Колонка: Chiralpak IA, 4,6 x 100 мм, 3 мкм Мобильная фаза: 15% MeOH / 85% CO₂ Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 5 мкл ~1 мг/мл в MeOH, Пик-1 RT 3,24 мин > 99% ee.</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(3aS,4R,6aR)-4-гидрокси-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	627,9	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,92 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,36 - 8,28 (m, 1H), 8,22 (br d, J=3,7 Гц, 1H), 7,85 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,78 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,48 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,30 (d, J=2,7 Гц, 1H), 5,22 (br dd, J=8,5, 4,9 Гц, 1H), 4,70 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,12 (br s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,94 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 3,69 - 3,50 (m, 2H), 3,20 - 3,09 (m, 3H), 2,73 (br s, 1H), 2,21 - 2,10 (m, 1H), 1,93 (br dd, J=13,4, 6,4 Гц, 1H), 1,88 - 1,73 (m, 2H), 1,66 (br dd, J=12,5, 6,1 Гц, 1H), 1,55 - 1,36 (m, 4H), 0,87 - 0,67 (m, 2H), 0,35 (br s, 2H)</p>	2,44, C
-----	---	--	-------	--	---------

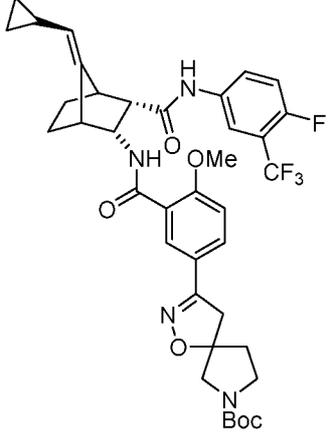
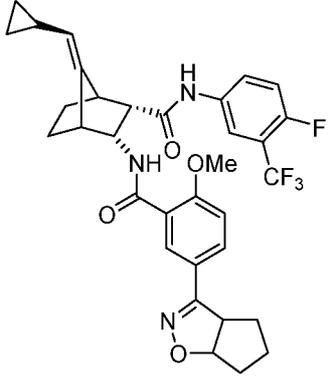
656	 <p>Получено из 416-3. Диастереомеры были разделены с помощью препаративной SFC со следующими условиями: Колонка: Хиральная OJ, 30 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза 85% CO₂/ 15% MeOH w/0,1%DEA; Скорость потока: 120 мл/мин, 150 бар; Температура колонки: 40 °С.</p> <p>Пик 2 (RT= 12,9 мин) представляет собой Пример 656.</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-3-(2-метокси-5-(3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d]изоксазол-3-ил)бензамидо)-N-(1-(o-толил)пропил)бисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	584,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,96 (d, <i>J</i>=6,6 Гц, 1H), 8,49 (d, <i>J</i>=8,2 Гц, 1H), 8,10 (d, <i>J</i>=2,2 Гц, 1H), 7,73 (dd, <i>J</i>=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,23 (br d, <i>J</i>=7,2 Гц, 1H), 7,12 (d, <i>J</i>=8,8 Гц, 1H), 7,08 - 6,97 (m, 3H), 5,32 (dd, <i>J</i>=9,1, 3,6 Гц, 1H), 4,93 (q, <i>J</i>=7,5 Гц, 1H), 4,64 (d, <i>J</i>=9,5 Гц, 1H), 4,45 (br t, <i>J</i>=7,8 Гц, 1H), 4,28 - 4,19 (m, 1H), 4,08 (d, <i>J</i>=10,7 Гц, 1H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 3,74 (dd, <i>J</i>=9,2, 6,9 Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,64 (dd, <i>J</i>=10,8, 3,5 Гц, 1H), 3,04 (br s, 1H), 2,98 (dd, <i>J</i>=10,9, 4,3 Гц, 1H), 2,62 (br s, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,89 - 1,82 (m, 1H), 1,72 - 1,66 (m, 1H), 1,63 - 1,55 (m, 2H), 1,46 (tt, <i>J</i>=12,7, 4,7 Гц, 1H), 1,39 - 1,28 (m, 2H), 0,87 (t, <i>J</i>=7,3 Гц, 3H), 0,76 - 0,65 (m, 2H), 0,32 (dd, <i>J</i>=4,3, 2,1 Гц, 2H).</p>	2,38, B
-----	--	--	-------	---	---------

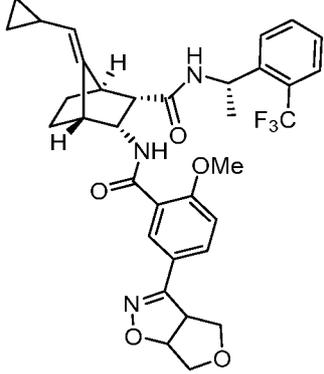
657	 <p>Получен из гомохирального бензоатного промежуточного соединения (пик 1; >99%ee; хиральное аналитическое RT = 3,383 мин); условия препаративной хиральной SFC: Прибор: PIC Solution SFC Prep-200; Колонка: Chiralpak IF, 21 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза: 35% Метанол / 65% CO₂; Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C; Длина волны детектора: 220 нм; Детали инъекции: 0,75 мл ~50 мг/мл в MeOH-ACN.</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-{5-[4,5- бис(гидроксимет ил)-4,5-дигидро- 1,2-оксазол-3- ил]-2- метоксibenзамид о}-7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]бицикло[2.2 .1]гептан-2- карбоксаид</p>	631,9	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 - 10,52 (m, 1H), 9,93 - 9,89 (m, 1H), 8,31 - 8,26 (m, 1H), 8,22 (dd, J=6,3, 2,1 Гц, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 5,00 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,86 - 4,82 (m, 1H), 4,71 - 4,66 (m, 1H), 4,61 - 4,55 (m, 1H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 4,07 - 4,03 (m, 3H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,86 - 3,78 (m, 2H), 3,61 - 3,56 (m, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 3,18 - 3,02 (m, 2H), 2,75 - 2,69 (m, 1H), 1,87 - 1,75 (m, 2H), 1,53 - 1,36 (m, 3H), 0,79 - 0,68 (m, 2H), 0,37 - 0,30 (m, 2H)</p>	2,28, C
-----	--	---	-------	--	---------

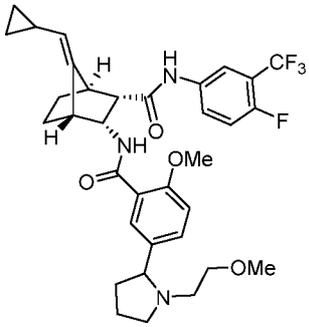
658	 <p><i>Первый эноуремый изомер через обращенно-фазовую ВЭЖХ</i></p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]-3-(5-{5- гидрокси- 3aH,4H,5H,6H,6a H- циклопента[d][1, 2]оксазол-3-ил}- 2-метокси-4- метилбензамидо) бицикло[2.2.1]ге птан-2- карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,53 (s, 1H), 10,11 - 9,82 (m, 1H), 8,27 - 8,17 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 1H), 7,48 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,07 (br t, J=8,2 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 1H), 4,21 - 4,12 (m, 2H), 4,12 - 3,91 (m, 3H), 3,62 - 3,44 (m, 1H), 3,15 (br dd, J=10,8, 3,8 Гц, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,48 (s, 2H), 2,14 - 2,02 (m, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 2H), 1,88 - 1,82 (m, 1H), 1,80 - 1,74 (m, 1H), 1,62 (br d, J=12,2 Гц, 1H), 1,54 - 1,47 (m, 1H), 1,45 - 1,32 (m, 2H), 0,78 - 0,65 (m, 2H), 0,42 - 0,27 (m, 2H) 1 протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя</p>	2,47, В
-----	--	---	--	---------

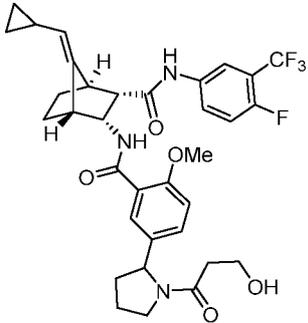
659	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-{[5- метил-2- (трифторметил)ф енил]метил}бици кло[2.2.1]гептан- 2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 8,32 (br d, J=7,0 Гц, 2H), 7,86 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,57 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 3H), 5,34 (br dd, J=8,7, 3,4 Гц, 1H), 4,49 (br d, J=8,9 Гц, 2H), 4,39 (br s, 2H), 4,09 (br d, J=10,9 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89 - 3,84 (m, 1H), 3,76 (br dd, J=9,2, 6,6 Гц, 1H), 3,65 (br dd, J=10,9, 3,5 Гц, 1H), 3,06 (br d, J=3,2 Гц, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,95 - 2,87 (m, 1H), 2,38 - 2,30 (m, 3H), 1,84 - 1,74 (m, 1H), 1,64 - 1,42 (m, 3H), 1,16 (t, J=7,2 Гц, 1H), 0,67 (br dd, J=8,2, 5,5 Гц, 2H), 0,25 (br dd, J=2,8, 1,7 Гц, 2H). Один протон не виден в ЯМР, возможно, из-за перекрывания с пиком растворителя</p>	2,41, C
-----	--	--	---	---------

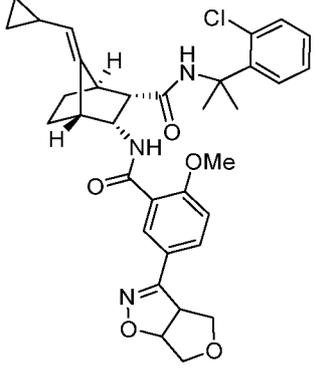
660	 <p>Получено из того же бензоатного промежуточного соединения, что и в примере 499</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-(2,2-диметилпропил)-3-{5-[5-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бicyclo[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	552,5	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,96 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,14 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,97 (br t, J=6,1 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,82 - 4,74 (m, 1H), 4,63 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,51 (br dd, J=16,8, 10,1 Гц, 1H), 3,10 - 2,97 (m, 3H), 2,79 (br dd, J=13,0, 5,6 Гц, 1H), 1,86 (br dd, J=13,6, 6,3 Гц, 2H), 1,73 (br dd, J=13,4, 6,4 Гц, 2H), 1,46 (dt, J=8,5, 4,3 Гц, 1H), 1,38 - 1,26 (m, 2H), 1,17 (d, J=6,7 Гц, 6H), 0,81 (s, 9H), 0,75 - 0,64 (m, 2H), 0,35 - 0,26 (m, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя.</p>	2,28, C
-----	---	---	-------	--	---------

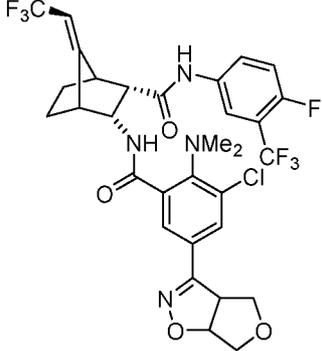
661	 <p><i>смесь диастереомеров</i></p>	трет-бутил-3-(3- {[(1R,2R,3S,4R)- 7- (циклопропилмет илиден)-3-{[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]карбамоил} бицикло[2.2.1]ге птан-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)- 1-окса-2,7- дiazаспиро[4,4]н он-2-ен-7- карбоксилат	725,1	(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,52 (s, 1H), 9,89 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,24 - 8,18 (m, 2H), 7,77 (br d, J=7,3 Гц, 2H), 7,48 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,69 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,54 - 3,44 (m, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,76 - 2,69 (m, 1H), 2,12 (br s, 2H), 1,87 - 1,74 (m, 2H), 1,41 (br d, J=7,0 Гц, 9H), 0,78 - 0,69 (m, 2H), 0,39 - 0,31 (m, 2H)
662	 <p>Получен из гомохирального бензоатного промежуточного соединения (пик 2; 96,5%ee; хиральное аналитическое RT = 3,602 мин); Прибор: Jasco SFC Prep Колонка: Chiralpak OJ-H, 21 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза: 5% IPA / 95% CO₂; Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C; Длина волны детектора: 220 нм; Детали инъекции: 0,5 мл ~35 мг/мл в IPA-ACN.</p>	(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,5H,6H,6 aH- циклопента[d][1, 2]оксазол-3-ил}- 2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]бицикло[2.2 .1]гептан-2- карбоксамид	612,3	(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,52 (s, 1H), 9,89 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,23 - 8,18 (m, 2H), 7,80 - 7,75 (m, 2H), 7,46 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,12 (br dd, J=8,4, 4,7 Гц, 1H), 4,68 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,45 - 4,40 (m, 1H), 4,14 (br t, J=9,0 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,14 (br dd, J=10,8, 3,8 Гц, 1H), 3,10 - 3,08 (m, 1H), 2,73 - 2,68 (m, 1H), 1,94 (br dd, J=13,3, 6,0 Гц, 1H), 1,88 - 1,80 (m, 2H), 1,79 - 1,63 (m, 4H), 1,53 - 1,46 (m, 1H), 1,44 - 1,36 (m, 2H), 1,30 (qd, J=11,9, 5,5 Гц, 1H), 0,77 - 0,69 (m, 2H), 0,37 - 0,30 (m, 2H).

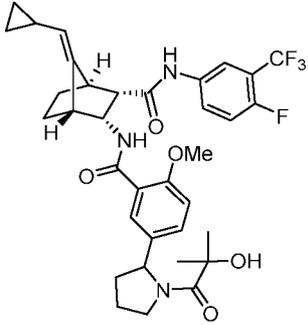
665	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[(1S)- 1-[2- (трифторметил)ф енил]этил]бицик ло[2.2.1]гептан- 2-карбоксамид</p>	624,2	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,83 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,74 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 8,14 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 1H), 7,61 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,48 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 1H), 7,08 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,32 (dd, J=9,2, 3,6 Гц, 1H), 5,27 - 5,15 (m, 1H), 4,65 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,51 - 4,40 (m, 1H), 4,26 (ddd, J=10,5, 6,1, 4,9 Гц, 1H), 4,08 (d, J=10,7 Гц, 1H), 3,90 - 3,84 (m, 1H), 3,75 (dd, J=9,4, 7,1 Гц, 1H), 3,67 - 3,62 (m, 1H), 3,60 - 3,52 (m, 3H), 3,07 - 3,02 (m, 1H), 3,02 - 2,96 (m, 1H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 1,90 - 1,82 (m, 1H), 1,68 - 1,61 (m, 1H), 1,51 - 1,40 (m, 1H), 1,37 - 1,27 (m, 5H), 0,76 - 0,64 (m, 2H), 0,39 - 0,25 (m, 2H).</p>	2,46, C
-----	--	--	-------	--	---------

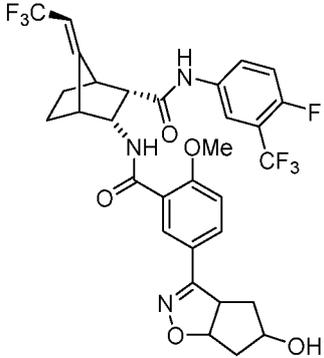
666	 <p data-bbox="188 833 512 869">Получено из примера 715</p>	<p data-bbox="619 443 847 900">(2S,3R)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{2-метокси-5-[1-(2-метоксиэтил)пирролидин-2-ил]бензамидо}бicyclo[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	630,4	<p data-bbox="1002 197 1286 1151">(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,49 (s, 1H), 9,90 - 9,72 (m, 1H), 8,22 (dd, J = 2,6, 6,4 Гц, 1H), 7,90 (br s, 1H), 7,77 (td, J = 3,9, 8,1 Гц, 1H), 7,54 - 7,37 (m, 2H), 7,13 (br d, J = 8,1 Гц, 1H), 4,69 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,45 (tt, J = 3,6, 11,1 Гц, 1H), 4,11 (q, J = 5,2 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,31 - 3,21 (m, 4H), 3,19 - 3,11 (m, 5H), 3,08 (br t, J = 3,8 Гц, 1H), 2,71 (t, J = 3,3 Гц, 1H), 2,29 - 1,99 (m, 3H), 1,94 - 1,67 (m, 4H), 1,58 - 1,33 (m, 4H), 0,82 - 0,65 (m, 2H), 0,35 (dd, J = 2,0, 4,6 Гц, 2H)</p>	2,63, A
-----	--	--	-------	--	---------

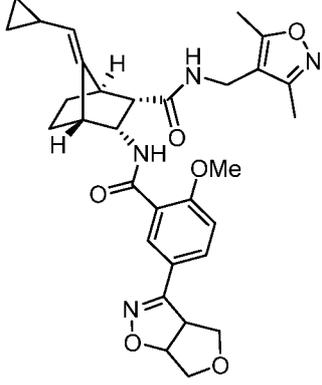
667	 <p>Получено из примера 694</p>	<p>(2S,3R)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[1-(3-гидроксипропанол)пирролидин-2-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>644,0</p> <p>(400 МГц, DMSO-d6) $\delta = 10,48$ (d, J = 1,0 Гц, 1H), 9,85 (dd, J = 7,5, 10,9 Гц, 1H), 8,25 - 8,18 (m, 1H), 7,81 - 7,68 (m, 2H), 7,48 (t, J = 9,9 Гц, 1H), 7,29 (ddd, J = 2,9, 8,6, 20,0 Гц, 1H), 7,20 - 7,03 (m, 1H), 5,14 - 4,96 (m, 2H), 4,68 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 4,54 - 4,35 (m, 3H), 3,97 (d, J = 11,7 Гц, 3H), 3,73 - 3,47 (m, 4H), 3,16 - 3,04 (m, 3H), 2,74 - 2,68 (m, 1H), 2,40 - 2,32 (m, 1H), 1,90 - 1,66 (m, 5H), 1,55 - 1,29 (m, 3H), 0,79 - 0,65 (m, 2H), 0,35 (dd, J = 2,0, 4,4 Гц, 2H).</p>	2,33, A
-----	--	---	---	---------

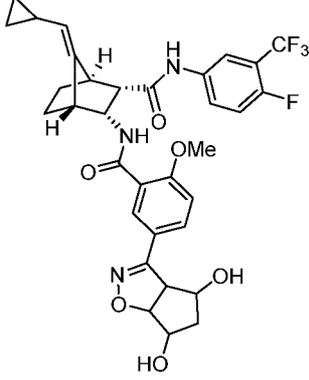
669	 <p data-bbox="247 616 454 645">получено из 416-3</p>	<p data-bbox="619 425 845 963">(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-N-[2-(2- хлорфенил)пропа н-2-ил]-7- (циклопропилмет илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	604,2	<p data-bbox="1005 197 1284 1198">(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,92 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,17 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,51 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 7,15 - 7,11 (m, 3H), 5,33 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,62 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,48 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 4,28 - 4,19 (m, 1H), 4,09 (d, J=10,9 Гц, 1H), 3,89 (br d, J=9,0 Гц, 1H), 3,77 (dd, J=9,2, 7,0 Гц, 1H), 3,70 - 3,61 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,04 - 2,93 (m, 2H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 1,72 - 1,51 (m, 8H), 1,46 - 1,37 (m, 1H), 1,30 - 1,18 (m, 2H), 0,77 - 0,62 (m, 2H), 0,37 - 0,25 (m, 2H).</p>	2,39, C
-----	--	---	-------	---	---------

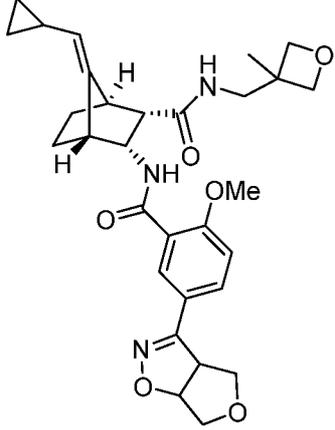
670	 <p>Изомеры, разделенные способом SFC с примером 670 в качестве пика 2 (RT= 12,15 мин., >95% ee)Использовали:Прибор: Waters 100 Prep SFC Колонка: Хиральная AD, 30 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 15% IPA / 85% CO₂ w/0,1% DEA, Условия потока: 100 мл/мин, Длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ:Прибор: Shimadzu Nexera SFC, колонка Chiral AD, 4,6 x 100 мм, 5 микрон, подвижная фаза: 15% IPA / 85% CO₂ w/0,1% DEA, Условия потока: 2 мл/мин, длина волны детектора: 220 нм, для получения хирального (пик-1, RT=2,45 мин., >95% ee) и хирального (пик-2, RT=3,41 мин., >95% ee).</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фуоро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-3-хлор-2-(диметиламино)бензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бicyclo[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	689,0	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 10,00 (br d, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,14 (br d, $J=4,3$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 2H), 7,46 (t, $J=9,8$ Гц, 1H), 5,93 (q, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,35 (dd, $J=9,2, 3,4$ Гц, 1H), 4,57 (br s, 1H), 4,41 (br t, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,09 (d, $J=10,7$ Гц, 1H), 3,91 (br d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3,73 - 3,57 (m, 2H), 3,25 (br d, $J=10,7$ Гц, 1H), 3,19 (br s, 1H), 2,98 (br s, 1H), 2,81 (s, 6H), 2,18 - 1,99 (m, 2H), 1,50 (br s, 2H)</p>	2,87, B
-----	--	---	-------	---	---------

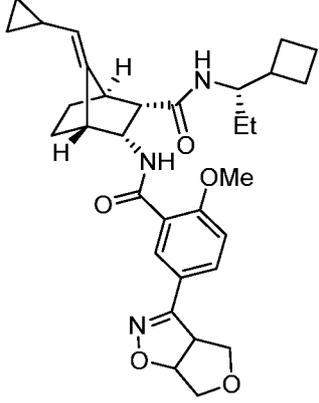
671	 <p>Получено из примера 715</p>	<p>(2S,3R)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]-3-{5-[1-(2- гидрокси-2- метилпропаноил) пирролидин-2- ил]-2- метоксibenзамид о}бицикло[2.2.1] гептан-2- карбоксамид</p>	<p>(400 МГц, DMSO-d6) δ = 10,47 (s, 1H), 9,81 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 8,21 (dd, J=2,6, 6,5 Гц, 1H), 7,77 (td, J=3,7, 8,7 Гц, 1H), 7,73 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,47 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,25 (dd, J=2,3, 8,7 Гц, 1H), 7,07 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,99 (dd, J=4,2, 7,8 Гц, 1H), 4,68 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 1H), 4,08 - 4,01 (m, 1H), 3,93 - 3,85 (m, 1H), 3,60 - 3,48 (m, 1H), 3,10 - 3,10 (m, 1H), 3,20 - 3,02 (m, 1H), 2,70 (br s, 1H), 2,22 - 2,09 (m, 1H), 1,92 - 1,70 (m, 4H), 1,62 - 1,44 (m, 2H), 1,43 - 1,35 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,28 - 1,18 (m, 3H), 0,80 - 0,65 (m, 2H), 0,39 - 0,27 (m, 2H)</p>	2,49, А
-----	--	---	--	---------

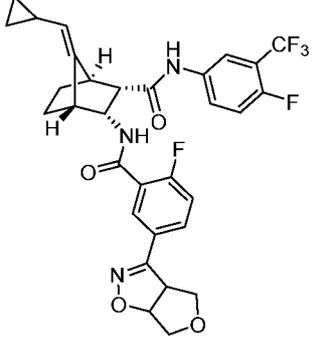
672	 <p>Пара диастереомеров, выделенных из примера 543 с помощью обращенно-фазовой HPLC</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-(5-{5-гидрокси-3аН,4Н,5Н,6Н,6аН-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)-7-(2,2,2-трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>659,1</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,84 - 10,61 (m, 1H), 10,10 - 9,92 (m, 1H), 8,36 - 8,15 (m, 2H), 7,82 (br d, J=6,7 Гц, 2H), 7,53 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,30 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 6,07 - 5,88 (m, 1H), 5,25 - 5,04 (m, 1H), 4,62 - 4,43 (m, 1H), 4,21 - 4,11 (m, 1H), 4,11 - 3,89 (m, 3H), 3,50 - 3,19 (m, 1H), 3,02 (s, 2H), 2,11 (br dd, J=13,9, 5,6 Гц, 2H), 2,03 - 1,97 (m, 1H), 1,93 (br d, J=12,2 Гц, 2H), 1,87 - 1,81 (m, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,62 - 1,44 (m, 2H) 1 протон не виден на ЯМР, вероятно, из-за перекрытия с пиком растворителя</p>	2,27, В
-----	--	--	--	---------

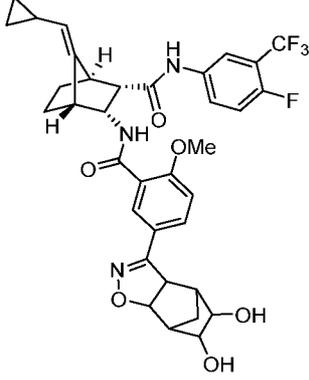
673	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[(3,5- диметил-1,2- оксазол-4- ил)метил]бицикл о[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	561,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,00 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,42 (br t, J=5,4 Гц, 1H), 8,16 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,34 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,60 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,49 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 1H), 4,11 - 3,95 (m, 5H), 3,90 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 3,80 - 3,73 (m, 1H), 3,65 (dd, J=10,7, 3,7 Гц, 1H), 3,06 - 3,00 (m, 1H), 2,88 (br dd, J=10,7, 4,3 Гц, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,79 - 1,68 (m, 2H), 1,45 (ddq, J=13,1, 8,6, 4,3 Гц, 1H), 1,38 - 1,23 (m, 2H), 0,79 - 0,62 (m, 2H), 0,30 (br d, J=3,8 Гц, 2H). Два протона не видны в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя и/или подавленным пиком воды.</p>	1,95, B
-----	--	---	-------	--	---------

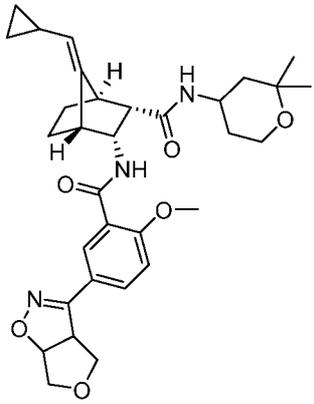
674	 <p>Получен из гомохирального промежуточного соединения бензоатного эфира пик 1. Условия препаративной хроматографии: Прибор: PIC Solution SFC Prep-200 Колонка: Chiralpak IC, 30 x 250 мм, 5 мкм Мобильная фаза: 20% IPA / 80% CO₂ Условия потока: 90 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 270 нм Детали инъекции: 0,5 мл ~[Концентрация образца]мг/мл в IPA-CAN Условия аналитической хроматографии: Прибор: Shimadzu Nexera SFC Колонка: Chiralpak IC, 4,6 x 100 мм, 3 мкм Мобильная фаза: 10% изопропанол / 90% CO₂ Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 5 мкл ~1 мг/мл в MeOH, РК-1 RT = 4,69 мин., > 99% ee.</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-(5-{4,6-дигидрокси-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	644,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,89 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,41 - 8,35 (m, 1H), 8,21 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,87 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,77 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,47 (t, J=9,9 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,26 (br d, J=5,7 Гц, 1H), 5,18 (br d, J=5,2 Гц, 1H), 4,94 (dd, J=10,0, 2,5 Гц, 1H), 4,68 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,43 (br s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,61 - 3,48 (bs, 2H), 3,18 - 3,07 (m, 2H), 2,79 - 2,63 (m, 1H), 1,87 - 1,66 (m, 4H), 1,50 (dt, J=8,8, 4,2 Гц, 1H), 1,45 - 1,34 (m, 2H), 0,80 - 0,67 (m, 2H), 0,34 (br s, 2H)</p>	2,34, B
-----	--	---	-------	--	---------

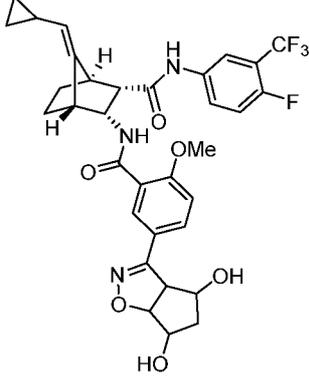
675	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксифензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[(3- метилоксетан-3- ил)метил]бицикл о[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	536,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,94 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,26 (br t, J=6,0 Гц, 1H), 8,16 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,24 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,34 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,63 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,49 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 4,33 (br dd, J=10,2, 6,0 Гц, 3H), 4,13 (t, J=5,6 Гц, 2H), 4,09 (br d, J=11,0 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,89 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 3,80 - 3,74 (m, 1H), 3,65 (br dd, J=10,4, 3,4 Гц, 1H), 3,05 (br s, 1H), 2,98 (br dd, J=10,5, 3,8 Гц, 1H), 1,87 - 1,80 (m, 1H), 1,76 - 1,71 (m, 1H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 1,41 - 1,29 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,71 (quin, J=9,5 Гц, 2H), 0,32 (br s, 2H). Три протона не видны в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с подавленным сигналом пика воды и/или пиком растворителя.</p>	1,89, C
-----	--	---	-------	---	---------

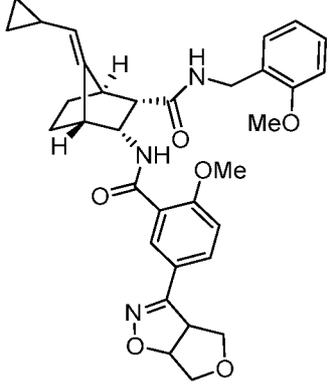
676	 <p><i>получено из 416-3</i></p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фууро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о) -N-[(1S)-1- циклобутилпроп ил]-7- (циклопропилмет илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	548,0	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,03 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,15 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,71 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,33 (dd, J=9,3, 3,5 Гц, 1H), 4,62 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,48 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 4,28 (br t, J=10,2 Гц, 1H), 4,09 (d, J=10,7 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,88 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 3,79 - 3,74 (m, 1H), 3,71 - 3,62 (m, 1H), 3,49 - 3,39 (m, 1H), 3,04 (br s, 1H), 2,93 (br dd, J=10,8, 4,1 Гц, 1H), 2,27 - 2,19 (m, 1H), 1,92 - 1,80 (m, 2H), 1,78 - 1,57 (m, 6H), 1,49 - 1,27 (m, 4H), 1,16 - 1,09 (m, 1H), 0,77 (t, J=7,5 Гц, 3H), 0,74 - 0,64 (m, 2H), 0,31 (br d, J=2,1 Гц, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя.</p>	2,54, B
-----	---	---	-------	--	---------

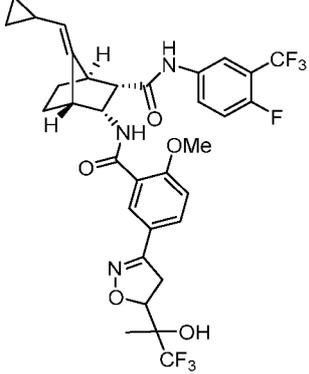
677	 <p>Получен из гомохирального промежуточного соединения бензоатного эфира Пик 1 (RT=1,99 мин., >99% ee) Используемые приборы: Jasco SFC Колонка: Chiralpak AD-H, 21 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 20% MeOH / 80% CO₂, Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ: Прибор: Shimadzu Nexera SFC, Колонка Chiralpak AD-H, 4,6 x 100 мм, 3 мкм, Мобильная фаза: 20% MeOH / 80% CO₂, Условия потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 240 нм, для получения хирального (пик-1, RT=1,99 мин., >99% ee) и хирального (пик-2, RT=7,22 мин., >99% ee).</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- фторбензамидо)- 7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]бицикло[2.2 .1]гептан-2- карбоксамид</p>	602,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,59 - 10,40 (m, 1H), 9,37 (t, J=6,6 Гц, 1H), 8,08 (dd, J=7,1, 2,4 Гц, 1H), 8,02 (dd, J=6,6, 2,6 Гц, 1H), 7,94 - 7,81 (m, 2H), 7,57 - 7,41 (m, 2H), 5,39 (dd, J=9,2, 3,6 Гц, 1H), 4,71 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,56 - 4,50 (m, 1H), 4,47 - 4,37 (m, 1H), 4,12 (d, J=10,8 Гц, 1H), 3,93 (br d, J=9,6 Гц, 2H), 3,76 - 3,71 (m, 1H), 3,66 (dd, J=10,8, 3,7 Гц, 1H), 3,17 (dd, J=10,8, 4,2 Гц, 1H), 3,13 (t, J=3,9 Гц, 1H), 2,75 (t, J=3,9 Гц, 1H), 1,89 - 1,82 (m, 1H), 1,80 - 1,71 (m, 1H), 1,58 - 1,47 (m, 1H), 1,46 - 1,41 (m, 1H), 0,88 - 0,69 (m, 2H), 0,46 - 0,29 (m, 2H)</p>	2,48, C
-----	---	---	-------	---	---------

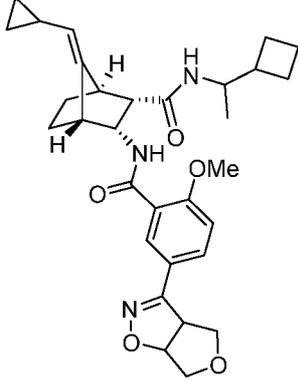
678	 <p>Получен из гомохирального промежуточного соединения бензоатного эфира Пик 1, Условия препаративной хроматографии: Прибор: Berger MG II Колонка: Chiralpak IF, 21 x 250 мм, 5 мкм Мобильная фаза: 30% MeOH / 70% CO₂ Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 1,0 мл ~200 мг/3мл в MeOH-CAN Условия аналитической хроматографии: Прибор: Shimadzu Nexera SFC Колонка: Chiralpak IF, 4,6 x 100 мм, 3 мкм Мобильная фаза: 30% MeOH / 70% CO₂ Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 5 мкл ~1 мг/мл в MeOH, РК-1, RT = 2,81 мин., 100% ee.</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-(5-{8,9-дигидрокси-3-окса-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дек-4-ен-5-ил}-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	670,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,94 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,31 - 8,21 (m, 2H), 7,97 - 7,77 (m, 2H), 7,50 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,79 (br dd, J=17,7, 4,9 Гц, 1H), 4,70 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,58 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 4,46 (br s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,79 (br s, 1H), 3,73 - 3,58 (m, 1H), 3,31 - 3,10 (m, 2H), 2,74 (br s, 1H), 2,31 (s, 1H), 2,17 (s, 1H), 1,95 - 1,74 (m, 2H), 1,68 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 1,53 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 1,43 (br s, 2H), 1,12 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 0,90 - 0,69 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H)</p>	3,09, C
-----	--	--	-------	---	---------

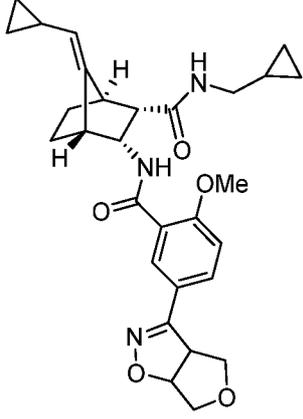
679	 <p>Получен из 416-3, второй элюируемый диастереомер способом обращенно-фазовой HPLC</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,Z)-7-(циклопропилметил)-N-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-(2-метокси-5-(3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d]изоксазол-3-ил)бензамидо)бicyclo[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	564,0	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,96 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,14 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,99 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,24 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 5,34 (br dd, J=8,9, 3,1 Гц, 1H), 4,61 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 4,49 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 4,34 - 4,23 (m, 1H), 4,09 (br d, J=10,4 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,97 - 3,87 (m, 2H), 3,82 - 3,74 (m, 1H), 3,68 - 3,52 (m, 2H), 3,04 (br s, 1H), 2,86 (br dd, J=10,7, 3,4 Гц, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,77 - 1,59 (m, 3H), 1,51 - 1,27 (m, 3H), 1,25 - 1,18 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,14 - 1,06 (m, 4H), 0,76 - 0,64 (m, 2H), 0,32 (br d, J=2,1 Гц, 2H).</p>	2,01, B
-----	---	---	-------	--	---------

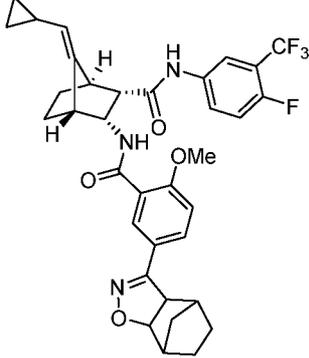
680	 <p>Получен из гомохирального промежуточного соединения бензоатного эфира пик41 Условия препаративной хроматографии: Прибор: PIC Solution SFC Prep-200) Колонка: Chiralpak IC, 21 x 250 мм, 5 микрон Мобильная фаза: 15% IPA / 85% CO2 Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 270 нм Детали инъекции: 0,5 мл ~[Концентрация образца]мг/мл в IPA-CAN Условия аналитической хроматографии: Прибор: Shimadzu Nexera SFC Колонка: Chiralpak IC, 4,6 x 100 мм, 3 мкм Мобильная фаза: 10% изопропанол / 90% CO2 Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 5 мкл ~1 мг/мл в MeOH, РК-4 RT = 7,18 мин., > 99% ee</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-3-(5-{4,6-дигидрокси-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	644,2	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,56 (s, 1H), 9,92 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20 (br d, J=4,9 Гц, 1H), 7,84 - 7,73 (m, 2H), 7,47 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,19 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 4,79 (br dd, J=8,1, 4,1 Гц, 1H), 4,70 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 4,43 (br s, 1H), 4,39 - 4,23 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,82 - 3,65 (m, 1H), 3,32 - 3,11 (m, 1H), 3,09 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,13 - 1,92 (m, 1H), 1,89 - 1,69 (m, 2H), 1,64 - 1,46 (m, 2H), 1,41 (br s, 2H), 0,85 - 0,67 (m, 2H), 0,35 (br d, J=3,7 Гц, 2H)</p>	2,24, B
-----	--	---	-------	---	---------

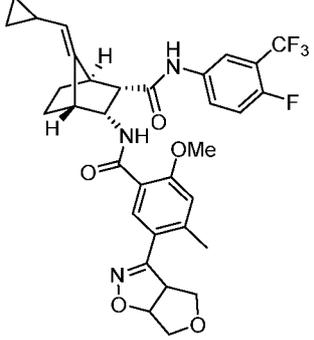
681	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[(2- метоксифенил)ме тил]бицикло[2.2. 1]гептан-2- карбоксамид</p>	572,1	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,94 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,42 (br t, J=5,6 Гц, 1H), 8,16 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 7,12 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 6,95 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 6,78 (t, J=7,3 Гц, 1H), 5,33 (br dd, J=9,2, 3,1 Гц, 1H), 4,63 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 4,49 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 4,37 - 4,19 (m, 3H), 4,09 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 3H), 3,81 - 3,72 (m, 3H), 3,65 (br dd, J=10,8, 3,5 Гц, 1H), 3,10 - 2,97 (m, 2H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 1,92 - 1,81 (m, 1H), 1,77 - 1,66 (m, 1H), 1,52 - 1,43 (m, 1H), 1,41 - 1,26 (m, 2H), 0,79 - 0,62 (m, 2H), 0,32 (br d, J=4,3 Гц, 2H). Два протона не видны в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя или подавленным пиком воды.</p>	2,23, В
-----	--	--	-------	--	---------

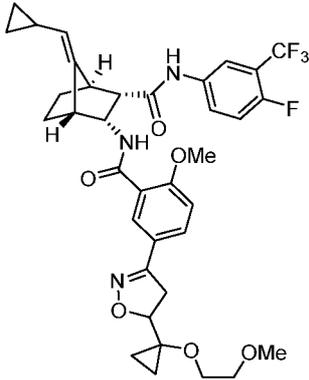
682	 <p>Получен из гомохирального промежуточного пика бензоатного эфира 1. Условия препаративной хроматографии: Прибор: PIC Solution SFC Prep-200 Колонка: Chiralpak IC, 21 x 250 мм, 5 мкм Мобильная фаза: 10% метанол / 90% CO₂ Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 0,5 мл ~65 мг/мл в метаноле Условия аналитической хроматографии: Прибор: Aurora Infinity SFC Колонка: Chiralpak IC, 4,6 x 250 мм, 3 мкм Мобильная фаза: 10% метанол / 90% CO₂ Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 15 мкл ~1 мг/мл в MeOH, PK-1, RT = 3,07 мин., >99% ee.</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{2-метокси-5-[5-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]бензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	684,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,92 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,30 - 8,17 (m, 2H), 7,86 - 7,77 (m, 2H), 7,49 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,88 - 4,78 (m, 1H), 4,70 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,51 (br t, J=10,0 Гц, 1H), 3,17 (br dd, J=11,2, 4,3 Гц, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 1,89 - 1,69 (m, 2H), 1,50 (br dd, J=9,1, 4,3 Гц, 1H), 1,42 (br s, 2H), 1,30 (s, 3H), 0,81 - 0,66 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H)</p>	2,66, C
-----	---	---	-------	--	---------

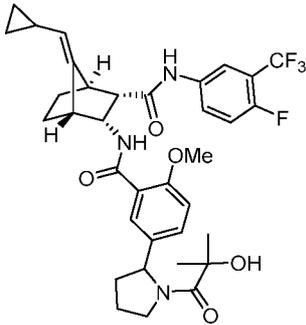
683	 <p>получено из 416-3</p> <p>Второй элюируемый диастереомер способом обращенно-фазовой HPLC</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фуоро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)-N-(1-циклобутилэтил)-7-(циклопропилметилен)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	534,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,97 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,15 (br d, J=2,1 Гц, 1H), 7,85 - 7,73 (m, 2H), 7,23 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 5,33 (br dd, J=9,3, 3,2 Гц, 1H), 4,61 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,48 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 4,27 (br d, J=5,2 Гц, 1H), 4,09 (br d, J=11,0 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,88 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 3,82 - 3,72 (m, 2H), 3,69 - 3,61 (m, 1H), 3,07 - 2,99 (m, 1H), 2,88 (br dd, J=11,0, 3,7 Гц, 1H), 2,24 - 2,10 (m, 1H), 1,92 - 1,56 (m, 8H), 1,51 - 1,41 (m, 1H), 1,39 - 1,25 (m, 2H), 0,90 (br d, J=6,7 Гц, 3H), 0,77 - 0,61 (m, 2H), 0,36 - 0,24 (m, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрытия с пиком растворителя.</p>	2,27, B
-----	--	--	-------	---	---------

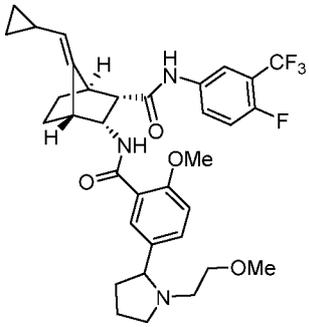
684	 <p data-bbox="236 672 443 698">получено из 416-3</p>	<p data-bbox="619 504 847 1041">(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-N- (циклопропилмет ил)-7- (циклопропилмет илиден)бицикло[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	506,4	<p data-bbox="1005 197 1284 1355">(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,99 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,20 - 8,08 (m, 2H), 7,78 (dd, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,23 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 5,33 (br dd, J=8,9, 3,4 Гц, 1H), 4,62 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 4,49 (br t, J=7,6 Гц, 1H), 4,32 - 4,23 (m, 1H), 4,14 - 4,05 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,89 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 3,77 (br t, J=8,2 Гц, 1H), 3,69 - 3,60 (m, 1H), 3,04 (br s, 1H), 3,00 - 2,94 (m, 2H), 2,94 - 2,86 (m, 1H), 1,87 - 1,80 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 1H), 1,52 - 1,41 (m, 1H), 1,40 - 1,27 (m, 2H), 0,91 - 0,81 (m, 1H), 0,76 - 0,64 (m, 2H), 0,40 - 0,28 (m, 4H), 0,12 (br s, 2H). два протона не видны, вероятно, из- за перекрывания с пиком растворителя.</p>	2,07, C
-----	--	--	-------	---	---------

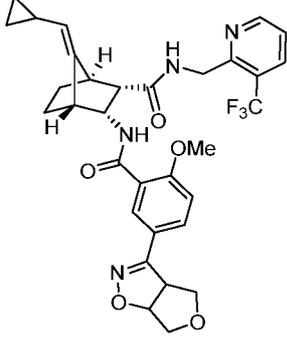
685	 <p>Получен из гомохирального промежуточного соединения бензоатного эфира - пик 2 (RT=5,52 мин., >99% ee) Использовали: Прибор: Berger MG II Колонка: Chiralcel OD-H, 21 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 7% MeOH / 93% CO₂, Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ: Прибор: Shimadzu Nexera SFC, Колонка Chiralcel OD-H, 4,6 x 100 мм, 3 мкм, Мобильная фаза: 7% MeOH / 93% CO₂, Условия потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм, для получения хирального (пик-1, RT=4,42 мин., >99% ee) и хирального (пик-2, RT=5,52 мин., >99% ee).</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-(2-метокси-5-{3-окса-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дек-4-ен-5-ил}бензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	638,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,92 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,25 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,23 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 7,83 (dd, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 1H), 7,49 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,70 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,59 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 4,51 - 4,40 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,66 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 3,55 - 3,38 (m, 1H), 3,17 (br dd, J=10,7, 3,7 Гц, 1H), 3,12 (br d, J=3,4 Гц, 1H), 2,73 (br s, 1H), 2,47 (br d, J=0,6 Гц, 1H), 2,38 (br d, J=1,2 Гц, 1H), 1,90 - 1,83 (m, 1H), 1,82 - 1,73 (m, 1H), 1,62 - 1,47 (m, 3H), 1,46 - 1,40 (m, 2H), 1,27 (br d, J=10,4 Гц, 1H), 1,14 (br d, J=10,1 Гц, 2H), 0,85 - 0,68 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H)</p>	2,85, C
-----	--	---	-------	---	---------

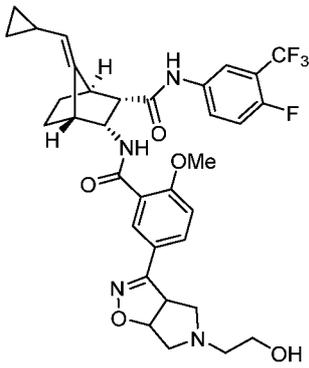
686	 <p>Изомеры разделены способом SFC, при этом пример 686 представляет собой пик 2 (RT=3,2 мин., >95% de): Прибор: Колонка Waters 100 Pгер SFC: Хиральная OD, 30 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 30% MeOH / 70% CO2 w/0,1% DEA, Условия потока: 100 мл/мин, Длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ: Прибор: Shimadzu Nexera SFC, колонка Chiral OD, 4,6 x 100 мм, 5 микрон, подвижная фаза: 30% MeOH / 70% CO2 w/0,1% DEA, Условия потока: 2 мл/мин, длина волны детектора: 220 нм, для получения хирального (пик-1, RT=2,1 мин., >95% de) и хирального (пик-2, RT=3,2 мин., >95% de).</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фуоро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метокси-4-метилбензамидо)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	628,2	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,64 - 10,45 (m, 1H), 9,93 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,22 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,81 - 7,68 (m, 1H), 7,48 (br t, J=9,9 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,36 - 5,14 (m, 1H), 4,70 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,56 - 4,47 (m, 1H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 4,11 (br d, J=10,4 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,79 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 3,74 - 3,68 (m, 1H), 3,64 (br s, 1H), 3,24 - 3,13 (m, 1H), 3,11 - 3,04 (m, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,98 - 1,82 (m, 1H), 1,79 - 1,68 (m, 1H), 1,61 - 1,49 (m, 1H), 1,46 - 1,30 (m, 2H), 0,86 - 0,60 (m, 2H), 0,35 (br d, J=3,1 Гц, 2H)</p>	2,59, C
-----	---	--	-------	---	---------

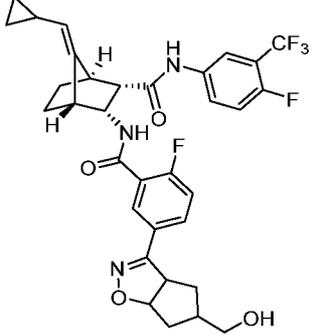
687	 <p>Получено из промежуточного соединения пика 1 гомохиральной бензойной кислоты (RT=5,02 мин., >99% ee) -Инструмент: Berger MG II Колонка: Chiralpak IC, 21 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 25% MeOH / 75% CO₂, Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ: Прибор: Shimadzu Nexera SFC, Колонка Chiralpak IC, 4,6 x 250 мм, 3 мкм, Мобильная фаза: 25% MeOH / 75% CO₂, Условия потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм, для получения хирального (пик-1, RT=5,02 мин., >99% ee) и хирального (пик-2, RT=6,46 мин., >99% ee).</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-(2-метокси-5-{5-[1-(2-метоксиэтокси)циклопропил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил}бензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,90 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,25 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,22 (dd, J=6,4, 2,3 Гц, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 2H), 7,48 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,69 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,56 (dd, J=10,6, 8,5 Гц, 1H), 4,47 - 4,41 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,74 - 3,66 (m, 1H), 3,62 - 3,58 (m, 1H), 3,55 - 3,44 (m, 1H), 3,42 - 3,38 (m, 2H), 3,32 - 3,26 (m, 1H), 3,16 (dd, J=11,4, 4,1 Гц, 1H), 3,13 - 3,06 (m, 3H), 2,77 - 2,69 (m, 1H), 1,89 - 1,81 (m, 1H), 1,80 - 1,72 (m, 1H), 1,59 - 1,48 (m, 1H), 1,45 - 1,35 (m, 2H), 0,96 - 0,85 (m, 1H), 0,82 - 0,71 (m, 3H), 0,71 - 0,65 (m, 2H), 0,42 - 0,27 (m, 2H) 1 протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрытия с пиком растворителя</p>	2,64, C
-----	--	--	---	---------

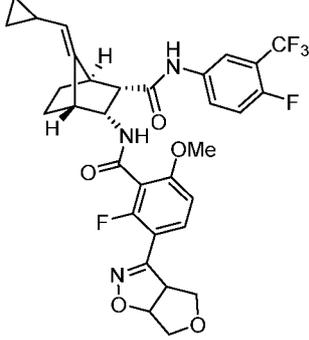
688	 <p>Получено из примера 694</p>	<p>(2S,3R)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пирролидин-2-ил]-2-метоксибензамидо}бicyclo[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	658,3	<p>(400 МГц, DMSO-d6) δ = 10,47 (s, 1H), 9,80 (br d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,21 (dd, J = 2,4, 6,6 Гц, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 1H), 7,48 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 7,23 (br d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,20 (s, 1H), 5,04 - 4,95 (m, 1H), 4,68 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 4,49 - 4,37 (m, 1H), 4,07 - 3,99 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,91 - 3,82 (m, 1H), 3,58 - 3,49 (m, 1H), 3,20 - 3,10 (m, 2H), 3,07 (t, J = 4,2 Гц, 1H), 2,70 (t, J = 3,4 Гц, 1H), 2,21 - 2,08 (m, 1H), 1,90 - 1,70 (m, 4H), 1,62 - 1,46 (m, 2H), 1,44 - 1,35 (m, 2H), 1,29 (d, J = 14,9 Гц, 6H), 0,80 - 0,56 (m, 2H), 0,35 (dd, J = 2,2, 4,6 Гц, 2H)</p>	2,47, A
-----	--	--	-------	---	---------

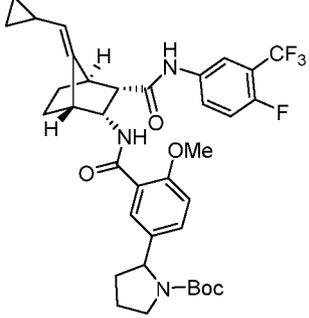
689	 <p>Получено из примера 715</p>	<p>(2S,3R)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{2-метокси-5-[1-(2-метоксиэтил)пирролидин-2-ил]бензамидо}бicyclo[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	630,0	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,48 (s, 1H), 9,85 - 9,73 (m, 1H), 8,21 (dd, J = 2,4, 6,6 Гц, 1H), 7,87 (br d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 2H), 7,12 (br d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,68 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 4,49 - 4,39 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,26 - 3,22 (m, 1H), 3,18 - 3,10 (m, 4H), 3,08 (br d, J = 3,9 Гц, 1H), 2,70 (dt, J = 0,7, 3,1 Гц, 1H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,27 - 2,12 (m, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,93 - 1,70 (m, 4H), 1,54 - 1,33 (m, 5H), 0,81 - 0,67 (m, 2H), 0,35 (dd, J = 2,2, 4,6 Гц, 2H)</p>	2,63, A
-----	--	--	-------	---	---------

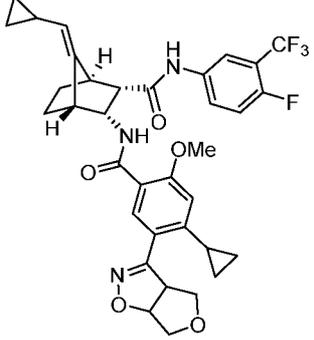
690	 <p><i>получено из 416-3</i></p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-{[3- (трифторметил)п иридин-2- ил]метил}бицикл о[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	611,2	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,90 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,72 - 8,63 (m, 2H), 8,17 - 8,10 (m, 2H), 7,77 (dd, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,47 (br dd, J=6,9, 5,3 Гц, 1H), 7,18 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,33 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,63 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,56 (br d, J=4,6 Гц, 2H), 4,48 (br t, J=8,1 Гц, 1H), 4,34 - 4,25 (m, 1H), 4,09 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 3,89 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (br t, J=8,1 Гц, 1H), 3,65 (br dd, J=10,8, 3,2 Гц, 1H), 3,10 - 3,00 (m, 2H), 2,61 (br s, 1H), 1,81 (br t, J=9,3 Гц, 1H), 1,74 - 1,62 (m, 1H), 1,53 - 1,40 (m, 1H), 1,31 (br s, 2H), 0,80 - 0,63 (m, 2H), 0,39 - 0,25 (m, 2H).</p>	2,14, В
-----	---	---	-------	--	---------

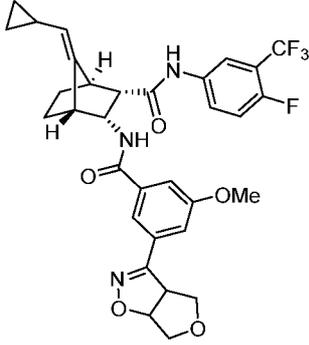
691	 <p>Получен из гомохирального промежуточного соединения бензоатного эфира (пик 1; >99%ee; хиральное аналитическое RT = 6,621 мин) Условия препаративной хиральной SFC: Прибор: Jasco SFC Prep; Колонка: Regis Whelk-01, 21 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза: 15% IPA / 85% CO₂; Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C; Длина волны детектора: 220 нм; Детали инъекции: 0,5 мл ~50 мг/мл в IPA</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(2-гидроксиэтил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-пирроло[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,97 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,30 (br s, 1H), 8,25 (dd, J=6,5, 2,5 Гц, 1H), 7,85 (dd, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,50 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,49 - 5,42 (m, 1H), 4,78 (br t, J=8,8 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,47 - 4,41 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,98 (br d, J=11,9 Гц, 1H), 3,76 - 3,70 (m, 1H), 3,68 - 3,62 (m, 2H), 3,55 (br d, J=1,5 Гц, 2H), 3,23 (br s, 2H), 3,19 - 3,13 (m, 1H), 3,12 - 3,07 (m, 1H), 2,76 - 2,70 (m, 1H), 1,84 - 1,74 (m, 2H), 1,53 - 1,46 (m, 1H), 1,45 - 1,38 (m, 2H), 0,78 - 0,70 (m, 2H), 0,38 - 0,33 (m, 2H)</p>	1,21, A
-----	---	--	---	---------

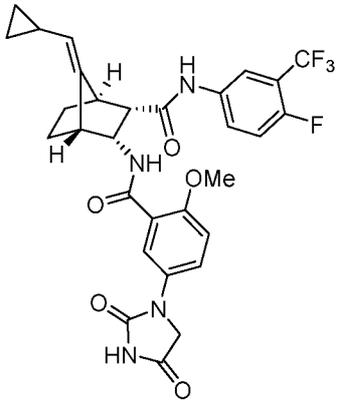
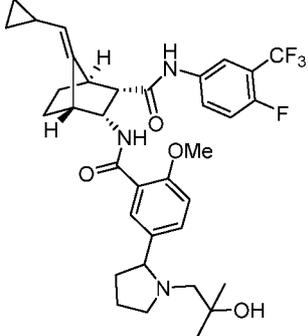
692	 <p>Получен из гомохирального промежуточного соединения бензоатного эфира (пик 2; 83,4%ee; хиральное аналитическое RT = 2,155 мин); условия препаративной хиральной SFC: Прибор: Berger MG II; Колонка: Chiralpak AD-H, 21 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза: 20%MeOH / 80% CO₂; Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C; Длина волны детектора: 220 нм; Детали инъекции: 0,5 мл ~125 мг/мл в MeOH:ACN</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{2-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]бензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	630,4	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,51 (s, 1H), 9,37 (t, J=6,9 Гц, 1H), 8,08 - 8,04 (m, 1H), 8,00 (dd, J=6,5, 2,5 Гц, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 2H), 7,51 - 7,42 (m, 2H), 5,20 - 5,14 (m, 1H), 4,69 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,47 - 4,41 (m, 1H), 4,10 (td, J=9,7, 6,3 Гц, 1H), 3,31 - 3,25 (m, 1H), 3,23 - 3,11 (m, 3H), 2,75 - 2,72 (m, 1H), 2,20 - 2,06 (m, 3H), 1,87 - 1,74 (m, 2H), 1,66 - 1,59 (m, 1H), 1,55 - 1,39 (m, 4H), 0,78 - 0,69 (m, 2H), 0,38 - 0,32 (m, 2H)</p>	1,34, A
-----	--	---	-------	---	---------

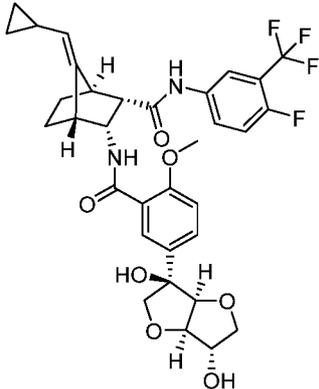
693	 <p>Изомеры разделены способом SFC, при этом пример 693 представляет собой пик 2 (RT=8,3 мин., >95% de); Прибор: Waters 100 Prep SFC Колонка: Хиральная OD, 30 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 15% MeOH / 85% CO2 w/0,1% DEA, Условия потока: 100 мл/мин, Длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ: Прибор: Shimadzu Nexera SFC, колонка Chiral OD, 4,6 x 100 мм, 5 микрон, подвижная фаза: 15% MeOH / 85% CO2 w/0,1% DEA, Условия потока: 2 мл/мин, длина волны детектора: 220 нм, для получения хирального (пик-1, RT=6,75 мин., >95% de) и хирального (пик-2, RT=8,3 мин., >95% de).</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(3- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2-фтор-6- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]бицикло[2.2 .1]гептан-2- карбоксаид</p>	632,2	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,47 (s, 1H), 8,76 - 8,66 (m, 1H), 8,11 (br d, J=6,1 Гц, 1H), 7,84 - 7,70 (m, 2H), 7,46 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,02 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,30 (dd, J=9,3, 3,6 Гц, 1H), 4,67 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,54 - 4,43 (m, 1H), 4,37 - 4,28 (m, 1H), 4,08 (d, J=10,7 Гц, 1H), 3,92 (br d, J=9,6 Гц, 1H), 3,78 - 3,68 (m, 3H), 3,66 - 3,55 (m, 2H), 3,13 (br dd, J=10,8, 3,7 Гц, 1H), 3,05 (br s, 1H), 2,72 - 2,65 (m, 1H), 2,03 - 1,93 (m, 1H), 1,92 - 1,85 (m, 1H), 1,59 - 1,49 (m, 1H), 1,47 - 1,32 (m, 2H), 0,73 (quin, J=9,4 Гц, 2H), 0,43 - 0,27 (m, 2H)</p>	2,32, B
-----	--	--	-------	--	---------

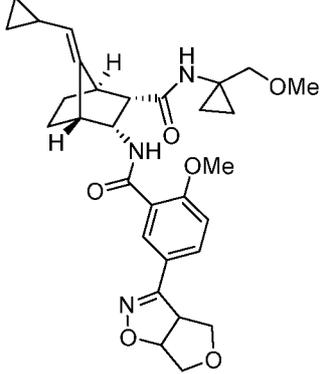
694	 <p>Пик 1, RT = 3,54 мин, условия очистки Prep Chiral SFC: Детали прибора: Марка/модель: PIC - 175; Условия препаративной SFC: Колонка/размеры: Chiralpak IG(250 X 30)mm,5μ,% CO2: 75%,% растворителя Co: 25% 4M METHANOILC AMMONIA IN MEON, Общий поток: 130,0г/мин, Противодавление: 100бар, Температура: 40°C, УФ: 240 нм.</p>	<p>трет-бутил 2-(3- {[(2R,3S,7Z)-7- (циклопропилмет илиден)-3-{[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]карбамоил} бицикло[2.2.1]ге птан-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)пи рролидин-1- карбоксилат</p>	672,4	<p>(400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,21 - 8,05 (m, 1H), 7,88 - 7,81 (m, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,35 - 7,22 (m, 2H), 7,16 - 7,08 (m, 1H), 4,80 - 4,74 (m, 1H), 4,74 - 4,67 (m, 1H), 4,60 - 4,49 (m, 1H), 4,08 - 4,01 (m, 3H), 3,68 - 3,49 (m, 3H), 3,23 - 3,09 (m, 2H), 2,74 - 2,64 (m, 1H), 2,44 - 2,22 (m, 1H), 2,09 - 1,96 (m, 1H), 1,96 - 1,73 (m, 4H), 1,63 - 1,38 (m, 7H), 1,15 (br s, 6H), 0,81 - 0,68 (m, 2H), 0,41 - 0,26 (m, 2H).</p>	1,61, C
-----	--	--	-------	---	---------

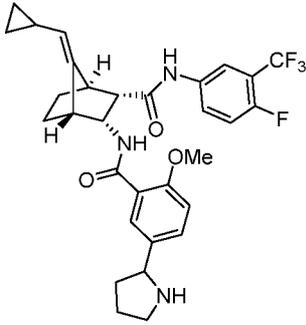
695	 <p>Изомеры разделены способом SFC, пример 695 представляет собой пик 2 (RT=3,3 мин., >95% de) -Инструмент: Waters 100 Prep SFC Колонка: Хиральная AD, 30 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 25% MeOH / 75% CO₂ w/0,1% DEA, Условия потока: 100 мл/мин, Длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ: Прибор: Shimadzu Nexera SFC, Колонка хиральная AD, 4,6 x 100 мм, 5 мкм, Мобильная фаза: 25% MeOH / 75% CO₂ w/0,1% DEA, Условия потока: 2 мл/мин, длина волны детектора: 220 нм, для получения хирального (пик-1, RT=2,6 мин., >95% de) и хирального (пик-2, RT=3,3 мин., >95% de).</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фууро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-4-циклопропил-2-метоксибензамидо)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	654,0	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,64 - 10,42 (m, 1H), 9,87 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,33 - 8,11 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 - 7,72 (m, 1H), 7,48 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,32 (dd, J=9,0, 3,5 Гц, 1H), 4,69 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,56 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 4,11 (br d, J=11,0 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,76 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 3,70 - 3,61 (m, 1H), 3,51 - 3,42 (m, 1H), 3,15 (br dd, J=10,4, 4,0 Гц, 1H), 3,08 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,41 - 2,28 (m, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 1H), 1,79 - 1,72 (m, 1H), 1,50 (br dd, J=8,4, 3,8 Гц, 1H), 1,41 (br s, 2H), 1,11 - 1,03 (m, 1H), 0,98 (dt, J=8,5, 4,6 Гц, 1H), 0,93 - 0,82 (m, 2H), 0,77 - 0,60 (m, 2H), 0,35 (br s, 2H)</p>	2,63, C
-----	--	--	-------	---	---------

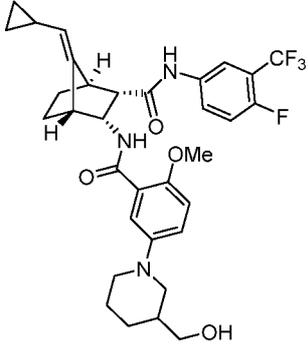
696	 <p>Изомеры разделены способом SFC, при этом пример 696 представляет собой пик 1 (RT=1,81 мин., >99% de)- Инструмент: PIC Solution SFC Колонка: Chiralpak AD-H, 21 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 30% IPA-0,1% DEA / 70% CO₂, Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ: Прибор: Aurora Infinity SFC, Колонка Chiralpak IC, 4,6 x 250 мм, 3 мкм, Мобильная фаза: 20% IPA-0,1% DEA / 80% CO₂, Условия потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм, для получения хирального (пик-1, RT=1,81 мин., >99% de) и хирального (пик-2, RT=2,76 мин., >99% de).</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(3- {3aH,4H,6H,6aH- фуру[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-5- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]бицикло[2.2 .1]гептан-2- карбоксамид</p>	614,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,69 - 10,53 (m, 1H), 9,39 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,12 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 7,87 - 7,79 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,42 (dd, J=9,2, 3,1 Гц, 1H), 4,71 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,56 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 4,47 - 4,37 (m, 1H), 4,14 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 3,95 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,74 (br dd, J=9,3, 6,9 Гц, 1H), 3,67 (dd, J=10,8, 3,5 Гц, 1H), 3,19 (br dd, J=10,5, 4,1 Гц, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,77 (br s, 1H), 1,91 - 1,83 (m, 1H), 1,79 - 1,73 (m, 1H), 1,59 - 1,49 (m, 1H), 1,45 (br s, 2H), 0,81 - 0,69 (m, 2H), 0,37 (br d, J=1,8 Гц, 2H) 1 протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрытия с пиком растворителя</p>	2,51, B
-----	--	---	-------	--	---------

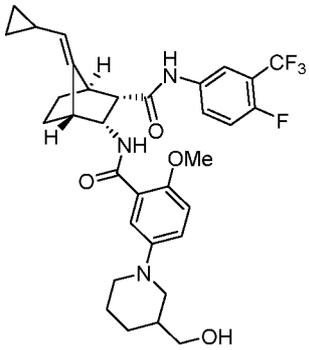
697		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -7- (циклопропилмет илиден)-3-[5- (2,4- диоксиимидазоли дин-1-ил)-2- метоксибензамид о]-N-[4-фтор-3- (трифторметил)ф енил]бикакло[2.2 .1]гептан-2- карбоксамид</p>	601,3	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 8,28 - 8,15 (m, 1H), 7,90 - 7,76 (m, 1H), 7,69 (br dd, J=8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,57 - 7,43 (m, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 7,20 - 7,01 (m, 1H), 4,78 - 4,58 (m, 1H), 4,53 - 4,42 (m, 1H), 4,16 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 4,05 - 3,96 (m, 1H), 3,22 - 3,03 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,78 - 2,64 (m, 1H), 1,93 - 1,66 (m, 3H), 1,59 - 1,24 (m, 4H), 0,84 - 0,67 (m, 2H), 0,42 - 0,25 (m, 2H)</p>	2,31, B
698	 <p>Получено из примера 703</p>	<p>(2S,3R)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]-3-{5-[1-(2- гидрокси-2- метилпропил)пир ролидин-2-ил]-2- метоксибензамид о}бикакло[2.2.1] гептан-2- карбоксамид</p>	644,0	<p>(400 МГц, DMSO-d6) δ = 10,47 (s, 1H), 0,00 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,24 - 8,11 (m, 1H), 7,87 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,80 - 7,68 (m, 1H), 7,53 - 7,39 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,68 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 3,99 - 3,91 (m, 4H), 3,55 - 3,47 (m, 1H), 3,26 (s, 1H), 3,13 (dd, J = 4,2, 10,5 Гц, 1H), 3,07 (br t, J = 3,5 Гц, 1H), 2,70 (br s, 1H), 2,31 - 2,21 (m, 2H), 2,08 - 1,96 (m, 2H), 1,88 (s, 1H), 1,83 - 1,66 (m, 3H), 1,55 - 1,36 (m, 4H), 1,02 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,79 - 0,68 (m, 2H), 0,35 (dd, J = 2,2, 4,4 Гц, 2H)</p>	2,67, A

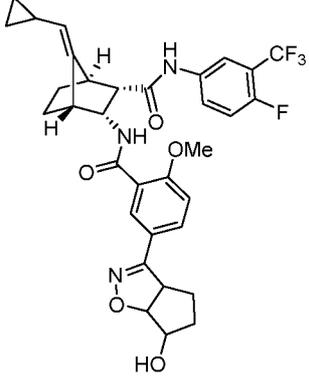
700		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)- -3-{5- [(3R,3aS,6S,6aR)- 3,6-дигидрокси- гексагидрофуоро[3,2-b]фуран-3- ил]-2- метоксибензамид о}-7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]бицикло[2.2 .1]гептан-2- карбоксамид</p>	647,2	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,55 (s, 1H), 9,87 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,23 (br d, J=4,9 Гц, 1H), 8,10 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 1H), 7,61 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,49 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,19 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,71 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 4,52 - 4,41 (m, 1H), 4,32 (br d, J=3,4 Гц, 1H), 4,24 - 4,12 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,89 - 3,78 (m, 2H), 3,70 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 3,50 (br s, 1H), 3,17 (br dd, J=10,7, 4,0 Гц, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 1,94 - 1,84 (m, 1H), 1,82 - 1,74 (m, 1H), 1,61 - 1,48 (m, 1H), 1,47 - 1,32 (m, 2H), 0,84 - 0,67 (m, 2H), 0,37 (br d, J=2,4 Гц, 2H)</p>	2,28, А
-----	---	--	-------	---	---------

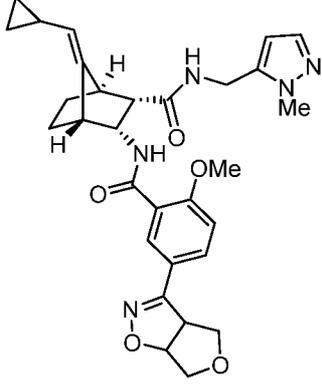
701	 <p data-bbox="236 629 440 656">получено из 416-3</p>	<p data-bbox="619 524 842 1093">(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[[1- (метоксиметил)ц иклопропил]мети л}бицикло[2.2.1] гептан-2- карбоксамид</p>	550,3	<p data-bbox="1007 197 1283 1422">(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,97 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (br t, J=5,2 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=8,2, 1,2 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,33 (br dd, J=9,3, 3,2 Гц, 1H), 4,62 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,48 (br t, J=8,1 Гц, 1H), 4,28 (br t, J=10,4 Гц, 1H), 4,08 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,89 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 3,68 - 3,60 (m, 1H), 3,19 - 3,08 (m, 5H), 3,07 - 2,99 (m, 2H), 2,94 (br dd, J=10,5, 4,1H), 1,87 - 1,80 (m, 1H), 1,77 - 1,69 (m, 1H), 1,50 - 1,41 (m, 1H), 1,38 - 1,26 (m, 2H), 0,76 - 0,64 (m, 2H), 0,46 - 0,35 (m, 2H), 0,30 (br s, 4H), Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с подавленным сигналом пика воды.</p>	2,02, В
-----	--	---	-------	--	---------

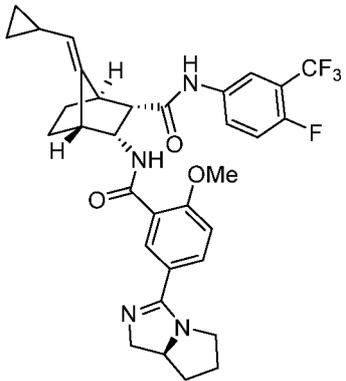
703	 <p data-bbox="188 801 510 833">Получено из примера 694</p>	<p data-bbox="619 443 845 862">(2S,3R)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-[2-метокси-5-(пирролидин-2-ил)бензамидо]бicyclo[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	572,3	<p data-bbox="1005 197 1284 1108">(400 МГц, DMSO-d6) $\delta = 10,52$ (s, 1H), 9,86 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 8,23 (dd, J = 2,4, 6,6 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 1H), 7,56 (dd, J = 2,6, 8,4 Гц, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 4,69 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 1H), 4,39 - 4,32 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,20 - 3,11 (m, 4H), 3,08 (br t, J = 3,8 Гц, 1H), 2,74 - 2,69 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 2,02 - 1,72 (m, 6H), 1,55 - 1,33 (m, 4H), 0,83 - 0,62 (m, 2H), 0,35 (dd, J = 2,1, 4,5 Гц, 2H)</p>	2,09, А
-----	--	---	-------	--	---------

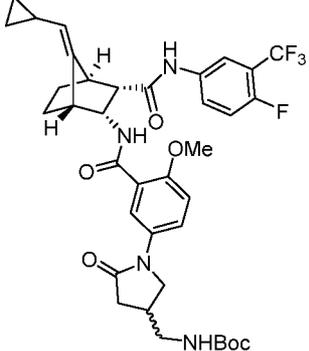
704	 <p>Пик - 1 / Изомер - 1, SFC RT 4,7 мин, Детали прибора: Марка/модель: Thar SFC-80, Условия препаративной SFC, Колонка/размеры: Chiralcel OD-H(250 X 30)mm,5ц,% CO2: 70%,% растворителя Co: 30% 4М METHANOILC AMMONIA IN MEON, Общий поток: 80г/мин, Противодавление: 100бар, Температура: 35°C, УФ: 240, Время удерживания (мин), Пик-1: 4,7, Пик-2: 8,0</p>	<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-2-метоксибензамидо}бicyclo[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(400 МГц, DMSO-d6) δ 10,50 (s, 1H), 9,81 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,22 (dd, J=6,4, 2,7 Гц, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,55 - 7,42 (m, 2H), 7,10 - 7,02 (m, 2H), 4,68 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4,54 (t, J=5,5 Гц, 1H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,57 - 3,53 (m, 1H), 3,16 - 3,12 (m, 1H), 3,09 - 3,04 (m, 1H), 2,72 - 2,68 (m, 1H), 2,54 (s, 2H), 2,32 (dd, J=3,9, 2,0 Гц, 1H), 1,90 - 1,84 (m, 1H), 1,81 - 1,65 (m, 4H), 1,60 - 1,45 (m, 3H), 1,44 - 1,35 (m, 2H), 1,27 - 1,21 (m, 3H), 1,05 - 0,95 (m, 1H), 0,85 (br t, J=6,6 Гц, 1H), 0,73 (br t, J=8,6 Гц, 2H), 0,35 (dd, J=4,3, 1,6 Гц, 2H)</p>	2,49, A
-----	---	--	--	---------

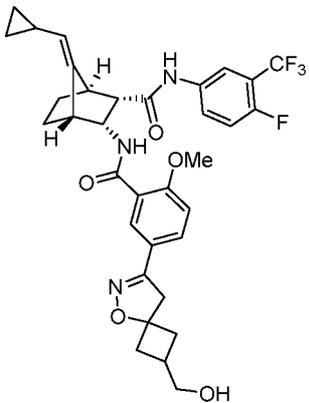
705	 <p>Пик - 2 / Изомер - 2, SFC RT 8,0 мин, Детали прибора: Марка/модель: Thar SFC-80. Условия препаративной SFC, Колонка/размеры: Chiralcel OD-H(250 X 30)mm,5ц,% CO2: 70%,% растворителя Co: 30% 4M METHANOILC AMMONIA IN MEON, Общий поток: 80г/мин, Противодавление: 100бар, Температура: 35°C, УФ: 240, Время удерживания (мин), Пик-1: 4,7, Пик-2: 8,0</p>	<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-2-метоксибензамидо}бicyclo[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	616,3	<p>(400 МГц, DMSO-d6) δ 10,49 (s, 1H), 9,84 - 9,76 (m, 1H), 8,21 (dd, J=6,2, 2,3 Гц, 1H), 7,83 - 7,71 (m, 1H), 7,52 (d, J=2,9 Гц, 1H), 7,47 (t, J=9,9 Гц, 1H), 7,12 - 6,97 (m, 2H), 4,68 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,54 (t, J=5,1 Гц, 1H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,55 - 3,50 (m, 1H), 3,17 - 3,12 (m, 1H), 3,07 (dd, J=4,4, 3,7 Гц, 1H), 2,72 - 2,68 (m, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,35 - 2,31 (m, 1H), 1,91 - 1,84 (m, 1H), 1,80 - 1,65 (m, 4H), 1,62 - 1,33 (m, 5H), 1,28 - 1,19 (m, 3H), 1,02 (dt, J=9,3, 1,5 Гц, 1H), 0,79 - 0,68 (m, 2H), 0,42 - 0,26 (m, 2H).</p>	2,47, A
-----	---	--	-------	---	---------

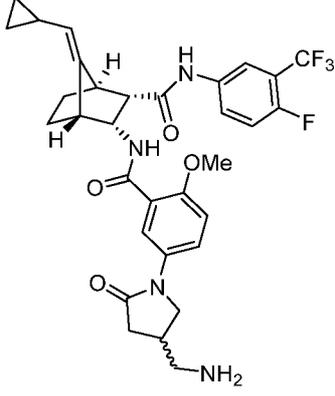
706	 <p>Получен из гомохирального промежуточного соединения бензоатного эфира пика 4. Условия препаративной хроматографии: Прибор: Berger MG II Колонка: Chiralpak AD-H, 21 x 250 мм, 5 мкм Мобильная фаза: 12% MeOH / 88% CO₂ Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 0,5 мл ~35 мг/мл в метаноле Условия аналитической хроматографии: Прибор: Shimadzu Nexera SFC Колонка: Chiralpak AD-H, 4,6 x 100 мм, 3 мкм Мобильная фаза: 12% MeOH / 88% CO₂ Условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C Длина волны детектора: 220 нм Детали инъекции: 5 мкл ~1 мг/мл в MeOH, РК-4, RT = 7,80 мин., > 99% ee.</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-(5-{6-гидрокси-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	628,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,70 (br s, 1H), 10,05 (br s, 1H), 8,42 (br s, 1H), 8,37 (br s, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,35 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,22 (br s, 1H), 4,84 (br d, $J=9,8$ Гц, 1H), 4,57 (br s, 1H), 4,23 (br d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,17 (br s, 3H), 3,75 - 3,67 (m, 1H), 3,64 (br d, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,32 (br s, 1H), 3,25 (br s, 1H), 2,87 (br s, 1H), 2,68 (br d, $J=18,3$ Гц, 1H), 1,99 (br s, 2H), 1,93 (br s, 2H), 1,68 (br s, 1H), 1,56 (br s, 2H), 0,89 (br s, 2H), 0,50 (br s, 2H)</p>	2,41, C
-----	---	---	-------	--	---------

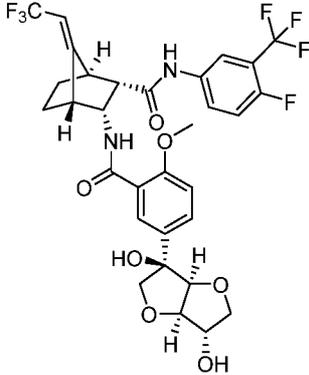
707	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фууро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[(1- метил-1H- пиразол-5- ил)метил]бицикл о[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	546,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) Â 9,93 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,58 (br t, J=5,5 Гц, 1H), 8,16 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,24 (dd, J=5,2, 3,5 Гц, 2H), 6,08 (d, J=1,5 Гц, 1H), 5,34 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,62 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,49 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 4,41 - 4,24 (m, 3H), 4,09 (d, J=10,6 Гц, 1H), 4,04 - 3,93 (m, 3H), 3,90 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 3,77 (dd, J=9,5, 7,1 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,65 (dd, J=10,7, 3,7 Гц, 1H), 3,09 - 3,01 (m, 1H), 2,96 (br dd, J=10,9, 4,1 Гц, 1H), 2,56 (br d, J=3,6 Гц, 1H), 1,87 - 1,69 (m, 2H), 1,53 - 1,41 (m, 1H), 1,41 - 1,27 (m, 2H), 0,77 - 0,65 (m, 2H), 0,32 (br d, J=4,3 Гц, 2H).</p>	1,78, B
-----	--	--	-------	--	---------

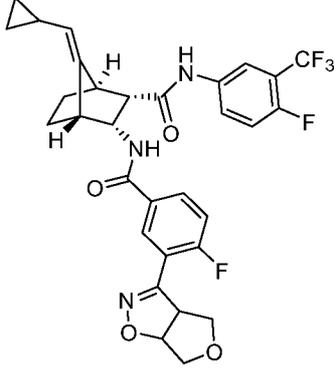
708		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-{5-[(7aS)- 1H,5H,6H,7H,7aH -пирроло[1,2- с]имидазол-3- ил]-2- метоксибензамид о}-7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]бицикло[2.2 .1]гептан-2- карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,54 (s, 1H), 9,89 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,30 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,20 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 1H), 7,46 (br t, J=9,9 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,67 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,51 - 4,37 (m, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 3H), 3,96 - 3,82 (m, 2H), 3,25 - 3,18 (m, 1H), 3,17 - 3,11 (m, 1H), 3,10 - 2,98 (m, 2H), 2,74 - 2,67 (m, 1H), 1,95 - 1,81 (m, 4H) (перекрывает пик AcOH), 1,79 - 1,58 (m, 3H), 1,53 - 1,26 (m, 4H), 0,79 - 0,65 (m, 2H), 0,33 (br s, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя.</p>	2,21, B
-----	---	--	---	---------

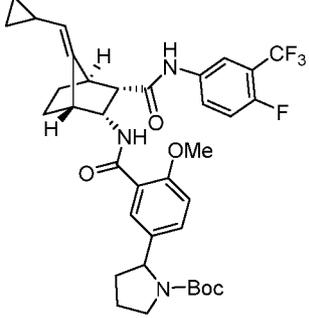
710	 <p><i>смесь диастереомеров</i></p>	трет-бутил N-{{1-(3- {{(1R,2R,3S,4R,7 Z)-7- (циклопропилмет илиден)-3-{{4- фтор-3- (трифторметил)ф енил}карбамоил} бицикло[2.2.1]ге птан-2- ил}карбамоил}-4- метоксифенил)- 5- оксопирролидин- 3- ил}метил}карбам ат	712,9	(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,54 (s, 1H), 9,89 (br dd, J=13,9, 7,2 Гц, 1H), 8,23 (br s, 1H), 8,04 (br d, J=3,1 Гц, 1H), 7,89 - 7,76 (m, 1H), 7,54 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,49 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,20 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,96 (br s, 1H), 4,70 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 4,45 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 4,25 (br s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,47 (br s, 1H), 3,16 (br dd, J=10,7, 4,0 Гц, 1H), 3,09 (br d, J=3,7 Гц, 1H), 3,00 - 2,88 (m, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,41 - 2,26 (m, 1H), 2,23 - 2,11 (m, 1H), 2,01 - 1,84 (m, 2H), 1,82 - 1,71 (m, 1H), 1,56 - 1,46 (m, 1H), 1,45 - 1,36 (m, 2H), 1,32 (s, 9H), 1,28 - 1,14 (m, 1H), 0,86 - 0,58 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H)	2,50, B
-----	--	--	-------	--	---------

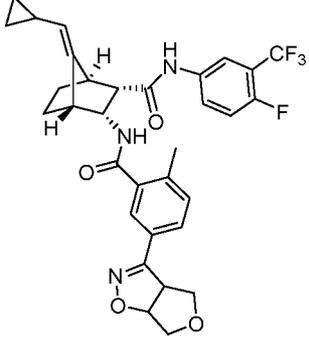
711	 <p>Выделено из примера 511 с помощью обращенно-фазовой HPLC</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -7- (циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[2-(гидроксиметил)-5-окса-6-азаспиро[3,4]окт-6-ен-7-ил]-2-метоксibenзамидо}бicyclo[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	642,2	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,48 - 10,22 (m, 1H), 8,36 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,14 (br d, J=4,0 Гц, 1H), 7,92 - 7,78 (m, 1H), 7,74 (br dd, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,47 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,29 - 7,12 (m, 1H), 4,78 - 4,56 (m, 2H), 4,51 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,19 - 3,72 (m, 3H), 3,54 - 3,25 (m, 3H), 3,16 - 2,96 (m, 1H), 2,56 (br s, 1H), 2,47 - 2,40 (m, 2H), 2,39 - 2,29 (m, 1H), 2,28 - 2,22 (m, 1H), 2,15 - 2,07 (m, 2H), 1,89 - 1,80 (m, 1H), 1,71 - 1,58 (m, 2H), 1,54 - 1,42 (m, 2H), 0,80 - 0,60 (m, 2H), 0,40 - 0,24 (m, 2H)</p>	2,36, B
-----	---	--	-------	---	---------

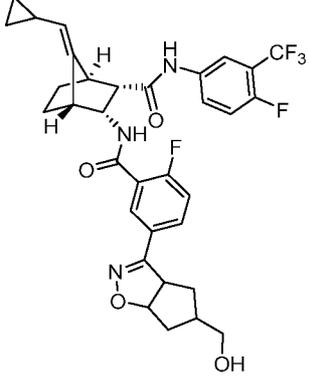
712	 <p>смесь диастереомеров</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-{5-[4-(аминометил)-2-оксопирролидин-1-ил]-2-метоксифенил]-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	615,3	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,56 (s, 1H), 10,04 - 9,79 (m, 1H), 8,41 - 8,17 (m, 1H), 8,12 - 7,96 (m, 1H), 7,99 - 7,83 (m, 1H), 7,88 - 7,74 (m, 1H), 7,61 - 7,42 (m, 2H), 7,35 - 7,08 (m, 1H), 4,69 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,44 (br d, J=2,0 Гц, 2H), 4,23 - 3,89 (m, 3H), 3,22 - 3,11 (m, 1H), 3,12 - 2,99 (m, 1H), 2,94 - 2,77 (m, 2H), 2,79 - 2,67 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 2H), 2,46 - 2,37 (m, 1H), 2,35 - 2,25 (m, 1H), 2,04 - 1,92 (m, 1H), 1,90 - 1,70 (m, 2H), 1,57 - 1,45 (m, 1H), 1,44 - 1,34 (m, 2H), 0,80 - 0,66 (m, 2H), 0,44 - 0,19 (m, 2H)</p>	1,95, C
-----	---	--	-------	--	---------

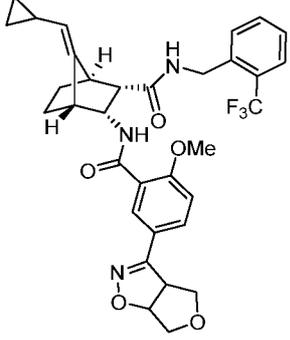
713		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)- -3-{5- [(3R,3aS,6S,6aR)- 3,6-дигидрокси- гексагидрофурано[3,2-b]фуран-3- ил]-2- метоксибензамид о}-N-[4-фтор-3- (трифторметил)ф енил]-7-(2,2,2- трифторэтилиден)бицикло[2.2.1]ге птан-2- карбоксамид</p>	674,8	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,68 (s, 1H), 9,92 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,22 (br d, J=4,9 Гц, 1H), 8,08 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,86 - 7,76 (m, 1H), 7,62 (dd, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,50 (br t, J=9,9 Гц, 1H), 7,20 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,93 (q, J=8,1 Гц, 1H), 4,59 - 4,46 (m, 1H), 4,31 (br d, J=3,7 Гц, 1H), 4,25 - 4,14 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (br dd, J=9,3, 3,2 Гц, 1H), 3,87 - 3,76 (m, 1H), 3,70 - 3,65 (m, 1H), 3,33 - 3,19 (m, 2H), 3,00 (br d, J=4,0 Гц, 1H), 2,00 (br t, J=9,9 Гц, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 1H), 1,59 - 1,43 (m, 2H)</p>	2,33, А
-----	---	---	-------	--	---------

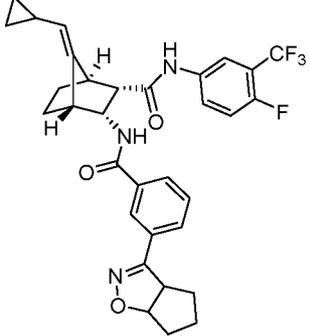
714	 <p>смесь диастереомеров</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(3- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-4- фторбензамидо)- 7- (циклопропилмет илиден)-N-[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]бицикло[2.2 .1]гептан-2- карбоксамид</p>	602,1	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,64 - 10,37 (m, 1H), 9,33 (dd, J=14,8, 6,9 Гц, 1H), 8,14 (br d, J=5,5 Гц, 1H), 8,01 (br s, 1H), 7,94 - 7,84 (m, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,57 - 7,40 (m, 2H), 5,46 - 5,32 (m, 1H), 4,69 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,56 - 4,46 (m, 1H), 4,41 - 4,32 (m, 1H), 4,12 (br dd, J=10,8, 1,7 Гц, 1H), 3,96 - 3,88 (m, 1H), 3,78 - 3,69 (m, 1H), 3,65 (br dd, J=10,8, 3,6 Гц, 1H), 3,62 (br s, 1H), 3,16 (br dd, J=10,4, 3,4 Гц, 1H), 3,08 (br d, J=2,8 Гц, 1H), 1,91 - 1,80 (m, 1H), 1,79 - 1,63 (m, 1H), 1,53 - 1,32 (m, 3H), 0,73 (quin, J=9,9 Гц, 2H), 0,35 (br s, 2H)</p>	2,50, C
-----	---	---	-------	---	---------

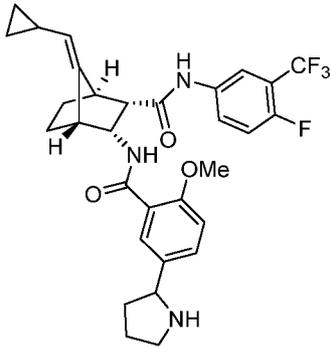
715	 <p>Пик 2, RT = 5,48 мин, условия очистки Prep Chiral SFC: Детали прибора: Марка/модель: PIC - 175; Условия препаративной SFC: Колонка/размеры: Chiralpak IG(250 X 30)mm,5μ,% CO2: 75%,% растворителя Co: 25% 4M METHANOILC AMMONIA IN MEON, Общий поток: 130,0г/мин, Противодавление: 100 бар, Температура: 40°C, УФ: 240 нм</p>	<p>трет-бутил 2-(3- {[(2R,3S,7Z)-7- (циклопропилмет илиден)-3-{[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]карбамоил} бицикло[2.2.1]ге птан-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)пи рролидин-1- карбоксилат</p>	672,4	<p>(400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,18 - 8,12 (m, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,37 - 7,24 (m, 2H), 7,16 - 7,08 (m, 1H), 4,82 - 4,74 (m, 1H), 4,74 - 4,68 (m, 1H), 4,59 - 4,52 (m, 1H), 4,09 - 4,03 (m, 3H), 3,99 - 3,96 (m, 1H), 3,68 - 3,49 (m, 2H), 3,23 - 3,16 (m, 1H), 3,17 - 3,10 (m, 2H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 2,41 - 2,26 (m, 1H), 2,08 - 1,77 (m, 6H), 1,60 - 1,35 (m, 7H), 1,24 - 1,07 (m, 7H), 0,80 - 0,71 (m, 2H), 0,41 - 0,29 (m, 2H)</p>	1,58, C
-----	--	--	-------	---	---------

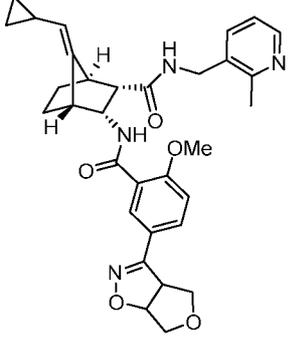
716	 <p>Пример 716 (пик 2) и пример 654 (пик 1)- Прибор: Колонка Waters 100 Prep SFC: Хиральная OD, 30 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 15% MeOH / 85% CO₂ w/0,1% DEA, Условия потока: 100 мл/мин, Длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ: Прибор: Shimadzu Nexera SFC, колонка Chiral OD, 4,6 x 100 мм, 5 микрон, подвижная фаза: 15% MeOH / 85% CO₂ w/0,1% DEA, Условия потока: 2 мл/мин, длина волны детектора: 220 нм, для получения хирального (пик-1, RT=4,7 мин., >95% de) и хирального (пик-2, RT=6,7 мин., >95% de).</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фууро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метилбензамидо)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	598,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 - 10,37 (m, 1H), 8,74 (d, J=7,2 Гц, 2H), 8,03 (br d, J=5,8 Гц, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 3H), 7,45 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,34 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,35 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 2H), 4,68 (d, J=9,5 Гц, 2H), 4,49 - 4,35 (m, 3H), 4,10 (d, J=10,6 Гц, 1H), 3,95 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,74 - 3,59 (m, 2H), 3,15 (dd, J=10,5, 4,4 Гц, 1H), 1,93 (d, J=7,5 Гц, 1H), 1,85 - 1,76 (m, 1H), 1,52 (dt, J=8,2, 4,0 Гц, 2H), 1,47 - 1,45 (m, 1H), 1,41 - 1,34 (m, 1H), 0,81 - 0,65 (m, 2H), 0,48 - 0,24 (m, 2H)</p>	2,44, B
-----	--	--	-------	--	---------

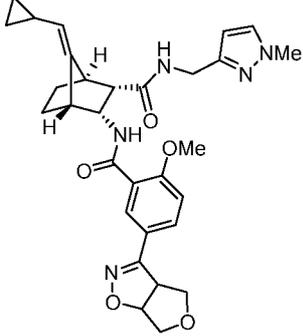
717	 <p>Получен из гомохирального бензоатного промежуточного соединения (пик 1; 100%ee; хиральное аналитическое RT = 1,922 мин); условия препаративной хиральной SFC: Прибор: Berger MG II; Колонка: Chiralpak AD-H, 21 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза: 20%MeOH / 80% CO₂; Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C; Длина волны детектора: 220 нм; Детали инъекции: 0,5 мл ~125 мг/мл в MeOH:ACN</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{2-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]бензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	630,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,35 (br t, J=6,7 Гц, 1H), 8,09 - 7,99 (m, 2H), 7,90 - 7,82 (m, 2H), 7,52 - 7,40 (m, 2H), 5,15 (dd, J=8,8, 5,3 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,47 - 4,41 (m, 1H), 4,24 - 4,17 (m, 1H), 3,41 - 3,29 (m, 2H), 3,17 (dd, J=10,7, 4,1 Гц, 1H), 3,12 (t, J=3,7 Гц, 1H), 2,74 (t, J=3,7 Гц, 1H), 2,00 (br дд, J=13,7, 5,9 Гц, 1H), 1,94 - 1,81 (m, 2H), 1,80 - 1,74 (m, 2H), 1,65 - 1,40 (m, 5H), 0,78 - 0,69 (m, 2H), 0,38 - 0,32 (m, 2H)</p>	1,35, A
-----	---	---	-------	--	---------

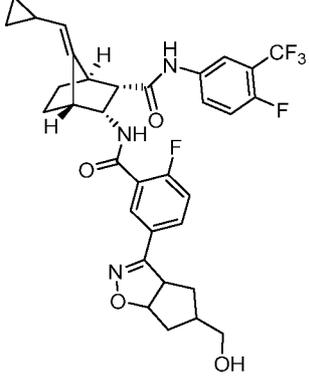
718	 <p data-bbox="220 577 427 609"><i>получено из 416-3</i></p>	<p data-bbox="619 465 847 996">(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фууро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-([2- (трифторметил)ф енил]метил)бици кло[2.2.1]гептан- 2-карбоксамид</p>	610,2	<p data-bbox="1007 197 1283 1272">(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,89 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,73 (br t, J=5,8 Гц, 1H), 8,18 (br d, J=1,2 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 7,18 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,33 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,64 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,52 - 4,41 (m, 3H), 4,39 - 4,28 (m, 1H), 4,08 (d, J=10,7 Гц, 1H), 3,92 - 3,87 (m, 1H), 3,86 - 3,79 (m, 3H), 3,78 - 3,72 (m, 1H), 3,66 - 3,61 (m, 1H), 3,09 - 3,01 (m, 2H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,75 - 1,64 (m, 1H), 1,55 - 1,42 (m, 1H), 1,39 - 1,27 (m, 2H), 0,75 - 0,63 (m, 2H), 0,41 - 0,22 (m, 2H).</p>	2,37, C
-----	---	---	-------	--	---------

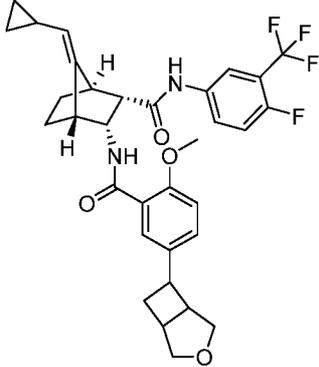
719	 <p>Получено из гомохирального промежуточного соединения бензойной кислоты (пик-1, RT=2,55 мин., >99% ee) Использовано -Инструмент: Berger MG II Колонка: Chiralpak IA, 21 x 250 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 20% IPA / 80% CO₂, Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм; Аналитический способ: Прибор: Shimadzu Nexera SFC, колонка Chiralpak IA, 4,6 x 100 мм, 3 мкм, подвижная фаза: 20% IPA / 80% CO₂, Условия потока: 2 мл/мин, 150 бар, 40°C, длина волны детектора: 220 нм, для получения хирального (пик-1, RT=2,55 мин., >99% ee) и хирального (пик-2, RT=6,53 мин., >99% ee) соединений.</p>	(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(3-{3aH,4H,6H,6aH-фууро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}бензамидо)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид	584,1	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,62 - 10,49 (m, 1H), 9,39 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,15 - 7,97 (m, 2H), 7,91 - 7,74 (m, 3H), 7,61 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,48 (t, J=9,7 Гц, 1H), 5,41 (dd, J=9,3, 3,6 Гц, 1H), 4,87 - 4,67 (m, 1H), 4,59 - 4,51 (m, 1H), 4,46 - 4,37 (m, 1H), 4,13 (d, J=10,6 Гц, 1H), 3,94 (br d, J=9,3 Гц, 1H), 3,78 - 3,64 (m, 2H), 3,48 (br d, J=9,0 Гц, 1H), 3,43 - 3,39 (m, 1H), 3,18 (br dd, J=10,4, 4,0 Гц, 1H), 3,11 (br d, J=3,3 Гц, 1H), 2,76 (br s, 1H), 1,91 - 1,84 (m, 1H), 1,78 - 1,72 (m, 1H), 1,59 - 1,49 (m, 1H), 0,82 - 0,69 (m, 2H), 0,39 - 0,35 (m, 2H)	2,42, B
-----	---	---	-------	---	---------

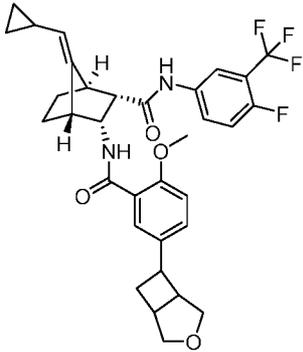
720	 <p>Получено из примера 715</p>	<p>(2S,3R)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-[2-метокси-5-(пирролидин-2-ил)бензамидо]бicyclo[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(400 МГц, DMSO-d6) δ = 10,54 (s, 1H), 9,91 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 9,28 (br d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,76 - 8,54 (m, 1H), 8,24 (dd, J = 2,6, 6,7 Гц, 1H), 8,07 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,86 - 7,73 (m, 1H), 7,61 (dd, J = 2,4, 8,6 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 9,8 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,69 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,62 - 4,51 (m, 1H), 4,49 - 4,38 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,29 - 3,25 (m, 1H), 3,20 - 3,12 (m, 1H), 3,09 (t, J = 3,9 Гц, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,37 - 2,30 (m, 1H), 2,15 - 1,96 (m, 3H), 1,82 (br d, J = 9,3 Гц, 1H), 1,79 - 1,66 (m, 1H), 1,54 - 1,44 (m, 1H), 1,44 - 1,31 (m, 2H), 0,81 - 0,67 (m, 2H), 0,45 - 0,22 (m, 2H)</p>	2,08, A
-----	--	---	--	---------

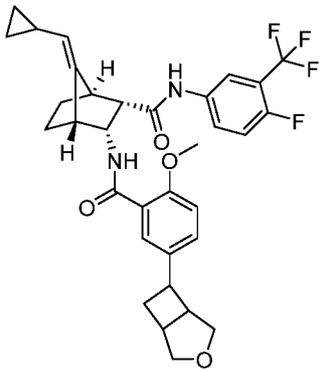
721	 <p data-bbox="220 577 427 609"><i>получено из 416-3</i></p>	<p data-bbox="619 465 847 996">(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[(2- метилпиридин-3- ил)метил]бицикл о[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	557,3	<p data-bbox="1007 197 1283 1272">(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,91 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,64 - 8,55 (m, 1H), 8,27 (d, J=4,7 Гц, 1H), 8,17 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,50 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,21 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,08 (dd, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 5,34 (dd, J=9,2, 3,5 Гц, 1H), 4,63 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,49 (br t, J=8,1H), 4,38 - 4,24 (m, 3H), 4,09 (d, J=10,6 Гц, 1H), 3,96 - 3,86 (m, 4H), 3,80 - 3,74 (m, 1H), 3,69 - 3,61 (m, 1H), 3,07 - 2,97 (m, 2H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,87 - 1,78 (m, 1H), 1,76 - 1,69 (m, 1H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 1,40 - 1,27 (m, 2H), 0,77 - 0,65 (m, 2H), 0,38 - 0,25 (m, 2H).</p>	1,90, B
-----	---	--	-------	--	---------

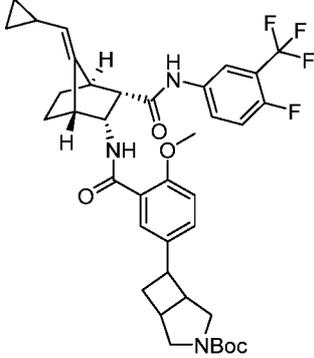
722	 <p>получено из 416-3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -3-(5- {3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3- ил}-2- метоксибензамид о)-7- (циклопропилмет илиден)-N-[(1- метил-1H- пиразол-3- ил)метил]бицикл о[2.2.1]гептан-2- карбоксамид</p>	546,0	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,98 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,47 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,15 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,50 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,03 (d, J=2,1 Гц, 1H), 5,33 (dd, J=9,2, 3,5 Гц, 1H), 4,61 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,48 (br t, J=8,0 Гц, 1H), 4,32 - 4,26 (m, 1H), 4,25 - 4,16 (m, 2H), 4,09 (d, J=10,8 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,90 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 3,77 (dd, J=9,4, 7,0 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,65 (dd, J=10,8, 3,7 Гц, 1H), 3,06 - 3,01 (m, 1H), 2,94 (dd, J=10,7, 4,3 Гц, 1H), 1,91 - 1,80 (m, 1H), 1,78 - 1,67 (m, 1H), 1,52 - 1,41 (m, 1H), 1,39 - 1,25 (m, 2H), 0,78 - 0,63 (m, 2H), 0,38 - 0,22 (m, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя.</p>	1,78, B
-----	--	--	-------	---	---------

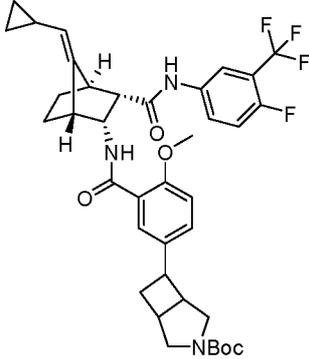
723	 <p>Получено из гомохирального промежуточного соединения бензоатного эфира (пик 4; 100% ee; хиральное аналитическое RT = 9,061 мин); условия препаративной хиральной SFC: Прибор: Berger MG II; Колонка: Chiralpak AD-H, 21 x 250 мм, 5 микрон; Мобильная фаза: 20% MeOH / 80% CO₂; Условия потока: 45 мл/мин, 150 бар, 40°C; Длина волны детектора: 220 нм; Детали инъекции: 0,5 мл ~125 мг/мл в MeOH:ACN</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{2-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]бензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	630,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,38 (t, J=6,7 Гц, 1H), 8,08 (dd, J=7,2, 2,3 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 7,89 - 7,83 (m, 2H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 5,21 - 5,15 (m, 1H), 4,73 - 4,68 (m, 1H), 4,47 - 4,42 (m, 1H), 4,14 (td, J=9,8, 6,3 Гц, 1H), 3,32 - 3,26 (m, 1H), 3,23 - 3,15 (m, 2H), 3,13 (t, J=3,7 Гц, 1H), 2,77 - 2,73 (m, 1H), 2,24 - 2,09 (m, 3H), 1,86 - 1,80 (m, 1H), 1,79 - 1,73 (m, 1H), 1,68 - 1,61 (m, 1H), 1,53 - 1,41 (m, 4H), 0,79 - 0,70 (m, 2H), 0,38 - 0,32 (m, 2H)</p>	1,35, A
-----	--	---	-------	--	---------

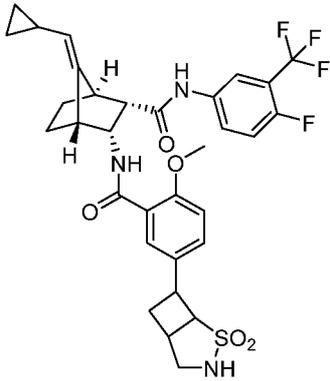
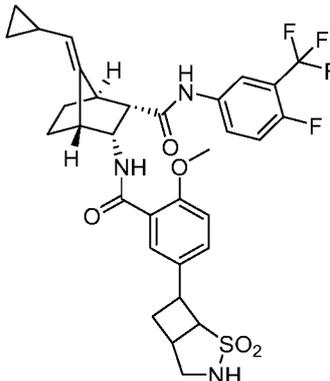
726	 <p>Получено из гомохирального промежуточного соединения бензоатного эфира 726-1</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-(2-метокси-5-{3-оксабицикло[3,2,0]гептан-6-ил}бензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	599,0	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,49 (s, 1H), 9,81 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=6,6, 2,6 Гц, 1H), 7,84 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,78 (dt, J=8,5, 3,8 Гц, 1H), 7,49 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,13 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,69 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,91 - 3,84 (m, 2H), 3,48 (dd, J=9,2, 5,8 Гц, 1H), 3,39 (dd, J=9,2, 4,7 Гц, 1H), 3,15 (dd, J=10,7, 4,3 Гц, 1H), 3,13 - 3,06 (m, 2H), 3,00 - 2,90 (m, 1H), 2,89 - 2,83 (m, 1H), 2,72 (t, J=3,7 Гц, 1H), 2,16 (dt, J=12,3, 8,1H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,87 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 1,81 - 1,74 (m, 1H), 1,55 - 1,47 (m, 1H), 1,46 - 1,34 (m, 2H), 0,82 - 0,70 (m, 2H), 0,36 (dd, J=4,5, 2,5 Гц, 2H).</p>	2,7, А
-----	--	--	-------	---	--------

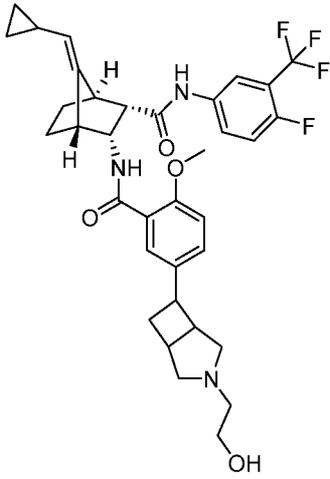
727	 <p>Получен из гомохирального промежуточного соединения бензоатного эфира 727-1</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -7- (циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-(2-метокси-5-{3-оксабицикло[3,2,0]гептан-6-ил}бензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	599,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,50 (s, 1H), 9,81 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=6,6, 2,6 Гц, 1H), 7,83 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,78 (dt, J=8,5, 3,8 Гц, 1H), 7,48 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,12 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,69 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,93 - 3,84 (m, 2H), 3,48 (dd, J=9,1, 5,7 Гц, 1H), 3,39 (dd, J=9,2, 4,8 Гц, 1H), 3,15 (dd, J=10,8, 4,3 Гц, 1H), 3,11 - 3,06 (m, 2H), 2,97 - 2,90 (m, 1H), 2,89 - 2,84 (m, 1H), 2,72 (t, J=3,6 Гц, 1H), 2,15 (dt, J=12,3, 8,1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,87 (br t, J=8,9 Гц, 1H), 1,82 - 1,73 (m, 1H), 1,56 - 1,47 (m, 1H), 1,46 - 1,33 (m, 2H), 0,81 - 0,69 (m, 2H), 0,36 (dd, J=4,5, 2,5 Гц, 2H)</p>	2,7, А
-----	--	--	-------	---	--------

728	 <p>Получен из гомохирального промежуточного соединения бензоатного эфира 728-1</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-(2-метокси-5-{3-оксабицикло[3,2,0]гептан-6-ил}бензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	599,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,49 (s, 1H), 9,82 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=6,6, 2,4 Гц, 1H), 7,78 (dt, J=8,5, 3,8 Гц, 1H), 7,74 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,49 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,30 (dd, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,14 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,69 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,71 (d, J=9,0 Гц, 1H), 3,69 - 3,62 (m, 1H), 3,41 (d, J=9,9 Гц, 1H), 3,29 (dd, J=9,0, 4,4 Гц, 1H), 3,23 (dd, J=9,7, 6,6 Гц, 1H), 3,20 - 3,12 (m, 2H), 3,09 (t, J=3,9 Гц, 1H), 3,03 - 2,94 (m, 1H), 2,71 (t, J=3,8 Гц, 1H), 2,42 - 2,33 (m, 1H), 1,97 (ddd, J=11,8, 9,8, 6,6 Гц, 1H), 1,91 - 1,84 (m, 1H), 1,83 - 1,75 (m, 1H), 1,57 - 1,47 (m, 1H), 1,46 - 1,33 (m, 2H), 0,81 - 0,68 (m, 2H), 0,40 - 0,32 (m, 2H).</p>
-----	---	--	-------	--

729	 <p>Получен из гомохирального промежуточного соединения бензоатного эфира (пик 1; 100% ee; хиральное аналитическое RT = 5,14 мин); Chiralpak ID, 4,6 x 100 мм, 3 мкм, Мобильная фаза: 10% изопропанол/90% CO₂, условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-(2-метокси-5-{3-оксабицикло[3,2,0]гептан-6-ил}бензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>599,0</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,49 (s, 1H), 9,83 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=6,5, 2,5 Гц, 1H), 7,78 (dt, J=8,8, 3,5 Гц, 1H), 7,74 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,48 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,30 (dd, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,14 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,69 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,72 (d, J=9,0 Гц, 1H), 3,66 (q, J=9,6 Гц, 1H), 3,41 (d, J=9,8 Гц, 1H), 3,29 (dd, J=8,9, 4,3 Гц, 1H), 3,23 (dd, J=9,6, 6,6 Гц, 1H), 3,19 - 3,12 (m, 2H), 3,08 (t, J=3,7 Гц, 1H), 3,02 - 2,94 (m, 1H), 2,71 (t, J=3,7 Гц, 1H), 2,38 (dddd, J=12,0, 10,1, 8,3, 2,1H), 1,97 (ddd, J=11,7, 9,6, 6,8 Гц, 1H), 1,87 (br t, J=9,0 Гц, 1H), 1,82 - 1,77 (m, 1H), 1,55 - 1,46 (m, 1H), 1,45 - 1,34 (m, 2H), 0,82 - 0,67 (m, 2H), 0,36 (dd, J=4,6, 2,3 Гц, 2H).</p>	2,73, A
-----	--	--	--	---------

730	 <p>Получен из гомохирального промежуточного соединения бензоатного эфира (пик 2; 100% ee; хиральное аналитическое RT = 7,08 мин); Chiralpak ID, 4,6 x 100 мм, 3 мкм, Мобильная фаза: 10% изопропанол/90% CO₂, условия потока: 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C</p>	<p>трет-бутил-6-(3- {[(1R,2R,3S,4R,7 Z)-7- (циклопропилмет илиден)-3-{[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]карбамоил} бицикло[2.2.1]ге птан-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)- 3- азабицикло[3,2,0] гептан-3- карбоксилат</p>	698,5	<p>(500 МГц, CDCl₃ -d) δ 9,41 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,09 (br s, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,90 - 7,81 (m, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 1H), 6,92 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 4,89 - 4,80 (m, 1H), 4,65 (d, J=9,5 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,80 - 3,60 (m, 2H), 3,47 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 3,33 - 3,24 (m, 2H), 3,20 (t, J=3,9 Гц, 1H), 3,11 (dd, J=10,6, 3,1 Гц, 1H), 2,95 (br s, 2H), 2,74 (t, J=3,7 Гц, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,24 - 2,15 (m, 2H), 1,93 - 1,84 (m, 1H), 1,57 - 1,45 (m, 10H), 0,80 - 0,73 (m, 2H), 0,39 - 0,32 (m, 2H)</p>	2,96, A
-----	--	---	-------	---	---------

731	 <p>Получен из гомохирального промежуточного соединения бензоатного эфира (пик 1; 100%<i>ee</i>; хиральное аналитическое RT = 3,13 мин); Хиральная AD, 4,6 x 100 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 75% CO₂/ 25% IPA w/0,1%DEA, Условия потока: 2 мл/мин</p>	<p>трет-бутил-6-(3- {[(1R,2R,3S,4R,7 Z)-7- (циклопропилмет илиден)-3-{[4- фтор-3- (трифторметил)ф енил]карбамоил} бицикло[2.2.1]ге птан-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)- 3- азабицикло[3,2,0] гептан-3- карбоксилат</p>	698,5	<p>(500 МГц, CDCl₃ -d) δ 9,41 (br d, J=8,1 Гц, 1H), 8,09 (br s, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,89 - 7,83 (m, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 1H), 6,92 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,89 - 4,80 (m, 1H), 4,65 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,79 - 3,62 (m, 2H), 3,52 - 3,43 (m, 1H), 3,35 - 3,25 (m, 2H), 3,20 (t, J=3,9 Гц, 1H), 3,11 (dd, J=10,7, 3,4 Гц, 1H), 2,95 (br s, 2H), 2,74 (t, J=3,8 Гц, 1H), 2,36 - 2,28 (m, 1H), 2,23 - 2,14 (m, 2H), 1,91 - 1,84 (m, 1H), 1,56 - 1,44 (m, 10H), 0,79 - 0,73 (m, 2H), 0,40 - 0,32 (m, 2H)</p>	2,96, A
732	 <p>Получен из гомохирального промежуточного соединения бензоатного эфира (пик 2; 100%<i>ee</i>; хиральное аналитическое RT = 4,10 мин); Хиральная AD, 4,6 x 100 мм, 5 микрон, Мобильная фаза: 75% CO₂/ 25% IPA w/0,1%DEA, Условия потока: 2 мл/мин</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z) -7- (циклопропилмет илиден)-3-(5- {2,2-диоксо-2λ⁶- тиа-3- азабицикло[3,2,0] гептан-7-ил}-2- метоксифенил)- о)-N-[4-фтор-3- (трифторметил)ф енил]бицикло[2.2 .1]гептан-2- карбоксамида</p>	648,4	<p>1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,89 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,26 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 7,90 - 7,74 (m, 2H), 7,57 - 7,39 (m, 3H), 7,21 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 4,72 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 4,54 - 4,39 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,87 - 3,76 (m, 1H), 3,72 (br t, J=6,6 Гц, 1H), 3,26 - 3,14 (m, 2H), 3,12 (br s, 1H), 2,74 (br s, 1H), 2,49 - 2,40 (m, 1H), 2,38 - 2,28 (m, 1H), 1,93 - 1,72 (m, 2H), 1,60 - 1,50 (m, 1H), 1,49 - 1,35 (m, 2H), 0,83 - 0,65 (m, 2H), 0,38 (br s, 2H)</p>	2,47, A

733	 <p>Получен из гомохирального промежуточного соединения бензоатного эфира (пик 1; 100%ee; хиральное аналитическое RT = 4,32 мин); SFC (Chiral IA, 4,6 x 100 мм) 3 мкм, Мобильная фаза: 15% изопропанол / 85% CO₂, условия потока 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C.</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-(5-{2,2-диоксо-2λ⁶-тиа-3-азабицикло[3,2,0]гептан-7-ил}-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	648,4	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,86 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,22 (dd, J=6,7, 2,4 Гц, 1H), 7,82 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,54 - 7,41 (m, 3H), 7,18 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,69 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,52 - 4,37 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,83 - 3,74 (m, 1H), 3,70 (t, J=6,8 Гц, 1H), 3,23 - 3,12 (m, 2H), 3,09 (t, J=3,6 Гц, 1H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,45 - 2,37 (m, 1H), 2,36 - 2,26 (m, 1H), 1,89 - 1,82 (m, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,58 - 1,46 (m, 1H), 1,45 - 1,32 (m, 2H), 0,85 - 0,64 (m, 2H), 0,41 - 0,28 (m, 2H)</p>	2,47, A
-----	---	---	-------	--	---------

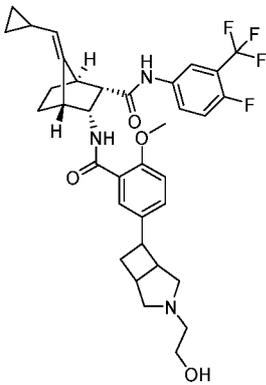
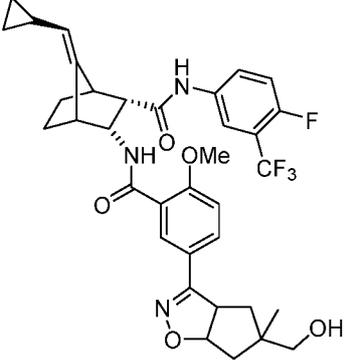
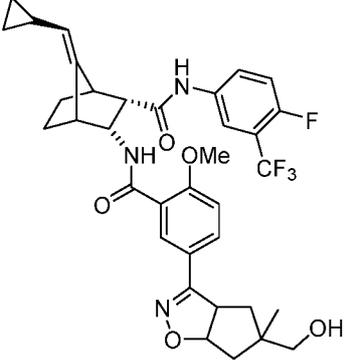
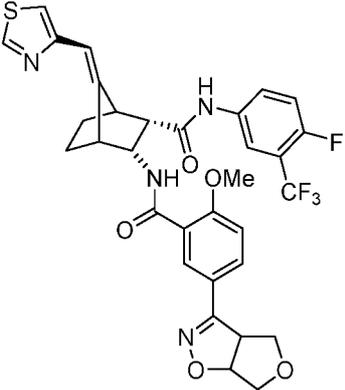
734	 <p>Получен из гомохирального промежуточного соединения бензоатного эфира (пик 2; 100% ee; хиральное аналитическое RT = 5,90 мин); SFC (Chiral IA, 4,6 x 100 мм) 3 мкм, Мобильная фаза: 15% изопропанол / 85% CO₂, условия потока 2,0 мл/мин, 150 бар, 40°C.</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[3-(3-гидроксипропил)-4-оксо-3-азабицикло[3,2,0]гептан-6-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	670,2	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,86 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,30 - 8,19 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 1H), 7,54 - 7,40 (m, 2H), 7,17 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,54 - 4,42 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,90 (br s, 1H), 3,69 (ddd, J=14,3, 9,9, 8,1 Гц, 1H), 3,30 - 3,22 (m, 1H), 3,21 - 3,12 (m, 2H), 3,11 (br s, 1H), 3,05 - 2,95 (m, 1H), 2,93 - 2,85 (m, 1H), 2,73 (br s, 1H), 2,43 - 2,29 (m, 2H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,80 (br dd, J=15,7, 6,0 Гц, 1H), 1,57 - 1,33 (m, 3H), 1,08 (br d, J=6,1 Гц, 3H), 0,83 - 0,68 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H)</p>	2,46, A
-----	--	---	-------	---	---------

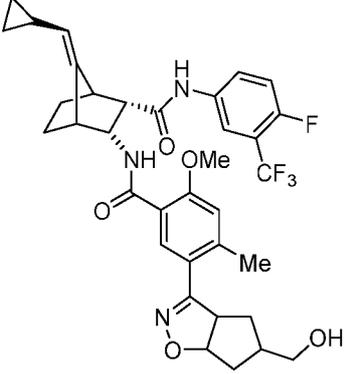
Таблица 4

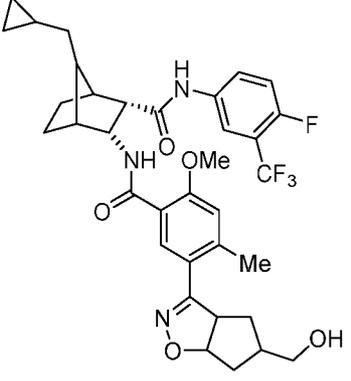
№ при м.	Структура	Название	MS (ESI) (M+H)	¹ H ЯМР	LC RT Метод (мин)
----------	-----------	----------	----------------	--------------------	-------------------------

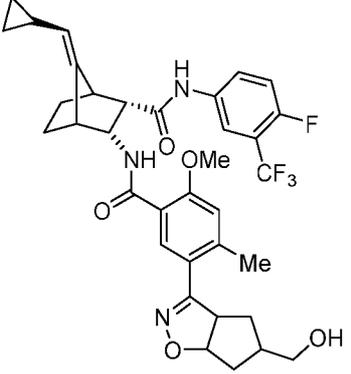
735	 <p style="text-align: center;">Изомер 1</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(гидроксиметил)-5-метил-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,52 (s, 1H), 9,92 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 8,27 - 8,17 (m, 2H), 7,79 (dd, J = 2,5, 8,8 Гц, 2H), 7,49 (t, J = 9,9 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,25 - 5,14 (m, 1H), 4,69 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 4,63 - 4,54 (m, 1H), 4,49 - 4,38 (m, 1H), 4,30 - 4,17 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,20 - 3,07 (m, 4H), 2,72 (br d, J = 3,0 Гц, 1H), 1,87 - 1,73 (m, 5H), 1,66 (dd, J = 6,5, 13,0 Гц, 1H), 1,54 - 1,45 (m, 1H), 1,44 - 1,37 (m, 2H), 0,95 (s, 3H), 0,80 - 0,68 (m, 2H), 0,41 - 0,28 (m, 2H)</p>	1,96, А
-----	--	---	---	---------

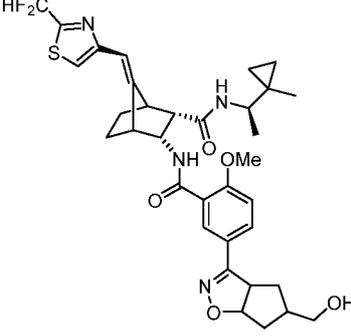
736	 <p style="text-align: center;">Изомер 2</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(гидроксиметил)-5-метил-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(400 МГц, DMSO-d6) δ = 10,52 (s, 1H), 9,92 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 8,27 - 8,17 (m, 2H), 7,79 (dd, J = 2,5, 8,8 Гц, 2H), 7,49 (t, J = 9,9 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,25 - 5,14 (m, 1H), 4,69 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 4,63 - 4,54 (m, 1H), 4,49 - 4,38 (m, 1H), 4,30 - 4,17 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,20 - 3,07 (m, 4H), 2,72 (br d, J = 3,0 Гц, 1H), 1,87 - 1,73 (m, 5H), 1,66 (dd, J = 6,5, 13,0 Гц, 1H), 1,54 - 1,45 (m, 1H), 1,44 - 1,37 (m, 2H), 0,95 (s, 3H), 0,80 - 0,68 (m, 2H), 0,41 - 0,28 (m, 2H)</p>	2,38, А
-----	--	---	--	---------

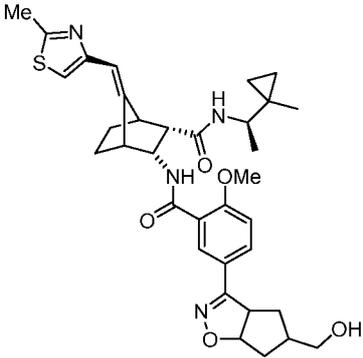
737	 <p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-(3aH,4H,6H,6aH-фуро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил)-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-[(1,3-тиазол-4-ил)метилен]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	657,2	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,60 (s, 1H), 9,90 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 9,13 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,25 (dd, J = 2,6, 6,5 Гц, 1H), 8,21 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,87 - 7,74 (m, 2H), 7,58 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,51 (t, J = 9,7 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,35 (dd, J = 3,7, 9,3 Гц, 1H), 4,56 - 4,47 (m, 2H), 4,10 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,94 (br s, 1H), 3,90 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 3,78 (dd, J = 6,8, 9,3 Гц, 1H), 3,66 (dd, J = 3,7, 10,8 Гц, 1H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 2,97 - 2,89 (m, 1H), 1,97 (br t, J = 8,8 Гц, 1H), 1,89 - 1,81 (m, 1H), 1,51 (br d, J = 6,6 Гц, 2H)</p>	2,17, А
-----	---	-------	--	---------

738	 <p style="text-align: center;">Изомер 2</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метокси-4-метилбензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,50 (s, 1H), 9,86 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 8,23 (dd, J = 2,6, 6,4 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,81 - 7,70 (m, 1H), 7,48 (t, J = 9,6 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,06 (dd, J = 5,5, 9,0 Гц, 1H), 4,69 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,51 - 4,37 (m, 2H), 4,23 (t, J = 9,5 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,39 (s, 1H), 3,15 (dd, J = 4,3, 10,8 Гц, 1H), 3,11 - 3,07 (m, 1H), 2,73 - 2,69 (m, 1H), 2,01 - 1,75 (m, 4H), 1,68 - 1,46 (m, 4H), 1,44 - 1,34 (m, 2H), 0,73 (br t, J = 8,9 Гц, 2H), 0,35 (dd, J = 1,5, 4,8 Гц, 2H)</p>	2,49, A
-----	--	--	---	---------

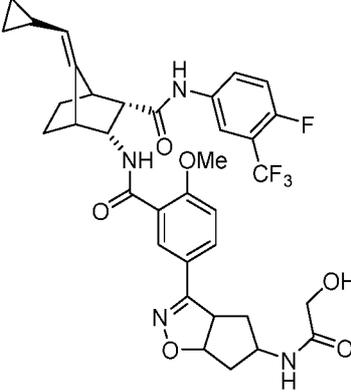
739	 <p>(1S,2S,3R,4R)-7-(циклопропилметил)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метокси-4-метилбензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	658,3	<p>(400 МГц, DMSO-d6) δ = 10,48 (s, 1H), 9,76 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,22 (dd, J = 2,4, 6,4 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 1H), 7,48 (t, J = 9,8 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,05 (dd, J = 5,5, 9,0 Гц, 1H), 4,68 - 4,56 (m, 1H), 4,47 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 4,23 (t, J = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,39 - 3,33 (m, 2H), 3,22 (dd, J = 3,8, 10,8 Гц, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,38 (br d, J = 13,0 Гц, 2H), 2,03 - 1,83 (m, 3H), 1,80 - 1,71 (m, 1H), 1,67 - 1,47 (m, 5H), 1,43 - 1,27 (m, 3H), 0,86 - 0,75 (m, 1H), 0,53 - 0,41 (m, 2H), 0,23 - 0,10 (m, 2H)</p>	2,44, А
-----	---	-------	---	---------

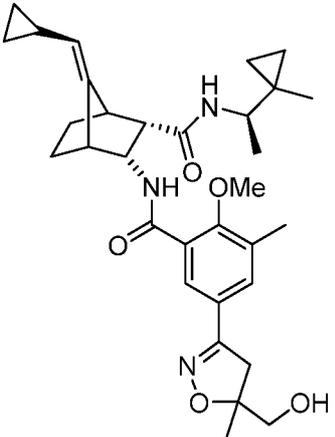
740	 <p style="text-align: center;">Изомер 1</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метокси-4-метилбензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,50 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,23 (br d, J = 6,8 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 1H), 7,53 - 7,42 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,13 - 5,02 (m, 1H), 4,69 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,50 - 4,37 (m, 2H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,24 - 3,19 (m, 1H), 3,18 - 3,12 (m, 1H), 3,12 - 3,05 (m, 1H), 2,71 (br d, J = 3,0 Гц, 1H), 2,17 - 2,04 (m, 2H), 1,86 - 1,80 (m, 1H), 1,80 - 1,71 (m, 1H), 1,66 - 1,58 (m, 1H), 1,54 - 1,36 (m, 4H), 0,79 - 0,65 (m, 2H), 0,35 (br d, J = 2,8 Гц, 2H)</p>	2,47, А
-----	--	--	--	---------

741		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7- {[2-(дифторметил)- 1,3-тиазол-4- ил]метилен}-3- {5- [5-(гидроксиметил)- 3aH,4H,5H,6H,6aH- циклопента[d][1,2]ок- сазол-3-ил]-2- метоксибензамидо}- N-[(1R)-1-(1- метилциклопропил)э- тил]бицикло[2.2.1]- гептан-2- карбоксамид</p>	<p>(400 МГц, DMSO- d6) δ ppm 10,08 (d, J=6,75 Гц, 1 H) 8,16 (d, J=2,50 Гц, 1 H) 8,02 (d, J=8,51 Гц, 1 H) 7,76 - 7,83 (m, 2 H) 7,20 - 7,51 (m, 2 H) 6,39 (s, 1 H) 5,12 (dd, J=8,88, 5,13 Гц, 1 H) 4,48 (t, J=5,25 Гц, 1 H) 4,37 (ddd, J=10,57, 4,25 Гц, 1 H) 4,16 - 4,26 (m, 1 H) 4,01 (s, 3 H) 3,74 (br s, 1 H) 3,46 - 3,53 (m, 1 H) 3,35 - 3,41 (m, 2 H) 3,08 (dd, J=10,88, 4,38 Гц, 1 H) 2,76 (br s, 1 H) 1,74 - 2,04 (m, 5 H) 1,61 - 1,71 (m, 1 H) 1,52 - 1,59 (m, 1 H) 1,46 (br d, J=5,25 Гц, 2 H) 1,04 (d, J=7,00 Гц, 3 H) 1,01 (s, 3 H) 0,51 - 0,59 (m, 1 H) 0,32 - 0,40 (m, 1 H) 0,16 - 0,25 (m, 2 H)</p>	2,08, A
-----	---	--	--	---------

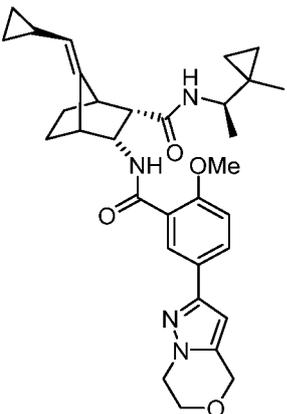
742		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо}-7-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метилен]-N-[(1R)-1-(1-метилциклопропил)этил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	619,2	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,06 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,80 (dd, J = 2,3, 8,8 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,12 (dd, J = 5,3, 8,8 Гц, 1H), 4,48 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 4,35 (ddd, J = 4,1, 6,6, 10,8 Гц, 1H), 4,21 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,79 (br s, 1H), 3,49 (dd, J = 7,0, 8,3 Гц, 1H), 3,42 - 3,35 (m, 2H), 3,05 (dd, J = 4,3, 11,0 Гц, 1H), 2,71 (br s, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,04 - 1,86 (m, 3H), 1,85 - 1,74 (m, 2H), 1,72 - 1,53 (m, 2H), 1,43 (br d, J = 6,3 Гц, 2H), 1,04 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,60 - 0,52 (m, 1H), 0,40 - 0,34 (m, 1H), 0,26 - 0,15 (m, 2H)</p>
-----	---	--	-------	--

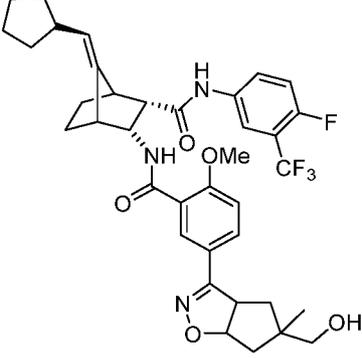
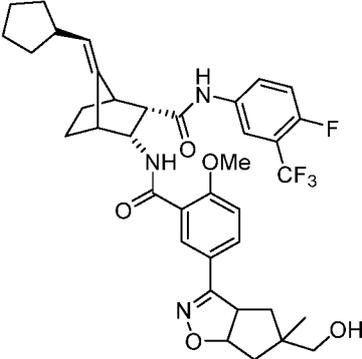
1,98, A

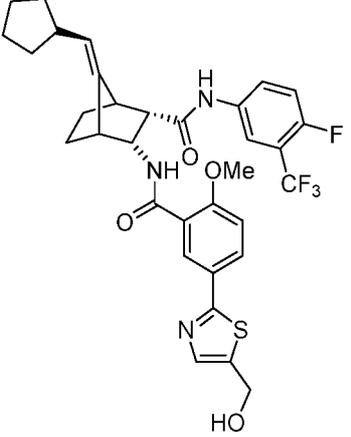
743		<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(2-гидроксиацетидамидо)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	685,3	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,51 (s, 1H), 9,91 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,27 - 8,18 (m, 2H), 7,88 - 7,74 (m, 3H), 7,48 (t, J = 9,8 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,42 (br s, 1H), 5,11 (dd, J = 5,5, 9,0 Гц, 1H), 4,69 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,48 - 4,38 (m, 1H), 4,25 (br t, J = 9,1 Гц, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,16 (dd, J = 3,9, 10,6 Гц, 1H), 3,13 - 3,05 (m, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,13 - 2,07 (m, 1H), 2,00 - 1,74 (m, 5H), 1,56 - 1,34 (m, 3H), 0,80 - 0,62 (m, 2H), 0,35 (br d, J = 2,8 Гц, 2H)</p>	2,27, А
-----	---	---	-------	---	---------

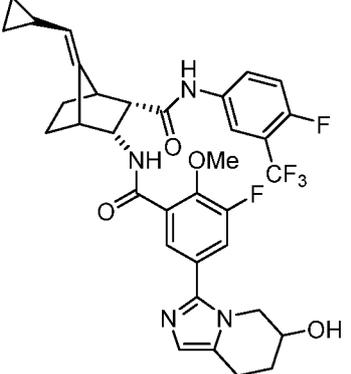
744		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилден)-3-{3-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-5-метил-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-N-[(1R)-1-(1-метилциклопропил)этил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	554,3	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 9,98 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 2,2, 12,4 Гц, 1H), 5,09 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 4,65 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 4,35 - 4,26 (m, 1H), 4,05 (d, J = 2,5 Гц, 3H), 3,49 - 3,38 (m, 3H), 3,11 - 3,00 (m, 2H), 2,96 (dd, J = 4,4, 11,0 Гц, 1H), 2,55 (br s, 1H), 1,88 - 1,69 (m, 2H), 1,51 - 1,44 (m, 1H), 1,42 - 1,34 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,02 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,78 - 0,61 (m, 2H), 0,57 - 0,48 (m, 1H), 0,33 (br d, J = 3,5 Гц, 3H), 0,21 - 0,11 (m, 2H)</p>
-----	---	--	-------	--

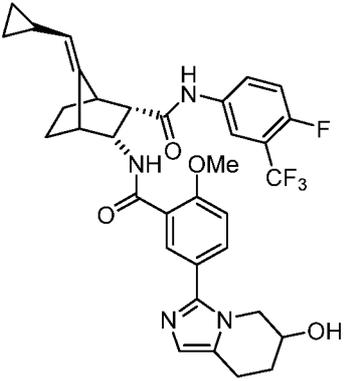
2,25, B

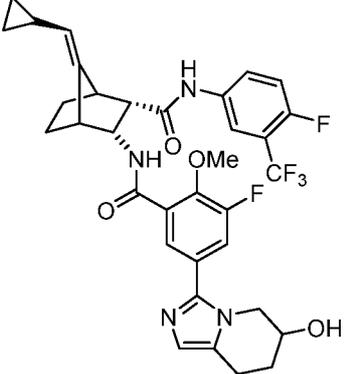
745		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-(2-метокси-5-{4H,6H,7H-пиразоло[3,2-с][1,4]оксазин-3-ил}бензамидо)-N-[(1R)-1-(1-метилциклопропил)этил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	545,3	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,02 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 2,4, 8,6 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,64 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 4,34 - 4,23 (m, 1H), 4,18 - 4,14 (m, 2H), 4,14 - 4,04 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,47 (dd, J = 7,0, 8,4 Гц, 1H), 3,08 - 3,01 (m, 1H), 2,95 (dd, J = 4,4, 11,0 Гц, 1H), 1,93 - 1,84 (m, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,54 - 1,44 (m, 1H), 1,40 - 1,29 (m, 2H), 1,02 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,77 - 0,63 (m, 2H), 0,58 - 0,50 (m, 1H), 0,41 - 0,29 (m, 3H), 0,23 - 0,11 (m, 2H)</p>	2,26, B
-----	---	---	-------	---	---------

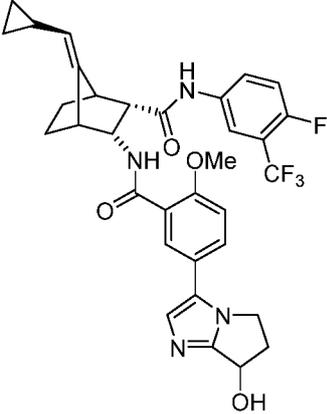
748	 <p style="text-align: center;">Изомер 1</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопентилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(гидроксиметил)-5-метил-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>684,3</p> <p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,54 (br s, 1H), 9,88 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 8,27 - 8,18 (m, 2H), 7,85 - 7,73 (m, 2H), 7,49 (t, J = 9,8 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,22 - 5,10 (m, 2H), 4,76 (br s, 1H), 4,43 - 4,36 (m, 1H), 4,17 (dt, J = 5,3, 9,5 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,19 - 3,12 (m, 3H), 3,00 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,59 (br d, J = 8,6 Гц, 1H), 2,20 - 2,04 (m, 2H), 1,88 - 1,73 (m, 4H), 1,69 - 1,50 (m, 6H), 1,44 - 1,16 (m, 6H), 0,91 (s, 3H)</p>	<p>2,58, В</p>
749	 <p style="text-align: center;">Изомер 2</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопентилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(гидроксиметил)-5-метил-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>684,2</p> <p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,52 (s, 1H), 9,89 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,26 - 8,17 (m, 2H), 7,86 - 7,74 (m, 2H), 7,49 (t, J = 9,8 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 5,27 - 5,13 (m, 2H), 4,59 (br t, J = 5,3 Гц, 1H), 4,39 (ddd, J = 3,8, 6,6, 10,3 Гц, 1H), 4,28 - 4,21 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,19 - 3,13 (m, 3H), 3,01 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 2H), 1,87 - 1,72 (m, 8H), 1,69 - 1,49 (m, 7H), 1,43 - 1,13 (m, 5H), 0,96 (s, 3H)</p>	<p>2,58, В</p>

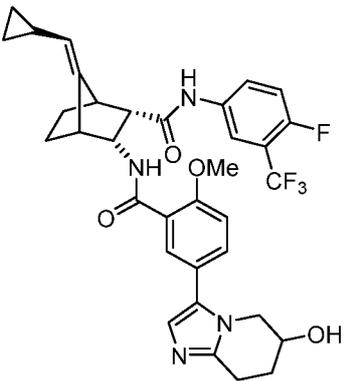
750	 <p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопентилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-2-ил]-2-метоксибензамидо}бисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	644,3	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,52 (s, 1H), 9,87 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 8,52 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,25 (dd, J = 2,4, 6,4 Гц, 1H), 8,02 (dd, J = 2,4, 8,6 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,82 - 7,71 (m, 1H), 7,49 (t, J = 9,7 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,20 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,45 - 4,32 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,16 (dd, J = 3,8, 10,3 Гц, 1H), 3,02 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 1,90 - 1,73 (m, 4H), 1,70 - 1,50 (m, 10H)</p>	2,54, B
-----	---	-------	---	---------

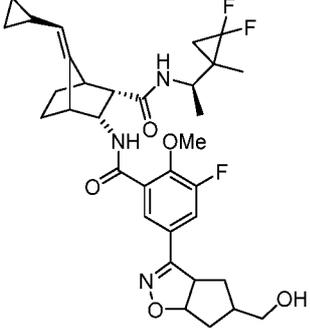
751	 <p style="text-align: center;">Изомер 1</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-(3-фтор-5-{6-гидрокси-5H,6H,7H,8H-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}-2-метоксибензамидо)бисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,60 - 10,50 (m, 1H), 9,76 - 9,66 (m, 1H), 8,15 - 8,07 (m, 1H), 7,85 - 7,79 (m, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 1H), 7,57 (br d, J=13,1 Гц, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,03 (d, J=3,4 Гц, 1H), 5,25 - 5,15 (m, 1H), 4,70 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,52 - 4,42 (m, 1H), 4,21 - 4,14 (m, 1H), 4,09 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 4,06 (d, J=1,5 Гц, 3H), 3,81 - 3,72 (m, 1H), 3,20 - 3,14 (m, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,95 - 2,85 (m, 1H), 2,82 - 2,76 (m, 1H), 2,76 - 2,71 (m, 1H), 1,92 (br d, J=7,6 Гц, 2H), 1,87 - 1,78 (m, 2H), 1,55 - 1,38 (m, 3H), 0,80 - 0,69 (m, 2H), 0,36 (br d, J=1,2 Гц, 2H)</p>	2,08, C
-----	--	--	--	---------

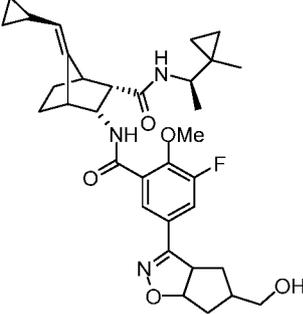
752	 <p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-(5-{6-гидрокси-5H,6H,7H,8H-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}-2-метоксибензамидо)бисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	639,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,92 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,24 (br d, J=4,9 Гц, 1H), 7,98 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,57 (dd, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,49 (t, J=9,9 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,70 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,46 (br s, 1H), 4,15 (br s, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,00 (br dd, J=12,2, 3,4 Гц, 1H), 3,73 (br dd, J=12,4, 4,7 Гц, 1H), 3,17 (br dd, J=10,5, 3,8 Гц, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,96 - 2,86 (m, 1H), 2,83 - 2,76 (m, 1H), 2,73 (br s, 1H), 2,01 - 1,90 (m, 2H), 1,89 - 1,75 (m, 2H), 1,59 - 1,48 (m, 1H), 1,47 - 1,34 (m, 2H), 0,80 - 0,69 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H)</p>	2,06, C
-----	---	-------	---	---------

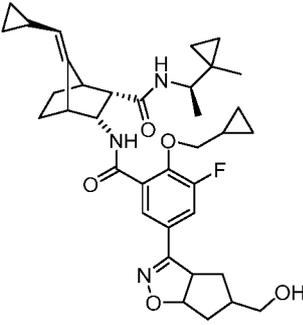
753	 <p style="text-align: center;">Изомер 2</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-(3-фтор-5-{6-гидрокси-5H,6H,7H,8H-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}-2-метоксибензамидо)бicyclo[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,57 (s, 1H), 9,74 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,11 (br d, J=4,9 Гц, 1H), 7,89 - 7,79 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,65 (br d, J=11,3 Гц, 1H), 7,48 (br t, J=9,9 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,70 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 4,53 - 4,41 (m, 1H), 4,23 (br s, 1H), 4,18 - 4,11 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,88 - 3,77 (m, 1H), 3,17 (br dd, J=10,7, 4,3 Гц, 1H), 3,11 (br d, J=3,4 Гц, 1H), 3,05 - 2,88 (m, 2H), 2,74 (br s, 1H), 1,97 (br d, J=4,0 Гц, 2H), 1,88 - 1,76 (m, 2H), 1,58 - 1,35 (m, 3H), 0,74 (quin, J=9,5 Гц, 2H), 0,36 (br d, J=1,8 Гц, 2H)</p>	2,13, C
-----	--	---	---	---------

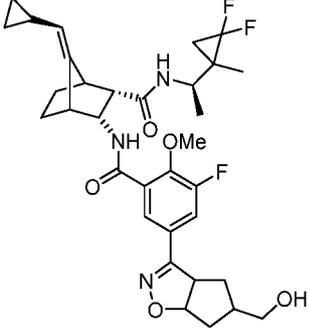
754		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-(5-{7-гидрокси-5Н,6Н,7Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)бicyclo[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	625,3	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,52 (s, 1H), 9,92 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=6,4, 2,3 Гц, 1H), 8,11 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,87 - 7,75 (m, 1H), 7,70 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,48 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 5,61 (d, J=6,0 Гц, 1H), 4,90 (td, J=6,4, 3,2 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,51 - 4,41 (m, 1H), 4,31 - 4,20 (m, 1H), 4,13 - 3,98 (m, 4H), 3,16 (dd, J=10,6, 4,0 Гц, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,85 (dq, J=14,1, 6,9 Гц, 1H), 2,73 (br s, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 1,92 - 1,75 (m, 2H), 1,58 - 1,35 (m, 3H), 0,81 - 0,69 (m, 2H), 0,43 - 0,29 (m, 2H)</p>
-----	---	--	-------	---

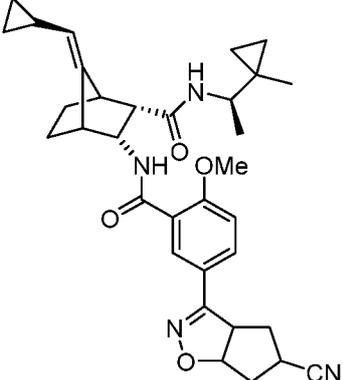
755	 <p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-(5-{6-гидрокси-5H,6H,7H,8H-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}-2-метоксибензамидо)бисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	639,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,58 (br s, 1H), 9,94 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,29 - 8,21 (m, 1H), 7,99 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,58 (dd, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,50 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,71 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,52 - 4,41 (m, 1H), 4,17 (br s, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,02 (br d, J=3,1H), 3,71 (br dd, J=12,1, 4,7 Гц, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 3,12 (br d, J=3,7 Гц, 1H), 2,96 - 2,86 (m, 1H), 2,82 - 2,75 (m, 1H), 2,74 (br s, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 2H), 1,89 - 1,84 (m, 1H), 1,83 (s, 1H), 1,82 - 1,77 (m, 1H), 1,56 - 1,48 (m, 1H), 1,47 - 1,37 (m, 2H), 0,80 - 0,69 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H).</p>	2,06, C
-----	---	-------	---	---------

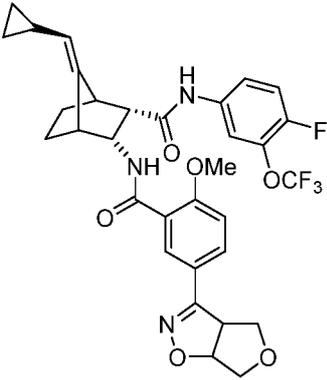
756	 <p>Изомер 1</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилден)-N-[(1R)-1-(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)этил]-3-{3-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	616,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,98 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 8,09 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,90 (br s, 1H), 7,68 (br dd, J=12,6, 1,8 Гц, 1H), 5,15 (br dd, J=8,2, 5,3 Гц, 1H), 4,63 (br d, J=9,6 Гц, 1H), 4,31 - 4,22 (m, 1H), 4,19 - 4,15 (m, 1H), 4,07 - 3,99 (m, 3H), 3,84 - 3,72 (m, 1H), 3,42 - 3,29 (m, 2H), 3,04 (br s, 1H), 2,98 - 2,90 (m, 1H), 1,98 (br dd, J=13,9, 5,4 Гц, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 1H), 1,80 - 1,69 (m, 3H), 1,68 - 1,59 (m, 1H), 1,59 - 1,50 (m, 1H), 1,49 - 1,41 (m, 1H), 1,40 - 1,23 (m, 3H), 1,18 - 1,01 (m, 7H), 0,75 - 0,61 (m, 2H), 0,30 (br s, 2H)</p>
-----	--	---	-------	--

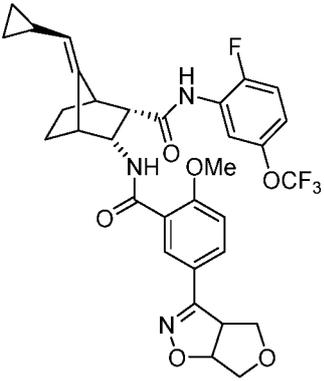
757		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилден)-3-{3-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-N-[(1R)-1-(1-метилциклопропил)этил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	580,3	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,99 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 7,98 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (dd, J=12,4, 1,7 Гц, 1H), 5,16 (dd, J=8,9, 5,2 Гц, 1H), 4,64 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 4,20 (br t, J=9,2 Гц, 1H), 4,04 (d, J=2,4 Гц, 3H), 3,49 - 3,41 (m, 1H), 3,06 (br s, 1H), 2,97 - 2,89 (m, 1H), 1,99 (br dd, J=13,7, 5,5 Гц, 1H), 1,94 - 1,73 (m, 4H), 1,69 - 1,60 (m, 1H), 1,59 - 1,50 (m, 1H), 1,46 (ddt, J=12,6, 8,5, 4,4 Гц, 1H), 1,41 - 1,29 (m, 2H), 1,01 (d, J=7,0 Гц, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,77 - 0,65 (m, 2H), 0,55 - 0,47 (m, 1H), 0,32 (br d, J=3,4 Гц, 3H), 0,21 - 0,10 (m, 2H)</p>	2,39, C
-----	---	---	-------	---	---------

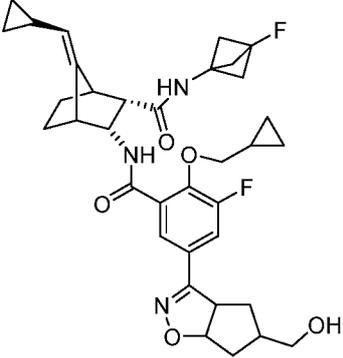
758		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-[2-(циклопропилметокси)-3-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]бензамидо]-7-(циклопропилметилден)-N-[(1R)-1-(1-метилциклопропил)этил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	620,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,94 - 9,82 (m, 1H), 7,99 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,67 (br dd, J=12,5, 1,8 Гц, 1H), 5,15 (br dd, J=8,4, 5,0 Гц, 1H), 4,64 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,52 (br t, J=5,0 Гц, 1H), 4,33 - 4,26 (m, 1H), 4,20 (br t, J=9,0 Гц, 1H), 4,14 - 4,02 (m, 2H), 3,06 (br s, 1H), 2,94 (br dd, J=10,8, 4,1 Гц, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,95 - 1,83 (m, 1H), 1,83 - 1,71 (m, 3H), 1,70 - 1,31 (m, 6H), 1,26 - 1,15 (m, 1H), 0,99 (d, J=7,0 Гц, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,77 - 0,63 (m, 2H), 0,57 - 0,44 (m, 3H), 0,33 - 0,21 (m, 4H), 0,20 - 0,07 (m, 2H)</p>	2,02, B
-----	---	--	-------	--	---------

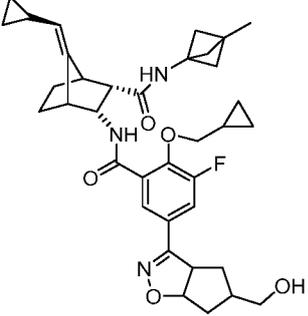
759	 <p>Изомер 2</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[(1R)-1-(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)этил]-3-{3-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксаимид</p>	<p>616,2</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,94 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,33 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 5,16 (dd, J=8,4, 5,3 Гц, 1H), 4,65 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 1H), 4,20 (br t, J=9,1 Гц, 1H), 4,06 - 4,02 (m, 3H), 3,87 (br t, J=7,2 Гц, 1H), 3,06 (br s, 1H), 2,98 (dd, J=10,8, 4,3 Гц, 1H), 2,57 (dd, J=3,0 Гц, 1H), 1,99 (dd, J=13,5, 5,4 Гц, 1H), 1,88 (td, J=11,5, 5,6 Гц, 1H), 1,81 - 1,70 (m, 3H), 1,69 - 1,61 (m, 1H), 1,58 - 1,44 (m, 3H), 1,43 - 1,33 (m, 2H), 1,23 - 1,15 (m, 1H), 1,13 - 1,05 (m, 6H), 0,72 (quin, J=9,7 Гц, 2H), 0,32 (br s, 2H)</p>	<p>2,43, B</p>
-----	--	---	---	----------------

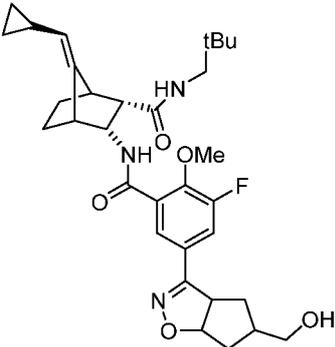
760	 <p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-{5-циано-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)-7-(циклопропилметилен)-N-[(1R)-1-(1-метилциклопропил)этил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	557,4	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,09 - 10,01 (m, 1H), 8,18 - 8,09 (m, 1H), 7,95 - 7,86 (m, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 5,67 - 5,51 (m, 1H), 5,18 (br dd, J=8,3, 5,2 Гц, 1H), 4,63 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,35 (br t, J=8,8 Гц, 1H), 4,27 (dt, J=10,5, 5,3 Гц, 1H), 4,02 - 3,94 (m, 3H), 3,63 (t, J=6,6 Гц, 1H), 3,51 - 3,43 (m, 1H), 3,37 - 3,32 (m, 1H), 3,08 - 3,02 (m, 1H), 2,98 - 2,91 (m, 1H), 2,87 - 2,77 (m, 1H), 2,46 - 2,33 (m, 2H), 2,28 - 2,09 (m, 4H), 1,90 - 1,65 (m, 2H), 1,51 - 1,42 (m, 1H), 1,39 - 1,27 (m, 2H), 1,02 (br d, J=6,9 Гц, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,75 - 0,66 (m, 1H), 0,58 - 0,47 (m, 1H), 0,35 - 0,29 (m, 2H), 0,21 - 0,11 (m, 2H)</p>	2,32, C
-----	---	-------	--	---------

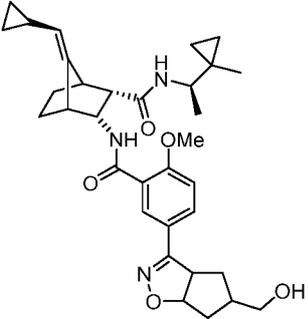
761		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фуро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметокси)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>629,9</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,48 (s, 1H), 9,90 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,20 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,01 (br d, J=6,1 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,45 (br d, J=7,3 Гц, 2H), 7,26 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,33 (dd, J=9,3, 3,2 Гц, 1H), 4,67 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,50 - 4,44 (m, 1H), 4,43 - 4,37 (m, 1H), 4,08 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,88 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 3,80 - 3,74 (m, 1H), 3,16 - 3,10 (m, 1H), 3,08 (br s, 1H), 2,70 (br s, 1H), 1,85 - 1,72 (m, 2H), 1,53 - 1,34 (m, 3H), 0,78 - 0,66 (m, 2H), 0,33 (br d, J=2,4 Гц, 2H). Один протон не виден, вероятно, из-за перекрывания с подавленным сигналом пика воды.</p>
-----	---	---	--------------	--

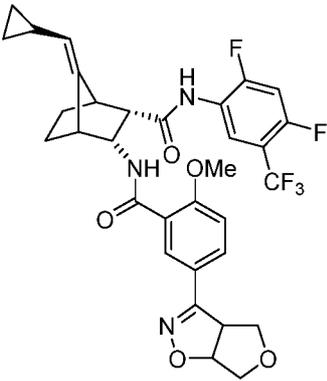
762		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-({3aH,4H,6H,6aH-фуро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)-7-(циклопропилметилден)-N-[2-фтор-5-(трифторметокси)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>630,1</p> <p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,19 (s, 1H), 9,81 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,20 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,03 (br d, J=2,7 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,39 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 5,33 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,68 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,51 - 4,44 (m, 1H), 4,44 - 4,36 (m, 1H), 4,08 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 3,79 - 3,71 (m, 1H), 3,64 (br dd, J=11,0, 3,7 Гц, 1H), 3,34 (br dd, J=10,5, 3,5 Гц, 1H), 3,07 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 1,89 - 1,80 (m, 1H), 1,79 - 1,70 (m, 1H), 1,53 - 1,33 (m, 3H), 0,80 - 0,64 (m, 2H), 0,34 (br d, J=3,1 Гц, 2H)</p>	<p>2,55, C</p>
-----	---	---	--	----------------

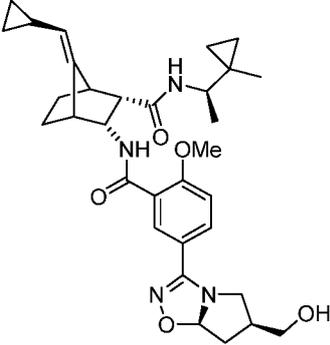
763		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-[[2-(циклопропилметокси)-3-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-сазол-3-ил]бензамидо]-7-(циклопропилметилиден)-N-{3-фторбицикло[1,1,1]пентан-1-ил}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,76 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,68 (dd, J=12,4, 1,6 Гц, 1H), 5,15 (dd, J=8,9, 5,0 Гц, 1H), 4,61 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,58 - 4,53 (m, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 1H), 4,19 (br t, J=9,1 Гц, 2H), 4,16 - 4,11 (m, 1H), 3,07 - 3,01 (m, 1H), 2,91 - 2,84 (m, 1H), 2,55 (br s, 1H), 2,32 - 2,22 (m, 6H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,83 - 1,71 (m, 2H), 1,69 - 1,61 (m, 2H), 1,59 - 1,52 (m, 1H), 1,50 - 1,30 (m, 3H), 1,26 - 1,18 (m, 1H), 0,76 - 0,64 (m, 2H), 0,48 (br d, J=8,1 Гц, 2H), 0,36 - 0,18 (m, 4H). Два протона не видны в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с подавленным сигналом пика воды.</p>	2,37, В
-----	--	--	--	---------

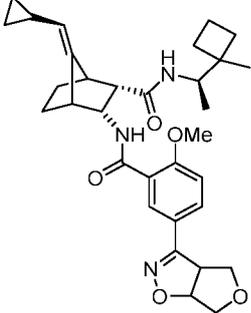
764		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-[2-(циклопропилметокси)-3-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]бензамидо]-7-(циклопропилметилден)-N-{3-метилбицикло[1,1,1]пентан-1-ил}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>618,2</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,88 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,68 (br d, J=12,2 Гц, 1H), 5,15 (br dd, J=8,7, 5,0 Гц, 1H), 4,60 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,51 (br t, J=5,2 Гц, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 4,20 (br t, J=9,2 Гц, 1H), 4,15 (br d, J=7,3 Гц, 2H), 3,04 (br s, 1H), 2,81 (br dd, J=10,8, 4,1 Гц, 1H), 1,99 (br dd, J=13,3, 6,0 Гц, 1H), 1,94 - 1,86 (m, 1H), 1,84 - 1,76 (m, 7H), 1,75 - 1,62 (m, 3H), 1,59 - 1,51 (m, 1H), 1,49 - 1,41 (m, 1H), 1,40 - 1,29 (m, 2H), 1,24 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 1,17 (s, 3H), 0,76 - 0,65 (m, 2H), 0,51 - 0,44 (m, 2H), 0,36 - 0,22 (m, 4H). Три протона не видны в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиками растворителя и/или подавления сигналов пиков воды.</p>	<p>2,55, C</p>
-----	--	---	---	----------------

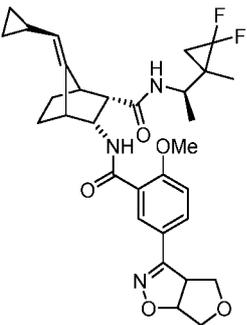
765		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-(2,2-диметилпропил)-3-{3-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бicyclo[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>568,3</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,87 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,01 (br t, J=6,1 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (dd, J=12,5, 2,1 Гц, 1H), 5,16 (dd, J=8,5, 5,2 Гц, 1H), 4,64 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 1H), 4,20 (br t, J=8,9 Гц, 1H), 4,06 (d, J=2,4 Гц, 3H), 3,09 - 3,00 (m, 2H), 2,74 (dd, J=13,1, 5,5 Гц, 1H), 2,56 (br s, 1H), 1,99 (br dd, J=13,9, 5,6 Гц, 1H), 1,93 - 1,73 (m, 4H), 1,70 - 1,51 (m, 2H), 1,50 - 1,43 (m, 1H), 1,42 - 1,29 (m, 2H), 0,81 (s, 8H), 0,76 - 0,64 (m, 2H), 0,32 (br d, J=2,7 Гц, 2H). Три протона не видны в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиками растворителя и/или подавления сигналов пиков воды.</p>	<p>2,45, C</p>
-----	---	--	---	----------------

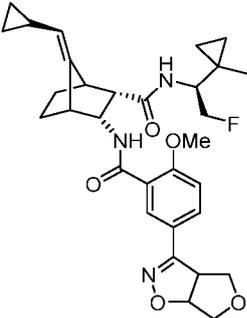
766		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-{5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-N-[(1R)-1-(1-метилциклопропил)этил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,06 (br d, J=6,4 Гц, 1H), 8,17 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,91 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,22 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,13 (br dd, J=9,6, 6,6 Гц, 1H), 4,63 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,49 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,31 - 4,23 (m, 1H), 4,15 - 4,05 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,52 - 3,42 (m, 1H), 3,37 - 3,19 (m, 1H), 3,04 (br s, 1H), 2,94 (br dd, J=11,0, 4,0 Гц, 1H), 2,24 - 2,07 (m, 3H), 1,90 - 1,82 (m, 1H), 1,78 - 1,70 (m, 1H), 1,67 - 1,58 (m, 1H), 1,52 - 1,41 (m, 2H), 1,40 - 1,29 (m, 2H), 1,05 - 0,99 (m, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,78 - 0,66 (m, 2H), 0,57 - 0,48 (m, 1H), 0,36 - 0,27 (m, 3H), 0,22 - 0,11 (m, 2H). Два протона не видны в ЯМР, вероятно, из-за перекрытия с пиками растворителя и/или подавления сигналов пиков воды.</p>	2,17, В
-----	--	---	---	---------

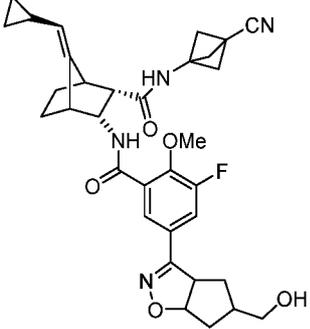
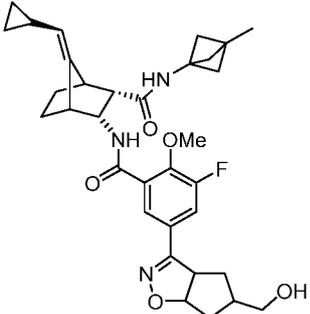
767		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-({3aH,4H,6H,6aH-фуро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)-7-(циклопропилметилден)-N-[2,4-дифтор-5-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	632,1	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,24 (s, 1H), 9,78 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,32 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 8,20 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,70 (br t, J=10,5 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,33 (dd, J=9,2, 3,7 Гц, 1H), 4,69 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,54 - 4,37 (m, 2H), 4,09 (d, J=10,7 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 3,80 - 3,72 (m, 1H), 3,65 (dd, J=10,7, 3,7 Гц, 1H), 3,39 (br d, J=1,8 Гц, 1H), 3,08 (br d, J=3,7 Гц, 1H), 2,72 (br s, 1H), 1,87 - 1,80 (m, 1H), 1,79 - 1,71 (m, 1H), 1,53 - 1,34 (m, 3H), 0,81 - 0,64 (m, 2H), 0,34 (br d, J=3,4 Гц, 2H)</p>
-----	---	---	-------	--

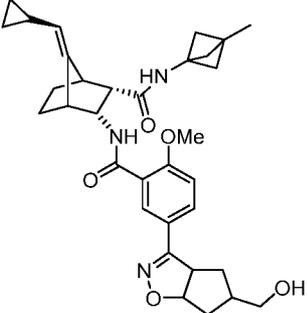
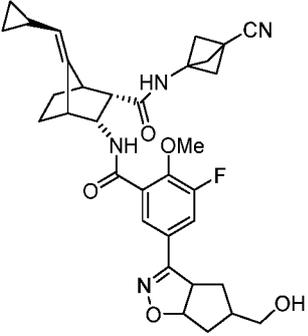
768		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(6S,7aR)-6-(гидроксиметил)-5H,6H,7H,7aH-пирроло[1,2-d][1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-(циклопропилметилден)-N-[(1R)-1-(1-метилциклопропил)этил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>563,2</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,18 - 10,02 (m, 1H), 8,19 (br d, J=11,0 Гц, 1H), 7,92 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,78 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,26 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 5,85 - 5,72 (m, 1H), 4,63 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,26 (br d, J=3,4 Гц, 1H), 4,01 (br d, J=3,1 Гц, 3H), 3,51 - 3,38 (m, 1H), 3,33 - 3,23 (m, 1H), 3,22 - 3,10 (m, 1H), 3,04 (br d, J=2,7 Гц, 1H), 2,98 - 2,84 (m, 2H), 2,32 - 1,71 (m, 6H), 1,54 - 1,41 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 2H), 1,01 (br d, J=6,7 Гц, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,77 - 0,62 (m, 2H), 0,52 (br dd, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 0,37 - 0,27 (m, 2H), 0,22 - 0,07 (m, 2H). Два протона не видны в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиками растворителя и/или подавления сигналов пиков воды.</p>
-----	--	---	--------------	---

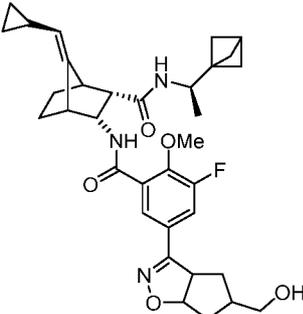
769		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фуро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)-7-(циклопропилметилден)-N-[(1R)-1-(1-метилциклобутил)этил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>548,3</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,05 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,14 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,7, 2,0 Гц, 2H), 7,24 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,34 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,62 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,49 (br t, J=8,1 Гц, 1H), 4,27 (dt, J=10,2, 5,3 Гц, 1H), 4,09 (d, J=10,7 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,90 (br d, J=10,1 Гц, 1H), 3,77 (dd, J=9,2, 7,0 Гц, 1H), 3,65 (dd, J=10,7, 3,7 Гц, 1H), 3,04 (br s, 1H), 2,98 (br dd, J=11,0, 4,3 Гц, 1H), 2,01 - 1,90 (m, 1H), 1,87 - 1,77 (m, 3H), 1,76 - 1,63 (m, 2H), 1,56 - 1,41 (m, 3H), 1,40 - 1,26 (m, 2H), 1,04 (s, 3H), 0,86 (d, J=6,7 Гц, 3H), 0,75 - 0,63 (m, 2H), 0,31 (br d, J=3,1 Гц, 2H). Один протон не виден в ЯМР, вероятно, из-за перекрывания с пиком растворителя.</p>
-----	--	--	--------------	--

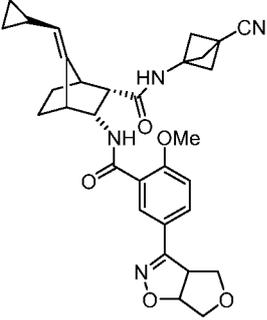
770		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-({3aH,4H,6H,6aH-фуро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)-7-(циклопропилметилден)-N-[(1R)-1-(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)этил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,06 (br d, J=6,4 Гц, 1H), 8,29 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,78 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,33 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 4,63 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 4,48 (br t, J=8,0 Гц, 1H), 4,32 - 4,23 (m, 1H), 4,09 (br d, J=10,5 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,92 - 3,83 (m, 2H), 3,80 - 3,73 (m, 1H), 3,68 - 3,61 (m, 1H), 3,04 (br s, 1H), 2,96 (br dd, J=10,0, 3,2 Гц, 1H), 2,55 (br d, J=1,9 Гц, 1H), 1,79 - 1,65 (m, 2H), 1,57 - 1,44 (m, 2H), 1,34 (br d, J=2,9 Гц, 2H), 1,23 - 1,15 (m, 1H), 1,13 - 1,01 (m, 6H), 0,71 (quin, J=9,4 Гц, 2H), 0,31 (br s, 2H)</p>	2,30, B
-----	---	---	---	---------

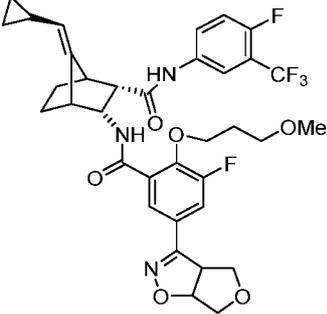
771		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фуро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)-7-(циклопропилметилден)-N-[(1S)-2-фтор-1-(1-метилциклопропил)этил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	552,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,02 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,21 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 8,14 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,33 (dd, J=9,2, 3,7 Гц, 1H), 4,64 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,57 - 4,28 (m, 4H), 4,09 (d, J=10,7 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,92 - 3,87 (m, 1H), 3,80 - 3,73 (m, 1H), 3,70 - 3,60 (m, 2H), 3,06 (br s, 1H), 3,01 (br dd, J=11,0, 4,6 Гц, 1H), 2,59 - 2,55 (m, 1H), 1,81 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 1,77 - 1,67 (m, 1H), 1,53 - 1,42 (m, 1H), 1,40 - 1,29 (m, 2H), 0,99 (s, 3H), 0,79 - 0,65 (m, 2H), 0,59 - 0,50 (m, 1H), 0,50 - 0,41 (m, 1H), 0,36 - 0,29 (m, 2H), 0,27 (dt, J=9,2, 4,6 Гц, 1H), 0,17 (dt, J=8,6, 4,4 Гц, 1H)</p>
-----	---	--	-------	---

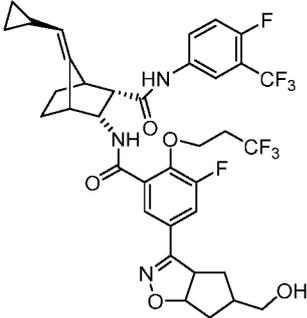
772	 <p>Изомер 2 :</p>	<p>(2S,3R,7Z)-N-{3-цианобикакло[1,1,1]пентан-1-ил}-7-(циклопропилметилден)-3-{3-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-3аН,4Н,5Н,6Н,6аН-циклопента[д][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бикакло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>589,1</p>	<p>(500 МГц, CD₃OD) δ 8,03 (dd, J=2,2, 1,3 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=12,8, 2,2 Гц, 1H), 5,25 - 5,19 (m, 1H), 4,68 - 4,63 (m, 1H), 4,44 - 4,39 (m, 1H), 4,21 (d, J=3,2 Гц, 4H), 3,58 - 3,50 (m, 1H), 2,87 - 2,83 (m, 1H), 2,56 - 2,49 (m, 8H), 2,19 - 2,14 (m, 1H), 2,11 - 2,05 (m, 1H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,86 - 1,82 (m, 2H), 1,79 - 1,71 (m, 1H), 1,67 - 1,60 (m, 1H), 1,56 - 1,42 (m, 3H), 0,75 - 0,70 (m, 2H), 0,36 - 0,28 (m, 2H)</p>
773		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилден)-3-{3-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-3аН,4Н,5Н,6Н,6аН-циклопента[д][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-N-{3-метилбикакло[1,1,1]пентан-1-ил}бикакло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>578,2</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,96 (br d, J=6,4 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,71 (dd, J=12,5, 1,8 Гц, 1H), 5,16 (br dd, J=8,4, 5,3 Гц, 1H), 4,60 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,32 - 4,24 (m, 1H), 4,20 (br t, J=9,0 Гц, 1H), 4,08 (d, J=2,4 Гц, 3H), 3,43 - 3,31 (m, 1H), 3,03 (br s, 1H), 2,81 (br dd, J=10,2, 4,1 Гц, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,94 - 1,59 (m, 11H), 1,59 - 1,50 (m, 1H), 1,48 - 1,40 (m, 1H), 1,39 - 1,26 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 0,76 - 0,61 (m, 2H), 0,37 - 0,24 (m, 2H)</p>

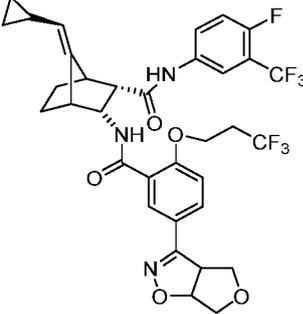
774		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-{5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-N-{3-метилбицикло[1,1,1]пентан-1-ил}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>560,3</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,13 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,20 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=8,7, 5,3 Гц, 1H), 4,59 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,28 - 4,14 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,04 (br s, 1H), 2,80 (br dd, J=10,8, 4,1 Гц, 1H), 1,98 (br dd, J=13,3, 5,6 Гц, 1H), 1,94 - 1,87 (m, 1H), 1,85 (s, 6H), 1,80 - 1,70 (m, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 2H), 1,58 - 1,50 (m, 1H), 1,48 - 1,40 (m, 1H), 1,37 - 1,25 (m, 2H), 1,18 (s, 3H), 0,77 - 0,64 (m, 2H), 0,37 - 0,26 (m, 2H)</p>	<p>2,19, C</p>
775	 <p>Изомер 1</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-N-{3-цианобицикло[1,1,1]пентан-1-ил}-7-(циклопропилметилен)-3-{3-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>589,2</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,85 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,91 (br s, 1H), 7,96 (br s, 1H), 7,70 (br d, J=12,2 Гц, 1H), 5,22 - 5,13 (m, 1H), 4,64 - 4,53 (m, 2H), 4,28 (br s, 1H), 4,09 (br s, 3H), 3,33 - 3,25 (m, 1H), 3,22 (br d, J=5,5 Гц, 1H), 3,03 (br s, 1H), 2,88 - 2,78 (m, 1H), 2,49 - 2,43 (m, 6H), 2,26 - 2,08 (m, 3H), 1,74 - 1,59 (m, 3H), 1,52 - 1,40 (m, 2H), 1,40 - 1,28 (m, 2H), 0,77 - 0,63 (m, 2H), 0,31 (br s, 2H)</p>	<p>2,02, C</p>

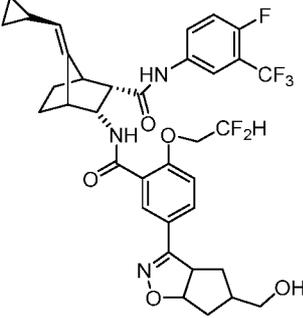
776		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-N-[(1R)-1-{бицикло[1,1,1]пента н-1-ил}этил]-7-(циклопропилметилден)-3-{3-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-3аН,4Н,5Н,6Н,6аН-сазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>592,2</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,69 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 7,72 - 7,60 (m, 2H), 7,45 (br dd, J=12,2, 1,3 Гц, 1H), 4,92 (br dd, J=8,7, 5,0 Гц, 1H), 4,39 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,08 - 4,00 (m, 1H), 3,95 (br t, J=9,0 Гц, 1H), 3,82 - 3,76 (m, 3H), 3,64 - 3,58 (m, 1H), 3,18 - 3,06 (m, 2H), 2,81 (br s, 1H), 2,68 (br dd, J=10,6, 3,9 Гц, 1H), 2,19 (s, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,67 - 1,48 (m, 4H), 1,45 - 1,37 (m, 1H), 1,37 - 1,26 (m, 7H), 1,25 - 1,17 (m, 1H), 1,16 - 1,06 (m, 2H), 0,67 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,52 - 0,40 (m, 2H), 0,07 (br d, J=2,4 Гц, 2H)</p> <p>2,48, В</p>
-----	---	---	--------------	---

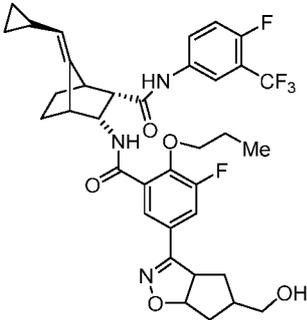
777		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фуро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)-N-{3-цианобицикло[1,1,1]пентан-1-ил}-7-(циклопропилметилден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>543,3</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,05 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,21 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,35 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,62 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,51 (br t, J=8,1 Гц, 1H), 4,32 - 4,22 (m, 1H), 4,11 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,91 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 3,79 (dd, J=9,3, 7,2 Гц, 1H), 3,67 (dd, J=10,5, 3,5 Гц, 1H), 3,06 (br s, 1H), 2,83 (br dd, J=10,8, 4,1 Гц, 1H), 2,54 (br s, 1H) (частично перекрывает DMSO), 2,52 - 2,50 (m, 6H) (частично перекрывает DMSO), 1,76 - 1,62 (m, 2H), 1,52 - 1,41 (m, 1H), 1,34 (br d, J=8,2 Гц, 2H), 0,79 - 0,65 (m, 2H), 0,33 (br d, J=4,3 Гц, 2H)</p>	<p>1,95, B</p>
-----	---	--	---	----------------

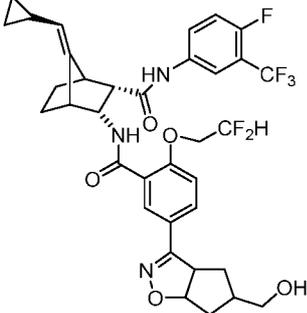
778		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фуоро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-3-фтор-2-(3-метоксипропокси)бензамидо)-7-(циклопропилметилден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>690,3</p> <p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,51 (s, 1H), 9,45 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,11 (dd, J=6,3, 2,3 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 - 7,75 (m, 1H), 7,73 (dd, J=12,4, 2,0 Гц, 1H), 7,47 (t, J=9,6 Гц, 1H), 5,38 (dd, J=9,3, 3,5 Гц, 1H), 4,71 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,51 - 4,41 (m, 2H), 4,34 - 4,24 (m, 2H), 4,10 (d, J=11,0 Гц, 1H), 3,93 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 3,72 (dd, J=9,3, 6,9 Гц, 1H), 3,64 (dd, J=10,8, 3,5 Гц, 1H), 3,47 - 3,30 (m, 1H), 3,17 (s, 2H), 3,12 (br s, 1H), 2,76 - 2,71 (m, 1H), 1,99 (qt, J=13,4, 6,8 Гц, 2H), 1,89 - 1,72 (m, 2H), 1,59 - 1,29 (m, 3H), 0,95 - 0,58 (m, 2H), 0,52 - 0,09 (m, 2H)</p>	2,56, В
-----	---	--	---	---------

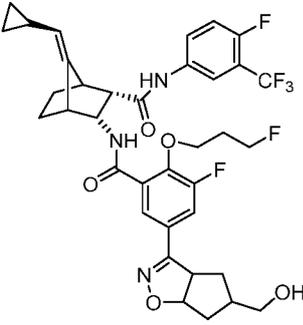
779		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{3-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-оксазол-3-ил]-2-пропоксибензамидо} бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>688,3</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,57 - 10,47 (m, 1H), 9,61 - 9,44 (m, 1H), 8,24 - 8,11 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,47 (t, J=9,8 Гц, 1H), 5,31 - 5,12 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,52 (q, J=5,0 Гц, 1H), 4,46 (br t, J=10,2 Гц, 1H), 4,25 - 4,16 (m, 2H), 4,12 - 4,06 (m, 1H), 3,32 - 3,27 (m, 1H), 3,25 - 3,20 (m, 1H), 3,19 - 3,14 (m, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 2,25 - 2,09 (m, 2H), 1,83 - 1,79 (m, 2H), 1,78 - 1,71 (m, 2H), 1,67 - 1,60 (m, 1H), 1,53 - 1,37 (m, 4H), 0,87 (t, J=7,4 Гц, 3H), 0,82 - 0,70 (m, 2H), 0,36 (br d, J=2,1 Гц, 2H)</p> <p>Сигналы от некоторых протонов неразличимы из-за перекрывания с сигналом воды.</p>	2,67, В
-----	--	---	---	---------

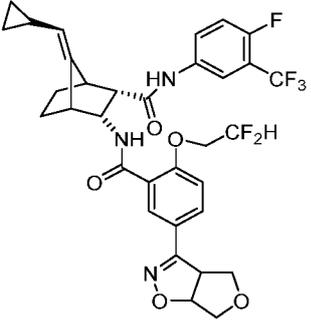
780		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фуоро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-2-(3,3,3-трифторпропокси)бензамидо)-7-(циклопропилметилден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>696,0</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,59 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,20 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,16 (dd, J=6,6, 2,0 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,46 (t, J=9,9 Гц, 1H), 7,35 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,35 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,61 - 4,39 (m, 4H), 4,10 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 3,92 - 3,85 (m, 1H), 3,82 - 3,75 (m, 1H), 3,66 (dd, J=11,0, 3,4 Гц, 1H), 3,35 (br s, 1H), 3,24 - 3,15 (m, 1H), 3,13 - 2,98 (m, 2H), 2,73 (br s, 1H), 1,87 - 1,72 (m, 2H), 1,50 (td, J=8,4, 4,3 Гц, 1H), 1,44 (br s, 2H), 0,84 - 0,66 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H)</p>	2,59, B
-----	---	---	---	---------

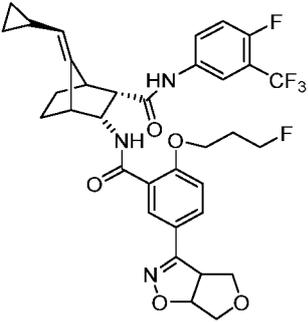
781	 <p>Изомер 2</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-[2-(2,2-дифторэтокси)-5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]бензамидо]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>692,3</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,59 - 10,47 (m, 1H), 9,57 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,20 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,12 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,47 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,36 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,88 - 6,43 (m, 1H), 5,13 (бр дд, J=8,5, 5,5 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,68 - 4,61 (m, 2H), 4,53 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,50 - 4,45 (m, 1H), 4,21 (br t, J=9,0 Гц, 1H), 3,49 - 3,31 (m, 1H), 3,16 (br dd, J=11,0, 3,7 Гц, 1H), 3,09 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,92 - 1,81 (m, 2H), 1,79 - 1,71 (m, 1H), 1,69 - 1,61 (m, 1H), 1,58 - 1,45 (m, 2H), 1,44 - 1,35 (m, 2H), 0,93 - 0,59 (m, 2H), 0,42 - 0,20 (m, 2H). Сигналы от некоторых протонов неразличимы из-за перекрытия с сигналом воды.</p>
				2,48, В

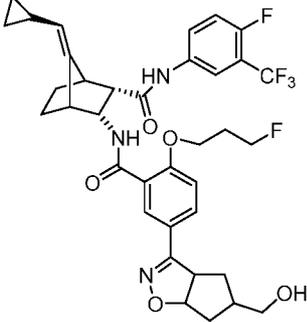
782		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{3-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-пропоксибензамидо} бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>688,3</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,52 (s, 1H), 9,49 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 8,12 (br d, J=6,0 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,68 (br d, J=12,7 Гц, 1H), 7,45 (br t, J=9,7 Гц, 1H), 5,15 (br dd, J=8,5, 5,1 Гц, 1H), 4,69 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,61 (br d, J=3,2 Гц, 1H), 4,43 (br d, J=5,3 Гц, 1H), 4,27 - 4,11 (m, 3H), 3,41 - 3,28 (m, 1H), 3,18 - 3,14 (m, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 1,99 (br dd, J=13,0, 5,4 Гц, 1H), 1,93 - 1,85 (m, 1H), 1,81 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 1,78 - 1,68 (m, 3H), 1,67 - 1,61 (m, 1H), 1,59 - 1,54 (m, 1H), 1,50 - 1,37 (m, 3H), 0,85 (t, J=7,3 Гц, 3H), 0,77 - 0,67 (m, 2H), 0,34 (br d, J=3,1 Гц, 2H). Сигналы от некоторых протонов неразличимы из-за перекрытия с сигналом воды.</p>
-----	--	---	--------------	---

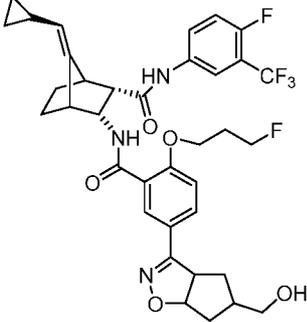
783	 <p>Изомер 1</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-[2-(2,2-дифторэтоксид)-5-(5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил)бензамидо]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>692,2</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,57 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 8,20 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,11 (br d, J=4,4 Гц, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 1H), 7,71 (br dd, J=4,3, 3,0 Гц, 1H), 7,45 (br t, J=9,7 Гц, 1H), 7,35 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,62 (br t, J=54,9 Гц, 1H), 5,25 - 5,12 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,63 - 4,52 (m, 2H), 4,48 - 4,41 (m, 1H), 4,15 - 4,06 (m, 1H), 3,32 - 3,20 (m, 1H), 3,15 (br dd, J=10,6, 3,3 Гц, 1H), 3,09 (br s, 1H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,28 - 2,10 (m, 3H), 1,90 - 1,76 (m, 2H), 1,68 - 1,59 (m, 1H), 1,55 - 1,47 (m, 1H), 1,45 - 1,36 (m, 3H), 0,87 - 0,67 (m, 2H), 0,35 (br d, J=2,6 Гц, 2H). Сигналы от некоторых протонов неразличимы из-за перекрытия с сигналом воды.</p>	2,41, В
-----	--	--	--------------	--	---------

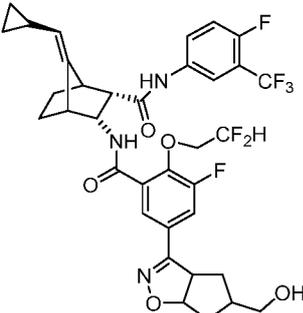
784		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилден)-3-[3-фтор-2-(3-фторпропокси)-5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]бензамидо]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>706,2</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,58 - 10,44 (m, 1H), 9,48 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,08 (br d, J=5,5 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,71 - 7,67 (m, 1H), 7,45 (t, J=9,6 Гц, 1H), 5,15 (dd, J=8,6, 5,5 Гц, 1H), 4,69 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,64 - 4,57 (m, 2H), 4,52 (t, J=5,9 Гц, 1H), 4,43 (br d, J=5,2 Гц, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 2H), 4,18 (br t, J=9,3 Гц, 1H), 3,43 - 3,30 (m, 1H), 3,19 - 3,14 (m, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 2,15 - 2,09 (m, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,93 - 1,84 (m, 1H), 1,81 - 1,73 (m, 3H), 1,68 - 1,61 (m, 1H), 1,59 - 1,54 (m, 1H), 1,53 - 1,48 (m, 1H), 1,46 - 1,38 (m, 1H), 0,81 - 0,65 (m, 2H), 0,47 - 0,30 (m, 2H). Сигналы от некоторых протонов неразличимы из-за перекрывания с сигналом воды.</p>	2,43, B
-----	--	--	--	---------

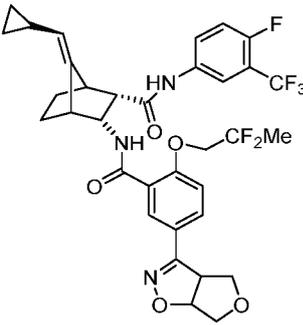
785	 <p>(1R,3R,4R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фууро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-2-(2,2-дифторэтокси)бензамидо)-7-(циклопропилметилден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	664,2	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,55 (s, 1H), 9,57 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,18 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,15 - 8,10 (m, 1H), 7,79 (dd, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,46 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,63 (br t, J=55,2 Гц, 1H), 5,35 (br dd, J=8,9, 3,4 Гц, 1H), 4,70 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 4,66 - 4,58 (m, 2H), 4,54 - 4,44 (m, 2H), 4,10 (br d, J=10,4 Гц, 1H), 3,92 - 3,84 (m, 1H), 3,80 - 3,72 (m, 1H), 3,65 (br dd, J=10,7, 3,4 Гц, 1H), 3,16 (br dd, J=10,8, 3,5 Гц, 1H), 3,09 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 1,93 - 1,69 (m, 2H), 1,50 (td, J=8,7, 4,6 Гц, 1H), 1,47 - 1,31 (m, 2H), 0,85 - 0,61 (m, 2H), 0,47 - 0,21 (m, 2H)</p>	2,45, В
-----	---	-------	---	---------

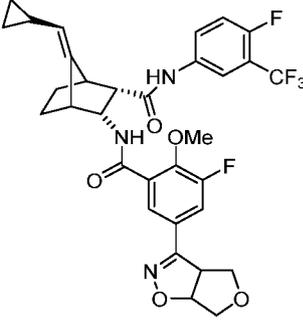
786	 <p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-(3aH,4H,6H,6aH-фуро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил)-2-(3-фторпропокси)бензамидо)-7-(циклопропилметилден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	660,2	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,56 - 10,43 (m, 1H), 9,60 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,18 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,14 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,45 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,34 (dd, J=8,9, 3,4 Гц, 1H), 4,76 - 4,67 (m, 2H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,53 - 4,46 (m, 2H), 4,42 - 4,35 (m, 1H), 4,09 (br d, J=11,0 Гц, 1H), 3,89 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 1H), 3,65 (br dd, J=11,0, 3,1 Гц, 1H), 3,56 - 3,44 (m, 1H), 3,19 - 3,13 (m, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,43 - 2,36 (m, 1H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 1,88 - 1,76 (m, 2H), 1,58 - 1,38 (m, 3H), 0,80 - 0,68 (m, 2H), 0,35 (br s, 2H)</p>	2,48, B
-----	---	-------	---	---------

787	 <p>Изомер 2</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-[2-(3-фторпропокси)-5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]бензамидо]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>688,4</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,56 - 10,45 (m, 1H), 9,58 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,16 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,12 (dd, J=6,5, 2,1 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,43 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=8,7, 5,3 Гц, 1H), 4,72 - 4,67 (m, 2H), 4,63 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 4,60 - 4,55 (m, 1H), 4,52 - 4,45 (m, 1H), 4,37 (br t, J=5,5 Гц, 2H), 4,17 (br t, J=8,8 Гц, 1H), 3,40 - 3,35 (m, 1H), 3,34 - 3,29 (m, 1H), 3,17 - 3,11 (m, 1H), 3,10 - 3,05 (m, 1H), 2,71 (br s, 1H), 2,39 - 2,33 (m, 1H), 2,31 - 2,25 (m, 1H), 2,02 - 1,98 (m, 1H), 1,97 - 1,94 (m, 1H), 1,92 - 1,86 (m, 1H), 1,81 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 1,76 (br d, J=6,1 Гц, 1H), 1,73 (br s, 1H), 1,68 - 1,61 (m, 1H), 1,58 - 1,54 (m, 1H), 1,50 (br dd, J=10,6, 5,0 Гц, 1H), 0,82 - 0,66 (m, 2H), 0,34 (br d, J=4,0 Гц, 2H)</p> <p>2,42, B</p>
-----	--	---	--------------	--

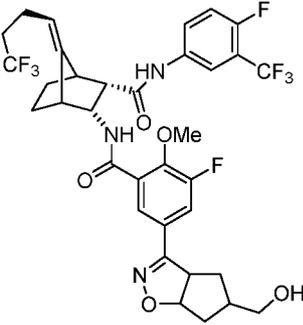
788	 <p>Изомер 1</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-[2-(3-фторпропокси)-5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]бензамидо]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>688,2</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,50 (s, 1H), 9,58 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (br d, J=5,3 Гц, 1H), 7,77 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 7,73 (br dd, J=5,7, 3,0 Гц, 1H), 7,46 (t, J=9,9 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,19 - 5,11 (m, 1H), 4,70 (br d, J=9,0 Гц, 2H), 4,64 - 4,58 (m, 1H), 4,53 - 4,47 (m, 2H), 4,39 (br s, 2H), 4,15 - 4,06 (m, 1H), 3,48 - 3,39 (m, 1H), 3,31 - 3,25 (m, 1H), 3,25 - 3,20 (m, 1H), 3,19 - 3,13 (m, 1H), 3,12 - 3,06 (m, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,42 - 2,36 (m, 1H), 2,35 - 2,29 (m, 1H), 2,22 - 2,08 (m, 3H), 1,88 - 1,79 (m, 2H), 1,67 - 1,60 (m, 1H), 1,55 - 1,49 (m, 1H), 1,47 - 1,41 (m, 2H), 0,83 - 0,69 (m, 2H), 0,36 (br s, 2H)</p>	<p>2,36, B</p>
-----	--	---	--	----------------

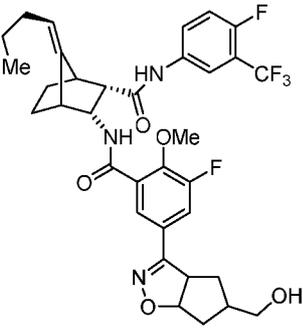
789		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-[2-(2,2-дифторэтокс)-3-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]бензамидо]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	710,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,50 (s, 1H), 9,31 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,05 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 2H), 7,73 (br d, J=12,3 Гц, 1H), 7,46 (t, J=9,7 Гц, 1H), 6,51 - 6,16 (m, 1H), 5,17 (dd, J=8,6, 5,1 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,55 - 4,46 (m, 2H), 4,45 - 4,37 (m, 1H), 4,20 (br t, J=8,9 Гц, 1H), 3,43 - 3,37 (m, 1H), 3,16 (br dd, J=10,6, 3,9 Гц, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 1,99 (br dd, J=13,7, 5,6 Гц, 1H), 1,91 - 1,83 (m, 2H), 1,79 - 1,70 (m, 1H), 1,68 - 1,59 (m, 1H), 1,58 - 1,34 (m, 4H), 0,84 - 0,68 (m, 2H), 0,36 (br d, J=1,4 Гц, 2H). Сигналы от некоторых протонов неразличимы из-за перекрытия с сигналом воды.</p>
				2,47, C

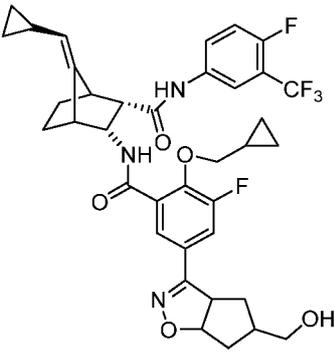
790		<p>(2S,3R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фууро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-2-(2,2-дифторпропокси)бензамидо)-7-(циклопропилметилден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	678,1	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,48 (s, 1H), 9,36 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,14 - 8,07 (m, 1H), 8,04 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,44 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,34 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,73 - 4,55 (m, 3H), 4,51 - 4,40 (m, 2H), 4,09 (d, J=10,8 Гц, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 1H), 3,77 - 3,70 (m, 1H), 3,64 (br dd, J=10,8, 3,6 Гц, 1H), 3,14 (br dd, J=10,5, 3,9 Гц, 1H), 3,08 (br s, 1H), 2,71 (br s, 1H), 1,89 (br d, J=12,7 Гц, 1H), 1,83 - 1,69 (m, 4H), 1,50 (td, J=8,7, 4,3 Гц, 1H), 1,45 - 1,35 (m, 2H), 0,80 - 0,67 (m, 2H), 0,35 (br d, J=1,7 Гц, 2H)</p>	2,43, C
-----	---	--	-------	--	---------

791		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фуро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-3-фтор-2-метоксибензамидо)-7-(циклопропилметилден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	632,3	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,55 (s, 1H), 9,69 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,17 - 8,06 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (br dd, J=5,0, 3,6 Гц, 1H), 7,74 (dd, J=12,7, 1,6 Гц, 1H), 7,47 (t, J=9,7 Гц, 1H), 5,38 (dd, J=9,1, 3,5 Гц, 1H), 4,69 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,53 - 4,41 (m, 2H), 4,17 - 4,05 (m, 3H), 3,91 (br d, J=9,3 Гц, 1H), 3,73 (dd, J=9,3, 6,6 Гц, 1H), 3,64 (dd, J=10,8, 3,8 Гц, 1H), 3,16 (br dd, J=10,4, 4,1 Гц, 1H), 3,12 - 3,07 (m, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,77 - 2,70 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 2H), 1,56 - 1,32 (m, 3H), 0,80 - 0,63 (m, 2H), 0,41 - 0,27 (m, 2H)</p>
-----	---	---	-------	--

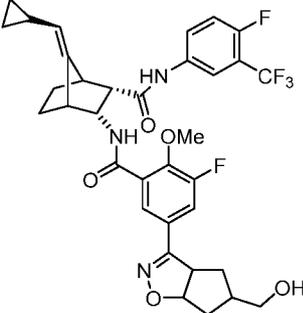
2,63, C

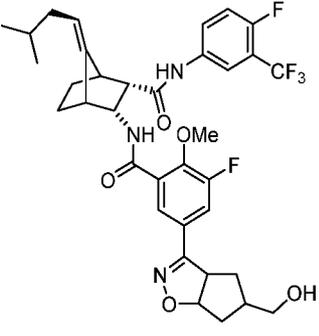
792		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{3-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-(4,4,4-трифторбутилиден)бисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>716,2</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,57 (s, 1H), 9,70 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,12 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 - 7,79 (m, 1H), 7,73 (dd, J=12,5, 1,8 Гц, 1H), 7,49 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 5,29 (br t, J=7,2 Гц, 1H), 5,17 (br dd, J=8,5, 5,2 Гц, 1H), 4,51 (br t, J=5,0 Гц, 1H), 4,47 - 4,37 (m, 1H), 4,20 (br t, J=9,0 Гц, 1H), 4,09 (d, J=2,1 Гц, 3H), 3,18 (br dd, J=10,7, 4,0 Гц, 1H), 3,01 (br s, 1H), 2,77 (br s, 1H), 2,44 - 2,23 (m, 4H), 2,00 (br dd, J=13,6, 5,0 Гц, 1H), 1,94 - 1,72 (m, 4H), 1,70 - 1,51 (m, 2H), 1,48 - 1,34 (m, 2H)</p>	<p>2,50, C</p>
-----	---	--	---	----------------

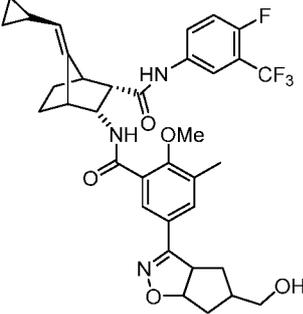
793		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-бутилиден-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{3-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,54 (s, 1H), 9,69 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,16 - 8,06 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 1H), 7,71 (dd, J=12,7, 2,0 Гц, 1H), 7,47 (t, J=9,8 Гц, 1H), 5,24 (t, J=7,6 Гц, 1H), 5,16 (dd, J=8,7, 5,3 Гц, 1H), 4,60 (br t, J=5,3 Гц, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 1H), 4,18 (br t, J=9,2 Гц, 1H), 4,08 (d, J=2,4 Гц, 3H), 3,41 - 3,27 (m, 1H), 3,17 (br dd, J=10,5, 4,1 Гц, 1H), 2,97 (br s, 1H), 2,74 (br s, 1H), 2,11 - 1,96 (m, 3H), 1,94 - 1,72 (m, 4H), 1,70 - 1,48 (m, 2H), 1,47 - 1,34 (m, 4H), 0,90 (t, J=7,3 Гц, 3H)</p>	2,58, C
-----	---	---	---	---------

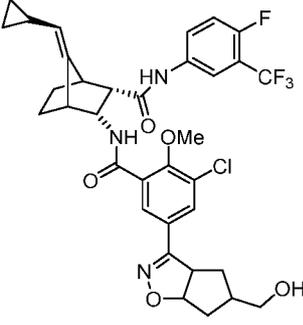
794		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-[2-(циклопропилметокси)-3-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]бензамидо]-7-(циклопропилметилден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	700,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,32 (s, 1H), 9,36 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=6,4, 2,1 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 1H), 7,49 (dd, J=12,4, 2,0 Гц, 1H), 7,27 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 4,96 (dd, J=8,5, 5,2 Гц, 1H), 4,55 - 4,46 (m, 1H), 4,27 (br t, J=10,5 Гц, 1H), 3,99 (br t, J=9,2 Гц, 1H), 3,93 (br d, J=6,1 Гц, 2H), 3,31 - 3,09 (m, 2H), 2,97 (br dd, J=10,1, 4,0 Гц, 1H), 2,91 (br d, J=4,0 Гц, 1H), 2,56 - 2,50 (m, 1H), 1,80 (br dd, J=13,4, 5,5 Гц, 1H), 1,74 - 1,53 (m, 4H), 1,52 - 1,16 (m, 6H), 1,08 - 0,97 (m, 1H), 0,61 - 0,47 (m, 2H), 0,29 - 0,09 (m, 4H), 0,07 - -0,07 (m, 2H)</p>
-----	---	---	-------	--

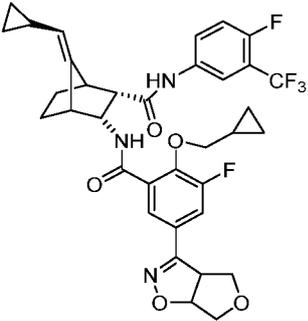
2,59, C

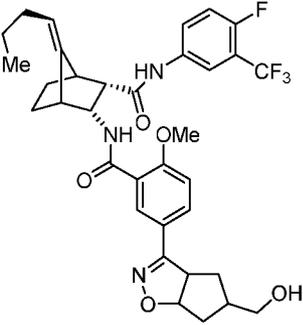
795		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{3-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	658,0	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,53 (s, 1H), 9,71 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,11 (br d, J=4,0 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88 - 7,77 (m, 1H), 7,72 (br d, J=12,3 Гц, 1H), 7,47 (t, J=9,8 Гц, 1H), 5,16 (dd, J=8,7, 5,1 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,62 - 4,51 (m, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 4,19 (br t, J=9,0 Гц, 1H), 4,09 (d, J=2,4 Гц, 3H), 3,16 (br dd, J=10,4, 4,3 Гц, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 1,99 (br dd, J=13,7, 5,6 Гц, 1H), 1,94 - 1,73 (m, 4H), 1,70 - 1,33 (m, 5H), 0,81 - 0,68 (m, 2H), 0,35 (br d, J=2,5 Гц, 2H)</p>
-----	---	--	-------	--

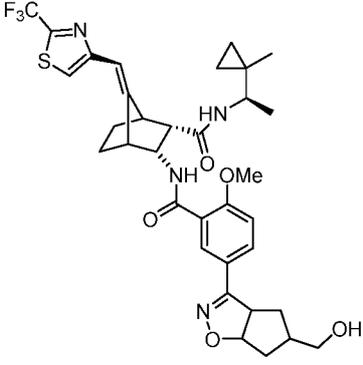
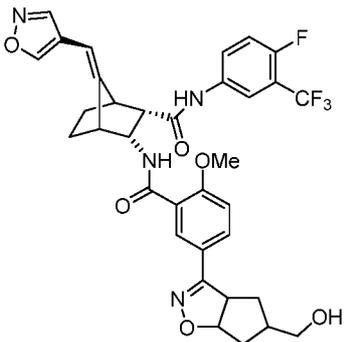
796		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{3-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-3аН,4Н,5Н,6Н,6аН-циклопента[д][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-(3-метилбутилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>676,2</p> <p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,55 (s, 1H), 9,69 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,17 - 8,09 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,88 - 7,78 (m, 1H), 7,72 (dd, J=12,7, 2,0 Гц, 1H), 7,48 (t, J=9,6 Гц, 1H), 5,25 (t, J=7,6 Гц, 1H), 5,16 (dd, J=8,5, 5,2 Гц, 1H), 4,42 (br t, J=10,7 Гц, 1H), 4,19 (br t, J=9,2 Гц, 1H), 4,08 (d, J=2,4 Гц, 3H), 3,48 - 3,29 (m, 1H), 3,19 (br dd, J=10,5, 3,8 Гц, 1H), 2,96 (br s, 1H), 2,76 (br s, 1H), 2,04 - 1,93 (m, 3H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,82 - 1,72 (m, 2H), 1,70 - 1,51 (m, 3H), 1,48 - 1,33 (m, 2H), 0,91 (dd, J=11,0, 6,7 Гц, 6H)</p>	<p>2,67, C</p>
-----	---	---	---	----------------

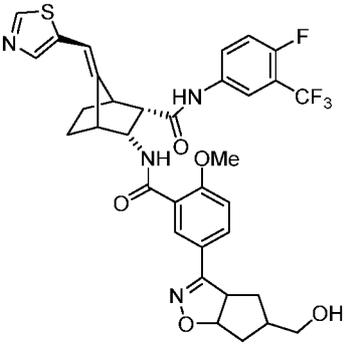
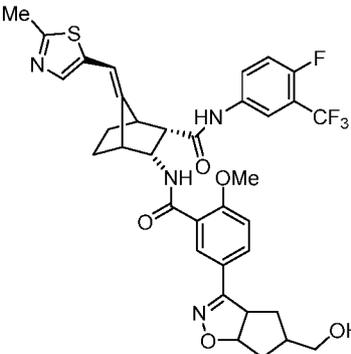
797		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(гидроксиметил)-3аН,4Н,5Н,6Н,6аН-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метокси-3-метилбензамидо}бicyclo[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>656,2</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,51 (s, 1H), 9,47 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,05 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 7,89 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (t, J=9,9 Гц, 1H), 5,13 (dd, J=8,7, 5,3 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,58 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,53 - 4,42 (m, 1H), 4,18 (br t, J=9,0 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,42 - 3,25 (m, 1H), 3,16 (br dd, J=11,3, 4,3 Гц, 1H), 3,12 - 3,04 (m, 1H), 2,77 - 2,70 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,98 (br dd, J=14,0, 5,8 Гц, 1H), 1,93 - 1,72 (m, 4H), 1,69 - 1,58 (m, 1H), 1,58 - 1,31 (m, 4H), 0,82 - 0,67 (m, 2H), 0,36 (br d, J=3,7 Гц, 2H)</p>	<p>2,49, C</p>
-----	---	--	--	----------------

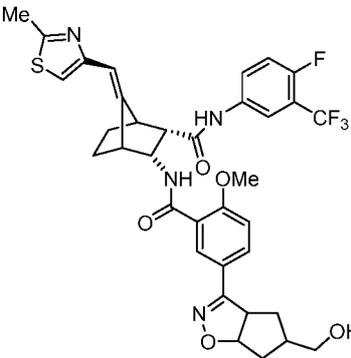
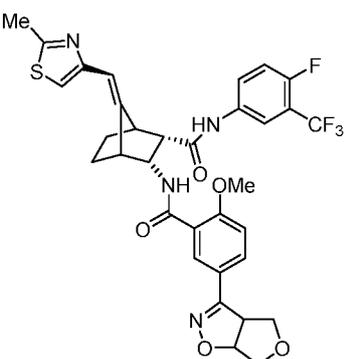
798		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3- {3-хлор-5-[5- (гидроксиметил)- 3аН,4Н,5Н,6Н,6аН- циклопента[д][1,2]ок сазол-3-ил]-2- метоксибензамидо}- 7- (циклопропилмети- лен)-N-[4-фтор-3- (трифторметил)фени- л]бицикло[2.2.1]гепт- ан-2-карбоксамид</p>	676,4	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,52 (s, 1H), 9,55 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,10 - 8,02 (m, 1H), 8,01 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,89 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 1H), 7,47 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 5,17 (br dd, J=8,9, 5,2 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,59 (br t, J=5,0 Гц, 1H), 4,52 - 4,40 (m, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,42 - 3,28 (m, 1H), 3,17 (br dd, J=9,3, 5,0 Гц, 1H), 3,12 (br s, 1H), 2,74 (br s, 1H), 1,99 (br dd, J=13,1, 5,8 Гц, 1H), 1,93 - 1,73 (m, 4H), 1,69 - 1,35 (m, 5H), 1,04 (d, J=6,1 Гц, 1H), 0,83 - 0,66 (m, 2H), 0,36 (br d, J=2,4 Гц, 2H)</p>	2,60, C
-----	---	--	-------	---	---------

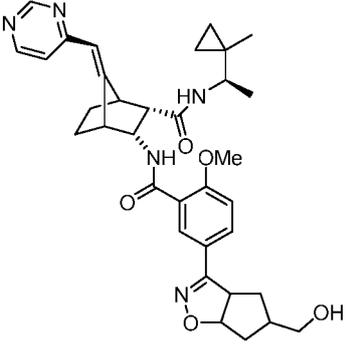
799		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фуро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-2-(циклопропилметокси)-3-фторбензамидо)-7-(циклопропилметилден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,30 (s, 1H), 9,32 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7,97 - 7,86 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60 - 7,45 (m, 2H), 7,26 (t, J=9,6 Гц, 1H), 5,17 (dd, J=9,3, 3,5 Гц, 1H), 4,49 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,33 - 4,21 (m, 2H), 3,98 - 3,84 (m, 3H), 3,77 - 3,65 (m, 1H), 3,52 (dd, J=9,5, 7,0 Гц, 1H), 3,43 (dd, J=10,8, 3,5 Гц, 1H), 3,01 - 2,92 (m, 1H), 2,90 (br s, 1H), 2,52 (br s, 1H), 1,70 - 1,56 (m, 2H), 1,38 - 1,16 (m, 3H), 1,09 - 0,97 (m, 1H), 0,61 - 0,47 (m, 2H), 0,23 (ddd, J=16,6, 8,4, 4,9 Гц, 2H), 0,15 (br s, 2H), 0,08 - 0,05 (m, 2H)</p>	2,71, C
-----	---	--	---	---------

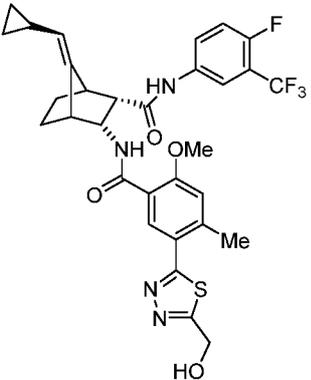
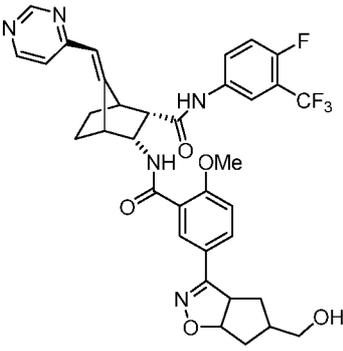
800		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-бутилиден-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бicyclo[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>644,2</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,55 (s, 1H), 9,89 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,20 (br d, J=2,1 Гц, 2H), 7,83 - 7,74 (m, 2H), 7,46 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,22 (t, J=7,5 Гц, 1H), 5,12 (dd, J=8,5, 4,9 Гц, 1H), 4,67 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,38 (br s, 1H), 4,18 (br t, J=9,2 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,67 - 3,54 (m, 3H), 3,44 - 3,29 (m, 2H), 3,15 (br dd, J=11,4, 4,1 Гц, 1H), 2,96 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,09 - 1,94 (m, 2H), 1,93 - 1,80 (m, 1H), 1,80 - 1,71 (m, 1H), 1,70 - 1,48 (m, 2H), 1,44 - 1,31 (m, 4H), 0,89 (t, J=7,3 Гц, 3H)</p> <p>2,54, C</p>
-----	---	---	--------------	--

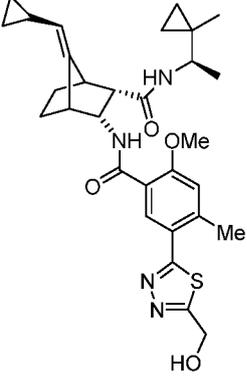
801		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-N-[(1R)-1-(1-метилциклопропил)этил]-7-{[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-ил]метилен}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	699,2	<p>(400 МГц, DMSO-d6) δ = 10,63 (s, 1H), 10,04 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 8,34 - 8,14 (m, 2H), 7,88 - 7,73 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,52 (t, J = 9,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,13 (dd, J = 5,1, 8,8 Гц, 1H), 4,56 - 4,43 (m, 2H), 4,27 - 4,17 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 2,95 (br d, J = 3,4 Гц, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,99 (dd, J = 5,9, 13,7 Гц, 1H), 1,95 - 1,75 (m, 4H), 1,71 - 1,42 (m, 4H)</p>	2,15, A
802		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фууро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-[(1,2-оксазол-4-ил)метилен]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	641,2	<p>(400 МГц, DMSO-d6) δ = 10,68 - 10,54 (m, 1H), 9,97 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,26 - 8,17 (m, 2H), 7,86 - 7,75 (m, 2H), 7,51 (t, J = 9,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,35 (dd, J = 3,5, 9,2 Гц, 1H), 4,50 (br t, J = 7,3 Гц, 2H), 4,10 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,93 - 3,86 (m, 2H), 3,82 - 3,74 (m, 1H), 3,66 (dd, J = 3,8, 10,9 Гц, 1H), 3,30 - 3,23 (m, 2H), 2,94 (t, J = 3,3 Гц, 1H), 1,99 - 1,79 (m, 2H), 1,62 - 1,43 (m, 2H)</p>	2,12, A

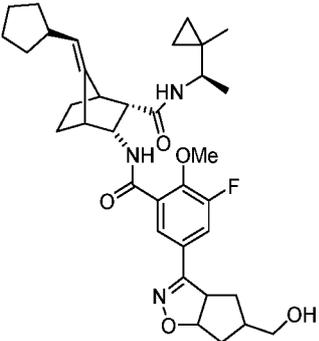
803		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-[(1,3-тиазол-5-ил)метилен]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	685,3	<p>(400 МГц, CD₃OD) δ = 8,86 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,06 (dd, J = 2,4, 6,4 Гц, 1H), 7,88 (dd, J = 2,3, 8,8 Гц, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 2H), 7,32 - 7,21 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,19 (dd, J = 5,0, 8,5 Гц, 1H), 4,64 (t, J = 4,0 Гц, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,23 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,57 - 3,48 (m, 3H), 2,91 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 2,56 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 2,18 - 1,89 (m, 6H), 1,83 - 1,59 (m, 5H)</p>	1,90, B
804		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)метилен]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамидо}-7-[(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)метилен]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	699,2	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,63 (s, 1H), 10,04 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 8,34 - 8,14 (m, 2H), 7,88 - 7,73 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,52 (t, J = 9,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,13 (dd, J = 5,1, 8,8 Гц, 1H), 4,56 - 4,43 (m, 2H), 4,27 - 4,17 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 2,95 (br d, J = 3,4 Гц, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,99 (dd, J = 5,9, 13,7 Гц, 1H), 1,95 - 1,75 (m, 4H), 1,71 - 1,42 (m, 4H)</p>	2,15, A

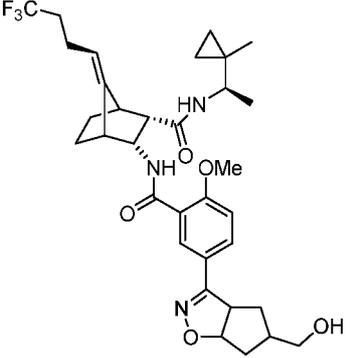
805		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метилен]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>699,2</p> <p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,54 - 10,66 (m, 1 H) 9,80 - 9,90 (m, 1 H) 8,17 - 8,26 (m, 1 H) 7,76 - 7,85 (m, 1 H) 7,45 - 7,54 (m, 1 H) 7,25 - 7,36 (m, 1 H) 6,29 - 6,34 (m, 1 H) 5,05 - 5,17 (m, 1 H) 4,40 - 4,59 (m, 1 H) 4,14 - 4,29 (m, 1 H) 4,01 - 4,09 (m, 1 H) 3,82 - 3,89 (m, 1 H) 2,85 - 2,94 (m, 1 H) 2,62 - 2,72 (m, 2 H) 2,28 - 2,36 (m, 1 H) 1,44 - 2,05 (m, 5 H)</p>	3,42, E
806		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фууро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метилен]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>671,1</p> <p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,59 (s, 1H), 9,87 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 8,24 (dd, J = 2,7, 6,6 Гц, 1H), 8,21 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,82 (q, J = 2,4, 8,7 Гц, 2H), 7,50 (t, J = 9,7 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,35 (dd, J = 3,5, 9,2 Гц, 1H), 4,58 - 4,44 (m, 2H), 4,10 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,90 (br d, J = 9,3 Гц, 2H), 3,77 (dd, J = 6,8, 9,3 Гц, 1H), 3,66 (dd, J = 3,7, 10,8 Гц, 1H), 3,27 (dd, J = 4,0, 10,6 Гц, 1H), 2,90 (br s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,90 - 1,81 (m, 1H), 1,58 - 1,44 (m, 2H)</p>	2,25, A

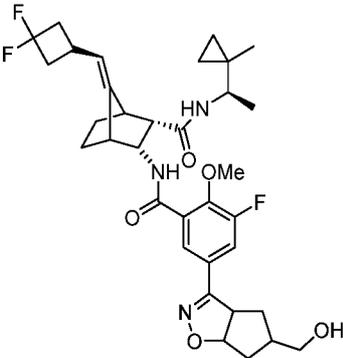
807		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо}-N-[(1R)-1-(1-метилциклопропил)этил]-7-[(пиримидин-4-ил)метилен]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	600,4	<p>(400 МГц, DMSO-d6) δ 10,13 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 9,13 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 8,75 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,81 (dd, J = 2,4, 8,6 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,12 (dd, J = 5,1, 8,9 Гц, 1H), 4,49 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 4,44 - 4,35 (m, 1H), 4,21 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 4,06 - 3,94 (m, 4H), 3,50 (dd, J = 7,0, 8,4 Гц, 1H), 3,42 - 3,38 (m, 1H), 3,10 (dd, J = 4,2, 10,8 Гц, 1H), 2,81 (br s, 1H), 2,04 - 1,77 (m, 5H), 1,70 - 1,44 (m, 4H), 1,05 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,63 - 0,52 (m, 1H), 0,43 - 0,32 (m, 1H), 0,26 - 0,15 (m, 2H).</p>
-----	---	---	-------	--

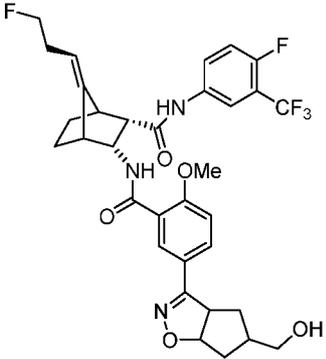
808		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(гидроксиметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-метокси-4-метилбензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	631,1	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,93 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 2,4, 6,5 Гц, 1H), 7,88 - 7,67 (m, 1H), 7,50 (t, J = 9,8 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,26 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 4,90 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,69 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,50 - 4,38 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,21 - 3,13 (m, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,92 - 1,72 (m, 2H), 1,55 - 1,30 (m, 3H), 0,83 - 0,61 (m, 2H), 0,35 (br d, J = 2,6 Гц, 2H).</p>
809		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(3аН,4Н,5Н,6Н,6аН-циклопента[д][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо)-7-[(пиримидин-4-ил)метилен]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	680,2	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,62 (s, 1H), 9,14 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 8,76 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 8,33 - 8,13 (m, 2H), 7,87 - 7,75 (m, 2H), 7,56 - 7,43 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,12 (dd, J = 5,4, 8,9 Гц, 1H), 4,57 (ddd, J = 3,6, 6,6, 10,5 Гц, 1H), 4,48 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 4,25 - 4,16 (m, 1H), 4,06 (s, 4H), 3,41 - 3,35 (m, 2H), 3,29 (br d, J = 4,3 Гц, 1H), 3,05 - 2,92 (m, 1H), 2,04 - 1,84 (m, 4H), 1,80 - 1,74 (m, 1H), 1,70 - 1,48 (m, 4H)</p>

810		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-{5-[5-(гидроксиметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-метокси-4-метилбензамидо}-N-[(1R)-1-(1-метилциклопропил)этил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>551,2</p> <p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,11 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,24 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 4,91 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,64 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 4,32 - 4,20 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,47 (dd, J = 6,9, 8,3 Гц, 1H), 3,09 - 3,02 (m, 1H), 2,96 (dd, J = 4,3, 11,0 Гц, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,54 (br s, 1H), 1,91 - 1,83 (m, 1H), 1,74 (br s, 1H), 1,53 - 1,41 (m, 1H), 1,35 (br d, J = 2,8 Гц, 2H), 1,03 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,72 (dt, J = 2,2, 8,3 Гц, 2H), 0,59 - 0,51 (m, 1H), 0,40 - 0,26 (m, 3H), 0,23 - 0,13 (m, 2H).</p>	<p>2,17, A</p>
-----	---	--	---	----------------

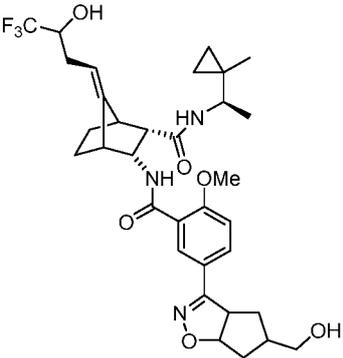
811		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопентилметилен)-3-{3-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-N-[(1R)-1-(1-метилциклопропил)этил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>608,1</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,79 (d, J=6,7 Гц, 1H), 7,82 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,55 (dd, J=12,4, 2,0 Гц, 1H), 5,03 - 4,93 (m, 2H), 4,13 - 3,99 (m, 2H), 3,88 (d, J=2,1 Гц, 3H), 2,83 - 2,77 (m, 2H), 2,44 - 2,40 (m, 1H), 1,87 - 1,80 (m, 1H), 1,78 - 1,54 (m, 7H), 1,53 - 1,33 (m, 7H), 1,25 - 1,15 (m, 2H), 1,13 - 1,03 (m, 2H), 0,89 - 0,78 (m, 6H), 0,35 (br dd, J=9,0, 3,8 Гц, 1H), 0,16 (br dd, J=9,0, 3,8 Гц, 1H), 0,06 - 0,07 (m, 2H)</p> <p>Сигналы от некоторых протонов неразличимы из-за перекрытия с сигналом воды</p>	2,70, C
-----	---	--	---	---------

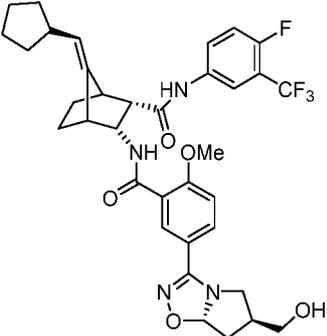
812		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(3aS,5R,6aS)-5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-N-[(1R)-1-(1-метилциклопропил)этил]-7-(4,4,4-трифторбутилен)бисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>618,3</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,91 (d, J=6,7 Гц, 1H), 7,98 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,79 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,05 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,04 (br t, J=6,9 Гц, 1H), 4,94 (dd, J=8,5, 5,2 Гц, 1H), 4,34 (br t, J=5,3 Гц, 1H), 4,12 - 3,98 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,81 - 2,73 (m, 2H), 2,39 (br s, 1H), 2,33 (br s, 3H), 2,22 - 2,07 (m, 4H), 1,81 (br dd, J=13,4, 5,5 Гц, 1H), 1,78 - 1,66 (m, 2H), 1,63 - 1,43 (m, 3H), 1,42 - 1,32 (m, 1H), 1,16 (br d, J=3,7 Гц, 2H), 0,91 - 0,83 (m, 3H), 0,81 (s, 3H), 0,36 (br dd, J=9,6, 3,5 Гц, 1H), 0,19 - 0,13 (m, 1H), 0,07 - -0,04 (m, 2H)</p>	2,27, C
-----	---	---	---	---------

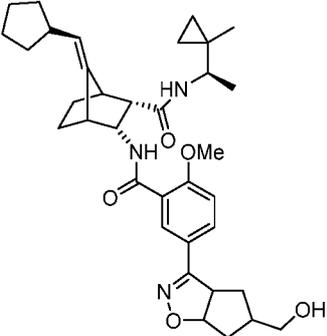
813		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-[(3,3-дифторциклобутил)метилен]-3-{3-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-N-[(1R)-1-(1-метилциклопропил)этил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>630,4</p> <p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,82 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 7,85 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 (br d, J=12,2 Гц, 1H), 5,18 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,00 (br dd, J=8,7, 5,0 Гц, 1H), 4,39 (br t, J=4,9 Гц, 1H), 4,12 - 4,00 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,19 (br s, 1H), 2,85 - 2,58 (m, 5H), 2,42 (br s, 1H), 2,31 - 2,16 (m, 2H), 1,83 (br dd, J=13,1, 5,2 Гц, 1H), 1,77 - 1,34 (m, 7H), 1,19 (br d, J=1,8 Гц, 2H), 0,89 - 0,77 (m, 7H), 0,39 - 0,31 (m, 1H), 0,22 - 0,13 (m, 1H), 0,07 - -0,05 (m, 2H)</p>	<p>2,45, C</p>
-----	---	---	---	----------------

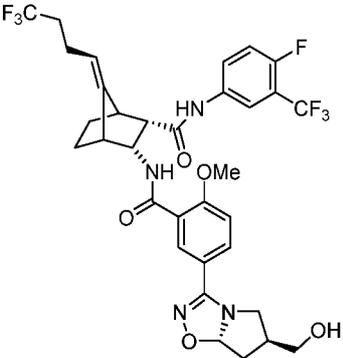
814		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(3aS,6aS)-5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(3-фторпропилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>647,9</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,88 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,27 - 8,15 (m, 2H), 7,86 - 7,73 (m, 2H), 7,48 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,28 (t, J=7,3 Гц, 1H), 5,12 (dd, J=8,7, 5,0 Гц, 1H), 4,61 - 4,47 (m, 2H), 4,44 - 4,36 (m, 2H), 4,19 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,46 - 3,31 (m, 2H), 3,20 - 3,15 (m, 1H), 3,00 (br s, 1H), 2,77 (br s, 1H), 2,49 - 2,37 (m, 2H), 1,99 (br dd, J=13,3, 5,3 Гц, 1H), 1,95 - 1,84 (m, 2H), 1,83 - 1,72 (m, 2H), 1,69 - 1,60 (m, 1H), 1,60 - 1,49 (m, 1H), 1,40 (br s, 2H)</p>
-----	---	--	--------------	--

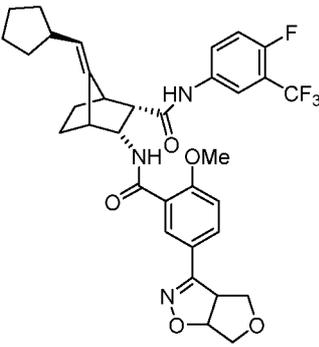
2,21, C

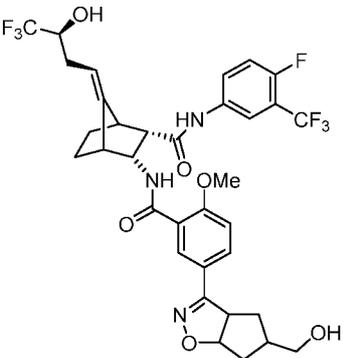
815		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(3aS,5R,6aS)-5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-N-[(1R)-1-(1-метилциклопропил)этил]-7-(4,4,4-трифтор-3-гидроксибутилен)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,99 - 9,83 (m, 1H), 7,97 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,80 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,05 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,08 (d, J=6,7 Гц, 1H), 5,08 (br t, J=7,3 Гц, 1H), 4,94 (br dd, J=8,7, 5,0 Гц, 1H), 4,11 - 3,97 (m, 2H), 3,84 - 3,76 (m, 3H), 3,36 - 3,25 (m, 1H), 3,23 - 3,10 (m, 1H), 2,81 - 2,65 (m, 3H), 2,43 - 2,39 (m, 1H), 2,26 - 2,17 (m, 1H), 2,09 (dt, J=14,6, 7,3 Гц, 1H), 1,81 (br dd, J=13,1, 5,5 Гц, 1H), 1,78 - 1,65 (m, 2H), 1,61 (br dd, J=12,7, 6,0 Гц, 1H), 1,56 - 1,43 (m, 2H), 1,40 - 1,31 (m, 1H), 1,24 - 1,10 (m, 2H), 0,99 (t, J=7,2 Гц, 2H), 0,87 - 0,66 (m, 6H), 0,41 - 0,32 (m, 1H), 0,20 - 0,11 (m, 1H), 0,04 - -0,09 (m, 2H)</p>	2,09, C
-----	--	---	--	---------

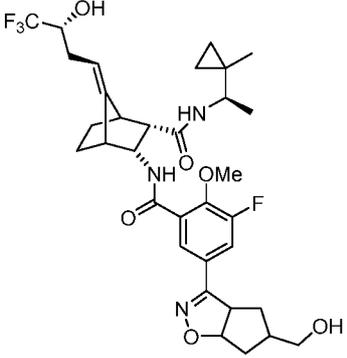
816	 <p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(6S,7aS)-6-(гидроксиметил)-5Н,6Н,7Н,7аН-пирроло[1,2-d][1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-(циклопентилметилден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	671,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (br s, 1H), 10,00 - 9,86 (m, 1H), 8,34 - 8,18 (m, 2H), 7,80 (br s, 2H), 7,59 - 7,46 (m, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 1H), 5,91 - 5,71 (m, 1H), 5,19 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 4,67 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 4,48 - 4,32 (m, 1H), 4,16 - 3,95 (m, 3H), 3,22 - 3,11 (m, 1H), 3,05 - 2,99 (m, 1H), 2,94 - 2,85 (m, 1H), 2,77 - 2,69 (m, 1H), 2,36 - 2,24 (m, 1H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 2,01 - 1,90 (m, 1H), 1,90 - 1,72 (m, 4H), 1,69 - 1,52 (m, 4H), 1,48 - 1,34 (m, 2H), 1,34 - 1,12 (m, 2H)</p> <p>Сигналы от некоторых протонов неразличимы из-за перекрытия с сигналом воды</p>	2,65, C
-----	--	-------	--	---------

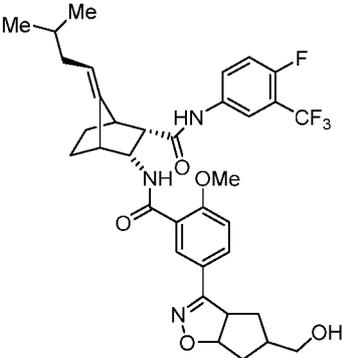
817		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(3aS,5R,6aS)-5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-(циклопентилметилден)-N-[(1R)-1-(1-метилциклопропил)этил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>590,3</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,86 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 7,98 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,74 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,05 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,01 - 4,87 (m, 2H), 4,09 - 3,96 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,32 - 3,24 (m, 1H), 2,77 (br d, J=5,5 Гц, 2H), 2,35 (br d, J=3,7 Гц, 1H), 2,33 (br s, 4H), 1,81 (br dd, J=13,1, 5,5 Гц, 1H), 1,78 - 1,42 (m, 9H), 1,42 - 1,33 (m, 3H), 1,19 - 1,01 (m, 4H), 0,87 - 0,75 (m, 6H), 0,39 - 0,31 (m, 1H), 0,19 - 0,11 (m, 1H), 0,06 - -0,07 (m, 2H)</p>	<p>2,48, C</p>
-----	---	---	--	----------------

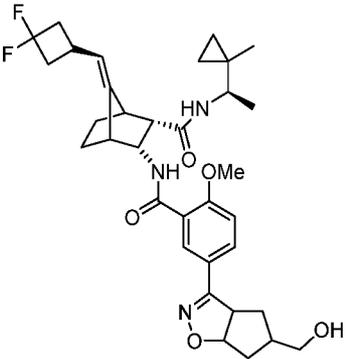
818		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(6S,7aS)-6-(гидроксиметил)-5Н,6Н,7Н,7аН-пирроло[1,2-d][1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(4,4,4-трифторбутилиден)б-ицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>699,2</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,73 - 10,51 (m, 1H), 10,00 - 9,83 (m, 1H), 8,25 (br d, J=16,8 Гц, 2H), 7,81 (br s, 2H), 7,58 - 7,46 (m, 1H), 7,32 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 5,92 - 5,70 (m, 1H), 5,29 (br d, J=6,1 Гц, 1H), 4,49 - 4,36 (m, 1H), 4,07 (br s, 3H), 3,58 - 3,38 (m, 1H), 3,28 - 3,15 (m, 1H), 3,10 - 2,98 (m, 1H), 2,93 - 2,86 (m, 1H), 2,84 - 2,75 (m, 1H), 2,66 (br dd, J=5,2, 3,7 Гц, 1H), 2,47 - 2,25 (m, 5H), 2,22 - 2,01 (m, 2H), 2,01 - 1,70 (m, 4H), 1,41 (br s, 2H)</p>	<p>2,44, C</p>
-----	---	--	--	----------------

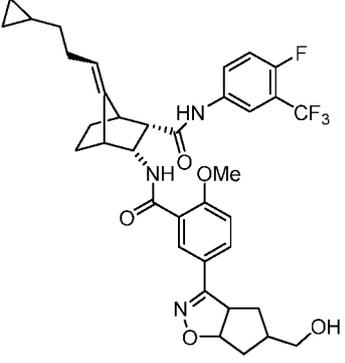
819		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3- {5-[(3aR,6aR)- 3aH,4H,6H,6aH- фуоро[3,4- d][1,2]оксазол-3-ил]- 2- метоксибензамидо}- 7- (циклопентилмети- лен)-N-[4-фтор-3- (трифторметил)фени- л]бицикло[2.2.1]гепт- ан-2-карбоксамид</p>	641,9	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,54 (s, 1H), 9,88 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,26 - 8,17 (m, 2H), 7,87 - 7,72 (m, 2H), 7,47 (br t, J=9,9 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,34 (dd, J=9,5, 3,4 Гц, 1H), 5,19 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,47 (br t, J=7,5 Гц, 1H), 4,43 - 4,32 (m, 1H), 4,19 - 4,08 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,97 - 3,85 (m, 1H), 3,77 (br dd, J=9,5, 7,0 Гц, 1H), 3,15 (td, J=10,6, 4,4 Гц, 2H), 2,99 (br s, 1H), 2,71 (br s, 1H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 1,92 - 1,69 (m, 4H), 1,65 - 1,51 (m, 4H), 1,45 - 1,35 (m, 2H), 1,29 - 1,16 (m, 2H)</p>	2,66, C
-----	---	---	-------	---	---------

820		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(3aS,5R,6aS)-5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(4,4,4-трифтор-3-гидроксипропилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,86 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 8,22 (br s, 2H), 7,86 - 7,75 (m, 2H), 7,49 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,27 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 5,32 (t, J=7,0 Гц, 1H), 5,12 (dd, J=8,4, 5,2 Гц, 1H), 4,48 - 4,37 (m, 1H), 4,19 (br t, J=8,9 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,02 - 3,92 (m, 1H), 2,98 (br s, 1H), 2,77 (br s, 1H), 2,51 (br s, 4H), 2,45 - 2,27 (m, 2H), 1,99 (br dd, J=13,6, 5,8 Гц, 1H), 1,95 - 1,84 (m, 2H), 1,82 - 1,71 (m, 2H), 1,68 - 1,51 (m, 2H), 1,45 - 1,35 (m, 2H)</p>	2,27, C
-----	---	---	---	---------

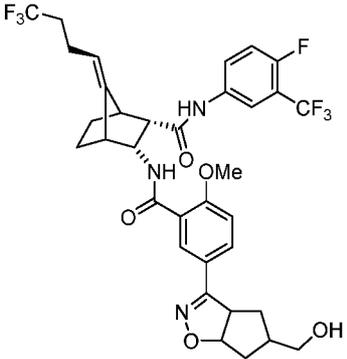
821		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{3-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-N-[(1R)-1-(1-метилциклопропил)этил]-7-(4,4,4-трифтор-3-гидоксибутилен)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>652,2</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,82 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,53 (br d, J=12,4 Гц, 1H), 6,15 - 6,00 (m, 1H), 5,09 (br t, J=7,1 Гц, 1H), 5,02 - 4,96 (m, 1H), 4,63 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 4,14 - 3,98 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,81 - 3,74 (m, 1H), 3,23 - 3,11 (m, 1H), 2,77 (br s, 1H), 2,34 (br s, 4H), 2,27 - 2,18 (m, 1H), 2,11 (s, 1H), 1,82 (br dd, J=13,2, 5,5 Гц, 1H), 1,77 - 1,53 (m, 4H), 1,51 - 1,32 (m, 2H), 1,28 - 1,13 (m, 2H), 0,89 - 0,70 (m, 6H), 0,38 - 0,31 (m, 1H), 0,16 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 0,01 (br d, J=5,2 Гц, 2H)</p>	<p>2,16, C</p>
-----	---	--	--	----------------

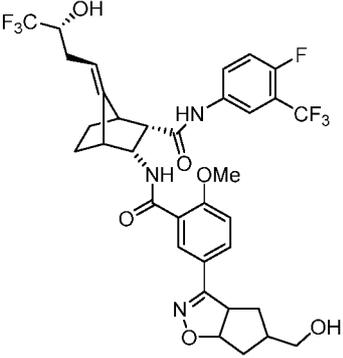
822		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(3aS,6aS)-5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(3-метилбутилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>657,9</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,88 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,20 (br d, J=2,1 Гц, 2H), 7,86 - 7,70 (m, 2H), 7,47 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,26 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 5,23 (br t, J=7,6 Гц, 1H), 5,12 (br dd, J=8,1, 5,0 Гц, 1H), 4,42 - 4,32 (m, 1H), 4,18 (br t, J=8,9 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,16 (dd, J=10,7, 2,8 Гц, 1H), 2,94 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 2,51 (br s, 3H), 2,01 - 1,81 (m, 5H), 1,80 - 1,70 (m, 2H), 1,69 - 1,49 (m, 3H), 1,46 - 1,30 (m, 2H), 0,90 (br dd, J=12,3, 6,6 Гц, 6H)</p>	2,66, C
-----	---	--	--------------	---	---------

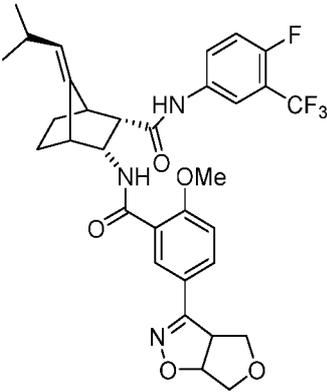
823		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(3aS,5R,6aS)-5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-[(3,3-дифторциклобутил)метилен]-N-[(1R)-1-(1-метилциклопропил)этил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>612,6</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,89 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 7,97 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,77 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,05 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,15 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,94 (br dd, J=8,5, 5,2 Гц, 1H), 4,12 - 3,95 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,85 - 2,71 (m, 3H), 2,69 - 2,55 (m, 2H), 2,33 (br s, 3H), 2,27 - 2,11 (m, 2H), 1,87 - 1,30 (m, 7H), 1,14 (br s, 2H), 0,95 - 0,63 (m, 6H), 0,42 - 0,31 (m, 1H), 0,20 - 0,08 (m, 1H), 0,06 - -0,12 (m, 2H)</p> <p>Сигналы от некоторых протонов не наблюдаются из-за перекрытия с сигналом воды</p>	<p>2,22, C</p>
-----	---	---	--	----------------

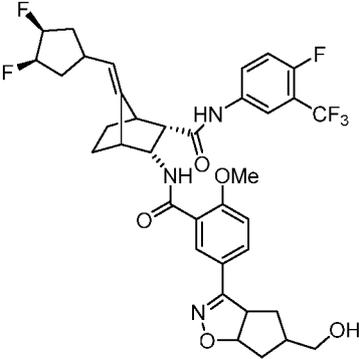
824		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(3aS,6aS)-5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-(3-циклопропилпропиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	670,0	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,51 (s, 1H), 9,85 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,18 (br s, 2H), 7,81 - 7,67 (m, 2H), 7,43 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,24 (t, J=7,5 Гц, 1H), 5,08 (dd, J=8,6, 5,2 Гц, 1H), 4,40 - 4,34 (m, 1H), 4,15 (br t, J=8,9 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,39 - 3,22 (m, 2H), 3,12 (br dd, J=10,7, 4,1 Гц, 1H), 2,96 (br s, 1H), 2,69 (br s, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,18 - 2,03 (m, 2H), 1,99 - 1,91 (m, 1H), 1,88 - 1,56 (m, 5H), 1,51 (td, J=12,5, 5,1 Гц, 1H), 1,40 - 1,30 (m, 2H), 1,29 - 1,16 (m, 2H), 0,72 - 0,64 (m, 1H), 0,49 - 0,33 (m, 2H)</p>
-----	---	---	-------	---

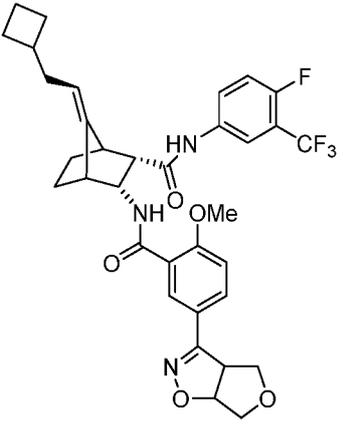
2,56, C

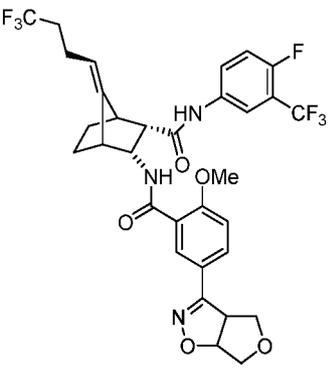
825		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(3aS,6aS)-5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(4,4,4-трифторбутилиден)бисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>697,9</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,90 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,22 (br d, J=2,1 Гц, 2H), 7,85 - 7,73 (m, 2H), 7,48 (br t, J=9,7 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,27 (br t, J=6,7 Гц, 1H), 5,12 (dd, J=8,6, 5,1 Гц, 1H), 4,41 (br t, J=10,0 Гц, 1H), 4,19 (br t, J=9,2 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,16 (br dd, J=11,5, 3,5 Гц, 1H), 2,99 (br s, 1H), 2,75 (br s, 1H), 2,51 (br d, J=1,6 Гц, 3H), 2,44 - 2,27 (m, 4H), 1,98 (br dd, J=13,7, 5,8 Гц, 1H), 1,93 - 1,82 (m, 2H), 1,81 - 1,72 (m, 2H), 1,70 - 1,61 (m, 1H), 1,59 - 1,50 (m, 1H), 1,39 (br d, J=6,5 Гц, 2H)</p>	2,44, C
-----	---	---	---	---------

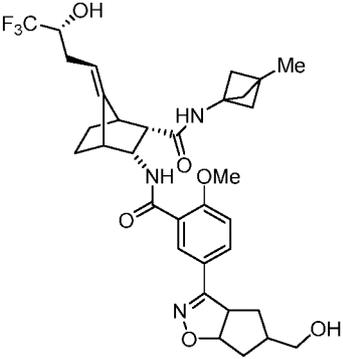
826		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3- {5-[(3aS,5R,6aS)-5- (гидроксиметил)- 3aH,4H,5H,6H,6aH- циклопента[d][1,2]ок сазол-3-ил]-2- метоксибензамидо}- N-[4-фтор-3- (трифторметил)фени л]-7-(4,4,4-трифтор- 3- гидроксибутилиден) бицикло[2.2.1]гептан -2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,57 (s, 1H), 9,90 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,23 (br d, J=2,1 Гц, 2H), 7,81 (br dd, J=8,5, 1,8 Гц, 2H), 7,49 (t, J=9,9 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,32 (br t, J=7,5 Гц, 1H), 5,12 (dd, J=8,5, 5,2 Гц, 1H), 4,48 - 4,38 (m, 1H), 4,20 (br t, J=9,0 Гц, 1H), 4,09 - 3,93 (m, 4H), 3,18 (br dd, J=11,0, 3,7 Гц, 1H), 2,99 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 2,77 (br s, 1H), 2,51 (br s, 4H), 2,46 - 2,37 (m, 1H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 1,99 (br dd, J=13,7, 5,2 Гц, 1H), 1,93 - 1,83 (m, 2H), 1,82 - 1,72 (m, 2H), 1,70 - 1,62 (m, 1H), 1,59 - 1,51 (m, 1H), 1,45 - 1,35 (m, 2H)</p>	2,21, C
-----	---	---	---	---------

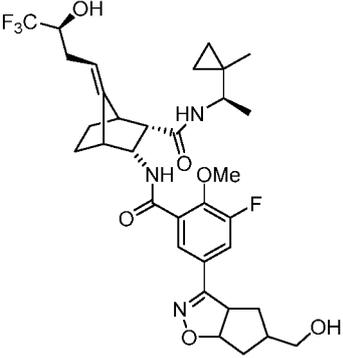
827		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(3aR,6aR)-3aH,4H,6H,6aH-фуро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(2-метилпропилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	616,3	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,54 (s, 1H), 9,88 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,28 - 8,17 (m, 2H), 7,86 - 7,74 (m, 2H), 7,48 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,34 (dd, J=9,0, 3,5 Гц, 1H), 5,11 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,48 (br t, J=8,1 Гц, 1H), 4,41 - 4,33 (m, 1H), 4,10 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,89 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 3,77 (dd, J=9,3, 6,9 Гц, 1H), 3,70 - 3,62 (m, 1H), 3,20 - 3,13 (m, 1H), 2,99 (br s, 1H), 2,70 (br s, 1H), 2,49 - 2,40 (m, 1H), 1,91 - 1,70 (m, 2H), 1,49 - 1,32 (m, 2H), 1,09 - 0,93 (m, 6H)</p>	2,64, C
-----	---	--	-------	--	---------

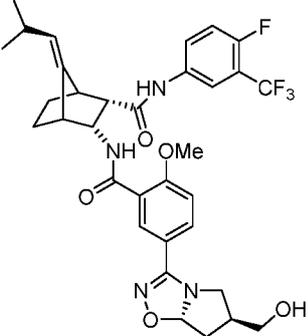
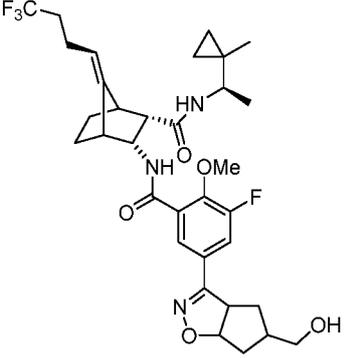
828		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(3aS,5R,6aS)-5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-[[3R,4S)-3,4-дифторциклопентил]метилен}-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,90 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,27 - 8,17 (m, 2H), 7,87 - 7,72 (m, 2H), 7,48 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,27 - 5,03 (m, 4H), 4,44 - 4,33 (m, 1H), 4,19 (br t, J=8,9 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,42 - 3,30 (m, 1H), 3,23 - 3,10 (m, 2H), 2,98 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,52 (br s, 3H), 2,20 - 2,05 (m, 2H), 1,99 (br dd, J=13,3, 5,3 Гц, 1H), 1,93 - 1,81 (m, 2H), 1,78 - 1,62 (m, 4H), 1,60 - 1,50 (m, 1H), 1,44 - 1,33 (m, 2H)</p>	2,36, C
-----	---	--	--	---------

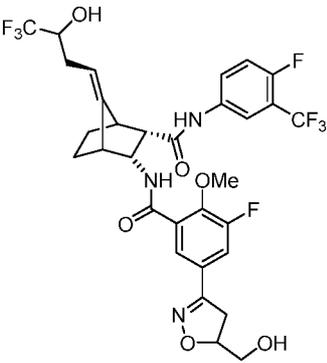
829	 <p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(3aR,6aR)-3aH,4H,6H,6aH-фуро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-(2-циклобутилэтилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	642,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,89 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,31 - 8,14 (m, 2H), 7,86 - 7,72 (m, 2H), 7,48 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,34 (dd, J=9,0, 3,6 Гц, 1H), 5,17 (t, J=7,5 Гц, 1H), 4,49 (br t, J=8,3 Гц, 1H), 4,41 - 4,35 (m, 1H), 4,10 (d, J=10,6 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,89 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 3,77 (dd, J=9,3, 7,0 Гц, 1H), 3,66 (dd, J=10,7, 3,6 Гц, 1H), 3,15 (br dd, J=10,4, 4,1 Гц, 1H), 2,99 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,32 (quin, J=7,6 Гц, 1H), 2,14 (td, J=7,2, 2,6 Гц, 2H), 2,07 - 1,96 (m, 2H), 1,89 - 1,74 (m, 4H), 1,71 - 1,57 (m, 2H), 1,37 (br s, 2H)</p>	2,74, C
-----	---	-------	--	---------

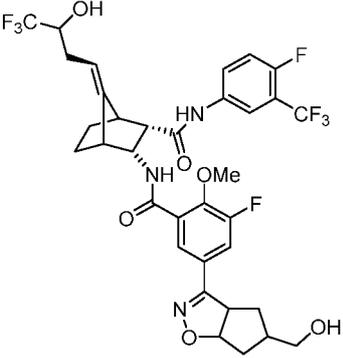
830		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(3aR,6aR)-3aH,4H,6H,6aH-фуро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(4,4,4-трифторбутилиден)б-ицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>670,4</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,90 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,30 - 8,14 (m, 2H), 7,87 - 7,70 (m, 2H), 7,49 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,35 (dd, J=9,3, 3,5 Гц, 1H), 5,28 (br t, J=6,6 Гц, 1H), 4,50 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 4,43 - 4,36 (m, 1H), 4,10 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,90 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 3,82 - 3,75 (m, 1H), 3,66 (dd, J=11,0, 3,4 Гц, 1H), 3,17 (br dd, J=10,7, 4,0 Гц, 1H), 3,00 (br s, 1H), 2,76 (br s, 1H), 2,44 - 2,22 (m, 4H), 1,93 - 1,70 (m, 2H), 1,48 - 1,28 (m, 2H)</p>	2,45, C
-----	---	--	--	---------

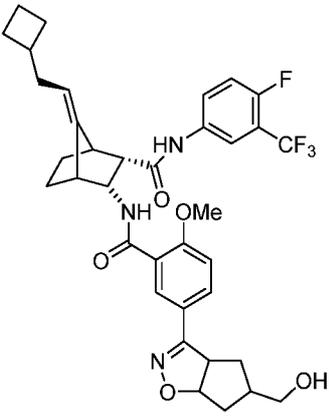
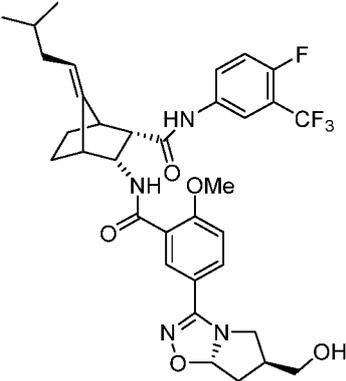
831		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(3aS,5R,6aS)-5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-N-{3-метилбицикло[1,1,1]пентан-1-ил}-7-[(3R)-4,4,4-трифтор-3-гидроксипропилиден]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>632,3</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,16 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,21 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,86 - 7,76 (m, 1H), 7,25 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,23 (br t, J=7,3 Гц, 1H), 5,13 (br dd, J=8,4, 5,3 Гц, 1H), 4,62 - 4,45 (m, 1H), 4,30 - 4,18 (m, 2H), 4,10 - 3,90 (m, 4H), 2,94 (br s, 1H), 2,84 (br dd, J=10,5, 4,4 Гц, 1H), 2,58 (br s, 1H), 2,52 (br s, 4H), 2,47 - 2,34 (m, 1H), 2,26 (dt, J=14,6, 7,6 Гц, 1H), 2,00 (br dd, J=13,4, 5,2 Гц, 1H), 1,92 - 1,75 (m, 8H), 1,74 - 1,53 (m, 3H), 1,33 (br s, 2H), 1,20 (s, 3H)</p>	<p>2,03, C</p>
-----	---	--	--	----------------

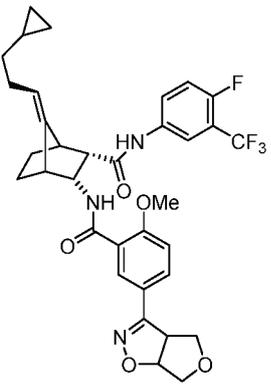
832		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3- {3-фтор-5-[5- (гидроксиметил)- 3аН,4Н,5Н,6Н,6аН- циклопента[<i>d</i>][1,2]ок сазол-3-ил]-2- метоксибензамидо}- N-[(1R)-1-(1- метилциклопропил)э тил]-7-(4,4,4- трифтор-3- гидроксибутилиден) бицикло[2.2.1]гептан -2 -карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 9,82 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 7,87 (br d, J=8,7 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53 (br d, J=12,5 Гц, 1H), 5,10 (br t, J=7,2 Гц, 1H), 5,00 (br dd, J=8,7, 5,3 Гц, 1H), 4,10 (br dd, J=10,1, 3,7 Гц, 1H), 4,06 - 3,97 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (br dd, J=5,4, 4,1 Гц, 1H), 3,34 - 3,12 (m, 2H), 2,86 - 2,74 (m, 2H), 2,43 (br s, 1H), 2,35 - 2,31 (m, 2H), 2,25 - 2,05 (m, 2H), 1,84 (br dd, J=14,0, 5,7 Гц, 1H), 1,76 - 1,71 (m, 1H), 1,72 - 1,32 (m, 6H), 1,20 (br d, J=5,2 Гц, 2H), 0,92 - 0,68 (m, 6H), 0,34 (br dd, J=5,8, 2,9 Гц, 1H), 0,20 - 0,12 (m, 1H), 0,05 - -0,08 (m, 2H)</p>	2,26, C
-----	---	---	--	---------

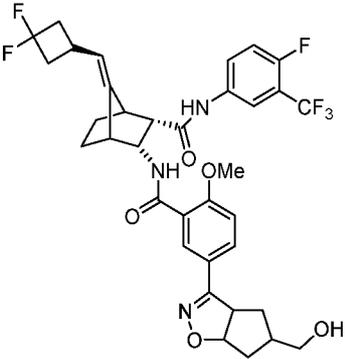
833		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(6S,7aS)-6-(гидроксиметил)-5Н,6Н,7Н,7аН-пирроло[1,2-d][1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(2-метилпропилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	645,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,99 - 9,84 (m, 1H), 8,29 - 8,18 (m, 2H), 7,82 - 7,74 (m, 2H), 7,47 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,83 - 5,76 (m, 1H), 5,10 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,43 - 4,35 (m, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 3H), 3,38 - 3,24 (m, 2H), 3,22 - 3,10 (m, 2H), 2,98 (br s, 1H), 2,75 - 2,69 (m, 1H), 2,51 - 2,44 (m, 2H), 2,33 - 2,10 (m, 2H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,96 - 1,90 (m, 1H), 1,87 - 1,65 (m, 3H), 1,44 - 1,32 (m, 2H), 1,07 - 0,93 (m, 6H)</p>
834		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{3-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-3аН,4Н,5Н,6Н,6аН-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-N-[(1R)-1-(1-метилциклопропил)этил]-7-(4,4,4-трифторбутилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	636,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,84 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 7,87 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 (dd, J=12,5, 1,8 Гц, 1H), 5,11 - 4,96 (m, 2H), 4,14 - 3,97 (m, 2H), 3,88 (d, J=2,1 Гц, 3H), 3,26 - 3,09 (m, 1H), 2,91 - 2,74 (m, 2H), 2,42 (br s, 1H), 2,35 (br s, 3H), 2,25 - 2,06 (m, 4H), 1,84 (br dd, J=13,4, 5,5 Гц, 1H), 1,75 - 1,53 (m, 4H), 1,52 - 1,32 (m, 2H), 1,20 (br d, J=6,7 Гц, 2H), 0,92 - 0,72 (m, 6H), 0,34 (br dd, J=9,0, 3,5 Гц, 1H), 0,22 - 0,13 (m, 1H), 0,06 - -0,06 (m, 2H)</p>

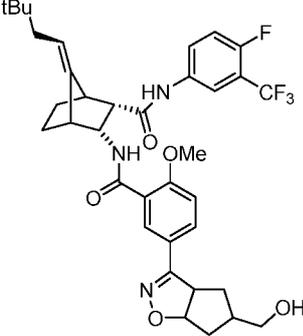
835		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{3-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксibenзамидо}-7-(4,4,4-трифтор-3-гидроксипутилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	692,2	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,64 - 10,49 (m, 1H), 9,68 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,11 (br d, J=3,7 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 1H), 7,70 (br d, J=12,5 Гц, 1H), 7,47 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 5,32 (br t, J=7,2 Гц, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,74 (br dd, J=10,7, 7,3 Гц, 1H), 4,44 (br d, J=5,5 Гц, 1H), 4,08 (d, J=2,1 Гц, 3H), 4,03 - 3,93 (m, 1H), 3,23 - 3,11 (m, 2H), 3,05 - 2,97 (m, 1H), 2,78 (br s, 1H), 2,52 (br s, 4H), 2,48 - 2,39 (m, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 2H), 1,53 - 1,34 (m, 2H)</p>
-----	---	---	-------	--

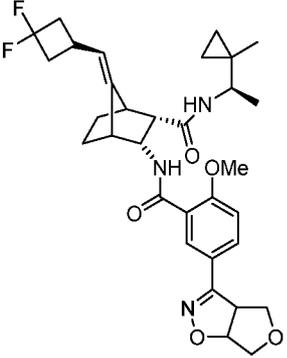
836		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{3-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-3аН,4Н,5Н,6Н,6аН-циклопента[д][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-(4,4,4-трифтор-3-гидроксипутилен)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,65 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,11 (br d, J=5,9 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,72 (br d, J=12,4 Гц, 1H), 7,48 (br t, J=9,7 Гц, 1H), 6,27 (d, J=6,6 Гц, 1H), 5,32 (br t, J=7,2 Гц, 1H), 5,16 (br dd, J=8,2, 5,4 Гц, 1H), 4,57 - 4,38 (m, 2H), 4,19 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,03 - 3,92 (m, 1H), 3,18 (br dd, J=10,3, 3,5 Гц, 1H), 2,98 (br s, 1H), 2,78 (br s, 1H), 2,51 - 2,47 (m, 2H), 2,43 - 2,28 (m, 2H), 1,99 (br dd, J=14,0, 5,2 Гц, 1H), 1,94 - 1,84 (m, 2H), 1,84 - 1,73 (m, 2H), 1,71 - 1,51 (m, 2H), 1,47 - 1,33 (m, 2H)</p>	2,31, C
-----	---	--	--	---------

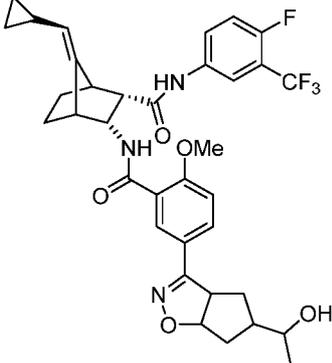
837		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(3aS,6aS)-5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-(2-циклобутилэтилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>670,3</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,89 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 8,21 (br d, J=2,5 Гц, 2H), 7,92 - 7,73 (m, 2H), 7,47 (br t, J=9,5 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,24 - 5,08 (m, 2H), 4,42 - 4,34 (m, 1H), 4,18 (br t, J=8,9 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,38 - 3,29 (m, 1H), 3,18 - 3,10 (m, 1H), 2,98 (br d, J=3,6 Гц, 1H), 2,71 (br s, 1H), 2,31 (dt, J=15,1, 7,5 Гц, 1H), 2,21 - 2,10 (m, 3H), 2,04 - 1,91 (m, 3H), 1,85 - 1,72 (m, 5H), 1,67 - 1,61 (m, 2H), 1,60 - 1,50 (m, 1H), 1,43 - 1,28 (m, 5H)</p>	2,61, C
838		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(6S,7aS)-6-(гидроксиметил)-5H,6H,7H,7aH-пирроло[1,2-d][1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(3-метилбутилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>659,2</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,63 (br s, 1H), 10,03 - 9,79 (m, 1H), 8,26 (br s, 2H), 7,96 - 7,77 (m, 2H), 7,56 - 7,45 (m, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 1H), 5,94 - 5,75 (m, 1H), 5,39 - 5,21 (m, 1H), 4,40 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 4,18 - 3,99 (m, 3H), 3,56 - 3,39 (m, 1H), 3,37 - 3,09 (m, 2H), 3,04 - 2,93 (m, 1H), 2,81 - 2,73 (m, 1H), 2,60 (br s, 1H), 2,38 - 2,15 (m, 2H), 2,10 - 1,71 (m, 7H), 1,69 - 1,56 (m, 1H), 1,48 - 1,29 (m, 2H), 1,07 - 0,83 (m, 6H)</p>	2,62, C

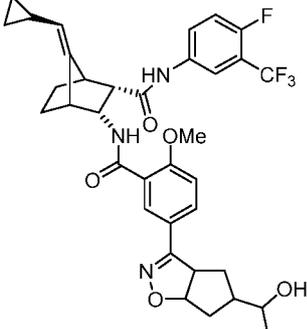
839		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(3aR,6aR)-3aH,4H,6H,6aH-фуро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-(3-циклопропилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>642,4</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,51 (s, 1H), 9,85 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,16 (br d, J=2,1 Гц, 2H), 7,85 - 7,70 (m, 2H), 7,52 - 7,39 (m, 1H), 7,24 (d, J=8,5,3,0 (br dd, J=9,3, 3,2 Гц, 1H), 5,24 (br t, J=7,5 Гц, 1H), 4,48 - 4,41 (m, 1H), 4,37 - 4,30 (m, 1H), 4,06 (br d, J=11,0 Гц, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,89 - 3,80 (m, 1H), 3,76 - 3,67 (m, 1H), 3,18 - 3,08 (m, 1H), 2,96 (br s, 1H), 2,69 (br s, 1H), 2,51 (s, 2H), 2,10 (br dd, J=7,2, 4,1,85 - 1,65 (m, 2H), 1,42 - 1,32 (m, 2H), 1,27 - 1,15 (m, 2H), 0,73 - 0,63 (m, 1H), 0,50 - 0,33 (m, 2H), 0,01 (br d, J=4,0 Гц, 2H)</p>	<p>2,69, C</p>
-----	---	--	--	----------------

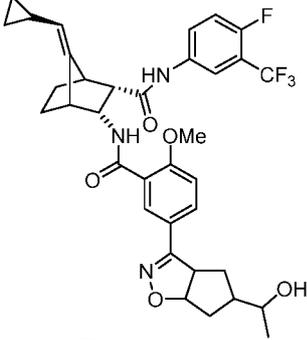
840		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(3aS,6aS)-5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-[(3,3-дифторциклобутил)метилен]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	692,3	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,55 (s, 1H), 9,89 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 8,22 (br s, 2H), 7,86 - 7,73 (m, 2H), 7,54 - 7,43 (m, 1H), 7,27 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,39 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 5,12 (br dd, J=8,4, 5,3 Гц, 1H), 4,64 - 4,50 (m, 1H), 4,43 - 4,31 (m, 1H), 4,18 (br t, J=8,6 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,43 - 3,27 (m, 1H), 3,16 (br dd, J=10,1, 3,4 Гц, 1H), 3,02 - 2,91 (m, 2H), 2,89 - 2,72 (m, 3H), 2,51 (br s, 2H), 2,47 - 2,33 (m, 2H), 1,99 (br s, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 2H), 1,80 - 1,69 (m, 2H), 1,61 - 1,49 (m, 1H), 1,39 (br d, J=1,3 Гц, 2H)</p>	2,42, C
-----	---	---	-------	--	---------

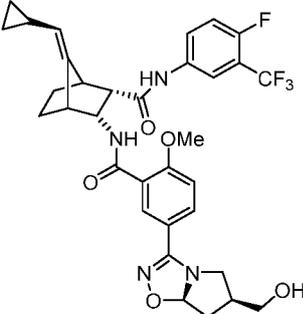
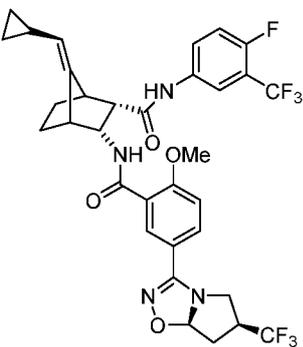
841		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(3aS,6aS)-5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-(3,3-диметилбутилиден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>672,2</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,40 (s, 1H), 9,73 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,15 - 8,02 (m, 2H), 7,72 - 7,59 (m, 2H), 7,33 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,11 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,13 (t, J=7,9 Гц, 1H), 4,96 (dd, J=8,4, 5,0 Гц, 1H), 4,33 (t, J=5,3 Гц, 1H), 4,25 (br s, 1H), 4,03 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,06 - 2,98 (m, 1H), 2,82 (br d, J=17,7 Гц, 1H), 2,60 (br s, 1H), 2,35 (br s, 2H), 1,90 - 1,66 (m, 5H), 1,63 - 1,54 (m, 2H), 1,50 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 1,40 (br d, J=3,4 Гц, 1H), 1,30 - 1,14 (m, 2H), 0,76 (s, 9H)</p>	<p>2,30, C</p>
-----	---	--	---	----------------

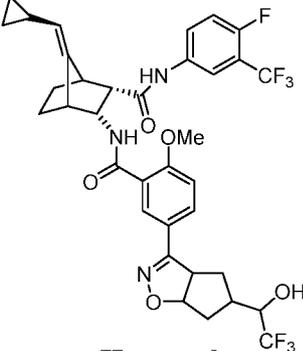
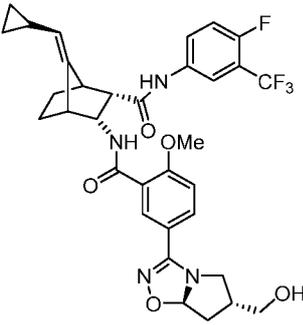
842		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(3aR,6aR)-3aH,4H,6H,6aH-фуоро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-[(3,3-дифторциклобутил)метилен]-N-[(1R)-1-(1-метилциклопропил)этил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>584,3</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,89 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 7,96 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,77 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,05 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,21 - 5,11 (m, 2H), 4,31 (br t, J=7,6 Гц, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 3,92 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,74 - 3,66 (m, 1H), 3,60 (br dd, J=9,2, 7,3 Гц, 1H), 3,48 (br dd, J=10,5, 3,5 Гц, 1H), 2,73 - 2,51 (m, 3H), 2,39 (br s, 1H), 2,32 (br s, 4H), 2,28 - 2,15 (m, 2H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,58 - 1,48 (m, 1H), 1,23 - 1,05 (m, 2H), 0,89 - 0,78 (m, 5H), 0,43 - 0,32 (m, 1H), 0,24 - 0,10 (m, 1H), 0,00 (br t, J=7,3 Гц, 2H)</p>	2,34, C
-----	---	--	--	---------

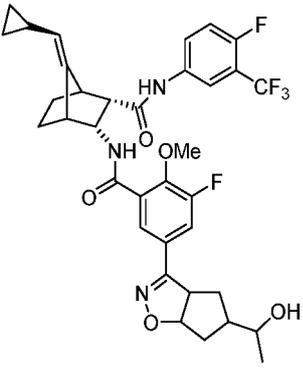
843	 <p>Изомер 1</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(1-гидроксиэтил)-3аН,4Н,5Н,6Н,6аН-циклопента[д][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>656,3</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,91 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,24 - 8,19 (m, 2H), 7,81 - 7,76 (m, 2H), 7,47 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,09 (br dd, J=8,5, 4,9 Гц, 1H), 4,68 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,47 - 4,42 (m, 1H), 4,17 (br t, J=8,2 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,18 - 3,13 (m, 1H), 3,09 (br s, 1H), 2,71 (br s, 1H), 2,54 (s, 2H), 1,90 - 1,81 (m, 3H), 1,79 - 1,74 (m, 1H), 1,72 - 1,64 (m, 2H), 1,60 - 1,46 (m, 2H), 1,45 - 1,34 (m, 2H), 1,01 (br d, J=6,1 Гц, 3H), 0,78 - 0,68 (m, 2H), 0,34 (br s, 2H)</p>
-----	--	--	--------------	---

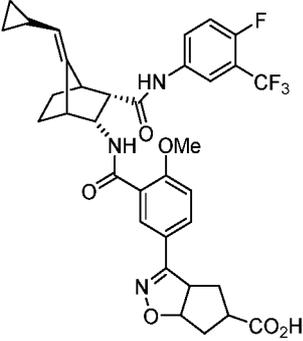
844	 <p>Изомер 3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(1-гидроксиэтил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>656,2</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,89 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,22 - 8,16 (m, 2H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,45 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,09 (dt, J=10,1, 6,7 Гц, 1H), 4,68 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,41 (br t, J=10,4 Гц, 1H), 4,10 - 4,04 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,43 - 3,38 (m, 1H), 3,18 - 3,12 (m, 1H), 3,08 (br s, 1H), 2,70 (br s, 1H), 2,26 (dt, J=12,8, 6,7 Гц, 1H), 2,17 - 2,10 (m, 1H), 1,91 - 1,72 (m, 3H), 1,56 - 1,45 (m, 2H), 1,43 - 1,33 (m, 2H), 1,32 - 1,24 (m, 1H), 0,96 (d, J=6,1 Гц, 3H), 0,77 - 0,67 (m, 2H), 0,33 (br d, J=3,4 Гц, 2H)</p> <p>2,45, B</p>
-----	--	--	--------------	--

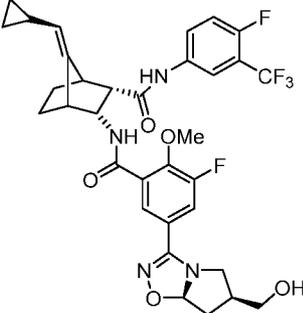
845	 <p>Изомер 4</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(1-гидроксиэтил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>656,2</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,89 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,22 - 8,16 (m, 2H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,45 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,09 (dt, J=10,1, 6,7 Гц, 1H), 4,68 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,41 (br t, J=10,4 Гц, 1H), 4,10 - 4,04 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,43 - 3,38 (m, 1H), 3,18 - 3,12 (m, 1H), 3,08 (br s, 1H), 2,70 (br s, 1H), 2,26 (dt, J=12,8, 6,7 Гц, 1H), 2,17 - 2,10 (m, 1H), 1,91 - 1,72 (m, 3H), 1,56 - 1,45 (m, 2H), 1,43 - 1,33 (m, 2H), 1,32 - 1,24 (m, 1H), 0,96 (d, J=6,1 Гц, 3H), 0,77 - 0,67 (m, 2H), 0,33 (br d, J=3,4 Гц, 2H)</p>	<p>2,45, B</p>
-----	--	--	--	----------------

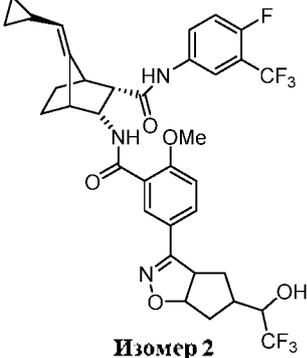
846		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(6S,7aR)-6-(гидроксиметил)-5Н,6Н,7Н,7аН-пирроло[1,2-d][1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-(циклопропилметилден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	643,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,93 (br dd, J=17,4, 7,3 Гц, 1H), 8,27 - 8,21 (m, 1H), 8,19 (br s, 1H), 7,78 (br t, J=9,3 Гц, 2H), 7,46 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,82 - 5,74 (m, 1H), 4,67 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 4,42 (br s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,36 - 3,21 (m, 2H), 3,17 - 3,07 (m, 2H), 2,70 (br s, 1H), 2,32 - 2,19 (m, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 1H), 2,06 - 2,00 (m, 1H), 1,97 - 1,89 (m, 1H), 1,85 - 1,74 (m, 2H), 1,52 - 1,36 (m, 3H), 0,80 - 0,67 (m, 2H), 0,38 - 0,30 (m, 2H)</p>
847		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(6S,7aR)-6-(трифторметил)-5Н,6Н,7Н,7аН-пирроло[1,2-d][1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-(циклопропилметилден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	681,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,51 (s, 1H), 9,93 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,23 - 8,19 (m, 2H), 7,81 - 7,74 (m, 2H), 7,47 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,93 (br t, J=4,6 Гц, 1H), 4,69 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,47 - 4,41 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,61 - 3,48 (m, 1H), 3,18 - 3,12 (m, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,59 (ddd, J=14,5, 9,2, 6,0 Гц, 1H), 2,00 - 1,94 (m, 1H), 1,86 - 1,76 (m, 2H), 1,53 - 1,37 (m, 3H), 0,78 - 0,69 (m, 2H), 0,34 (br d, J=1,8 Гц, 2H)</p>

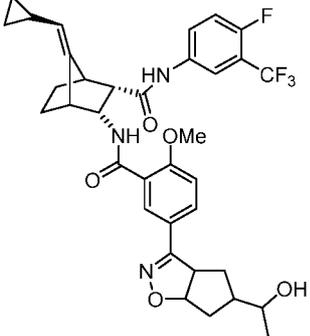
848	 <p>Изомер 3</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{2-метокси-5-[5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3-аН,4Н,5Н,6Н,6аН-циклопента[д][1,2]оксазол-3-ил]бензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	710,2	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,51 (s, 1H), 9,91 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,26 - 8,20 (m, 2H), 7,83 - 7,75 (m, 2H), 7,53 - 7,41 (m, 1H), 7,27 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,21 (d, J=6,7 Гц, 1H), 5,18 - 5,11 (m, 1H), 4,69 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,50 - 4,39 (m, 1H), 4,16 - 4,07 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,97 - 3,86 (m, 1H), 3,19 - 3,06 (m, 2H), 2,72 (br s, 1H), 2,29 - 2,20 (m, 2H), 2,03 - 1,92 (m, 1H), 1,86 - 1,74 (m, 2H), 1,68 - 1,38 (m, 4H), 0,79 - 0,67 (m, 2H), 0,29 (s, 2H)</p>	2,65, B
849		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(6R,7aR)-6-(гидроксиметил)-5Н,6Н,7Н,7аН-пирроло[1,2-д][1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	643,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,98 - 9,89 (m, 1H), 8,28 - 8,18 (m, 2H), 7,84 - 7,74 (m, 2H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,31 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,83 - 5,75 (m, 1H), 4,69 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,48 - 4,41 (m, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 4H), 3,48 - 3,34 (m, 1H), 3,32 - 3,06 (m, 5H), 2,29 - 2,22 (m, 1H), 2,20 - 2,12 (m, 1H), 2,07 - 2,02 (m, 1H), 1,98 - 1,91 (m, 1H), 1,85 - 1,77 (m, 2H), 1,54 - 1,47 (m, 1H), 1,44 - 1,37 (m, 2H), 0,79 - 0,69 (m, 2H), 0,38 - 0,30 (m, 2H)</p>	2,33, B

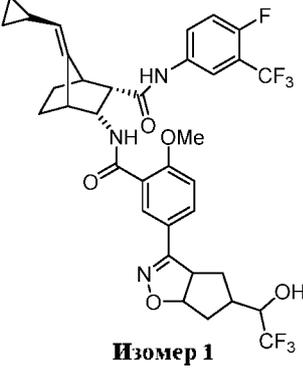
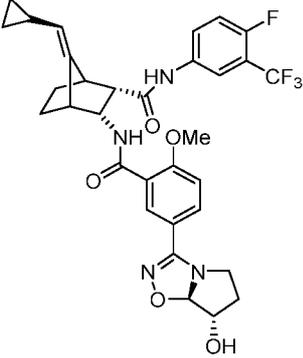
850		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{3-фтор-5-[5-(1-гидроксиэтил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,52 (s, 1H), 9,70 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 1H), 7,97 - 7,91 (m, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,68 (br d, J=12,2 Гц, 1H), 7,45 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 5,18 - 5,11 (m, 1H), 4,68 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 4H), 3,62 - 3,49 (m, 1H), 3,45 - 3,34 (m, 1H), 3,17 - 3,06 (m, 2H), 2,75 - 2,68 (m, 1H), 2,28 (dt, J=13,4, 6,6 Гц, 1H), 2,18 - 2,10 (m, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 3H), 1,56 - 1,36 (m, 4H), 1,31 - 1,22 (m, 1H), 0,97 (br d, J=6,1 Гц, 3H), 0,78 - 0,67 (m, 2H), 0,34 (br d, J=2,1 Гц, 2H)</p>	2,49, B
-----	---	---	--	---------

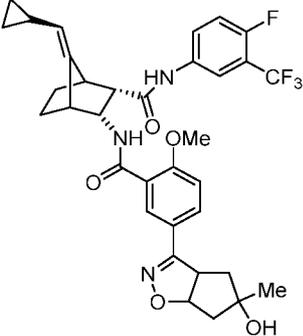
851		<p>3-(3- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 7- (циклопропилмети- ден)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фени- л]карбамоил}бицикл- о[2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)- 3aH,4H,5H,6H,6aH- циклопента[d][1,2]ок- сазол-5-карбоновая кислота</p>	656,1	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,52 (s, 1H), 9,90 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,24 - 8,20 (m, 2H), 7,81 - 7,76 (m, 2H), 7,47 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,16 (dd, J=8,4, 4,9 Гц, 1H), 4,69 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,46 - 4,41 (m, 1H), 4,29 (br t, J=8,5 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,15 (br dd, J=10,6, 4,3 Гц, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,71 (br s, 1H), 2,18 (br dd, J=13,6, 6,3 Гц, 1H), 2,13 - 2,05 (m, 1H), 2,02 - 1,92 (m, 2H), 1,86 - 1,74 (m, 2H), 1,53 - 1,46 (m, 1H), 1,44 - 1,36 (m, 2H), 0,78 - 0,68 (m, 2H), 0,39 - 0,31 (m, 2H)</p>	2,13, B
-----	---	--	-------	--	---------

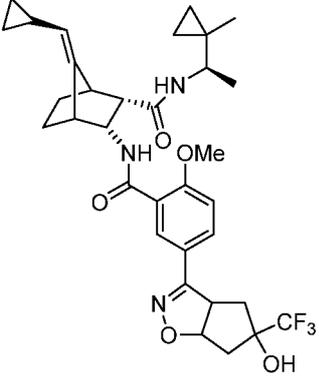
852		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(6S,7aR)-6-(гидроксиметил)-5Н,6Н,7Н,7аН-пирроло[1,2-d][1,2,4]оксадиазол-3-ил]-3-фтор-2-метоксибензамидо}-7-(циклопропилметилден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>661,3</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,56 - 10,49 (m, 1H), 9,79 - 9,69 (m, 1H), 8,15 - 8,08 (m, 1H), 8,04 - 7,97 (m, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 1H), 7,69 (br d, J=12,2 Гц, 1H), 7,47 (t, J=9,7 Гц, 1H), 5,87 - 5,79 (m, 1H), 4,69 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,50 - 4,42 (m, 1H), 4,11 (d, J=2,1 Гц, 3H), 3,35 - 3,21 (m, 1H), 3,21 - 3,07 (m, 2H), 2,94 - 2,85 (m, 1H), 2,77 - 2,71 (m, 1H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 2,20 - 2,10 (m, 1H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,89 - 1,75 (m, 2H), 1,54 - 1,37 (m, 3H), 0,79 - 0,69 (m, 2H), 0,40 - 0,30 (m, 2H)</p>	2,42, В
-----	---	---	---	---------

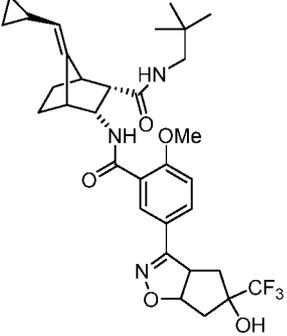
853	 <p>Изомер 2</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{2-метокси-5-[5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3-оксазол-3-ил]бензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>710,3</p>	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,92 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,26 - 8,21 (m, 2H), 7,84 - 7,76 (m, 2H), 7,49 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,21 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=8,6, 4,9 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,48 - 4,41 (m, 1H), 4,25 (t, J=8,2 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,98 - 3,91 (m, 1H), 3,16 (dd, J=10,7, 4,0 Гц, 1H), 3,13 - 3,09 (m, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,04 - 1,89 (m, 3H), 1,87 - 1,75 (m, 4H), 1,55 - 1,45 (m, 1H), 1,44 - 1,37 (m, 2H), 0,80 - 0,68 (m, 2H), 0,40 - 0,32 (m, 2H)</p>
-----	--	--	--------------	--

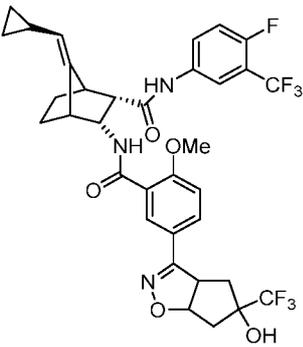
855	 <p>Изомер 2</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(1-гидроксиэтил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	<p>656,2</p> <p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 - 10,51 (m, 1H), 9,91 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,26 - 8,20 (m, 2H), 7,82 - 7,76 (m, 2H), 7,48 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,11 (dt, J=10,3, 6,4 Гц, 1H), 4,69 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,43 (br t, J=10,5 Гц, 1H), 4,10 - 4,05 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,93 - 3,86 (m, 1H), 3,15 (br dd, J=10,5, 4,1 Гц, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,31 - 2,24 (m, 1H), 2,13 (dt, J=13,0, 6,4 Гц, 1H), 1,93 - 1,74 (m, 3H), 1,53 - 1,36 (m, 5H), 1,05 - 0,98 (m, 3H), 0,79 - 0,68 (m, 2H), 0,35 (br d, J=1,2 Гц, 2H)</p>	<p>2,44, B</p>
-----	--	--	--	----------------

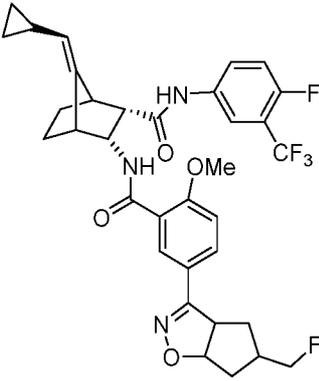
856	 <p>Изомер 1</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{2-метокси-5-[5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3аН,4Н,5Н,6Н,6аН-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]бензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	710,3	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 - 10,47 (m, 1H), 9,95 - 9,87 (m, 1H), 8,27 - 8,17 (m, 2H), 7,85 - 7,74 (m, 2H), 7,54 - 7,42 (m, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 1H), 6,51 (br s, 1H), 6,28 - 6,21 (m, 1H), 5,16 - 5,09 (m, 1H), 4,70 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,48 - 4,41 (m, 1H), 4,26 (t, J=8,7 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,00 - 3,92 (m, 1H), 3,16 (dd, J=10,7, 4,4 Гц, 1H), 3,13 - 3,07 (m, 1H), 2,75 - 2,69 (m, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 2H), 1,92 - 1,72 (m, 5H), 1,54 - 1,46 (m, 1H), 0,80 - 0,68 (m, 2H), 0,39 - 0,30 (m, 2H)</p>	2,59, В
857		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[(7S,7aR)-7-гидрокси-5Н,6Н,7Н,7аН-пирроло[1,2-d][1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	629,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,89 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,27 - 8,18 (m, 2H), 7,78 (br dd, J=8,5, 2,4 Гц, 2H), 7,47 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,72 - 4,66 (m, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 1H), 4,19 - 4,12 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,23 - 3,07 (m, 2H), 2,74 - 2,68 (m, 1H), 1,87 - 1,75 (m, 2H), 1,72 - 1,62 (m, 2H), 1,54 - 1,34 (m, 3H), 0,79 - 0,68 (m, 2H), 0,34 (br s, 2H)</p>	2,40, В

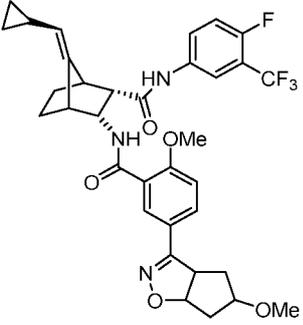
858		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-(5-{5-гидрокси-5-метил-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)бисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	642,3	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,55 (s, 1H), 9,90 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,30 - 8,15 (m, 2H), 7,85 - 7,70 (m, 2H), 7,49 (t, J = 9,8 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,20 - 5,02 (m, 1H), 4,70 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,45 (ddd, J = 4,1, 6,7, 10,3 Гц, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,16 (dt, J = 3,5, 9,6 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,17 (dd, J = 4,1, 10,8 Гц, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 2,04 - 1,90 (m, 3H), 1,87 - 1,71 (m, 3H), 1,55 - 1,34 (m, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,81 - 0,65 (m, 2H), 0,36 (dd, J = 1,9, 4,3 Гц, 2H)</p>
-----	---	--	-------	---

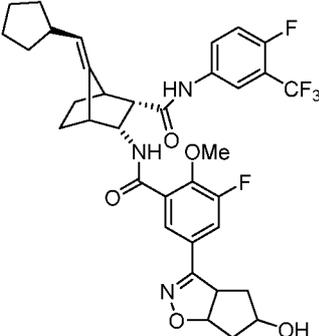
859		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-{5-[5-гидрокси-5-(трифторметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-N-[(1R)-1-(1-метилциклопропил)этил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	616,3	<p>(400 МГц, DMSO-d6) δ = 10,05 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,77 (dd, J = 2,4, 8,6 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,27 (br dd, J = 6,6, 9,0 Гц, 1H), 4,64 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 4,40 (br t, J = 9,3 Гц, 1H), 4,32 - 4,23 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,47 (dd, J = 6,9, 8,4 Гц, 1H), 3,08 - 3,03 (m, 1H), 2,95 (dd, J = 4,3, 10,8 Гц, 1H), 2,32 - 2,18 (m, 3H), 2,00 (br d, J = 14,0 Гц, 1H), 1,85 (br d, J = 10,1 Гц, 1H), 1,78 - 1,71 (m, 1H), 1,47 (td, J = 4,3, 9,0 Гц, 1H), 1,35 (br s, 2H), 1,02 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,72 (qd, J = 8,5, 10,4 Гц, 2H), 0,53 (br dd, J = 3,7, 8,7 Гц, 1H), 0,39 - 0,26 (m, 3H), 0,23 - 0,12 (m, 2H)</p>	2,31, A
-----	--	---	-------	---	---------

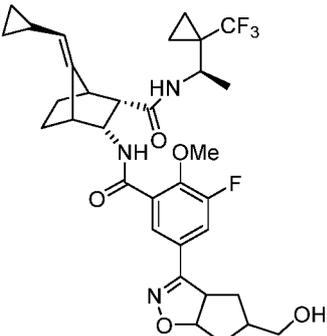
862		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-(2,2-диметилпропил)-3-{5-[5-гидрокси-5-(трифторметил)-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	604,2	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 9,95 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,98 - 7,93 (m, 1H), 7,76 (dd, J = 2,4, 8,9 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,29 - 5,22 (m, 1H), 4,63 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,44 - 4,37 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,06 - 2,98 (m, 3H), 2,78 (br d, J = 5,0 Гц, 1H), 2,30 - 2,21 (m, 3H), 2,02 - 1,95 (m, 1H), 1,90 - 1,82 (m, 1H), 1,77 - 1,70 (m, 1H), 1,51 - 1,45 (m, 1H), 1,34 (br d, J = 1,3 Гц, 2H), 0,88 - 0,77 (m, 10H), 0,75 - 0,68 (m, 2H), 0,32 (br d, J = 2,8 Гц, 2H)</p>
-----	---	---	-------	--

864		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-гидрокси-5-(трифторметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксаимид</p>	<p>696,3</p> <p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,0 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 9,90 (d, 1H), 8,26 - 8,17 (m, 2H), 7,77 (dd, J = 2,5, 8,5 Гц, 2H), 7,45 (t, J = 9,8 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,28 - 5,23 (m, 1H), 4,68 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 4,46 - 4,28 (m, 3H), 4,02 (s, 5H), 3,91 - 3,77 (m, 3H), 3,16 - 3,07 (m, 2H), 2,72 - 2,68 (m, 1H), 2,32 - 2,16 (m, 4H), 1,95 (br d, J = 14,1 Гц, 1H), 1,86 - 1,69 (m, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,53 - 1,43 (m, 2H), 1,40 (br s, 2H), 1,33 (s, 3H), 0,72 (br t, J = 8,0 Гц, 2H), 0,33 (br d, J = 4,5 Гц, 2H)</p>	<p>2,87, C</p>
-----	---	--	--	----------------

866	 <p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(фторметил)-3аН,4Н,5Н,6Н,6аН-циклопента[<i>d</i>][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	644,3	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,52 (s, 1H), 9,90 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,27 - 8,20 (m, 2H), 7,85 - 7,75 (m, 2H), 7,55 - 7,44 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,19 - 5,12 (m, 1H), 4,70 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,48 (br d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,36 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 4,31 - 4,23 (m, 1H), 4,05 (s, 4H), 3,18 - 3,14 (m, 1H), 3,12 - 3,09 (m, 1H), 2,72 (br d, J = 3,0 Гц, 1H), 2,17 - 2,03 (m, 3H), 1,87 - 1,61 (m, 10H), 1,54 - 1,48 (m, 2H), 1,42 (br dd, J = 3,1, 5,1 Гц, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,31 - 1,14 (m, 13H), 0,95 - 0,83 (m, 3H), 0,75 (br t, J = 8,9 Гц, 2H), 0,40 - 0,31 (m, 2H)</p>	2,64, А
-----	--	-------	---	---------

867		<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-(2-метокси-5-{5-метокси-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил}бензамидо)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	642,2	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,51 (s, 1H), 9,89 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,28 - 8,12 (m, 2H), 7,83 - 7,67 (m, 2H), 7,48 (t, J = 9,9 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,13 (ddd, J = 2,8, 6,1, 9,4 Гц, 1H), 4,69 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,49 - 4,37 (m, 1H), 4,22 (dt, J = 4,3, 9,6 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,83 - 3,73 (m, 1H), 3,22 - 3,12 (m, 4H), 3,10 (t, J = 3,8 Гц, 1H), 2,75 - 2,69 (m, 1H), 2,13 - 1,94 (m, 3H), 1,92 - 1,71 (m, 3H), 1,54 - 1,31 (m, 3H), 0,81 - 0,64 (m, 2H), 0,35 (dd, J = 2,1, 4,6 Гц, 2H)</p>
-----	---	--	-------	--

868		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопентилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-(3-фтор-5-{5-гидрокси-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)бисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	674,2	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,52 (s, 1H), 9,68 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,12 (dd, J = 2,8, 6,5 Гц, 1H), 7,94 (dd, J = 1,0, 2,0 Гц, 1H), 7,88 - 7,77 (m, 1H), 7,71 (dd, J = 2,3, 12,5 Гц, 1H), 7,48 (t, J = 9,9 Гц, 1H), 5,24 - 5,15 (m, 2H), 4,85 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 4,47 - 4,37 (m, 1H), 4,20 (dt, J = 4,0, 9,3 Гц, 1H), 4,09 (d, J = 2,8 Гц, 4H), 3,22 - 3,13 (m, 1H), 3,00 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,04 - 1,73 (m, 8H), 1,72 - 1,53 (m, 4H), 1,47 - 1,37 (m, 2H), 1,35 - 1,21 (m, 2H)</p>
-----	---	---	-------	--

869		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилден)-3-{3-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-N-[(1R)-1-[1-(трифторметил)циклопропил]этил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	634,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,63 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 7,92 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 1H), 4,92 (br dd, J=8,5, 4,9 Гц, 1H), 4,41 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,27 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,16 - 4,03 (m, 1H), 3,97 (br t, J=9,2 Гц, 1H), 3,93 - 3,84 (m, 1H), 3,82 (d, J=2,1 Гц, 3H), 2,86 - 2,67 (m, 3H), 1,76 (br dd, J=13,6, 5,6 Гц, 1H), 1,65 (td, J=11,4, 5,8 Гц, 1H), 1,59 - 1,47 (m, 3H), 1,46 - 1,37 (m, 1H), 1,37 - 1,28 (m, 1H), 1,27 - 1,18 (m, 1H), 1,18 - 1,05 (m, 2H), 0,87 (br d, J=7,0 Гц, 3H), 0,73 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 0,68 - 0,57 (m, 2H), 0,55 - 0,40 (m, 3H), 0,09 (br d, J=3,4 Гц, 2H)</p>
				2,39, C

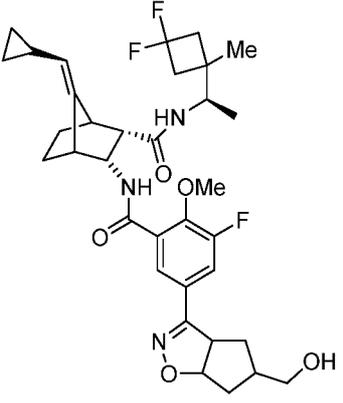
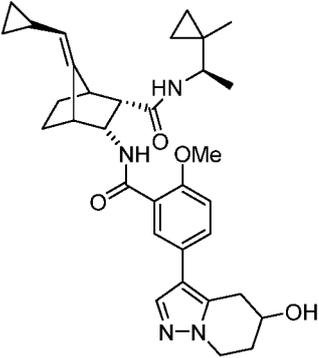
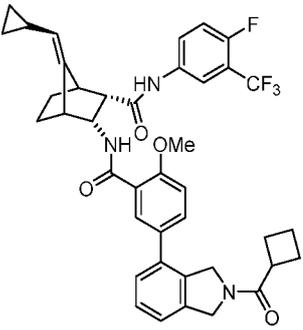
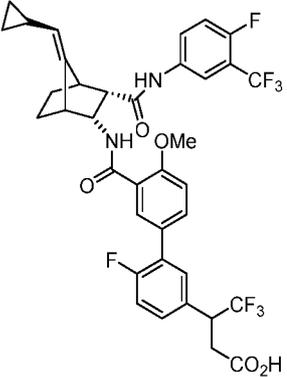
870		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилден)-N-[(1R)-1-(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)этил]-3-{3-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бисцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	630,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,66 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 7,88 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,48 (br dd, J=12,5, 1,8 Гц, 1H), 4,93 (br dd, J=8,5, 5,2 Гц, 1H), 4,41 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,17 - 4,03 (m, 1H), 3,97 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 3,86 - 3,71 (m, 3H), 3,66 (s, 1H), 2,84 (br s, 1H), 2,75 (br dd, J=10,8, 4,1 Гц, 1H), 2,44 - 2,33 (m, 1H), 2,24 - 2,11 (m, 2H), 2,03 - 1,80 (m, 3H), 1,76 (br dd, J=13,6, 5,3 Гц, 1H), 1,65 (td, J=11,7, 5,5 Гц, 1H), 1,59 - 1,47 (m, 3H), 1,45 - 1,28 (m, 2H), 1,27 - 1,04 (m, 4H), 0,90 (s, 3H), 0,69 (d, J=7,0 Гц, 3H), 0,55 - 0,41 (m, 2H), 0,09 (br d, J=4,0 Гц, 2H)</p>	2,36, C
-----	---	--	-------	---	---------

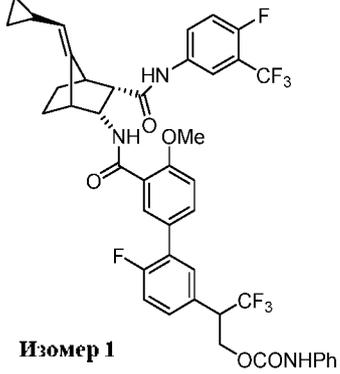
Таблица 5

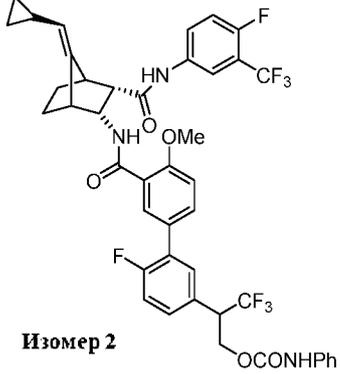
№ при м.	Структура	Название	MS (ESI) (M+H)	¹ H ЯМР	LC RT Метод (мин,)

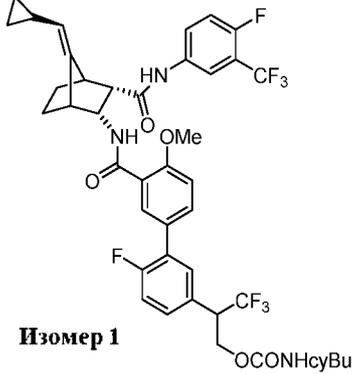
871		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-(5-{5-гидрокси-4H,5H,6H,7H-пирозоло[1,5-а]пиридин-3-ил}-2-метоксибензамидо)-N-[(1S)-1-(1-метилциклопропил)этил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	559,3	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,03 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 2,4, 8,6 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,10 (dd, J = 3,4, 5,9 Гц, 1H), 4,64 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 1H), 4,23 - 4,05 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,52 - 3,44 (m, 1H), 3,13 - 3,01 (m, 2H), 2,95 (dd, J = 4,4, 10,9 Гц, 1H), 2,80 (dd, J = 5,6, 16,3 Гц, 1H), 2,14 - 1,97 (m, 2H), 1,88 (br d, J = 10,4 Гц, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,53 - 1,43 (m, 1H), 1,35 (br s, 2H), 1,02 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,79 - 0,63 (m, 2H), 0,53 (br dd, J = 3,8, 8,7 Гц, 1H), 0,40 - 0,25 (m, 3H), 0,23 - 0,09 (m, 2H)</p>	2,05, А
-----	---	--	-------	--	---------

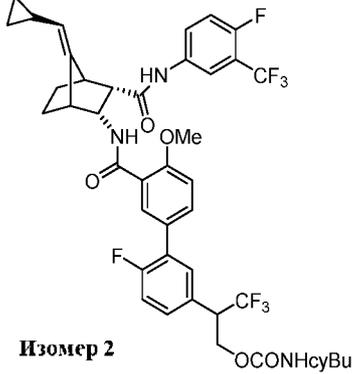
872		<p>(2S,3R,7Z)-3-[5-(2-циклобутанкарбонил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил)-2-метоксибензамидо]-7-(циклопропилметилден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	702,5	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,60 - 10,43 (m, 1H), 10,00 - 9,84 (m, 1H), 8,21 (br d, J=4,4 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=13,8, 2,3 Гц, 1H), 7,77 (br dd, J=7,9, 3,7 Гц, 1H), 7,74 - 7,62 (m, 1H), 7,47 (br t, J=9,8 Гц, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 4,77 (br s, 2H), 4,71 - 4,60 (m, 3H), 4,55 - 4,33 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,47 - 3,24 (m, 1H), 3,24 - 3,12 (m, 1H), 3,14 - 3,03 (m, 1H), 2,79 - 2,62 (m, 1H), 2,24 - 2,15 (m, 2H), 2,11 - 2,03 (m, 1H), 1,99 - 1,85 (m, 2H), 1,84 - 1,69 (m, 2H), 1,62 - 1,48 (m, 1H), 1,45 - 1,32 (m, 2H), 0,78 - 0,64 (m, 2H), 0,47 - 0,12 (m, 2H). Один Н скрыт под пиком воды/растворителя</p>	2,83, С
-----	---	---	-------	---	---------

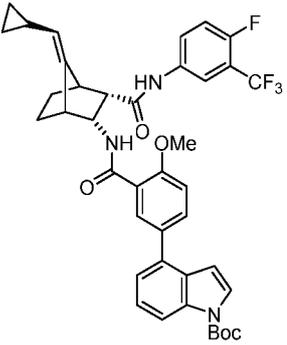
873		<p>3-(3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 7-((циклопропилмети- лен)-3-{[4-фтор-3- (трифторметил)фени- л]карбамоил}бицикл- о[2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-6- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-3-ил)- 4,4,4- трифторбутановая кислота</p>	737,1	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,63 - 10,50 (m, 1H), 9,92 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,22 (dd, J=6,2, 2,2 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,88 - 7,77 (m, 1H), 7,69 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,35 - 7,23 (m, 2H), 4,69 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,50 - 4,38 (m, 1H), 4,23 - 4,09 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,25 - 3,15 (m, 1H), 3,11 (br s, 1H), 3,01 - 2,89 (m, 2H), 2,76 - 2,66 (m, 1H), 1,88 - 1,73 (m, 2H), 1,57 - 1,48 (m, 1H), 1,45 - 1,34 (m, 2H), 0,86 - 0,64 (m, 2H), 0,41 - 0,25 (m, 2H). Один Н скрыт под пиком воды/растворителя</p>	2,32, А
-----	---	--	-------	--	------------

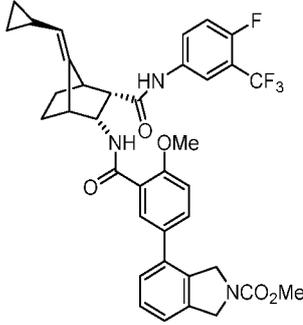
875	 <p>Изомер 1</p>	<p>2-(3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 7-((циклопропилмети- лен)-3-{[4-фтор-3-((трифторметил)фени- л]карбамоил}бицикл- о[2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-6- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-3-ил)- 3,3,3-трифторпропил N-фенилкарбамат</p>	828,0	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,57 - 10,49 (m, 1H), 9,92 (d, J=7,1 Гц, 1H), 9,69 (br s, 1H), 8,23 (dd, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,89 - 7,77 (m, 1H), 7,70 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 7,65 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,42 (br s, 2H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,30 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,25 (br t, J=7,8 Гц, 2H), 6,99 (t, J=7,3 Гц, 1H), 4,76 - 4,68 (m, 2H), 4,62 - 4,55 (m, 1H), 4,49 - 4,44 (m, 1H), 4,34 - 4,26 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,17 (br dd, J=10,3, 3,9 Гц, 1H), 3,12 - 3,08 (m, 1H), 1,91 - 1,84 (m, 1H), 1,83 - 1,77 (m, 1H), 1,54 - 1,49 (m, 1H), 1,46 - 1,38 (m, 2H), 0,78 - 0,70 (m, 2H), 0,41 - 0,33 (m, 2H)</p>	2,96, А
-----	--	---	-------	---	------------

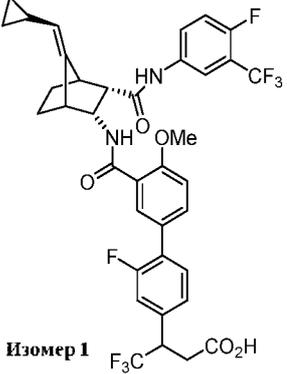
876	 <p>Изомер 2</p>	<p>2-(3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 7- (циклопропилметили ден)-3-{[4-фтор-3- (трифторметил)фени л]карбамоил}бицикл о[2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-6- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-3-ил)- 3,3,3-трифторпропил N-фенилкарбамат</p>	828,0	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,29 (s, 1H), 9,67 (d, J=7,2 Гц, 1H), 9,45 (br s, 1H), 7,99 (dd, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,55 (br dd, J=8,4, 3,6 Гц, 1H), 7,45 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 7,42 - 7,39 (m, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,17 (br d, J=1,2 Гц, 1H), 7,14 - 7,11 (m, 1H), 7,06 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,01 (br t, J=7,7 Гц, 2H), 6,74 (t, J=7,4 Гц, 1H), 4,51 - 4,47 (m, 1H), 4,45 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,34 (dd, J=11,7, 7,2 Гц, 1H), 4,25 - 4,19 (m, 1H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 3,88 - 3,75 (m, 3H), 3,17 - 3,13 (m, 1H), 2,96 - 2,90 (m, 1H), 2,86 (br s, 1H), 2,48 (br d, J=3,9 Гц, 1H), 1,66 - 1,60 (m, 1H), 1,58 - 1,53 (m, 1H), 1,30 - 1,23 (m, 1H), 1,20 - 1,12 (m, 2H), 0,54 - 0,45 (m, 2H), 0,14 - 0,05 (m, 2H)</p>	2,96, A
-----	---	---	-------	---	------------

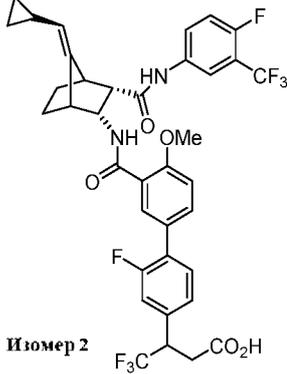
878	 <p>Изомер 1</p>	<p>2-(3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 7- (циклопропилметили ден)-3-{[4-фтор-3- (трифторметил)фени л]карбамоил}бицикл о[2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-6- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-3-ил)- 3,3,3-трифторпропил N- циклобутилкарбамат</p>	806,2	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,54 (s, 1H), 9,93 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 8,29 - 8,21 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,80 (br dd, J=4,5, 3,4 Гц, 1H), 7,70 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 2H), 7,38 - 7,35 (m, 1H), 7,32 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,60 - 4,52 (m, 1H), 4,50 - 4,46 (m, 1H), 4,43 - 4,39 (m, 1H), 4,22 - 4,16 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,94 - 3,88 (m, 1H), 3,17 (br dd, J=11,2, 4,2 Гц, 1H), 3,12 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 2,11 - 2,03 (m, 2H), 1,86 (br d, J=8,5 Гц, 2H), 1,83 - 1,78 (m, 1H), 1,57 - 1,49 (m, 2H), 1,46 - 1,38 (m, 2H), 0,80 - 0,71 (m, 2H), 0,39 - 0,31 (m, 2H)</p>	2,84, А
-----	--	--	-------	--	------------

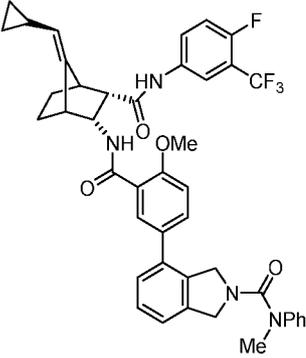
879	 <p>Изомер 2</p>	<p>2-(3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 7-((циклопропилмети- лен)-3-{[4-фтор-3-((трифторметил)фени- л]карбамоил}бицикл- о[2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-6- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-3-ил)- 3,3,3-трифторпропил N- циклобутилкарбамат</p>	806,0	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,29 (s, 1H), 9,68 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=6,4, 2,3 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 1H), 7,46 (br d, J=9,3 Гц, 1H), 7,35 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 7,29 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 7,23 (br d, J=9,5 Гц, 2H), 7,16 - 7,09 (m, 1H), 7,08 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,46 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,35 - 4,27 (m, 1H), 4,26 - 4,21 (m, 1H), 4,20 - 4,13 (m, 1H), 4,00 - 3,92 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,93 (br dd, J=10,6, 4,0 Гц, 1H), 2,87 (br s, 1H), 2,49 (br s, 1H), 1,83 (br dd, J=6,0, 2,2 Гц, 2H), 1,62 (br d, J=8,5 Гц, 2H), 1,60 - 1,52 (m, 2H), 1,35 - 1,25 (m, 3H), 1,20 - 1,13 (m, 2H), 0,50 (quin, J=9,3 Гц, 2H), 0,11 (br d, J=2,0 Гц, 2H).</p>	2,84, A
-----	---	--	-------	---	------------

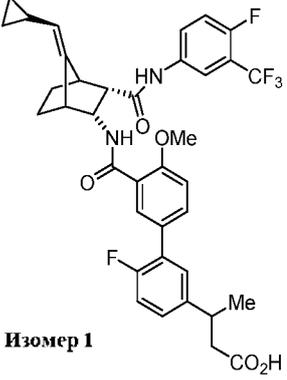
880		<p>трет-бутил 4-(3- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 7- (циклопропилмети- лен)-3-{[4-фтор-3- (трифторметил)фени- л]карбамоил}бицикл о[2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)-1H- индол-1-карбоксилат</p>	718,5	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,53 (s, 1H), 9,93 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,22 (dd, J=6,4, 2,1 Гц, 1H), 8,17 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,09 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,81 - 7,77 (m, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 2H), 7,47 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,28 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,68 (d, J=3,8 Гц, 1H), 4,69 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,53 - 4,44 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,16 (dd, J=10,7, 4,6 Гц, 1H), 3,13 - 3,09 (m, 1H), 2,76 - 2,69 (m, 1H), 1,93 - 1,86 (m, 1H), 1,85 - 1,79 (m, 1H), 1,64 (s, 9H), 1,58 - 1,48 (m, 1H), 1,42 (br s, 2H), 0,81 - 0,66 (m, 2H), 0,38 - 0,32 (m, 2H).</p>	3,18, A
-----	---	--	-------	---	------------

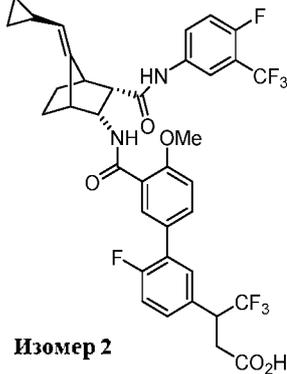
881		<p>метил 4-(3- {[[(2R,3S,7Z)-7-(циклопропилмети- лен)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фени- л]карбамоил}бицикл о[2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)-2,3- дигидро-1H- изоиндол-2- карбоксилат</p>	678,1	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,53 (s, 1H), 9,93 (br d, J=6,3 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=6,6, 2,4 Гц, 1H), 8,02 (dd, J=12,6, 2,1 Гц, 1H), 7,90 - 7,76 (m, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 1H), 7,48 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 2H), 7,26 - 7,02 (m, 2H), 4,81 - 4,62 (m, 5H), 4,53 - 4,40 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,65 (d, J=14,3 Гц, 2H), 3,24 - 3,13 (m, 1H), 3,11 (br d, J=3,0 Гц, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 1H), 1,82 (br t, J=8,2 Гц, 1H), 1,61 - 1,50 (m, 1H), 1,43 (br t, J=11,7 Гц, 2H), 0,74 (br dd, J=10,4, 9,2 Гц, 2H), 0,41 - 0,27 (m, 2H)</p>	2,75, C
-----	---	--	-------	---	------------

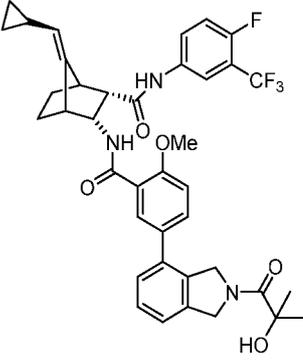
883	 <p>Изомер 1</p>	<p>3-(3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 7-((циклопропилмети- лен)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фени- л]карбамоил}бицикл- о[2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-2- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-4-ил)- 4,4,4- трифторбутановая кислота</p>	737,1	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,61 - 10,52 (m, 1H), 9,91 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=6,6, 2,4 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,89 - 7,79 (m, 1H), 7,70 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 4,69 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,55 - 4,42 (m, 1H), 4,21 - 4,10 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,90 (s, 1H), 3,24 - 3,14 (m, 2H), 3,11 (br s, 1H), 2,76 - 2,66 (m, 1H), 1,84 - 1,77 (m, 1H), 1,51 (qd, J=8,6, 4,9 Гц, 1H), 1,46 - 1,38 (m, 2H), 0,86 - 0,70 (m, 2H), 0,35 (br s, 2H).</p>	2,31, А
-----	---	---	-------	---	------------

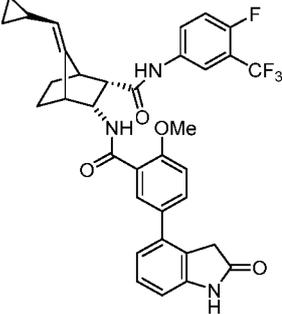
884	 <p>Изомер 2</p>	<p>3-(3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 7- (циклопропилметили ден)-3-}{[4-фтор-3- (трифторметил)фени л]карбамоил}бицикл о[2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-2- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-4-ил)- 4,4,4- трифторбутановая кислота</p>	737,1	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,58 (s, 1H), 9,91 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,24 (dd, J=6,4, 2,2 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,88 - 7,79 (m, 1H), 7,70 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 2H), 7,38 (br d, J=11,5 Гц, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 4,69 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,52 - 4,40 (m, 1H), 4,18 - 4,09 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,90 (s, 1H), 3,13 - 3,09 (m, 1H), 2,73 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 2H), 1,56 - 1,48 (m, 1H), 1,46 - 1,38 (m, 2H), 0,83 - 0,68 (m, 2H), 0,35 (br d, J=2,4 Гц, 2H).</p>	2,31, А
-----	---	---	-------	---	------------

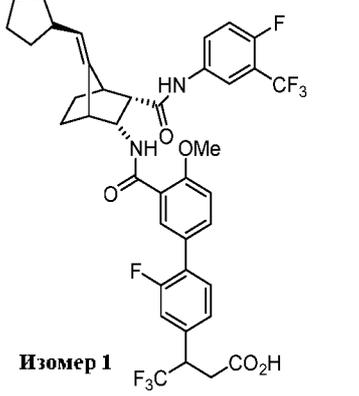
886		<p>4-(3- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 7- (циклопропилмети- лен)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фени- л]карбамоил}бицикл- о[2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-4- метоксифенил)-N- метил-N-фенил-2,3- дигидро-1H- изоиндол-2- карбоксамид</p>	753,0	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,55 (s, 1H), 9,90 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,24 (dd, J=6,2, 2,6 Гц, 1H), 7,94 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,80 (dt, J=7,9, 3,9 Гц, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 2H), 4,71 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,50 (br d, J=5,7 Гц, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,51 - 3,40 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,73 (br s, 1H), 1,93 - 1,88 (m, 1H), 1,88 - 1,82 (m, 1H), 1,56 - 1,50 (m, 1H), 1,44 - 1,37 (m, 2H), 1,26 - 1,20 (m, 2H), 0,76 - 0,65 (m, 2H), 0,44 - 0,32 (m, 2H). Один Н скрыт под пиком воды/растворителя</p>	2,77, А
-----	---	---	-------	---	------------

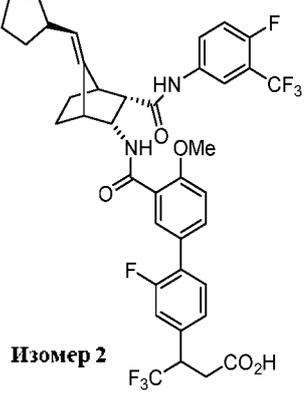
887	 <p>Измер 1</p>	<p>3-(3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 7- (циклопропилметили ден)-3- { [4-фтор-3- (трифторметил)фени л] карбамоил } бицикл о[2.2.1]гептан-2- ил] карбамоил } -6- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-3- ил) бутаноиновая кислота</p>	683,4	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,54 (s, 1H), 9,92 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=6,4, 2,3 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 1H), 7,69 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 7,48 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,30 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,28 - 7,26 (m, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 4,70 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,51 - 4,44 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,21 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 3,12 (br s, 1H), 2,73 (br d, J=4,4 Гц, 1H), 1,89 - 1,73 (m, 2H), 1,57 - 1,48 (m, 1H), 1,45 - 1,35 (m, 2H), 1,25 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,84 - 0,68 (m, 2H), 0,35 (br d, J=2,0 Гц, 2H). Четыре Н скрыты под пиком воды/растворителя</p>	2,42, А
-----	---	---	-------	--	------------

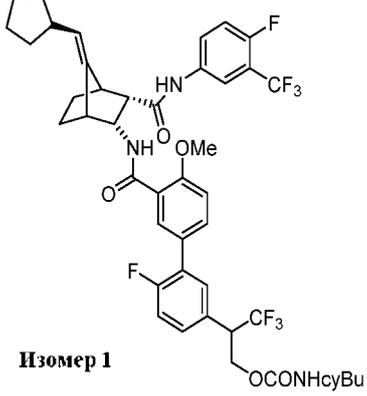
888	 <p>Изомер 2</p>	<p>3-(3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 7- (циклопропилмети- лен)-3-{[4-фтор-3- (трифторметил)фени- л]карбамоил}бицикл- о[2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-6- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-3- ил)бутаноиновая кислота</p>	683,1	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,53 (s, 1H), 9,92 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=6,6, 2,4 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,90 - 7,77 (m, 1H), 7,69 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 7,48 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=7,7, 2,0 Гц, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 7,27 (br дд, J=4,8, 2,2 Гц, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 4,70 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,55 - 4,41 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,24 - 3,19 (m, 1H), 3,19 - 3,14 (m, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 1,90 - 1,85 (m, 1H), 1,83 - 1,77 (m, 1H), 1,56 - 1,48 (m, 1H), 1,45 - 1,37 (m, 2H), 1,30 - 1,21 (m, 3H), 0,81 - 0,70 (m, 2H), 0,44 - 0,31 (m, 2H). Три Н скрыты под пиком воды/растворителя</p>	2,40, А
-----	--	--	-------	--	------------

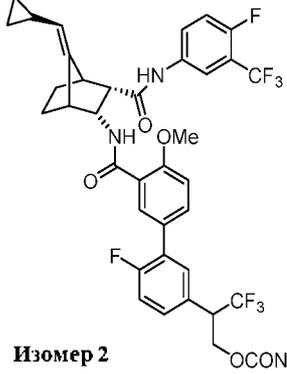
889		<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[2-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]-2-метоксибензамидо}бicyclo[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	706,1	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,53 (s, 1H), 10,01 - 9,87 (m, 1H), 8,24 (dd, J=6,3, 2,3 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=14,9, 2,3 Гц, 1H), 7,86 - 7,75 (m, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 2H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 5,19 (br d, J=9,5 Гц, 2H), 4,79 - 4,66 (m, 3H), 4,53 - 4,35 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,17 (br dd, J=10,9, 3,7 Гц, 1H), 3,14 - 3,04 (m, 1H), 2,73 (s, 1H), 1,95 - 1,76 (m, 2H), 1,56 - 1,48 (m, 1H), 1,47 - 1,40 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 0,89 - 0,58 (m, 2H), 0,35 (br dd, J=3,9, 2,6 Гц, 2H)</p>	2,63, А
-----	---	---	-------	--	---------

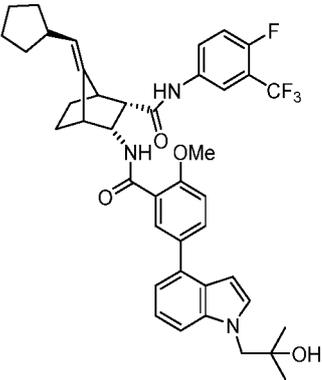
890		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-[2-метокси-5-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-4-ил)бензамидо]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	634,0	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 10,00 - 9,80 (m, 1H), 8,24 (dd, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 8,09 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,49 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,36 - 7,20 (m, 2H), 7,00 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,82 (d, J=7,7 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,55 - 4,43 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,56 (s, 1H), 3,17 (br dd, J=10,9, 3,9 Гц, 1H), 3,11 (br s, 1H), 2,73 (br d, J=3,7 Гц, 1H), 1,97 - 1,86 (m, 1H), 1,84 - 1,74 (m, 1H), 1,58 - 1,48 (m, 1H), 1,45 - 1,34 (m, 2H), 0,74 (quin, J=10,0 Гц, 2H), 0,45 - 0,29 (m, 2H). Два Н скрыты под пиком воды/растворителя</p>	2,50, А
-----	---	---	-------	---	---------

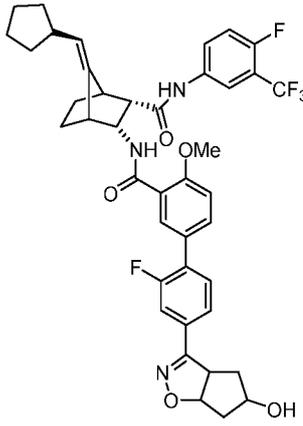
891	 <p>Изомер 1</p>	<p>3-(3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 7- (циклопентилметилен)-3- { [4-фтор-3-(трифторметил)фенил] карбамоил } бицикло[2.2.1]гептан-2-ил } карбамоил }-2-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4,4,4-трифторбутановая кислота</p>	765,1	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,52 (s, 1H), 9,88 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,24 (dd, J=6,4, 2,3 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,88 - 7,76 (m, 1H), 7,72 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,64 - 7,52 (m, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,37 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,19 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,51 - 4,35 (m, 1H), 4,29 - 4,10 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,10 - 2,96 (m, 3H), 2,66 - 2,57 (m, 2H), 1,93 - 1,86 (m, 2H), 1,85 - 1,82 (m, 2H), 1,81 - 1,73 (m, 3H), 1,65 (br dd, J=7,0, 3,6 Гц, 2H), 1,58 (br d, J=5,3 Гц, 2H), 1,43 - 1,38 (m, 2H), 1,29 - 1,25 (m, 1H)</p>	2,25, А
-----	--	--	-------	---	---------

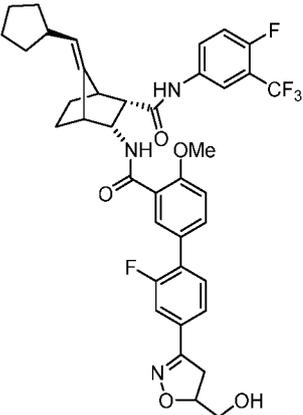
892	 <p>Изомер 2</p>	<p>3-(3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 7- (циклопентилмети- лен)-3-{[4-фтор-3- (трифторметил)фени- л]карбамоил}бицикл- о[2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-2- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-4-ил)- 4,4,4- трифторбутановая кислота</p>	765,5	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,62 (s, 1H), 9,88 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,25 (dd, J=6,5, 2,3 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,89 - 7,79 (m, 1H), 7,71 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,60 - 7,48 (m, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,42 (br d, J=11,7 Гц, 1H), 7,35 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,19 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,45 - 4,39 (m, 1H), 4,24 - 4,06 (m, 3H? вода?), 2,85 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,77 - 2,68 (m, 1H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 1,96 - 1,85 (m, 1H), 1,85 - 1,74 (m, 3H), 1,72 - 1,64 (m, 2H), 1,61 - 1,52 (m, 2H), 1,48 - 1,36 (m, 2H), 1,36 - 1,21 (m, 3H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H)</p>	2,53, A
-----	---	--	-------	---	------------

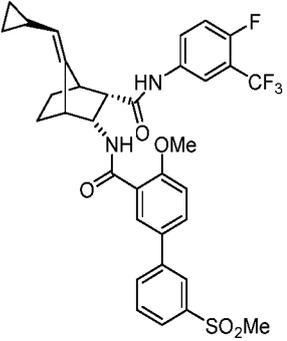
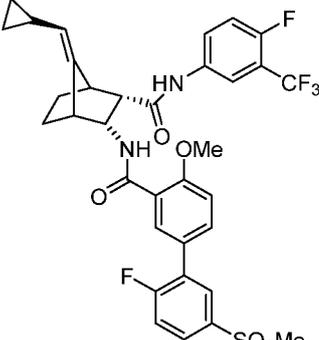
893	 <p>Изомер 1</p>	<p>2-(3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 7- (циклопентилметилен)-3- {[4-фтор-3-(трифторметил)фенил] карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил] карбамоил}-6-фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-3-ил)-3,3,3-трифторпропил N-циклобутилкарбамат</p>	834,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,58 - 10,49 (m, 1H), 9,90 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,25 (dd, J=6,3, 2,1 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 1H), 7,70 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 1H), 7,53 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,48 (br d, J=9,5 Гц, 2H), 7,36 (br d, J=10,2 Гц, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 5,20 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,59 - 4,51 (m, 1H), 4,42 (br dd, J=11,0, 7,3 Гц, 2H), 4,23 - 4,16 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,97 - 3,91 (m, 1H), 3,17 (dd, J=10,4, 3,8 Гц, 1H), 3,01 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,13 - 2,04 (m, 2H), 1,91 - 1,82 (m, 3H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,70 - 1,62 (m, 2H), 1,60 - 1,47 (m, 3H), 1,43 - 1,37 (m, 2H), 1,32 - 1,20 (m, 2H). Один H скрыт под пиком воды/растворителя</p>	3,20, А
-----	--	--	-------	--	---------

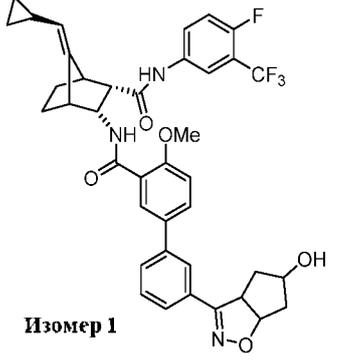
894	 <p>Изомер 2</p>	<p>2-(3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 7- (циклопентилмети- лен)-3-{[4-фтор-3- (трифторметил)фени- л]карбамоил}бицикл- о[2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-6- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-3-ил)- 3,3,3-трифторпропил N- циклобутилкарбамат</p>	834,1	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,65 - 10,48 (m, 1H), 9,90 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,25 (dd, J=6,4, 2,5 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 1H), 7,70 (br d, J=9,0 Гц, 1H), 7,60 (br s, 1H), 7,54 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 2H), 7,36 (br d, J=10,3 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,20 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,60 - 4,49 (m, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 2H), 4,26 - 4,15 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,97 - 3,89 (m, 1H), 3,17 (dd, J=10,5, 4,3 Гц, 1H), 3,01 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 2H), 1,94 - 1,82 (m, 4H), 1,81 - 1,72 (m, 2H), 1,71 - 1,63 (m, 2H), 1,60 - 1,48 (m, 4H), 1,46 - 1,37 (m, 2H), 1,33 - 1,21 (m, 2H)</p>	3,21, A
-----	--	---	-------	--	------------

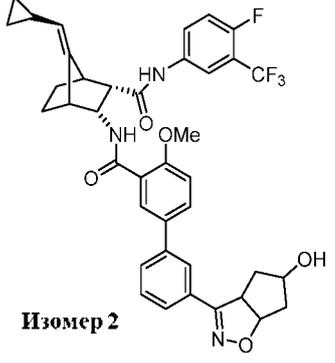
895		<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопентилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{{5-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-4-ил]-2-метоксибензамидо}}бicyclo[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	718,0	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,63 - 10,45 (m, 1H), 9,91 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,30 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,25 (dd, J=6,6, 2,4 Гц, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 2H), 7,54 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,49 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,41 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,19 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,05 (d, J=7,1 Гц, 1H), 6,50 (d, J=3,1 Гц, 1H), 5,20 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,50 - 4,39 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,17 (dd, J=10,8, 4,1 Гц, 1H), 3,02 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 1,92 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 1,87 - 1,81 (m, 2H), 1,79 - 1,75 (m, 1H), 1,70 - 1,63 (m, 2H), 1,61 - 1,54 (m, 2H), 1,45 - 1,38 (m, 2H), 1,34 - 1,22 (m, 2H), 1,12 (s, 6H). Один Н скрыт под пиком воды/растворителя</p>	3,07, С
-----	--	---	-------	--	---------

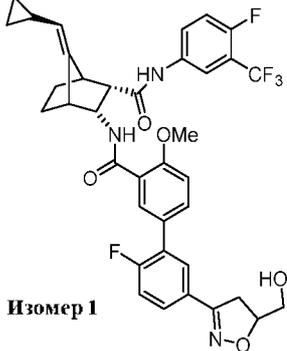
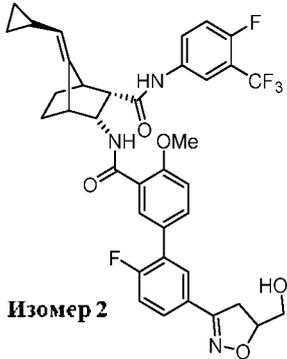
896		<p>N-[(2R,3S,7Z)-7-(циклопентилметилен)-3-{{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2'-фтор-4'-{5-гидрокси-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил}-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид</p>	857,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,96 - 9,84 (m, 1H), 8,24 (br d, J=5,8 Гц, 1H), 8,18 (br s, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 1H), 7,74 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 7,66 - 7,53 (m, 3H), 7,50 - 7,42 (m, 1H), 7,32 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,33 - 5,14 (m, 2H), 4,49 - 4,39 (m, 1H), 4,26 (td, J=9,4, 3,7 Гц, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,44 - 3,32 (m, 1H), 3,16 (br dd, J=10,9, 3,7 Гц, 1H), 3,00 (br d, J=4,5 Гц, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,89 - 1,71 (m, 5H), 1,70 - 1,61 (m, 2H), 1,58 - 1,52 (m, 2H), 1,44 - 1,37 (m, 2H), 1,31 - 1,20 (m, 2H)</p>	3,26, А
-----	---	---	-------	---	---------

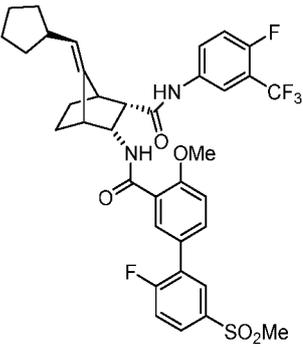
897		<p>N-[(2R,3S,7Z)-7-(циклопентилметилен)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2'-фтор-4'-[5-(гидроксиметил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид</p>	724,6	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,89 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,25 (dd, J=6,6, 2,4 Гц, 1H), 8,18 - 8,12 (m, 1H), 7,80 (br дд, J=9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,74 (br d, J=8,7 Гц, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 3H), 7,49 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,19 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,02 (t, J=5,8 Гц, 1H), 4,77 (qd, J=7,7, 4,3 Гц, 1H), 4,50 - 4,32 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,61 - 3,52 (m, 2H), 3,50 - 3,37 (m, 1H), 3,29 - 3,13 (m, 1H), 3,06 - 2,94 (m, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,61 (s, 2H), 1,89 - 1,74 (m, 4H), 1,70 - 1,62 (m, 2H), 1,59 - 1,48 (m, 2H), 1,45 - 1,35 (m, 2H), 1,32 - 1,17 (m, 2H)</p>	2,81, А
-----	---	--	-------	---	---------

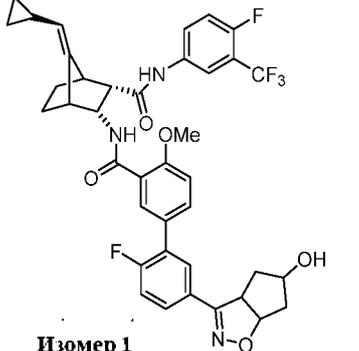
898		<p>N-[(1R,2R,3S,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-{{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-3'-метансульфонил-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид</p>	657,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,65 - 10,47 (m, 1H), 10,04 - 9,89 (m, 1H), 8,32 - 8,28 (m, 1H), 8,25 - 8,21 (m, 1H), 8,14 - 8,10 (m, 1H), 8,04 - 7,99 (m, 1H), 7,96 - 7,87 (m, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 4,75 - 4,67 (m, 1H), 4,53 - 4,44 (m, 1H), 4,09 - 4,01 (m, 1H), 3,33 - 3,26 (m, 1H), 3,20 - 3,09 (m, 1H), 2,57 - 2,53 (m, 32H), 1,92 - 1,75 (m, 1H), 1,56 - 1,36 (m, 1H), 0,81 - 0,68 (m, 1H), 0,40 - 0,30 (m, 1H)</p>	2,56, C
899		<p>N-[(1R,2R,3S,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-{{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-2'-фтор-5'-метансульфонил-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид</p>	675,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,93 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,26 - 8,12 (m, 2H), 8,02 (br d, J=5,1 Гц, 1H), 7,99 - 7,89 (m, 1H), 7,79 (br d, J=6,3 Гц, 2H), 7,60 (br t, J=9,5 Гц, 1H), 7,47 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 7,35 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 4,69 (br d, J=9,6 Гц, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,15 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 1,89 - 1,68 (m, 2H), 1,49 (br s, 1H), 1,41 (br s, 2H), 0,84 - 0,66 (m, 2H), 0,34 (br s, 2H)</p>	2,61, C

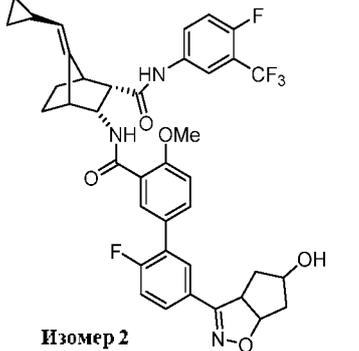
901	 <p>Изомер 1</p>	<p>N-[(1R,2R,3S,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-3'-(5-гидрокси-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил)-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид</p>	704,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,32 (s, 1H), 9,68 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,06 - 7,92 (m, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,45 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,38 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 1H), 7,06 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,94 (td, J=6,2, 3,2 Гц, 1H), 4,45 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,23 (br s, 1H), 4,07 (td, J=9,5, 4,2 Гц, 1H), 3,95 - 3,84 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,93 (br dd, J=10,5, 4,3 Гц, 1H), 2,87 (br s, 1H), 2,48 (br s, 1H), 1,78 - 1,55 (m, 4H), 1,51 (s, 1H), 1,26 (br dd, J=8,8, 4,2 Гц, 1H), 1,21 - 0,98 (m, 2H), 0,49 (br dd, J=12,6, 8,9 Гц, 2H), 0,10 (br s, 2H)</p>	2,67, А
-----	--	--	-------	--	---------

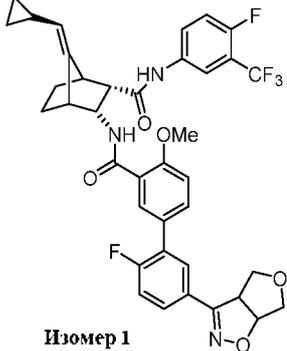
902	 <p>Изомер 2</p>	<p>N-[(1R,2R,3S,4R,7Z)-7-(циклопропилметилден)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бicyclo[2.2.1]гептан-2-ил]-3'-{5-гидрокси-3аН,4Н,5Н,6Н,6аН-циклопента[д][1,2]оксазол-3-ил}-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид</p>	704,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,94 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,25 (br d, J=2,4 Гц, 2H), 7,87 - 7,79 (m, 3H), 7,68 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 7,64 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,49 (t, J=9,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,18 - 5,13 (m, 1H), 4,70 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,24 - 4,15 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,91 (s, 1H), 3,20 - 3,17 (m, 1H), 3,13 (br s, 1H), 2,74 (br s, 1H), 2,17 - 2,09 (m, 2H), 1,95 - 1,79 (m, 4H), 1,51 (br dd, J=8,9, 4,5 Гц, 1H), 1,47 - 1,38 (m, 2H), 0,75 (br dd, J=12,7, 8,9 Гц, 2H), 0,36 (br s, 2H)</p>	2,57, А
-----	--	---	-------	--	---------

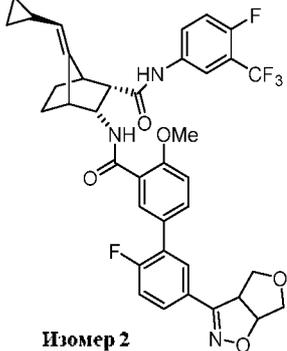
905	 <p>Изомер 1</p>	<p>N-[(1R,2R,3S,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-{{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-2'-фтор-5'-[5-(гидроксиметил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид</p>	696,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,93 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,24 (dd, J=6,4, 2,5 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,82 - 7,68 (m, 4H), 7,49 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,33 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,76 - 4,68 (m, 2H), 4,47 (br t, J=10,6 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,55 - 3,49 (m, 1H), 3,17 (dd, J=10,4, 4,3 Гц, 1H), 3,12 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 1,90 - 1,78 (m, 2H), 1,54 - 1,37 (m, 3H), 0,74 (quin, J=10,1 Гц, 2H), 0,38 - 0,33 (m, 2H)</p>	2,61, А
906	 <p>Изомер 2</p>	<p>N-[(1R,2R,3S,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-{{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-2'-фтор-5'-[5-(гидроксиметил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид</p>	696,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,29 (s, 1H), 9,69 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,00 (d, J=6,7 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,58 - 7,45 (m, 3H), 7,25 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,17 (dd, J=10,5, 8,7 Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,77 (t, J=5,7 Гц, 1H), 4,52 - 4,44 (m, 1H), 4,23 (br s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,29 (q, J=5,0 Гц, 1H), 2,95 - 2,87 (m, 1H), 2,49 (br s, 1H), 1,66 - 1,55 (m, 1H), 1,30 - 1,21 (m, 1H), 1,21 - 1,14 (m, 1H), 0,55 - 0,46 (m, 1H), 0,12 (br s, 1H)</p>	2,57, С

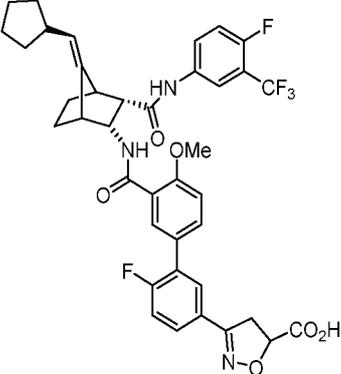
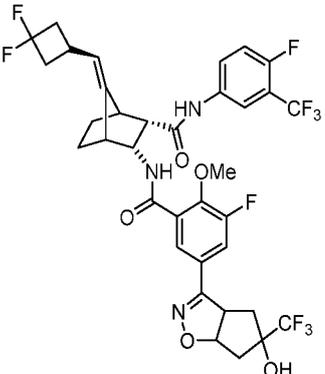
907		<p>N-[(1R,2R,3S,4R,7Z)-7-(циклопентилметилен)-3-{{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-2'-фтор-5'-метансульфонил-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид</p>	703,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,91 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,24 (dd, J=6,4, 2,3 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (dd, J=7,2, 2,3 Гц, 1H), 7,97 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 2H), 7,61 (t, J=9,0 Гц, 1H), 7,49 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,20 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,42 (br t, J=10,5 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,30 (s, 1H), 3,17 (dd, J=10,7, 4,0 Гц, 1H), 3,02 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,90 - 1,74 (m, 5H), 1,68 - 1,54 (m, 2H), 1,40 (br s, 2H), 1,31 - 1,23 (m, 2H)</p>	2,83, C
-----	---	---	-------	---	---------

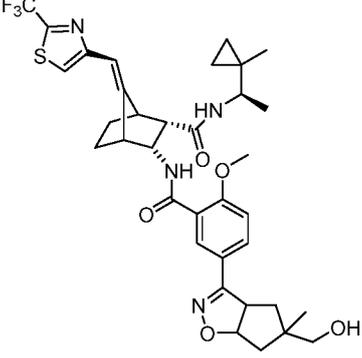
908	 <p>Изомер 1</p>	<p>N-[(1R,2R,3S,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-{{4-фтор-3-(трифторметил)фенил}карбамоил}бicyclo[2.2.1]гептан-2-ил]-2'-фтор-5'-{5-гидрокси-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил}-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид</p>	722,5	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,69 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,99 (d, J=6,7 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,56 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,24 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,16 (t, J=9,5 Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,96 - 4,91 (m, 1H), 4,45 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,25 - 4,20 (m, 1H), 4,06 (td, J=9,4, 4,0 Гц, 1H), 3,89 - 3,85 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,93 (br dd, J=10,6, 4,1H), 2,87 (br s, 1H), 2,49 (br s, 1H), 1,78 - 1,55 (m, 5H), 1,29 - 1,15 (m, 2H), 0,54 - 0,45 (m, 2H), 0,13 - 0,09 (m, 2H)</p>	2,61, C
-----	--	--	-------	---	---------

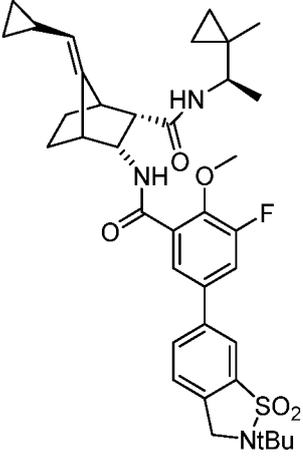
909	 <p>Изомер 2</p>	<p>N-[(1R,2R,3S,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-{{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-2'-фтор-5'-{5-гидрокси-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил}-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид</p>	722,6	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,53 (s, 1H), 9,94 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,24 (dd, J=6,5, 2,4 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 3H), 7,49 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,41 (t, J=9,0 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,17 - 5,13 (m, 1H), 4,70 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,47 (br s, 1H), 4,22 - 4,15 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,17 (dd, J=10,5, 4,4 Гц, 1H), 3,12 (br s, 1H), 2,73 (br s, 1H), 2,14 - 2,07 (m, 2H), 1,94 - 1,78 (m, 4H), 1,51 (br dd, J=8,7, 4,2 Гц, 1H), 1,46 - 1,39 (m, 2H), 0,79 - 0,70 (m, 2H), 0,35 (br d, J=2,5 Гц, 2H)</p>	2,59, А
-----	--	---	-------	---	---------

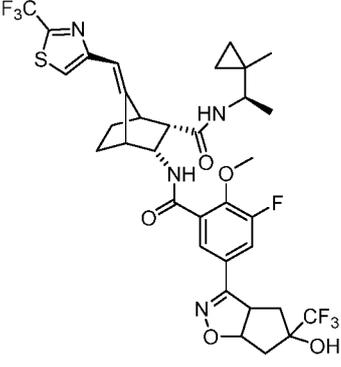
910	 <p>Изомер 1</p>	<p>5'-{3aH,4H,6H,6aH-фуоро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-N-[(1R,2R,3S,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2'-фтор-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид</p>	708,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,92 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,24 (dd, J=6,3, 2,4 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,81 - 7,70 (m, 4H), 7,49 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,42 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,39 (dd, J=9,2, 3,7 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,58 (br t, J=7,7 Гц, 1H), 4,50 - 4,45 (m, 1H), 4,13 - 4,11 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,98 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 3,77 (dd, J=9,4, 7,0 Гц, 1H), 3,67 (dd, J=10,7, 3,5 Гц, 1H), 3,19 - 3,10 (m, 2H), 2,73 (br s, 1H), 1,90 - 1,79 (m, 2H), 1,54 - 1,45 (m, 1H), 1,45 - 1,38 (m, 2H), 0,74 (quin, J=10,1 Гц, 2H), 0,38 - 0,33 (m, 2H)</p>	2,75, C
-----	---	---	-------	--	---------

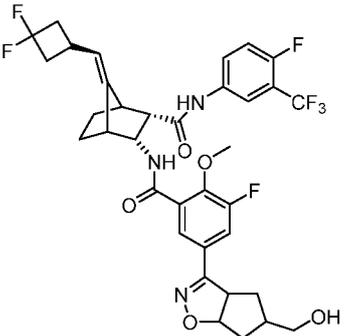
911	 <p>Изомер 2</p>	<p>5'-{3aH,4H,6H,6aH-фуоро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-N-[(1R,2R,3S,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2'-фтор-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид</p>	708,4	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,92 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,24 (dd, J=6,3, 2,4 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,81 - 7,70 (m, 4H), 7,49 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,42 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,39 (dd, J=9,2, 3,7 Гц, 1H), 4,70 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,58 (br t, J=7,7 Гц, 1H), 4,50 - 4,45 (m, 1H), 4,13 - 4,11 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,98 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 3,77 (dd, J=9,4, 7,0 Гц, 1H), 3,67 (dd, J=10,7, 3,5 Гц, 1H), 3,19 - 3,10 (m, 2H), 2,73 (br s, 1H), 1,90 - 1,79 (m, 2H), 1,54 - 1,45 (m, 1H), 1,45 - 1,38 (m, 2H), 0,74 (quin, J=10,1 Гц, 2H), 0,38 - 0,33 (m, 2H)</p>	2,69, А
-----	--	---	-------	--	---------

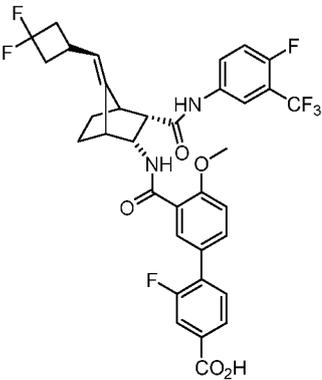
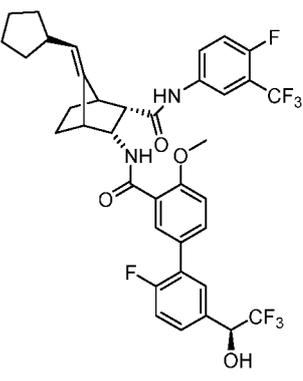
913		<p>3-(3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 7-((циклопентилмети- лен)-3-{[4-фтор-3- (трифторметил)фени- л]карбамоил}бицикл- о[2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-6- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-3-ил)- 4,5-дигидро-1,2- оксазол-5- карбоновая кислота</p>	738,4	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,58 (s, 1H), 9,89 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 8,26 - 8,20 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,82 - 7,70 (m, 3H), 7,48 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,40 (t, J=9,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,19 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,08 - 5,03 (m, 1H), 4,41 (br s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,19 - 3,15 (m, 1H), 3,01 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 1,92 - 1,86 (m, 1H), 1,86 - 1,71 (m, 3H), 1,70 - 1,50 (m, 4H), 1,39 (br s, 2H), 1,32 - 1,19 (m, 2H)</p>	2,38, А
914		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7- [(3,3- дифторциклобутил)м- етилен]-N-[4-фтор- 3- (трифторметил)фени- л]-3-{3-фтор-5-[5- гидрокси-5- (трифторметил)- 3aH,4H,5H,6H,6aH- циклопента[d][1,2]ок- сазол-3-ил]-2- метоксибензамидо}б- ицикло[2.2.1]гептан- 2-карбоксамид</p>	764,2	<p>(DMSO-d6, 400 МГц) δ 10,5-10,6 (m, 1H), 9,7-9,7 (m, 1H), 8,1-8,2 (m, 1H), 7,9-8,0 (m, 1H), 7,8-7,9 (m, 1H), 7,7-7,8 (m, 1H), 7,4-7,5 (m, 1H), 5,9-6,0 (m, 1H), 5,4-5,4 (m, 1H), 5,3-5,4 (m, 1H), 4,3-4,4 (m, 2H), 4,04,1 (m, 3 H), 3,1-3,2 (m, 1H), 2,6-3,0 (m, 8H), 2,4- 2,5 (m, 1H), 2,2-2,3 (m, 2H), 1,9-2,1 (m, 1H), 1,8-1,9 (m, 2H), 1,3-1,5 (m, 2H)</p>	2,50, В

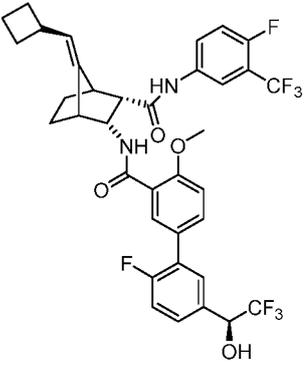
915		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{5-[5-(гидроксиметил)-5-метил-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-N-[(1R)-1-(1-метилциклопропил)этил]-7-{[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-ил]метилен}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	687,3	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,11 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 2,4, 8,6 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,30 - 5,09 (m, 1H), 4,59 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 4,37 (ddd, J = 4,4, 6,5, 10,4 Гц, 1H), 4,25 (dt, J = 6,6, 9,8 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,70 (br s, 1H), 3,53 - 3,48 (m, 1H), 3,21 - 3,12 (m, 2H), 3,09 (dd, J = 4,4, 10,9 Гц, 1H), 2,78 (br s, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,92 - 1,76 (m, 4H), 1,66 (dd, J = 6,5, 12,9 Гц, 1H), 1,47 (br d, J = 6,0 Гц, 2H), 1,04 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,63 - 0,50 (m, 1H), 0,40 - 0,29 (m, 1H), 0,25 - 0,10 (m, 2H)</p>	2,36, В
-----	---	--	-------	--	---------

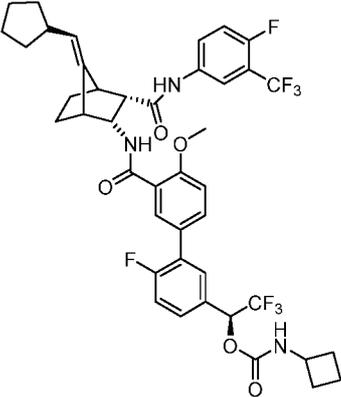
916		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-[5-(2-tert-бутил-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,2-бензотиазол-6-ил)-3-фтор-2-метоксибензамидо]-7-(циклопропилметилден)-N-[(1R)-1-(1-метилциклопропил)этил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	664,3	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,98 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 8,04 - 7,87 (m, 4H), 7,66 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,66 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 4,05 (d, J = 2,3 Гц, 3H), 3,50 - 3,45 (m, 1H), 3,11 - 3,04 (m, 1H), 2,98 (dd, J = 4,4, 10,9 Гц, 1H), 2,59 - 2,54 (m, 1H), 1,93 - 1,72 (m, 2H), 1,54 - 1,30 (m, 12H), 1,02 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,80 - 0,66 (m, 2H), 0,58 - 0,47 (m, 1H), 0,41 - 0,27 (m, 3H), 0,24 - 0,08 (m, 2H).</p>	2,69, А
-----	---	---	-------	---	---------

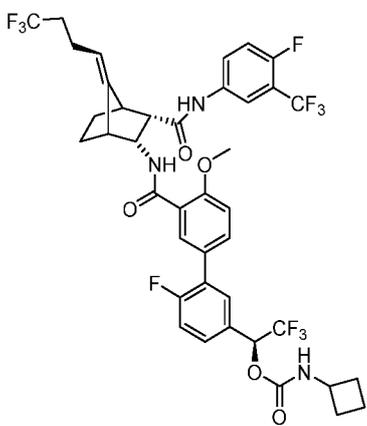
917		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-{3-фтор-5-[5-гидрокси-5-(трифторметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-N-[(1R)-1-(1-метилциклопропил)этил]-7-{[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-ил]метилен}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	745,2	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,15 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 1H), 7,71 (dd, J = 2,3, 12,5 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,31 (dd, J = 6,3, 9,5 Гц, 1H), 4,54 - 4,27 (m, 2H), 4,06 (d, J = 2,5 Гц, 3H), 3,48 (dd, J = 7,0, 8,8 Гц, 1H), 3,12 (dd, J = 4,4, 11,1 Гц, 1H), 2,85 (br d, J = 2,5 Гц, 1H), 2,32 - 2,18 (m, 3H), 2,00 (br d, J = 14,0 Гц, 1H), 1,96 - 1,84 (m, 2H), 1,58 - 1,44 (m, 2H), 1,04 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,58 - 0,49 (m, 1H), 0,40 - 0,31 (m, 1H), 0,28 - 0,11 (m, 2H).</p>	2,56, А
-----	---	---	-------	--	---------

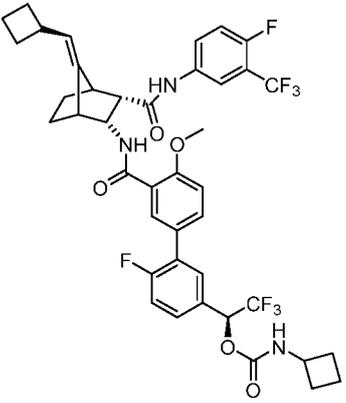
918		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-[(3,3-дифторциклобутил)метилен]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{3-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бифцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	710,2	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,54 (s, 1H), 9,69 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,11 (dd, J=6,3, 2,1 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 - 7,81 (m, 1H), 7,72 (dd, J=12,6, 1,9 Гц, 1H), 7,48 (t, J=9,8 Гц, 1H), 5,40 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,16 (dd, J=8,7, 5,1 Гц, 1H), 4,51 (t, J=5,1 Гц, 1H), 4,45 - 4,36 (m, 1H), 4,19 (br t, J=8,6 Гц, 1H), 4,08 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,17 (dd, J=10,4, 4,3 Гц, 1H), 3,05 - 2,99 (m, 1H), 2,97 - 2,79 (m, 3H), 2,78 - 2,73 (m, 1H), 2,47 - 2,36 (m, 2H), 1,99 (br dd, J=13,3, 5,8 Гц, 1H), 1,93 - 1,73 (m, 4H), 1,68 - 1,51 (m, 2H), 1,41 (br d, J=4,6 Гц, 2H). Два протона не наблюдаются из-за подавления сигнала воды</p>	2,54, С
-----	---	---	-------	---	---------

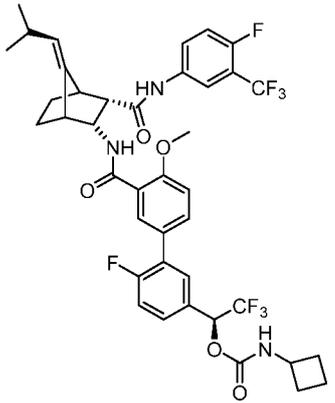
919		<p>3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 7-[(3,3- дифторциклобутил)м етилиден]-3-{[4- фтор-3- (трифторметил)фени л]карбамоил}бицикл о[2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-2- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-4- карбоновая кислота</p>	691,2	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,60 - 10,52 (m, 1H), 9,90 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 8,24 - 8,11 (m, 2H), 7,84 (br d, J=8,1 Гц, 1H), 7,79 - 7,68 (m, 3H), 7,62 (br t, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 1H), 7,32 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 5,38 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 4,43 - 4,35 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,62 (br s, 3H), 3,19 - 3,11 (m, 1H), 2,99 (br s, 1H), 2,96 - 2,90 (m, 1H), 2,75 (br s, 1H), 2,46 - 2,33 (m, 2H), 1,94 - 1,74 (m, 2H), 1,45 - 1,32 (m, 2H)</p>	2,18, C
920		<p>N-[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 7- (циклопентилмети лен)-3-{[4-фтор-3- (трифторметил)фени л]карбамоил}бицикл о[2.2.1]гептан-2-ил]- 2'-фтор-4-метокси-5'- [(1S)-2,2,2-трифтор- 1-гидроксиэтил]- [1,1'-бифенил]-3- карбоксамид</p>	723,2	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,57 - 10,49 (m, 1H), 9,91 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,22 (dd, J=6,2, 2,2 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,70 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 7,61 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,56 - 7,43 (m, 2H), 7,38 - 7,28 (m, 2H), 7,03 (d, J=5,6 Гц, 1H), 5,30 - 5,22 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,46 - 4,37 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,15 (dd, J=10,5, 4,3 Гц, 1H), 3,00 (br s, 1H), 2,71 (br s, 1H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 1,92 - 1,70 (m, 4H), 1,67 - 1,49 (m, 4H), 1,46 - 1,34 (m, 2H), 1,29 - 1,19 (m, 2H)</p>	3,00, C

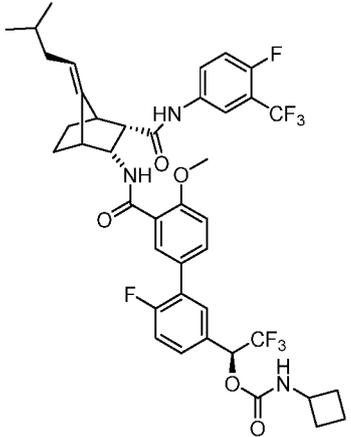
921		<p>N-[(1R,2R,3S,4R,7Z)-7-(циклобутилметилен)ен]-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бисцикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2'-фтор-4-метокси-5'-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил]-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид</p>	709,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,90 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,21 (br d, J=4,2 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,69 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,62 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 2H), 7,38 - 7,28 (m, 2H), 5,37 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,29 - 5,21 (m, 1H), 4,43 - 4,32 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,22 - 3,04 (m, 2H), 2,96 (br s, 1H), 2,70 (br s, 1H), 2,20 - 2,07 (m, 2H), 1,95 - 1,67 (m, 7H), 1,48 - 1,29 (m, 2H) протоны отсутствуют из-за sol</p>	2,92, C
-----	---	--	-------	--	---------

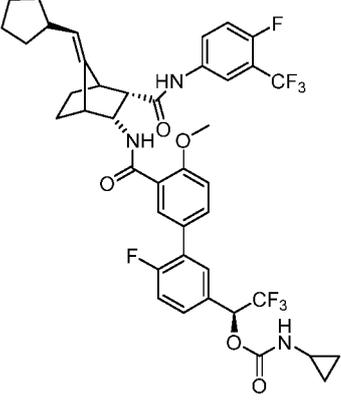
922		<p>(1S)-1-(3'- {[(2R,3S,7Z)-7- (циклопентилметилен)-3-{[4-фтор-3- (трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло [2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-6- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-3-ил)- 2,2,2-трифторэтил-N- циклобутилкарбамат</p>	820,1	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,54 (s, 1H), 9,91 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 8,28 - 8,19 (m, 1H), 8,17 - 8,05 (m, 2H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,67 (br dd, J=18,3, 7,9 Гц, 2H), 7,54 (br dd, J=3,5, 2,3 Гц, 1H), 7,49 - 7,36 (m, 2H), 7,32 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,42 - 6,26 (m, 1H), 5,19 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,48 - 4,37 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,96 - 3,85 (m, 1H), 3,15 (br dd, J=10,8, 3,7 Гц, 1H), 2,99 (br s, 1H), 2,71 (br s, 1H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,27 - 2,03 (m, 2H), 1,98 - 1,74 (m, 6H), 1,67 - 1,47 (m, 6H), 1,46 - 1,35 (m, 2H), 1,29 - 1,17 (m, 2H)</p>	3,26, C
-----	---	---	-------	---	------------

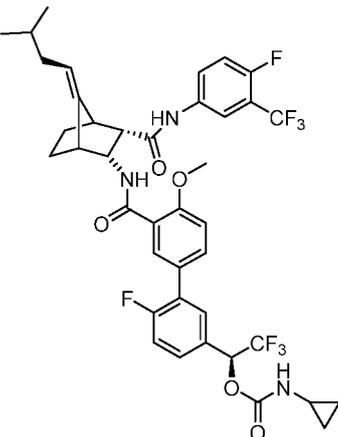
923		<p>(1S)-2,2,2-трифтор-1-(6-фтор-3'-{[(2R,3S,7Z)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}-7-(4,4,4-трифторбутилиден)бисцикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)этил-N-циклобутилкарбамат</p>	848,0	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,56 (s, 1H), 9,93 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 8,28 - 8,19 (m, 1H), 8,16 - 8,08 (m, 2H), 7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 2H), 7,54 (br s, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,33 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,41 - 6,31 (m, 1H), 5,27 (br t, J=7,1H), 4,51 - 4,39 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,98 - 3,86 (m, 1H), 3,16 (br dd, J=10,3, 3,6 Гц, 1H), 3,00 (br s, 1H), 2,75 (br s, 1H), 2,44 - 2,27 (m, 4H), 2,24 - 2,04 (m, 2H), 1,98 - 1,84 (m, 3H), 1,81 - 1,71 (m, 1H), 1,70 - 1,50 (m, 2H), 1,45 - 1,35 (m, 2H)</p>	3,08, C
-----	---	--	-------	--	---------

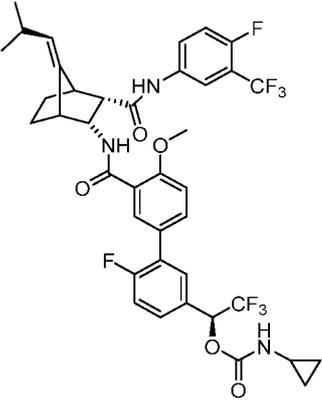
924		<p>(1S)-1-(3'- {[(2R,3S,7Z)-7- (циклобутилметилен)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,2,2-трифторэтил-N-циклобутилкарбамат</p>	806,0	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,95 - 11,95 (m, 1H), 10,53 (s, 1H), 9,91 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 8,29 - 8,22 (m, 1H), 8,16 - 8,10 (m, 2H), 7,85 - 7,77 (m, 1H), 7,69 (br t, J=9,1 Гц, 2H), 7,54 (br dd, J=2,9, 2,0 Гц, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 2H), 7,35 - 7,26 (m, 1H), 6,39 - 6,28 (m, 1H), 5,38 (d, J=8,3 Гц, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,98 - 3,91 (m, 1H), 3,14 - 3,06 (m, 1H), 2,97 (br s, 1H), 2,72 (br d, J=2,7 Гц, 1H), 2,23 - 2,08 (m, 4H), 1,97 - 1,75 (m, 8H), 1,70 - 1,51 (m, 2H), 1,45 - 1,31 (m, 2H)</p>	3,19, C
-----	---	--	-------	---	---------

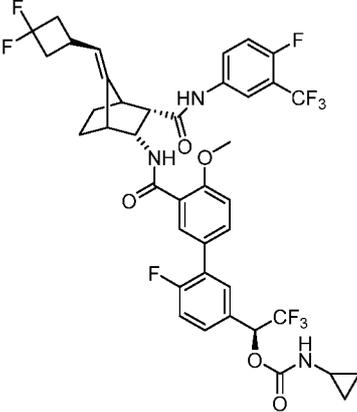
925		<p>(1S)-2,2,2-трифтор-1-(6-фтор-3'-(трифторметил)фенил)карбамоил-7-(2-метилпропилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамоил-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)этил-N-циклобутилкарбамат</p>	794,1	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,53 (s, 1H), 9,91 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 8,23 (br d, J=4,1 Гц, 1H), 8,16 - 8,08 (m, 2H), 7,80 - 7,76 (m, 1H), 7,68 (br dd, J=13,7, 8,3 Гц, 2H), 7,55 (br dd, J=6,1, 2,7 Гц, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,33 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,35 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 5,11 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,46 - 4,38 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,16 (dd, J=10,9, 3,9 Гц, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,70 (br s, 1H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,21 - 2,04 (m, 2H), 1,98 - 1,84 (m, 3H), 1,81 - 1,74 (m, 1H), 1,64 - 1,52 (m, 2H), 1,45 - 1,35 (m, 2H), 1,07 - 0,93 (m, 6H)</p>	3,15, C
-----	---	--	-------	---	---------

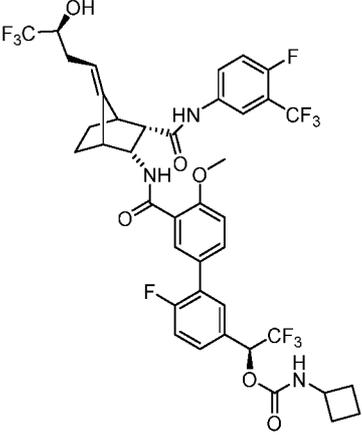
926		<p>(1S)-2,2,2-трифтор-1-(6-фтор-3-{{[(2R,3S,7Z)-3-{{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}-7-(3-метилбутилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)этил-N-циклобутилкарбамат</p>	808,0	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,92 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,28 - 8,22 (m, 1H), 8,16 - 8,09 (m, 2H), 7,85 - 7,76 (m, 1H), 7,69 (br dd, J=13,9, 8,1 Гц, 2H), 7,54 (br s, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 2H), 7,33 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,41 - 6,26 (m, 1H), 5,24 (t, J=7,6 Гц, 1H), 4,45 - 4,39 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,96 - 3,89 (m, 1H), 3,18 (br dd, J=10,7, 3,7 Гц, 1H), 2,96 (br s, 1H), 2,74 (br s, 1H), 2,20 - 2,04 (m, 2H), 1,99 - 1,84 (m, 5H), 1,80 - 1,72 (m, 1H), 1,67 - 1,53 (m, 3H), 1,46 - 1,33 (m, 2H), 0,91 (dd, J=12,3, 6,6 Гц, 6H)</p>	3,23, C
-----	---	--	-------	---	---------

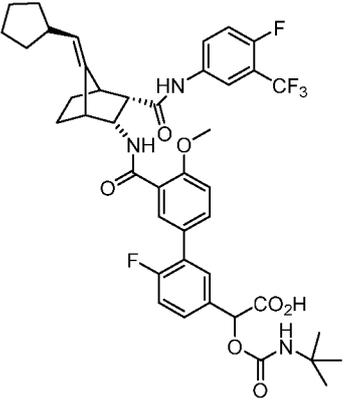
927		<p>(1S)-1-(3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- (циклопентилмети ден)-3-{[4-фтор-3- (трифторметил)фени л]карбамоил}бицикл о[2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-6- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-3-ил)- 2,2,2-трифторэтил-N- циклопропилкарбама т</p>	806,4	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,30 (s, 1H), 9,68 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 8,04 - 7,95 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (br s, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,45 (br d, J=1,1 Гц, 2H), 7,30 (br s, 1H), 7,27 - 7,14 (m, 2H), 7,09 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,14 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 4,95 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,24 - 4,10 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,92 (br dd, J=10,4, 4,2 Гц, 1H), 2,78 - 2,76 (m, 1H), 2,75 - 2,72 (m, 1H), 2,48 (br s, 1H), 2,35 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 1,66 - 1,50 (m, 4H), 1,46 - 1,25 (m, 4H), 1,15 (br d, J=3,0 Гц, 2H), 1,03 (td, J=8,0, 3,9 Гц, 2H), 0,41 - 0,30 (m, 2H), 0,25 - 0,12 (m, 2H)</p>	3,06, C
-----	---	--	-------	---	------------

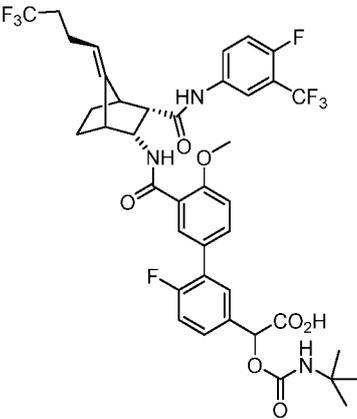
929		<p>(1S)-2,2,2-трифтор-1-(6-фтор-3'-{[(1R,2R,3S,4R,7Z)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}-7-(3-метилбутилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)этил-N-циклопропилкарбама</p> <p>т</p>	794,2	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,35 (s, 1H), 9,70 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 8,07 - 8,00 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (br d, J=2,4 Гц, 1H), 7,57 (dt, J=7,8, 3,9 Гц, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,31 (br d, J=3,4 Гц, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 2H), 7,10 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,17 (br d, J=6,3 Гц, 1H), 5,02 (t, J=7,7 Гц, 1H), 4,26 - 4,16 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,97 (dd, J=10,8, 4,1 Гц, 1H), 2,74 (br s, 1H), 2,52 (t, J=3,4 Гц, 1H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,70 - 1,54 (m, 2H), 1,47 - 1,35 (m, 1H), 1,25 - 1,12 (m, 2H), 0,69 (dd, J=12,3, 6,6 Гц, 6H), 0,36 (br d, J=3,2 Гц, 2H), 0,23 - 0,12 (m, 2H) протон не виден из-за перекрывания с сигналом воды</p>	3,00, С
-----	--	--	-------	---	---------

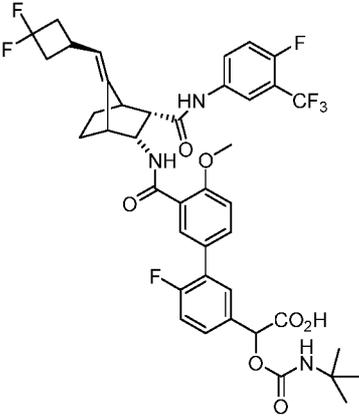
930		<p>(1S)-2,2,2-трифтор-1-(6-фтор-3'-{[(1R,2R,3S,4R,7Z)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}-7-(2-метилпропилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)этил-N-циклопропилкарбама т</p>	780,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,35 (s, 1H), 9,73 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 8,10 - 8,02 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (br d, J=2,7 Гц, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,36 (br s, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 2H), 7,15 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,21 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 4,93 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,24 (ddd, J=10,7, 7,2, 3,8 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,99 (dd, J=10,8, 4,1 Гц, 1H), 2,83 - 2,80 (m, 1H), 2,52 (dd, 1H), 2,28 (dd, 1H), 1,76 - 1,58 (m, 2H), 1,21 (br d, J=7,6 Гц, 2H), 0,86 - 0,77 (m, 6H), 0,44 - 0,35 (m, 2H), 0,28 - 0,17 (m, 2H) протон не виден из-за перекрытия с сигналом воды</p>	2,93, С
-----	---	--	-------	---	------------

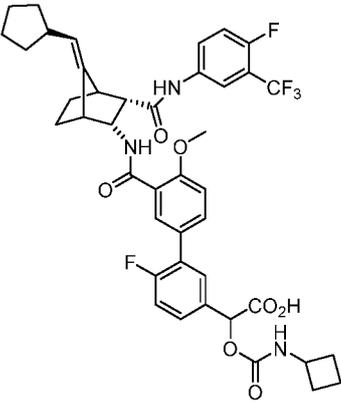
931		<p>(1S)-1-(3'- {[1R,2R,3S,4R,7Z)- 7-[(3,3- дифторциклобутил)м етилиден]-3-{[4- фтор-3- (трифторметил)фени л]карбамоил}бицикл о[2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-6- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-3-ил)- 2,2,2-трифторэтил-N- циклопропилкарбама т</p>	828,2	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,32 (s, 1H), 9,70 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 8,04 - 7,98 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (br d, J=2,1 Гц, 1H), 7,56 (br dd, J=8,1, 3,3 Гц, 1H), 7,46 (br t, J=9,0 Гц, 2H), 7,35 - 7,17 (m, 3H), 7,11 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,23 - 6,10 (m, 1H), 5,17 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,24 - 4,14 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,99 - 2,93 (m, 1H), 2,78 (br s, 1H), 2,74 - 2,58 (m, 3H), 2,54 (br s, 1H), 2,25 - 2,13 (m, 2H), 1,72 - 1,51 (m, 2H), 1,24 - 1,11 (m, 2H), 0,45 - 0,31 (m, 2H), 0,24 - 0,12 (m, 2H) протон не виден из-за перекрывания с сигналом воды</p>	2,82, С
-----	---	--	-------	--	------------

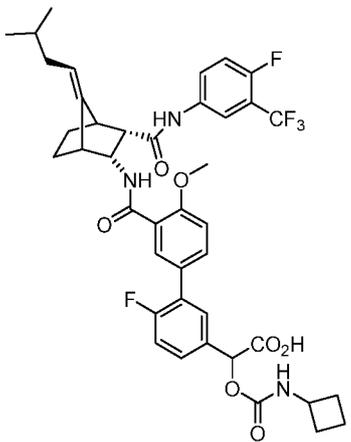
932		<p>(1S)-2,2,2-трифтор-1-(6-фтор-3'-{[(1R,2R,3S,4R,7Z)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}-7-[(3R)-4,4,4-трифтор-3-гидроксибутилен]бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)этил-N-циклобутилкарбамат</p>	864,0	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,59 (s, 1H), 9,93 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 8,29 - 8,22 (m, 1H), 8,17 - 8,09 (m, 2H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,69 (br t, J=9,0 Гц, 2H), 7,59 - 7,30 (m, 4H), 6,43 - 6,31 (m, 1H), 5,32 (t, J=7,3 Гц, 1H), 4,50 - 4,38 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,01 - 3,93 (m, 2H), 3,44 - 3,32 (m, 1H), 3,19 (dd, J=10,8, 4,2 Гц, 1H), 3,00 (br s, 1H), 2,78 (br s, 1H), 2,46 - 2,40 (m, 1H), 2,30 (dt, J=14,7, 7,4 Гц, 1H), 2,19 - 2,05 (m, 2H), 1,96 - 1,82 (m, 3H), 1,78 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 1,65 - 1,52 (m, 2H), 1,42 (br d, J=5,8 Гц, 2H)</p>	2,77, C
-----	---	---	-------	---	---------

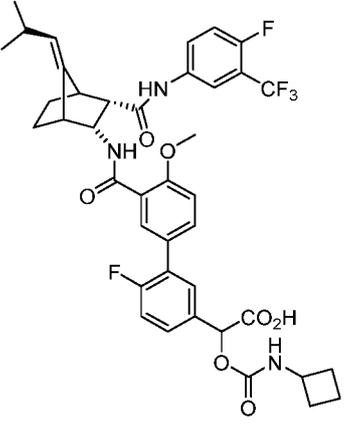
933		<p>2-[(трет-бутилкарбамоил)окси]-2-(3'-{[(1R,2R,3S,4R,7Z)-7-(циклопентилметилден)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)уксусная кислота</p>	798,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,33 (s, 1H), 9,68 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,01 (dd, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,56 (br дд, J=8,4, 3,6 Гц, 1H), 7,43 (br d, J=8,7 Гц, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 7,09 - 7,01 (m, 2H), 6,88 (br d, J=2,7 Гц, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,95 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,23 - 4,10 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,66 (s, 1H), 2,93 (dd, J=10,5, 4,3 Гц, 1H), 2,82 - 2,74 (m, 1H), 2,48 (br s, 1H), 2,42 - 2,33 (m, 1H), 1,65 - 1,50 (m, 4H), 1,45 - 1,38 (m, 2H), 1,32 (br дд, J=7,3, 5,1 Гц, 2H), 1,14 (br d, J=2,6 Гц, 2H), 1,07 - 1,01 (m, 2H), 0,99 - 0,93 (m, 9H)</p>	2,91, C
-----	---	--	-------	---	---------

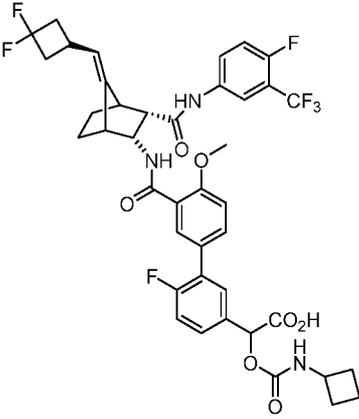
934		<p>2-[(трет-бутилкарбамоил)окси]-2-(6-фтор-3'-(1R,2R,3S,4R,7Z)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}-7-(4,4,4-трифторбутилиден)бисцикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)уксусная кислота</p>	826,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,67 - 10,53 (m, 1H), 9,94 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 8,26 (dd, J=6,6, 2,4 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,82 (br dd, J=8,2, 3,5 Гц, 1H), 7,69 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,60 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 2H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,20 (br d, J=1,6 Гц, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,28 (t, J=6,7 Гц, 1H), 4,50 - 4,31 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,19 (dd, J=10,3, 4,1H), 3,05 - 2,96 (m, 1H), 2,77 (br s, 1H), 2,43 - 2,23 (m, 5H), 1,96 - 1,71 (m, 2H), 1,47 - 1,35 (m, 2H), 1,23 (s, 9H)</p>	2,73, C
-----	---	--	-------	--	---------

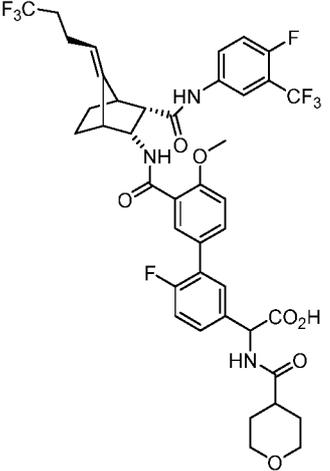
935		<p>2-[(трет-бутилкарбамоил)окси]-2-(3'-{[(1R,2R,3S,4R,7Z)-7-[(3,3-дифторциклобутил)метилен]-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)уксусная кислота</p>	820,1	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,59 (s, 1H), 9,94 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 8,25 (dd, J=6,4, 2,1 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,88 - 7,79 (m, 1H), 7,69 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,61 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,20 (br s, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,40 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,48 - 4,33 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,19 (dd, J=10,9, 3,3 Гц, 1H), 3,02 (br s, 1H), 2,98 - 2,81 (m, 3H), 2,77 (br s, 1H), 2,48 - 2,38 (m, 2H), 1,92 - 1,76 (m, 2H), 1,51 - 1,36 (m, 2H), 1,23 (s, 10H)</p>	2,71, C
-----	---	--	-------	--	---------

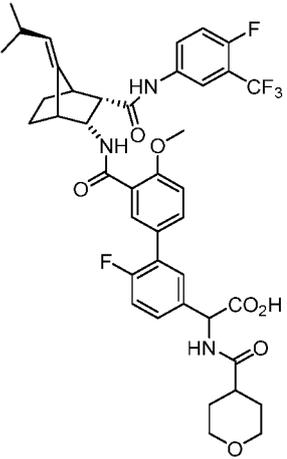
936		<p>2- [(циклобутилкарбамоил)окси]-2-(3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 7-((циклопентилметилен)-3-{[4-фтор-3-((трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)уксусная кислота</p>	796,3	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,59 (s, 1H), 9,93 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 8,25 (dd, J=6,4, 2,1 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,80 (br dd, J=7,9, 3,5 Гц, 1H), 7,67 (br d, J=6,9 Гц, 2H), 7,57 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 2H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 5,69 (s, 1H), 5,19 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,01 - 3,93 (m, 1H), 3,25 - 3,17 (m, 1H), 3,11 - 3,03 (m, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,60 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 2H), 1,96 - 1,76 (m, 6H), 1,66 - 1,51 (m, 6H), 1,44 - 1,35 (m, 2H), 1,34 - 1,25 (m, 2H)</p>	2,87, C
-----	---	--	-------	---	---------

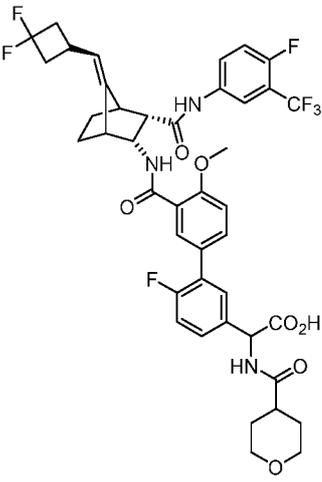
937		<p>(2S)-2- [(циклобутилкарбамо ил)окси]-2-(6-фтор- 3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фени л]карбамоил}-7-(3- метилбутилен)биц икло[2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-4'- метокси-[1,1'- бифенил]-3- ил)уксусная кислота</p>	784,1	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,35 (s, 1H), 9,70 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 8,03 (dd, J=6,3, 2,5 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,58 (br dd, J=8,7, 3,8 Гц, 1H), 7,47 (br dd, J=15,1, 8,1 Гц, 2H), 7,34 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 7,13 - 7,00 (m, 2H), 5,48 (s, 1H), 5,01 (t, J=7,6 Гц, 1H), 4,25 - 4,11 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,76 - 3,70 (m, 1H), 2,96 (dd, J=11,0, 4,4 Гц, 1H), 2,78 - 2,69 (m, 1H), 2,52 (t, J=3,4 Гц, 1H), 1,99 - 1,85 (m, 2H), 1,77 - 1,57 (m, 6H), 1,41 - 1,27 (m, 3H), 1,23 - 1,10 (m, 2H), 0,69 (dd, J=12,3, 6,6 Гц, 6H)</p>	2,84, C
-----	---	---	-------	--	------------

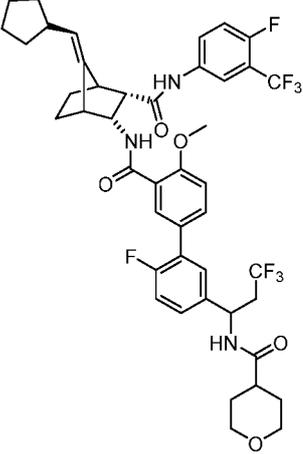
938		<p>2- [(циклобутилкарбамоил)окси]-2-(6-фтор-3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}-7-(2-метилпропилиден)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)уксусная кислота</p>	770,4	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,51 (s, 1H), 9,88 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 8,20 (dd, J=6,9, 2,0 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 2H), 7,64 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 7,54 (br s, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,25 (m, 2H), 7,20 - 7,00 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,07 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,44 - 4,28 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,94 - 3,87 (m, 1H), 3,12 (br dd, J=7,1, 3,9 Гц, 1H), 2,99 - 2,94 (m, 1H), 2,66 (br s, 1H), 2,15 - 2,04 (m, 2H), 1,97 - 1,80 (m, 3H), 1,79 - 1,71 (m, 1H), 1,58 - 1,49 (m, 2H), 1,35 (br d, J=7,2 Гц, 2H), 1,02 - 0,93 (m, 6H)</p>	2,76, C
-----	---	---	-------	---	---------

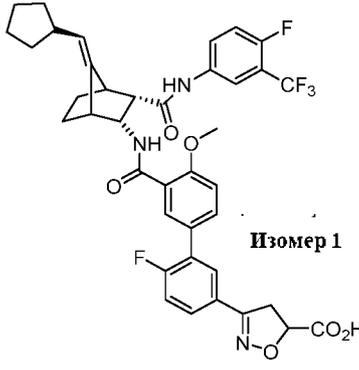
939		<p>2- [(циклобутилкарбамоил)окси]-2-(3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 7-[(3,3- дифторциклобутил)м етилиден]-3-{[4- фтор-3- (трифторметил)фени л]карбамоил}бицикл о[2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-6- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-3- ил)уксусная кислота</p>	818,2	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,57 (s, 1H), 9,94 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 8,32 - 8,19 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 2H), 7,69 (br d, J=8,7 Гц, 1H), 7,59 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 2H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,40 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,50 - 4,37 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,00 - 3,93 (m, 1H), 3,18 (dd, J=10,4, 4,4 Гц, 1H), 3,02 (br s, 1H), 2,97 - 2,71 (m, 4H), 2,48 - 2,31 (m, 2H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 2,01 - 1,74 (m, 4H), 1,67 - 1,54 (m, 2H), 1,40 (br d, J=1,8 Гц, 2H)</p>	2,67, C
-----	---	---	-------	--	------------

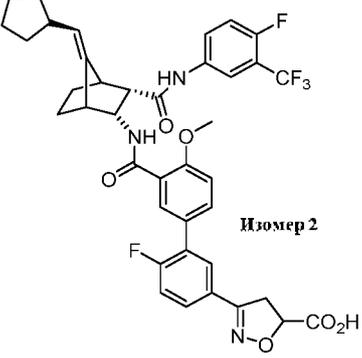
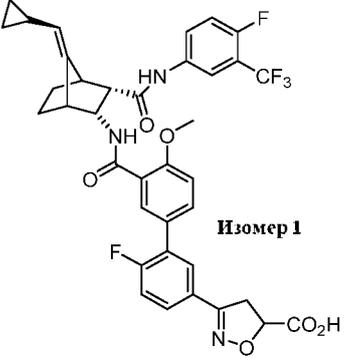
940		<p>2-(6-фтор-3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 3-{[4-фтор-3- (трифторметил)фени л]карбамоил}-7- (4,4,4- трифторбутилиден)б ицикло[2.2.1]гептан- 2-ил]карбамоил}-4'- метокси-[1,1'- бифенил]-3-ил)-2- [(оксан-4- ил)формаидо]уксус ная кислота кислота</p>	838,2	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,56 (s, 1H), 9,94 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 8,33 - 8,20 (m, 2H), 8,13 (br s, 1H), 7,80 (br dd, J=5,0, 3,4 Гц, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,41 - 7,27 (m, 2H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 5,27 (br t, J=5,8 Гц, 2H), 4,48 - 4,37 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,83 (br dd, J=10,6, 3,1 Гц, 2H), 3,32 - 3,25 (m, 1H), 3,17 (br dd, J=10,7, 3,7 Гц, 1H), 3,02 - 2,95 (m, 1H), 2,75 (br s, 1H), 2,59 - 2,56 (m, 1H), 2,40 - 2,26 (m, 4H), 1,93 - 1,76 (m, 3H), 1,64 - 1,49 (m, 4H), 1,47 - 1,36 (m, 2H)</p>	2,49, C
-----	---	---	-------	--	------------

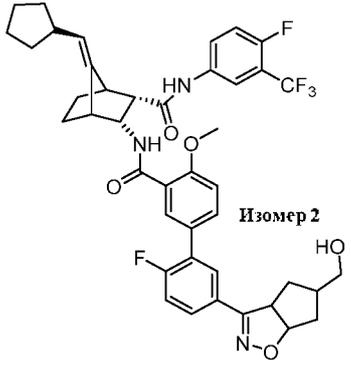
942		<p>2-(6-фтор-3'- {[1R,2R,3S,4R,7Z)- 3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фени л]карбамоил}-7-(2- метилпропилиден)би цикло[2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-4'- метокси-[1,1'- бифенил]-3-ил)-2- [(оксан-4- ил)формамидо]уксус ная кислота</p>	784,2	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,36 - 10,27 (m, 1H), 9,69 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,36 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 8,02 (dd, J=6,4, 2,3 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,65 - 7,54 (m, 1H), 7,47 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,34 - 7,16 (m, 3H), 7,13 - 7,02 (m, 2H), 5,16 (br d, J=7,4 Гц, 1H), 4,89 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,27 - 4,12 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,66 - 3,57 (m, 2H), 3,12 - 3,02 (m, 1H), 2,95 (dd, J=10,8, 3,9 Гц, 1H), 2,78 (br s, 1H), 2,48 (br s, 1H), 2,36 - 2,33 (m, 1H), 2,26 - 2,20 (m, 1H), 1,73 - 1,51 (m, 2H), 1,44 - 1,28 (m, 4H), 1,22 - 1,10 (m, 2H), 0,84 - 0,74 (m, 6H) протоны не видны из-за перекрывания с сигналом воды</p>	2,55, С
-----	---	---	-------	---	------------

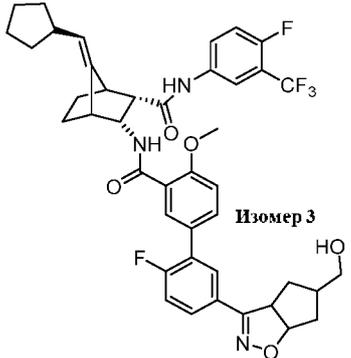
943		<p>2-(3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 7-[(3,3- дифторциклобутил)м етилиден]-3-{[4- фтор-3- (трифторметил)фени л]карбамоил} бицикло[2.2.1]гептан -2-ил]карбамоил}-6- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-3-ил)- 2-[(оксан-4- ил)формамидо] уксусная кислота</p>	832,0	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,56 (s, 1H), 9,93 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 8,44 (br s, 1H), 8,30 - 8,20 (m, 1H), 8,14 (br s, 1H), 7,87 - 7,76 (m, 1H), 7,68 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,38 (br d, J=2,7 Гц, 1H), 7,36 - 7,23 (m, 2H), 5,39 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,30 (br d, J=5,8 Гц, 1H), 4,48 - 4,34 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,88 - 3,80 (m, 2H), 3,33 - 3,25 (m, 1H), 3,21 (s, 1H), 2,96 - 2,73 (m, 4H), 2,46 - 2,36 (m, 2H), 1,92 - 1,67 (m, 3H), 1,67 - 1,51 (m, 4H), 1,44 - 1,31 (m, 2H) протоны не видны из-за перекрывания с сигналом воды</p>	2,47, С
-----	---	--	-------	--	------------

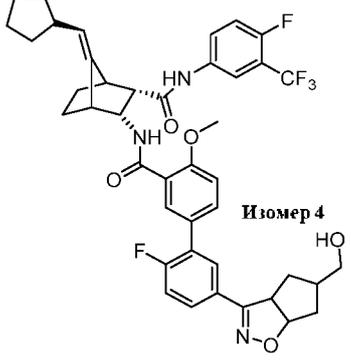
944		<p>N-[1-(3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 7-((циклопентилмети- лен)-3-{[4-фтор-3- (трифторметил)фени- л]карбамоил}бицикл- о[2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-6- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-3-ил)- 3,3,3- трифторпропил]окса- н-4-карбоксамид</p>	848,2	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,56 (s, 1H), 9,90 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,50 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,27 - 8,23 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 1H), 7,71 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,49 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 5,28 - 5,22 (m, 1H), 5,19 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,44 - 4,38 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,84 (br t, J=9,6 Гц, 2H), 3,19 - 3,15 (m, 1H), 3,01 (br s, 1H), 2,81 - 2,75 (m, 2H), 2,73 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 1,87 - 1,75 (m, 4H), 1,67 - 1,54 (m, 9H), 1,39 (br d, J=2,5 Гц, 2H), 1,31 - 1,20 (m, 4H)</p>	2,84, C
-----	---	---	-------	--	------------

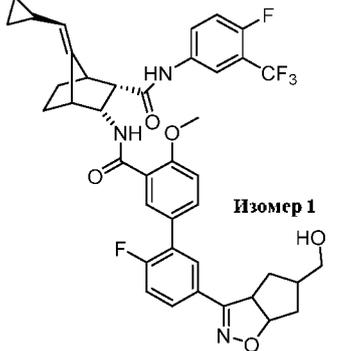
945	 <p style="text-align: center;">Изомер 1</p>	<p>3-(3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 7- (циклопентилметилден)-3-{{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил}карбамоил}-6-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-карбоновая кислота</p>	738,1	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,59 (s, 1H), 9,89 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,24 (dd, J=6,3, 2,4 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 3H), 7,47 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=10,3, 8,7 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,19 - 5,15 (m, 1H), 5,03 - 4,99 (m, 1H), 4,43 - 4,38 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,18 - 3,13 (m, 1H), 3,02 - 2,98 (m, 1H), 2,71 (br s, 1H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 1,91 - 1,85 (m, 1H), 1,84 - 1,73 (m, 3H), 1,67 - 1,59 (m, 2H), 1,59 - 1,51 (m, 2H), 1,43 - 1,35 (m, 2H), 1,30 - 1,19 (m, 2H)</p>	2,42, C
-----	--	---	-------	---	------------

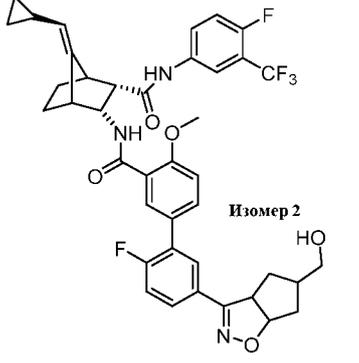
946	 <p style="text-align: center;">Изомер 2</p>	<p>3-(3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 7-((циклопентилмети- лен)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фени- л]карбамоил}бицикл- о[2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-6- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-3-ил)- 4,5-дигидро-1,2- оксазол-5- карбоновая кислота</p>	738,2	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,54 (s, 1H), 9,89 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 8,26 - 8,23 (m, 1H), 8,17 - 8,14 (m, 1H), 7,82 - 7,71 (m, 4H), 7,48 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,41 (t, J=9,5 Гц, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 5,21 - 5,14 (m, 2H), 4,44 - 4,38 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,81 - 3,72 (m, 1H), 3,70 - 3,61 (m, 1H), 3,18 - 3,13 (m, 1H), 3,02 - 2,98 (m, 1H), 2,71 (br s, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 1,91 - 1,73 (m, 4H), 1,69 - 1,60 (m, 2H), 1,60 - 1,51 (m, 2H), 1,43 - 1,35 (m, 2H), 1,32 - 1,20 (m, 2H)</p>	2,42, C
947	 <p style="text-align: center;">Изомер 1</p>	<p>3-(3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 7-((циклопропилмети- лен)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фени- л]карбамоил}бицикл- о[2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-6- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-3-ил)- 4,5-дигидро-1,2- оксазол-5- карбоновая кислота</p>	710,1	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,57 - 10,53 (m, 1H), 9,92 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,25 - 8,19 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,80 - 7,70 (m, 4H), 7,47 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=10,4, 8,7 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,15 - 5,08 (m, 1H), 4,68 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,50 - 4,41 (m, 1H), 4,08 - 4,03 (m, 3H), 3,77 - 3,69 (m, 1H), 3,19 - 3,08 (m, 2H), 2,74 - 2,69 (m, 1H), 1,89 - 1,75 (m, 2H), 1,54 - 1,34 (m, 3H), 0,78 - 0,65 (m, 2H), 0,38 - 0,29 (m, 2H)</p>	2,19, C

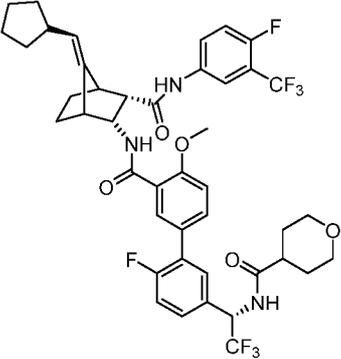
950	 <p>Изомер 2</p>	<p>N-[(1R,2R,3S,4R,7Z)-7-(циклопентилметилен)-3-{{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-2'-фтор-5'-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-4-метокси-[1,1'-дифенил]-3-карбоксамид</p>	764,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 - 10,51 (m, 1H), 9,89 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,25 - 8,21 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,80 - 7,68 (m, 4H), 7,47 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=10,5, 8,7 Гц, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 5,21 - 5,15 (m, 2H), 4,40 (ddd, J=10,4, 6,7, 4,2 Гц, 1H), 4,21 - 4,14 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,30 - 3,21 (m, 1H), 3,16 (dd, J=10,6, 4,4 Гц, 1H), 3,02 - 2,98 (m, 1H), 2,71 (br s, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,25 - 2,10 (m, 3H), 1,91 - 1,86 (m, 1H), 1,84 - 1,73 (m, 3H), 1,68 - 1,60 (m, 3H), 1,59 - 1,53 (m, 2H), 1,52 - 1,46 (m, 1H), 1,43 - 1,35 (m, 2H), 1,31 - 1,21 (m, 2H)</p>	2,50, C
-----	---	--	-------	--	---------

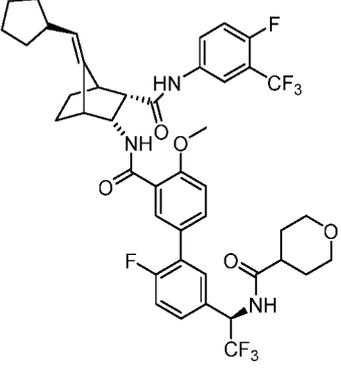
951	 <p style="text-align: center;">Изомер 3</p>	<p>N-[(1R,2R,3S,4R,7Z)-7-(циклопентилметилен)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2'-фтор-5'-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-4-метокси-[1,1'-дифенил]-3-карбоксамид</p>	764,2	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,53 (s, 1H), 9,92 - 9,87 (m, 1H), 8,26 - 8,22 (m, 1H), 8,16 - 8,13 (m, 1H), 7,81 - 7,77 (m, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 3H), 7,48 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 5,20 - 5,15 (m, 2H), 4,54 - 4,50 (m, 1H), 4,44 - 4,38 (m, 1H), 4,21 - 4,15 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,32 - 3,21 (m, 1H), 3,16 (dd, J=10,7, 4,1 Гц, 1H), 3,02 - 2,98 (m, 1H), 2,71 (br s, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,26 - 2,09 (m, 3H), 1,91 - 1,73 (m, 4H), 1,68 - 1,61 (m, 3H), 1,60 - 1,52 (m, 2H), 1,49 (dt, J=12,8, 6,4 Гц, 1H), 1,43 - 1,34 (m, 2H), 1,32 - 1,20 (m, 2H)</p>	2,49, C
-----	---	---	-------	--	---------

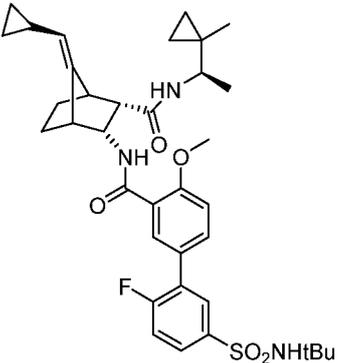
952	 <p style="text-align: center;">Изомер 4</p>	<p>N-[(1R,2R,3S,4R,7Z)-7-(циклопентилметилен)-3-оксо-2-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2'-фтор-5'-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-4-метокси-[1,1'-дифенил]-3-карбоксамид</p>	764,5	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,54 - 10,51 (m, 1H), 9,89 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,26 - 8,21 (m, 1H), 8,15 - 8,12 (m, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 3H), 7,48 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 5,20 - 5,13 (m, 2H), 4,49 (t, J=5,3 Гц, 1H), 4,44 - 4,38 (m, 1H), 4,28 (t, J=8,8 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,16 (dd, J=10,5, 4,1 Гц, 1H), 3,02 - 2,98 (m, 1H), 2,71 (br s, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,03 - 1,75 (m, 7H), 1,70 - 1,61 (m, 3H), 1,60 - 1,52 (m, 3H), 1,41 - 1,36 (m, 2H), 1,32 - 1,20 (m, 2H)</p>	2,86, C
-----	---	--	-------	--	---------

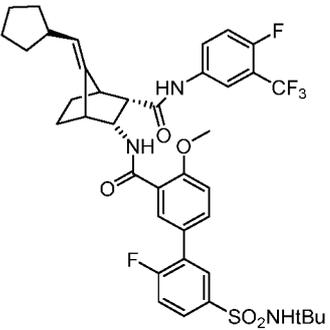
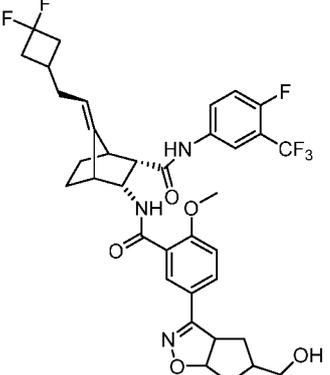
953	 <p style="text-align: center;">Изомер 1</p>	<p>N-[(1R,2R,3S,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-{{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бicyclo[2.2.1]гептан-2-ил]-2'-фтор-5'-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-4-метокси-[1,1'-дифенил]-3-карбоксамид</p>	736,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,93 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=6,4, 2,6 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,81 - 7,68 (m, 4H), 7,48 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=10,4, 8,7 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,21 - 5,14 (m, 1H), 4,69 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,52 (t, J=5,3 Гц, 1H), 4,46 (br t, J=10,8 Гц, 1H), 4,18 (td, J=9,5, 6,1 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,32 - 3,21 (m, 1H), 3,17 (dd, J=10,8, 4,1 Гц, 1H), 3,13 - 3,09 (m, 1H), 2,74 - 2,70 (m, 1H), 2,27 - 2,09 (m, 3H), 1,91 - 1,78 (m, 2H), 1,68 - 1,62 (m, 1H), 1,54 - 1,37 (m, 4H), 0,78 - 0,69 (m, 2H), 0,38 - 0,32 (m, 2H)</p>	2,26, C
-----	--	--	-------	---	---------

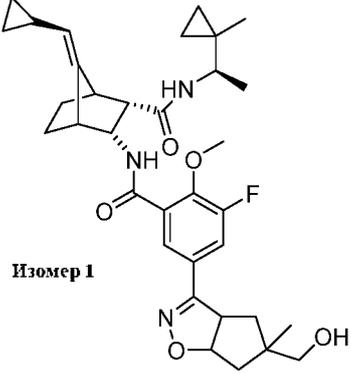
954	 <p style="text-align: center;">Изомер 2</p>	<p>N-[(1R,2R,3S,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бicyclo[2.2.1]гептан-2-ил]-2'-фтор-5'-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-4-метокси-[1,1'-дифенил]-3-карбоксамид</p>	736,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 - 10,50 (m, 1H), 9,95 - 9,90 (m, 1H), 8,23 (dd, J=6,4, 2,6 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 - 7,77 (m, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 3H), 7,48 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=10,5, 8,6 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,20 - 5,14 (m, 1H), 4,69 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,51 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,49 - 4,44 (m, 1H), 4,18 (td, J=9,7, 6,3 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,32 - 3,21 (m, 1H), 3,16 (dd, J=10,9, 4,1 Гц, 1H), 3,13 - 3,08 (m, 1H), 2,74 - 2,70 (m, 1H), 2,26 - 2,09 (m, 3H), 1,89 - 1,77 (m, 2H), 1,68 - 1,61 (m, 1H), 1,53 - 1,37 (m, 4H), 0,78 - 0,67 (m, 2H), 0,38 - 0,30 (m, 2H)</p>	2,26, C
-----	---	---	-------	--	---------

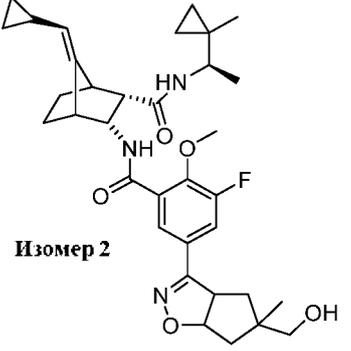
955		<p>N-[(1S)-1-(3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 7- (циклопентилмети- ден)-3-{[4-фтор-3- (трифторметил)фени- л]карбамоил} бицикло[2.2.1]гептан -2-ил]карбамоил}-6- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-3-ил)- 2,2,2- трифторэтил]оксан- 4-карбоксамид</p>	834,6	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,55 (s, 1H), 9,90 (d, J=7,0 Гц, 1H), 9,11 (d, J=9,8 Гц, 1H), 8,25 (dd, J=6,4, 2,3 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,79 (br d, J=7,7 Гц, 2H), 7,70 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,48 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 5,93 - 5,83 (m, 1H), 5,19 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,43 - 4,37 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,90 - 3,82 (m, 2H), 3,21 - 3,12 (m, 1H), 3,02 - 2,97 (m, 1H), 2,75 - 2,68 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 1,90 - 1,73 (m, 4H), 1,68 - 1,51 (m, 9H), 1,43 - 1,34 (m, 2H), 1,31 - 1,17 (m, 3H)</p>	2,94, C
-----	---	--	-------	---	------------

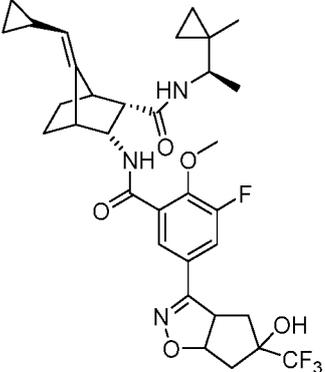
956		<p>N-[(1R)-1-(3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 7- (циклопентилмети- ден)-3-{[4-фтор-3- (трифторметил)фени- л]карбамоил} бицикло[2.2.1]гептан -2-ил]карбамоил}-6- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-3-ил)- 2,2,2- трифторэтил]оксан- 4- карбоксамид</p>	834,3	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,60 - 10,55 (m, 1H), 9,90 (d, J=6,9 Гц, 1H), 9,12 (d, J=9,6 Гц, 1H), 8,25 (dd, J=6,6, 2,4 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 2H), 7,71 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,48 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 5,92 - 5,83 (m, 1H), 5,22 - 5,15 (m, 1H), 4,43 - 4,37 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,90 - 3,84 (m, 2H), 3,20 - 3,13 (m, 1H), 3,03 - 2,96 (m, 1H), 2,75 - 2,69 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 2H), 1,87 - 1,72 (m, 4H), 1,68 - 1,51 (m, 9H), 1,42 - 1,34 (m, 2H), 1,31 - 1,21 (m, 3H)</p>	2,95, C
-----	---	---	-------	--	------------

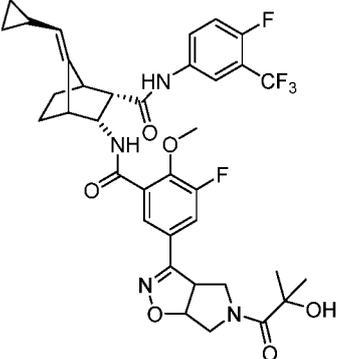
957		<p>5'-(трет-бутилсульфамойл)-N-[(1R,2R,3S,4R,7Z)-7-(циклопропилметилден)-3-{{(1R)-1-(1-метилциклопропил)этил}карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2'-фтор-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид</p>	652,2	<p>(400 МГц, DMSO-d6) δ 10,13 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,99 (dd, J = 2,4, 7,3 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,84 (ddd, J = 2,4, 4,5, 8,5 Гц, 1H), 7,74 (тдд, J = 1,9, 8,7 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 8,6, 10,6 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,64 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 4,34 - 4,23 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,48 (dd, J = 6,9, 8,3 Гц, 1H), 3,07 (br s, 1H), 2,97 (dd, J = 4,1, 10,9 Гц, 1H), 2,54 (br s, 1H), 1,95 - 1,83 (m, 1H), 1,82 - 1,70 (m, 1H), 1,53 - 1,43 (m, 1H), 1,36 (br s, 2H), 1,12 (s, 9H), 1,03 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,72 (dt, J = 2,3, 8,2 Гц, 2H), 0,61 - 0,49 (m, 1H), 0,43 - 0,26 (m, 3H), 0,25 - 0,11 (m, 2H)</p>	2,64, А
-----	---	--	-------	--	---------

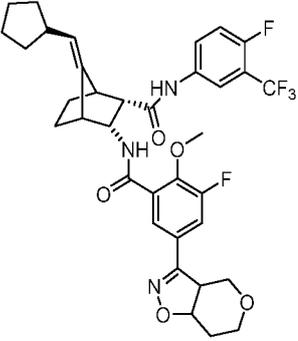
958		<p>5'-(трет-бутилсульфамойл)-N-[(1R,2R,3S,4R,7Z)-7-(циклопентилметилен)-3-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}бицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2'-фтор-4-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид</p>	760,3	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,92 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 8,24 (dd, J = 2,4, 6,4 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 2,3, 7,4 Гц, 1H), 7,89 - 7,67 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,56 - 7,42 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,20 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,47 - 4,29 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,19 - 3,06 (m, 1H), 3,01 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 1,92 - 1,72 (m, 4H), 1,69 - 1,49 (m, 4H), 1,46 - 1,36 (m, 2H), 1,34 - 1,18 (m, 2H), 1,12 (s, 9H)</p>	2,93, А
959		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-[2-(3,3-дифторциклобутил)этилиден]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	706,5	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,91 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 8,29 - 8,15 (m, 2H), 7,85 - 7,70 (m, 2H), 7,49 (t, J = 9,8 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,22 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 5,12 (dd, J = 5,1, 8,7 Гц, 1H), 4,56 - 4,34 (m, 2H), 4,20 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,40 (br d, J = 5,8 Гц, 1H), 3,18 (br dd, J = 4,2, 6,4 Гц, 1H), 3,00 (br s, 1H), 2,78 - 2,73 (m, 1H), 2,70 - 2,63 (m, 2H), 2,32 - 2,14 (m, 5H), 2,02 - 1,73 (m, 5H), 1,70 - 1,54 (m, 2H), 1,39 (br s, 2H)</p>	2,44, А

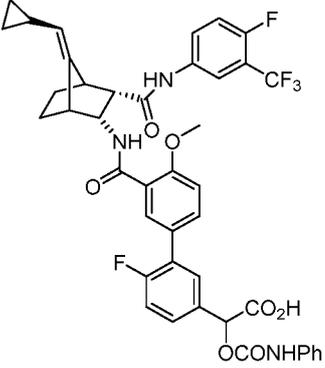
960	 <p>Изомер 1</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилден)-3-{3-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-5-метил-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-N-[(1R)-1-(1-метилциклопропил)этил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	706,5	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 9,91 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 8,29 - 8,15 (m, 2H), 7,85 - 7,70 (m, 2H), 7,49 (t, J = 9,8 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,22 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 5,12 (dd, J = 5,1, 8,7 Гц, 1H), 4,56 - 4,34 (m, 2H), 4,20 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,40 (br d, J = 5,8 Гц, 1H), 3,18 (br dd, J = 4,2, 6,4 Гц, 1H), 3,00 (br s, 1H), 2,78 - 2,73 (m, 1H), 2,70 - 2,63 (m, 2H), 2,32 - 2,14 (m, 5H), 2,02 - 1,73 (m, 5H), 1,70 - 1,54 (m, 2H), 1,39 (br s, 2H)</p>	2,44, А
-----	---	---	-------	--	---------

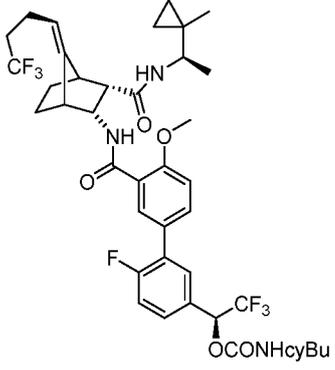
961	 <p>Изомер 2</p>	<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-3-{3-фтор-5-[5-(гидроксиметил)-5-метил-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-N-[(1R)-1-(1-метилциклопропил)этил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	594,3	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,00 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,93 - 7,83 (m, 1H), 7,69 (dd, J = 2,3, 12,5 Гц, 1H), 5,33 - 5,19 (m, 1H), 4,73 - 4,51 (m, 2H), 4,34 - 4,15 (m, 2H), 4,05 (d, J = 2,6 Гц, 3H), 3,46 (dd, J = 7,0, 8,4 Гц, 1H), 3,18 - 3,12 (m, 2H), 3,07 (br s, 1H), 2,96 (dd, J = 4,3, 10,8 Гц, 1H), 2,55 (br d, J = 3,8 Гц, 1H), 1,93 - 1,72 (m, 5H), 1,71 - 1,62 (m, 1H), 1,53 - 1,31 (m, 3H), 1,02 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 0,97 (d, J = 8,8 Гц, 6H), 0,81 - 0,65 (m, 2H), 0,59 - 0,47 (m, 1H), 0,42 - 0,27 (m, 3H), 0,25 - 0,08 (m, 2H)</p>	2,38, А
-----	---	--	-------	--	---------

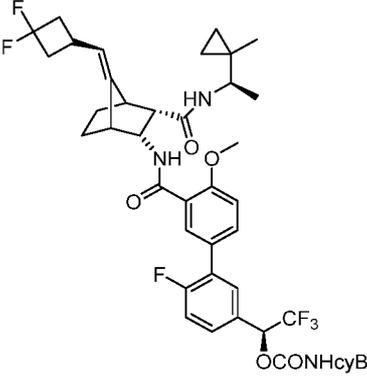
962		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилден)-3-{3-фтор-5-[5-гидрокси-5-(трифторметил)-3аН,4Н,5Н,6Н,6аН-циклопента[д][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}-N-[(1R)-1-(1-метилциклопропил)этил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	717,2	<p>(400 МГц, DMSO-d6) δ 10,52 (s, 1H), 9,75 (br d, J = 6,9 Гц, 1H), 8,12 (dd, J = 2,4, 6,3 Гц, 1H), 7,99 (br s, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 1H), 7,78 (br d, J = 12,5 Гц, 1H), 7,48 (t, J = 9,8 Гц, 1H), 5,33 (br s, 2H), 4,77 - 4,30 (m, 4H), 3,97 - 3,43 (m, 2H), 3,17 (dd, J = 4,3, 10,9 Гц, 1H), 3,13 - 3,03 (m, 1H), 2,74 (br s, 1H), 1,82 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 1,57 - 1,32 (m, 3H), 1,24 (br s, 6H), 0,83 - 0,65 (m, 2H), 0,50 - 0,26 (m, 2H)</p>	2,40, А
-----	---	---	-------	---	---------

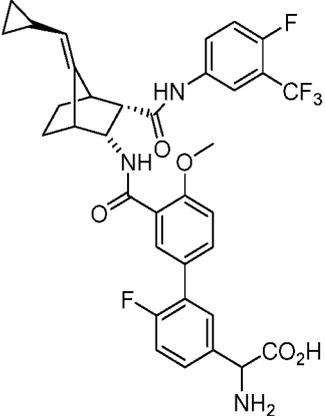
963		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{3-фтор-5-[5-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-пирроло[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бicyclo[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	634,2	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 9,97 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,91 - 7,81 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 2,1, 12,5 Гц, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,31 (dd, J = 6,4, 9,1 Гц, 1H), 4,65 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,41 (br t, J = 9,4 Гц, 1H), 4,34 - 4,20 (m, 1H), 4,04 (d, J = 2,4 Гц, 3H), 3,50 - 3,42 (m, 1H), 3,07 (t, J = 3,3 Гц, 1H), 2,96 (dd, J = 4,3, 10,9 Гц, 1H), 2,58 - 2,55 (m, 1H), 2,31 - 2,17 (m, 3H), 2,02 (br d, J = 14,0 Гц, 1H), 1,87 - 1,72 (m, 2H), 1,55 - 1,28 (m, 3H), 1,07 - 0,93 (m, 6H), 0,80 - 0,63 (m, 2H), 0,51 (br dd, J = 4,0, 8,9 Гц, 1H), 0,43 - 0,26 (m, 3H), 0,24 - 0,05 (m, 2H)</p>	2,43, А
-----	---	--	-------	--	---------

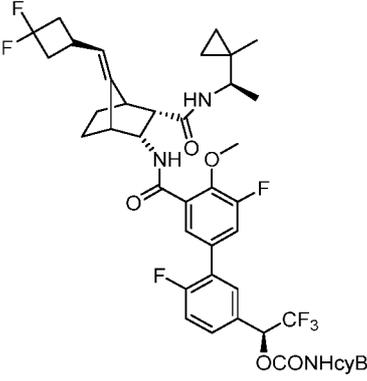
964		<p>(1R,2S,3R,4R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,7H,7aH-пирано[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-3-фтор-2-метоксибензамидо)-7-(циклопентилметилден)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	700,2	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 10,06 (br d, J = 6,8 Гц, 1H), 8,73 - 8,49 (m, 2H), 8,24 (dd, J = 2,4, 6,6 Гц, 1H), 7,88 - 7,71 (m, 1H), 7,50 (t, J = 9,8 Гц, 1H), 5,31 (br d, J = 6,3 Гц, 2H), 4,71 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 4,60 - 4,25 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,95 - 3,38 (m, 2H), 3,18 (dd, J = 4,4, 10,5 Гц, 1H), 3,12 (br s, 1H), 2,74 (br s, 1H), 1,89 - 1,66 (m, 2H), 1,57 - 1,35 (m, 3H), 1,32 - 0,97 (m, 6H), 0,84 - 0,66 (m, 2H), 0,47 - 0,26 (m, 2H)</p>	2,30, А
-----	---	--	-------	---	---------

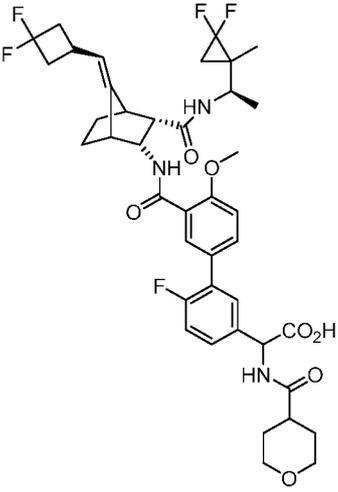
965		<p>2-(3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 7- (циклопропилмети- лен)-3- {[4-фтор-3- (трифторметил)фени- л]карбамоил}бицикл- о[2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-6- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-3-ил)- 2- [(фенилкарбамоил)ок- си]уксусная кислота</p>	790,1	<p>(400 МГц, CDCl₃) δ 9,73 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 8,11 (br s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96 (dd, J=6,2, 2,5 Гц, 1H), 7,93 (br s, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 2H), 7,44 (dt, J=8,7, 3,4 Гц, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 3H), 7,19 (t, J=7,9 Гц, 2H), 7,11 - 6,94 (m, 4H), 6,13 (s, 1H), 4,79 - 4,66 (m, 1H), 4,60 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,19 (t, J=3,8 Гц, 1H), 3,05 (dd, J=10,7, 3,9 Гц, 1H), 2,67 (t, J=3,8 Гц, 1H), 2,23 - 2,07 (m, 1H), 1,97 - 1,82 (m, 1H), 1,71 - 1,51 (m, 2H), 1,46 (qd, J=8,6, 4,6 Гц, 1H), 0,82 - 0,63 (m, 2H), 0,40 - 0,26 (m, 2H)</p>	2,22, A
-----	---	---	-------	---	------------

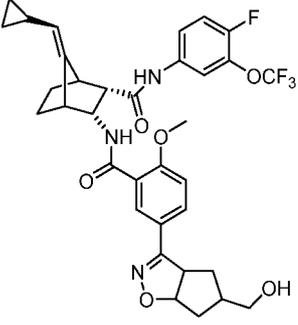
966		<p>(1S)-2,2,2-трифтор-1-(6-фтор-4'-метокси-3'-{[(1R,2R,3S,4R,7Z)-3-{[(1R)-1-(1-метилциклопропил)этил]карбамоил}-7-(4,4,4-трифторбутилиден)б-цикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамоил}-[1,1'-бифенил]-3-ил)этил-N-циклобутилкарбамат</p>	768,4	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,95 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 7,97 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 1H), 7,51 (br d, J=6,5 Гц, 2H), 7,37 (br d, J=8,7 Гц, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 7,12 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,28 - 6,12 (m, 1H), 5,05 (br t, J=6,9 Гц, 1H), 4,16 - 4,04 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80 - 3,69 (m, 1H), 3,24 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 2,83 - 2,78 (m, 1H), 2,21 - 2,06 (m, 4H), 2,00 - 1,87 (m, 2H), 1,73 (dt, J=19,7, 9,7 Гц, 3H), 1,46 - 1,34 (m, 2H), 1,22 - 1,11 (m, 2H), 0,91 - 0,78 (m, 6H), 0,43 - 0,33 (m, 1H), 0,20 - 0,12 (m, 1H), 0,07 - -0,07 (m, 2H)</p>	2,86, C
-----	---	--	-------	---	---------

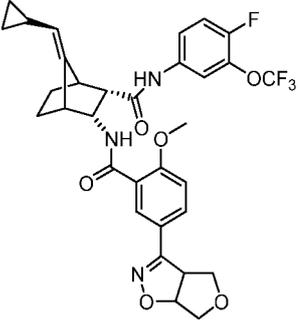
967		<p>(1S)-1-(3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 7-[(3,3- дифторциклобутил)м етилиден]-3-[[(1R)- 1-(1- метилциклопропил)э тил]карбамоил}бици кло[2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-6- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-3-ил)- 2,2,2-трифторэтил-N- циклобутилкарбамат</p>	762,2	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 9,95 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 7,97 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 7,41 - 7,33 (m, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 7,12 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,17 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 5,16 (d, J=8,3 Гц, 1H), 4,13 - 3,99 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,85 - 2,57 (m, 5H), 2,41 (br s, 1H), 2,29 - 2,12 (m, 2H), 2,02 - 1,86 (m, 2H), 1,82 - 1,67 (m, 3H), 1,63 - 1,51 (m, 1H), 1,48 - 1,35 (m, 2H), 1,17 (br s, 2H), 0,85 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,81 (s, 3H), 0,36 (br dd, J=9,3, 4,1 Гц, 1H), 0,20 - 0,13 (m, 1H), 0,07 - -0,04 (m, 2H)</p>	2,93, C
-----	---	---	-------	--	------------

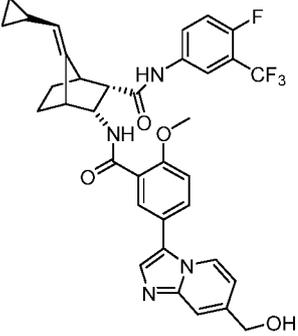
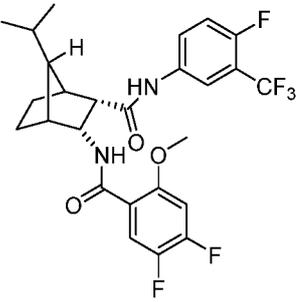
969		<p>2-амино-2-(3'- {[(1R,3S,4R,7Z)-7- (циклопропилмети- лен)-3-{[4-фтор-3- (трифторметил)фени- л]карбамоил}бицикл о[2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-6- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-3- ил)уксусная кислота</p>	670,2	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,61 (s, 1H), 9,96 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=6,4, 2,3 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 2H), 7,53 - 7,43 (m, 2H), 7,42 - 7,29 (m, 2H), 5,02 (s, 1H), 4,69 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,52 - 4,41 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,17 (br dd, J=10,9, 3,9 Гц, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 2H), 1,54 - 1,35 (m, 3H), 0,80 - 0,67 (m, 2H), 0,34 (br d, J=3,2 Гц, 2H)</p>	2,14, C
-----	---	---	-------	--	------------

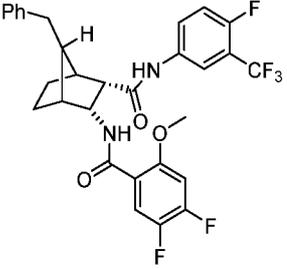
970		<p>(1S)-1-(3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 7-[(3,3- дифторциклобутил)м етилиден]-3-{{(1R)- 1-(1- метилциклопропил)э тил]карбамоил}бици кло[2.2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-5',6- дифтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-3-ил)- 2,2,2-трифторэтил-N- циклобутилкарбамат</p>	780,1	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 9,85 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 7,98 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,85 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 7,50 (br d, J=12,1H), 7,43 (br s, 1H), 7,29 (dd, J=10,3, 8,7 Гц, 1H), 6,20 (q, J=7,0 Гц, 1H), 5,18 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,19 - 4,04 (m, 1H), 3,90 (d, J=2,1 Гц, 3H), 3,83 - 3,71 (m, 1H), 2,86 - 2,57 (m, 5H), 2,43 (br s, 1H), 2,31 - 2,16 (m, 2H), 2,05 - 1,88 (m, 2H), 1,83 - 1,66 (m, 3H), 1,65 - 1,56 (m, 1H), 1,49 - 1,34 (m, 2H), 1,20 (br d, J=6,3 Гц, 2H), 0,91 - 0,77 (m, 6H), 0,36 (br dd, J=9,3, 3,9 Гц, 1H), 0,22 - 0,12 (m, 1H), 0,08 - -0,05 (m, 2H) 1 протон не виден из-за перекрывания с сигналом воды</p>	2,97, C
-----	--	---	-------	---	------------

971		<p>2-(3'- {[(1R,2R,3S,4R,7Z)- 3-[[(1R)-1-(2,2- дифтор-1- метилциклопропил)э тил]карбамоил}-7- [(3,3- дифторциклобутил)м етилиден]бицикло[2. 2.1]гептан-2- ил]карбамоил}-6- фтор-4'-метокси- [1,1'-бифенил]-3-ил)- 2-[(оксан-4- ил)формаидо]уксус ная кислота</p>	788,2	<p>(500 МГц, DMSO- d6) δ 10,09 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,60 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 8,31 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,69 (br d, J=8,7 Гц, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 2H), 5,40 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 5,35 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,35 - 4,22 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,94 - 3,80 (m, 3H), 3,04 - 2,95 (m, 2H), 2,94 - 2,76 (m, 3H), 2,62 (br s, 1H), 2,47 - 2,33 (m, 2H), 1,86 - 1,71 (m, 2H), 1,68 - 1,51 (m, 5H), 1,35 (br d, J=0,6 Гц, 2H), 1,26 - 1,18 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,10 (d, J=6,9 Гц, 3H) недостающий 4 протон из-за перекрывания с сигналом воды</p>	2,36, С
-----	---	---	-------	---	------------

972		<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметокси)фенил]-3-{5-[5-(гидроксиметил)-3aH,4H,5H,6H,6aH-циклопента[d][1,2]оксазол-3-ил]-2-метоксибензамидо}бicyclo[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	658,2	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,48 (s, 1H), 9,90 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 8,23 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,03 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 2H), 7,26 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=8,9, 5,0 Гц, 1H), 4,68 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,51 (t, J=5,3 Гц, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 1H), 4,25 - 4,15 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,14 (br dd, J=11,0, 4,2 Гц, 1H), 3,09 (br s, 1H), 2,71 (br s, 1H), 1,98 (br dd, J=13,5, 5,3 Гц, 1H), 1,93 - 1,71 (m, 4H), 1,71 - 1,60 (m, 1H), 1,59 - 1,45 (m, 2H), 1,46 - 1,36 (m, 2H), 0,82 - 0,64 (m, 2H), 0,40 - 0,28 (m, 2H)</p>	2,46, C
-----	---	--	-------	---	---------

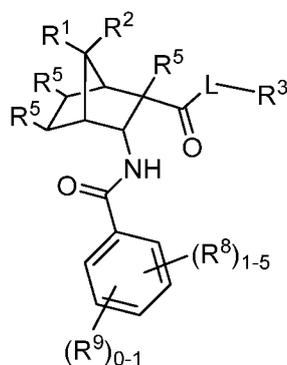
973		<p>(2S,3R,7Z)-3-(5-{3aH,4H,6H,6aH-фууро[3,4-d][1,2]оксазол-3-ил}-2-метоксибензамидо)-(циклопропилметилден)-N-[4-фтор-3-(трифторметокси)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	630,1	<p>(500 МГц, DMSO-d6) δ 10,49 (s, 1H), 9,90 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,28 - 8,15 (m, 1H), 8,04 (br d, J=6,1 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 2H), 7,30 - 7,22 (m, 1H), 5,34 (dd, J=9,2, 3,4 Гц, 1H), 4,69 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,49 (br t, J=7,7 Гц, 1H), 4,46 - 4,39 (m, 1H), 4,09 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,03 (s, 2H), 4,06 - 4,00 (m, 1H), 3,89 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 3,77 (dd, J=9,1, 7,1 Гц, 1H), 3,65 (dd, J=10,5, 3,5 Гц, 1H), 3,15 (dd, J=10,8, 4,2 Гц, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,71 (br s, 1H), 1,87 - 1,69 (m, 2H), 1,49 (td, J=8,4, 4,1 Гц, 1H), 1,44 - 1,32 (m, 2H), 0,80 - 0,66 (m, 2H), 0,34 (br d, J=2,5 Гц, 2H)</p>	2,47, C
-----	---	---	-------	--	---------

974		<p>(2S,3R,7Z)-7-(циклопропилметилен)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-{5-[7-(гидроксиметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-метоксибензамидо}бификло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	649,5	<p>(500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,95 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,37 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,24 - 8,19 (m, 1H), 8,13 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,94 - 6,87 (m, 1H), 4,69 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,56 (br d, J=5,3 Гц, 2H), 4,46 (br dd, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,16 (br dd, J=10,8, 3,7 Гц, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,72 (br s, 1H), 1,89 - 1,77 (m, 2H), 1,56 - 1,46 (m, 1H), 1,46 - 1,37 (m, 2H), 0,78 - 0,67 (m, 2H), 0,34 (br d, J=2,1 Гц, 2H)</p>	2,10, C
975		<p>(1R,2R,3S,4S)-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-7-(пропан-2-ил)бификло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид</p>	529,2	<p>(500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 9,58 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,07 - 7,98 (m, 2H), 7,55 (dt, J=8,7, 3,4 Гц, 1H), 7,11 (t, J=9,4 Гц, 1H), 6,79 (dd, J=11,6, 6,3 Гц, 1H), 4,70 - 4,53 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,95 (dd, J=11,0, 3,9 Гц, 1H), 2,48 - 2,39 (m, 2H), 2,01 - 1,94 (m, 1H), 1,71 - 1,61 (m, 1H), 1,55 - 1,50 (m, 2H), 1,36 (br d, J=10,2 Гц, 1H), 1,26 (br d, J=1,9 Гц, 1H), 0,85 (d, J=6,3 Гц, 6H)</p>	1,24, C

976		(2S,3R)-7-бензил-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензамидо)-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид	577,2	(400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 9,59 - 9,47 (m, 1H), 8,07 - 7,99 (m, 1H), 7,93 (dd, J=6,2, 2,6 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 2H), 7,18 - 7,06 (m, 5H), 6,76 (dd, J=11,4, 6,2 Гц, 1H), 4,64 (ddd, J=11,1, 7,4, 4,0 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,93 (dd, J=10,8, 3,7 Гц, 1H), 2,76 - 2,64 (m, 2H), 2,46 (br s, 1H), 2,37 (br s, 1H), 2,32 (br s, 1H), 2,15 - 2,09 (m, 2H), 2,04 (br s, 1H) основной диастеромер, полученный из смеси	1,24, С
-----	---	---	-------	--	---------

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, при этом:

L представляет собой -O- или -NH-;

R¹ представляет собой C₁₋₃ алкил, замещенный 0-1 арил- или C₃₋₆ циклоалкил-заместителем;

R² представляет собой H; при условии, что если R¹ представляет собой C₁₋₃ алкил, замещенный 0 арилом или C₃₋₆ циклоалкилом, R⁹ не отсутствует;

или R¹ и R² объединены и представляют собой =CR⁶R⁷ или =NOC₁₋₄ алкил, где "=" представляет собой двойную связь;

или R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют диоксоланил, замещенный 0-1 арил-заместителем;

R³ представляет собой C₁₋₈ алкил, замещенный 0-5 галоген-, CN, -OH или -OC₁₋₃ алкил-заместителями, -(CR^dR^d)_n-C₃₋₁₀-карбоцикллил, замещенный 0-5 R⁴, или -(CR^dR^d)_n-3-12-членный гетероцикллил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p, N и NR^{4c}, и замещенный 0-5 R⁴;

R⁴ представляет собой галоген, CN, -OH, SF₅, -S(=O)_pR^c, C₁₋₄ алкил, замещенный 0-5 галоген-, -OH или -OC₁₋₄ алкил-заместителями, -OC₁₋₄ алкил, замещенный 0-5 галоген-заместителями, -(CR^dR^d)_n-C₃₋₁₀ карбоцикллил, замещенный 0-5 R^e, или -(CR^dR^d)_n-4-6-членный гетероцикллил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p, N и NR^{4c}, и замещенный 0-5 R^e;

R^{4c} представляет собой H, C₁₋₄ алкил или -S(=O)₂CF₃;

каждый R⁵ представляет собой H, галоген, -OH, C₁₋₄ алкил, замещенный 0-5 галоген-заместителями, или -OC₁₋₄ алкил, замещенный 0-5 галоген-заместителями;

- R^6 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-7} алкил, замещенный 0-3 R^{6a} , C_{2-7} алкенил, замещенный 0-3 R^{6a} , C_{2-7} алкинил, замещенный 0-3 R^{6a} , $-C(=O)OR^{6b}$, $-C(=O)NR^{6b}R^{6b}$, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ карбоцикллил, замещенный 0-5 R^{14} , или 3-12-членный гетероцикллил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$, N или NR^{14a} , и замещенный 0-5 R^{14} ;
- R^{6a} представляет собой галоген, -OH, $-OC_{1-4}$ алкил, C_{1-4} алкил, арил или C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-4 галоген-заместителями;
- R^{6b} представляет собой H, C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 арил-заместителем, или C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-4 галоген-заместителями;
- R^7 представляет собой H или C_{1-4} алкил;
- или R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют циклопентадиенил, инданил или инденил;
- R^8 представляет собой H, галоген, CN, $-NR^7R^7$, C_{1-4} алкил, замещенный 0-5 галоген- или -OH заместителями, или $-OC_{1-4}$ алкил, замещенный 0-5 гало, -OH, C_{3-6} циклоалкил, арил, 4-9-членный гетероцикллил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, или $-OC_{1-4}$ алкил, замещенный 0-1 $-OC_{1-3}$ алкил-заместителями;
- R^9 представляет собой арил, замещенный 0-3 R^{10} и 0-2 R^{11} или 3-12-членный гетероцикллил, включающий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$, N и NR^{11a} , и замещенный 0-3 R^{10} и 0-2 R^{11} ;
- R^{10} представляет собой галоген, CN, C_{1-4} алкил, =O, -OH или $-OC_{1-4}$ алкил;
- R^{11} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-4 R^{12} и 0-2 R^{13} , $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$, $-OC(=O)R^b$, $-S(=O)_pR^c$, $-S(=O)_pNR^aR^a$, C_{3-6} карбоцикллил, замещенный 0-5 R^e или 3-12-членный гетероцикллил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$, N и NR^{15} , и замещенный 0-5 R^e ;
- R^{11a} представляет собой H, C_{1-5} алкил, замещенный 0-4 R^{11b} , $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-5 R^e , арил, замещенный 0-5 R^e , 4-6-членный гетероцикллил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$, N и NR^{15} , и замещенный 0-5 R^e ;
- R^{11b} представляет собой галоген, -OH, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ алкил или арил;
- R^{12} представляет собой галоген, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aOR^b$ или C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген- или -OH заместителями, или C_{3-6} циклоалкил;

- R^{13} представляет собой $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-NR^aS(=O)_pNR^aR^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)NR^aOR^b$, $-S(=O)_pNR^aR^a$, $-S(=O)_pR^c$, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ карбоксил, замещенный 0-3 R^e , или $-(CH_2)_n-3-12$ -членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-3 R^e ;
- R^{14} представляет собой галоген, CN, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями, $-OC_{1-4}$ алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями, $-(CH_2)_n-NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$ -арил, замещенный 0-3 R^e , $-O$ -арил, замещенный 0-3 R^e , или $-(CH_2)_n-3-12$ -членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-3 R^e ;
- R^{14a} представляет собой H, $C(=O)C_{1-4}$ алкил, или C_{1-3} алкил, замещенный 0-3 $Si(C_{1-3}$ алкил)₃, или арил, замещенный 0-2 галоген-заместителями;
- R^{15} представляет собой H, C_{1-4} алкил или арил;
- R^a представляет собой H, $-OC_{1-6}$ алкил, C_{1-6} алкил замещенный 0-5 R^e , C_{2-6} алкенил, замещенный 0-5 R^e , C_{2-6} алкинил, замещенный 0-5 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ карбоцикл, замещенный 0-5 R^e , или $-(CH_2)_n-3-12$ -членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-5 R^e ; или R^a и R^a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-5 R^e ;
- R^b представляет собой H, C_{1-6} алкил, замещенный 0-5 R^e , C_{2-6} алкенил, замещенный 0-5 R^e , C_{2-6} алкинил, замещенный 0-5 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ карбоцикл, замещенный 0-5 R^e , или $-(CH_2)_n-3-12$ -членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-5 R^e ;
- R^c представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-5 R^e , C_{2-6} алкенил, замещенный 0-5 R^e , C_{2-6} алкинил, замещенный 0-5 R^e , C_{3-6} карбоцикл, замещенный 0-5 R^e , или 3-12-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-5 R^e ;
- R^d представляет собой H, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил;
- R^e представляет собой галоген, CN, NO_2 , $=O$, C_{1-6} алкил, замещенный 0-5 R^g , C_{2-6} алкенил, замещенный 0-5 R^g , C_{2-6} алкинил, замещенный 0-5 R^g , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ карбоцикл, замещенный 0-5 R^g , $-(CH_2)_n-3-12$ -членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-5 R^g , $-(CH_2)_nOR^f$, $-C(=O)OR^f$, $-C(=O)NR^fR^f$, $-NR^fC(=O)R^f$, -

13343-WO-PCT

$S(=O)_pR^f$, $-S(=O)_pNR^fR^f$, $-NR^fS(=O)_pR^f$, $-NR^fC(=O)OR^f$, $-OC(=O)NR^fR^f$ или $-(CH_2)_nNR^fR^f$;

R^f представляет собой H, C_{1-6} алкил, замещенный 0-2 -ОН или $-OC_{1-4}$ алкил-заместителями, C_{3-6} циклоалкил, арил или 3-12-членный гетероциклил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N; или R^f и R^f вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 3-12-членный гетероциклил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N;

R^g представляет собой галоген, CN, -ОН, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или арил;

n равно нулю, 1, 2 или 3; и

p равно нулю, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом:

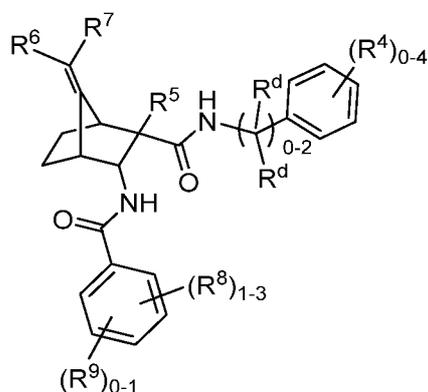
R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-4 галоген- или -ОН заместителями, $-(CHR^d)_{0-1}-C_{3-6}$ циклоалкил, замещенный 0-4 R^4 , C_{6-9} спироциклоалкил, замещенный 0-4 R^4 , C_{6-10} бициклический карбоциклил, замещенный 0-4 R^4 , или 3-6-членный гетероциклил, включающий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$, N и NR^{4c} , и замещенный 0-4 R^4 ;

R^4 представляет собой галоген или C_{1-3} алкил, замещенный 0-4 галоген-заместителями;

R^{4c} представляет собой H или C_{1-4} алкил; и

R^d представляет собой C_{1-3} алкил.

3. Соединение по п. 1, имеющее формулу (II):



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль, при этом:

- R^4 представляет собой галоген, $-S(=O)_pC_{1-4}$ алкил, замещенный 0-4 галоген-заместителями, C_{1-4} алкил, замещенный 0-4 галоген-заместителями, или $-OC_{1-4}$ алкил, замещенный 0-4 галоген-заместителями;
- R^5 представляет собой H или галоген;
- R^6 представляет собой галоген, CN, C_{1-7} алкил, замещенный 0-3 R^{6a} , C_{2-7} алкенил, замещенный 0-3 R^{6a} , C_{2-7} алкинил, замещенный 0-3 R^{6a} , $C(=O)OR^{6b}$, $-C(=O)NR^{6b}R^{6b}$, C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-3 R^{14} , C_{3-6} циклоалкенил, замещенный 0-3 R^{14} , арил, замещенный 0-3 R^{14} , или 4-6-членный гетероцикл, включающий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$, N и NR^{14a} , и замещенный 0-3 R^{14} ;
- R^{6a} представляет собой галоген, -OH, C_{3-6} циклоалкил или арил;
- R^{6b} представляет собой H, C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 арил-заместителем, или C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-4 галоген-заместителями;
- R^7 представляет собой H или C_{1-3} алкил;
- R^8 представляет собой галоген, CN, $-N(C_{1-2}$ алкил) $_2$, C_{1-4} алкил, замещенный 0-5 галоген- или -OH заместителями, или $-OC_{1-4}$ алкил, замещенный 0-4 галоген-, -OH, арил- или $-OC_{1-4}$ алкил-заместителями;
- R^9 представляет собой арил, замещенный 0-3 R^{10} и 0-2 R^{11} , или 3-12-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$, N и NR^{11a} , и замещенный 0-3 R^{10} и 0-1 R^{11} ;
- R^{10} представляет собой галоген, CN, C_{1-4} алкил, =O, -OH или OC_{1-4} алкил;
- R^{11} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^{12} и 0-1 R^{13} , $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$, $-OC(=O)R^b$, $-S(=O)_pR^c$, $-S(=O)_pNR^aR^a$, C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-5 R^e , 4-12-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$, N и NR^{15} , и замещенный 0-5 R^e ;
- R^{11a} представляет собой H, C_{1-4} алкил, замещенный 0-2 R^{11b} , $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-5 R^e , 4-6-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$, N и NR^{15} , и замещенный 0-5 R^e ;
- R^{11b} представляет собой -OH, $-C(=O)OH$ или арил;
- R^{12} представляет собой галоген, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NHOR^b$ или C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген- или -OH заместителями;

13343-WO-PCT

- R^{13} представляет собой $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-NR^aS(=O)_pNR^aR^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)NR^aOR^b$, $-S(=O)_pNR^aR^a$ или $-S(=O)_pR^c$;
- R^{14} представляет собой галоген, CN, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями, $-OC_{1-4}$ алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями, $-(CH_2)_{0-3}NR^aR^a$, $-(CH_2)_{0-3}$ -арил, замещенный 0-3 R^e , $-O$ -арил, замещенный 0-3 R^e , или $-(CH_2)_{0-2-3-12}$ -членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-3 R^e ;
- R^{14a} представляет собой H, $C(=O)C_{1-4}$ алкил, или C_{1-3} алкил, замещенный 0-3 арилом, замещенным 0-2 галоген-заместителями;
- R^{15} представляет собой H, C_{1-3} алкил или арил;
- R^a представляет собой H, C_{1-5} алкил, замещенный 0-5 R^e , C_{2-5} алкенил, замещенный 0-5 R^e , C_{2-5} алкинил, замещенный 0-5 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ карбоцикл, замещенный 0-5 R^e , или $-(CH_2)_n-3-12$ -членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-5 R^e ; или R^a и R^a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-5 R^e ;
- R^b представляет собой H, C_{1-5} алкил, замещенный 0-5 R^e , C_{2-5} алкенил, замещенный 0-5 R^e , C_{2-5} алкинил, замещенный 0-5 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ карбоцикл, замещенный 0-5 R^e , или $-(CH_2)_n-3-12$ -членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-5 R^e ;
- R^c представляет собой C_{1-5} алкил, замещенный 0-5 R^e , C_{2-5} алкенил, замещенный 0-5 R^e , C_{2-5} алкинил, замещенный 0-5 R^e , C_{3-6} карбоцикл, замещенный 0-5 R^e , или 3-12-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-5 R^e ;
- R^d представляет собой H или C_{1-4} алкил;
- R^e представляет собой галоген, CN, =O, C_{1-6} алкил, замещенный 0-5 R^g , C_{2-6} алкенил, замещенный 0-5 R^g , C_{2-6} алкинил, замещенный 0-5 R^g , $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ циклоалкил, замещенный 0-4 R^g , $-(CH_2)_n$ -арил, замещенный 0-4 R^g , $-(CH_2)_n-4-6$ -членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-4 R^g , $-(CH_2)_nOR^f$, $-C(=O)OR^f$, $-C(=O)NR^fR^f$, $-NR^fC(=O)R^f$, $-S(=O)_pR^f$, $-NR^fC(=O)OR^f$, $-OC(=O)NR^fR^f$ или $-(CH_2)_nNR^fR^f$;

13343-WO-PCT

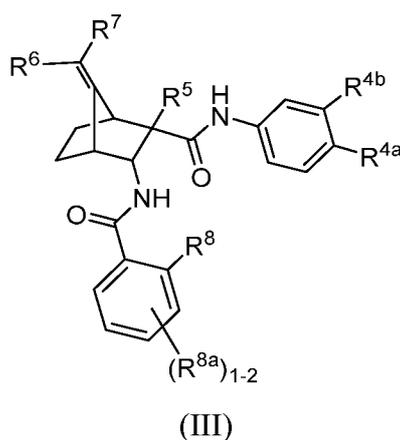
R^f представляет собой H, C_{1-5} алкил, C_{3-6} циклоалкил или арил; или R^f и R^f вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 3-9-членный гетероциклический;

R^g представляет собой галоген, CN, -OH, C_{1-5} алкил, C_{3-6} циклоалкил или арил;

n равно нулю, 1, 2 или 3; и

p равно нулю, 1 или 2.

4. Соединение по п. 1, имеющее формулу (III):



или его фармацевтически приемлемая соль, при этом:

R^{4a} представляет собой галоген;

R^{4b} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-4 галоген-заместителями;

R^5 представляет собой H или F;

R^6 представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^{6a} , C_{2-4} алкенил, замещенный 0-1 фенил- или -OH заместителем, $-C(=O)OR^{6b}$, $C(=O)NHR^{6b}$, C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-3 R^{14} , C_{3-6} циклоалкенил, замещенный 0-3 R^{14} , фенил, замещенный 0-3 R^{14} , нафтил, замещенный 0-3 R^{14} , или 5-6-членный гетероциклический, включающий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, S, N и NR^{14a} , и замещенный 0-3 R^{14} ;

R^{6a} представляет собой галоген, -OH, C_{3-6} циклоалкил или фенил;

R^{6b} представляет собой H или C_{1-4} алкил;

R^7 представляет собой H или C_{1-3} алкил;

или R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют циклопентадиенил, инданил или инденил;

R^8 представляет собой $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$ или $-OC_{1-4}$ алкил, замещенный 0-1 $-OC_{1-4}$ алкил-заместителем;

R^{8a} представляет собой галоген;

R^{14} представляет собой галоген, CN, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями, $-OC_{1-4}$ алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями, $-(CH_2)_{0-2}NR^aR^a$, $-(CH_2)_{0-2}$ -арил, замещенный 0-3 R^e , $-O$ -арил, замещенный 0-3 R^e , или $-(CH_2)_{0-2-3-12}$ -членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-3 R^e ;

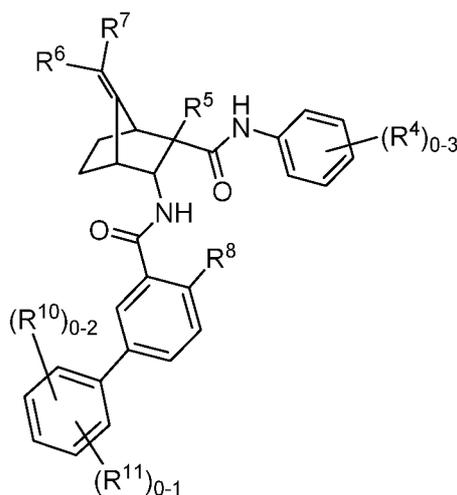
R^{14a} представляет собой H, $C(=O)C_{1-3}$ алкил или C_{1-3} алкил, замещенный 0-3 арилом, замещенным 0-2 галоген-заместителями;

R^a представляет собой H, C_{1-6} алкил, замещенный 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ -фенил, замещенный 0-5 R^e , или $-(CH_2)_n$ -3-12-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-5 R^e ; или R^a и R^a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-5 R^e ;

R^b представляет собой H, C_{1-6} алкил, замещенный 0-5 R^e , $-(CH_2)_{0-1}$ -фенил, замещенный 0-5 R^e , или $-(CH_2)_n$ -3-12-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-5 R^e ;

R^e представляет собой галоген, CN, =O, C_{1-6} алкил или $C(=O)OH$; и n равно нулю, 1, 2 или 3.

5. Соединение по п. 3, имеющее формулу (IV):



(IV)

или его фармацевтически приемлемая соль, при этом:

R^4 представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями, или $-OC_{1-4}$ алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями;

R^5 представляет собой H или F;

- R^6 представляет собой галоген, CN, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^{6a} , C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^{6a} , C_{2-6} алкинил, замещенный 0-3 R^{6a} , $-C(=O)OR^{6b}$, $C(=O)NR^{6b}R^{6b}$, C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-3 R^{14} , C_{3-6} циклоалкенил, замещенный 0-3 R^{14} , фенил, замещенный 0-3 R^{14} , или 5-6-членный гетероарил, включающий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$, N и NR^{14a} , и замещенный 0-3 R^{14} ;
- R^{6a} представляет собой галоген, C_{3-6} циклоалкил или фенил;
- R^{6b} представляет собой H, C_{1-3} алкил, замещенный 0-1 арил-заместителем, или C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-4 галоген-заместителями;
- R^7 представляет собой H или C_{1-2} алкил;
- R^8 представляет собой $-OC_{1-4}$ алкил, замещенный 0-4 галоген-, $-OH$, арил- или $-OC_{1-4}$ алкил-заместителями;
- R^{10} представляет собой галоген, CN, C_{1-3} алкил, $-OH$ или $-OC_{1-4}$ алкил;
- R^{11} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-2 R^{12} и 0-1 R^{13} , $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$, $-OC(=O)R^b$, $-S(=O)_pR^c$, $-S(=O)_pNR^aR^a$, C_{3-6} циклоалкил, 4-9-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$, N и NR^{15} , и замещенный 0-4 R^c ;
- R^{12} представляет собой галоген, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NHOR^b$ или C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген- или $-OH$ заместителями;
- R^{13} представляет собой $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-NR^aS(=O)_pNR^aR^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)NR^aOR^b$, $-S(=O)_pNR^aR^a$ или $-S(=O)_pR^c$;
- R^{14} представляет собой галоген, CN, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями, $-OC_{1-4}$ алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями, $-(CH_2)_{0-2}NR^aR^a$, $-(CH_2)_{0-2}$ -арил, замещенный 0-3 R^c , $-O$ -арил, замещенный 0-3 R^c , или $-(CH_2)_{0-2-3-12}$ -членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-3 R^c ;
- R^{14a} представляет собой H, $C(=O)C_{1-3}$ алкил, C_{1-3} алкил, замещенный 0-2 арилом, замещенным 0-2 галоген-заместителями;
- R^{15} представляет собой H, C_{1-2} алкил или фенил;
- R^a представляет собой H, C_{1-5} алкил, замещенный 0-4 R^c , C_{2-5} алкенил, замещенный 0-4 R^c , C_{2-5} алкинил, замещенный 0-4 R^c , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ карбоцикл, замещенный 0-4 R^c , или $-(CH)_{2n-3-12}$ -членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-4 R^c ; или R^a и R^a

вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 3-12-членный гетероциклический, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N, и замещенный 0-4 R^e;

R^b представляет собой H, C₁₋₅ алкил, замещенный 0-4 R^e, C₂₋₅ алкенил, замещенный 0-4 R^e, C₂₋₅ алкинил, замещенный 0-4 R^e, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀ карбоциклический, замещенный 0-4 R^e, или -(CH₂)_n-3-12-членный гетероциклический, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N, и замещенный 0-4 R^e;

R^c представляет собой C₁₋₅ алкил, замещенный 0-4 R^e, C₂₋₅ алкенил, замещенный 0-4 R^e, C₂₋₅ алкинил, замещенный 0-4 R^e, C₃₋₆ карбоциклический или 3-12-членный гетероциклический, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N;

R^e представляет собой галоген, CN, NO₂, =O, C₁₋₆ алкил, замещенный 0-5 R^g, C₂₋₆ алкенил, замещенный 0-5 R^g, C₂₋₆ алкинил, замещенный 0-5 R^g, -(CH₂)_n-C₃₋₆ циклоалкил, -(CH₂)_n-арил, -(CH₂)_n-4-6-членный гетероциклический, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N, -(CH₂)_nOR^f, S(=O)_pR^f, C(=O)NR^fR^f, C(=O)OR^f, NR^fC(=O)R^f, S(=O)_pNR^fR^f, NR^fS(=O)_pR^f, NR^fC(=O)OR^f, OC(=O)NR^fR^f или -(CH₂)_nNR^fR^f;

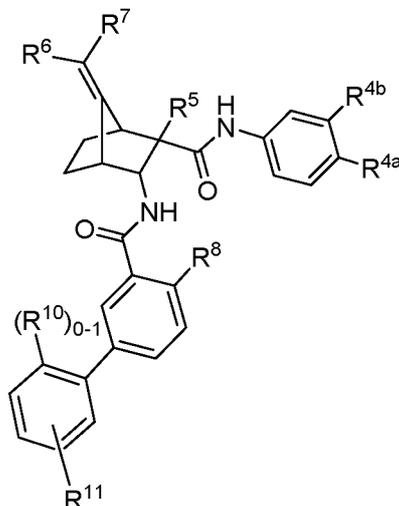
R^f представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил или арил; или R^f и R^f вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклический;

R^g представляет собой галоген, CN, -OH, C₁₋₅ алкил, C₃₋₆ циклоалкил или арил;

n равно нулю, 1, 2 или 3; и

p равно нулю, 1 или 2.

6. Соединение по п. 5, имеющее формулу (V):



(V)

13343-WO-PCT

или его фармацевтически приемлемая соль, при этом:

R^{4a} представляет собой галоген или C_{1-2} алкил;

R^{4b} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-4 галоген-заместителями;

R^5 представляет собой H или F;

R^6 представляет собой галоген, CN, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 R^{6a} , C_{2-4} алкенил, замещенный 0-3 R^{6a} , $C(=O)OR^{6b}$, $C(=O)ONR^{6b}R^{6b}$, C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-3 R^{14} , фенил, замещенный 0-3 R^{14} , или 5-6-членный гетероарил, включающий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$, N и NR^{14a} , и замещенный 0-3 R^{14} ;

R^{6a} представляет собой галоген, -OH, C_{3-6} циклоалкил или фенил;

R^{6b} представляет собой H, C_{1-3} алкил, замещенный 0-1 арил-заместителем, или C_{3-6} циклоалкил;

R^7 представляет собой H или C_{1-2} алкил;

R^8 представляет собой $-OC_{1-4}$ алкил, замещенный 0-4 галоген-, -OH, $-OC_{1-4}$ алкил- или арил-заместителями;

R^{10} представляет собой галоген или C_{1-3} алкил;

R^{11} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-2 R^{12} и 0-1 R^{13} , -OH, $-OC_{1-4}$ алкил, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$, $-OC(=O)R^b$, $-S(=O)_pR^c$, $-S(=O)_pNR^aR^a$, C_{3-6} циклоалкил, 4-9-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$, N и NR^{15} , и замещенный 0-3 R^e ;

R^{12} представляет собой галоген, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NHOR^b$ или C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген- или -OH заместителями;

R^{13} представляет собой $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-NR^aS(=O)_pNR^aR^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$ или $-OC(=O)NR^aOR^b$;

R^{14} представляет собой галоген, CN, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями, $-OC_{1-4}$ алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями, $-(CH_2)_{0-2}NR^aR^a$, $-(CH_2)_{0-1}$ -арил, замещенный 0-3 R^e , -O-арил, замещенный 0-3 R^e , или $-(CH_2)_{0-1-3-9}$ -членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-3 R^e ;

R^{14a} представляет собой H, $C(=O)C_{1-3}$ алкил, C_{1-3} алкил, замещенный 0-1 арилом, замещенным 0-2 галоген-заместителями;

R^{15} представляет собой H, C_{1-2} алкил или фенил;

R^a представляет собой H, C_{1-4} алкил, замещенный 0-5 R^e , C_{2-4} алкенил, замещенный 0-5 R^e , C_{2-4} алкинил, замещенный 0-5 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ карбоцикллил, замещенный 0-5 R^e , или $-(CH_2)_n-3-12$ -членный гетероцикллил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-5 R^e ; или R^a и R^a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 3-9-членный гетероцикллил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-5 R^e ;

R^b представляет собой H, C_{1-4} алкил, замещенный 0-5 R^e , C_{2-4} алкенил, замещенный 0-5 R^e , C_{2-4} алкинил, замещенный 0-5 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ карбоцикллил, замещенный 0-5 R^e , или $-(CH_2)_n-3-12$ -членный гетероцикллил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-5 R^e ;

R^c представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-5 R^e , C_{2-4} алкенил, замещенный 0-5 R^e , C_{2-4} алкинил, замещенный 0-5 R^e , C_{3-6} карбоцикллил, или 3-9-членный гетероцикллил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N;

R^e представляет собой галоген, CN, =O, C_{1-6} алкил, замещенный 0-5 R^g , C_{2-6} алкенил, замещенный 0-5 R^g , C_{2-6} алкинил, замещенный 0-5 R^g , $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ циклоалкил, $-(CH_2)_n$ -арил, $-(CH_2)_n-4-6$ -членный гетероцикллил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, $-(CH_2)_nOR^f$, $S(=O)_pR^f$, $C(=O)NR^fR^f$, $C(=O)OR^f$, $NR^fC(=O)R^f$, $S(=O)_pNR^fR^f$, $NR^fS(=O)_pR^f$, $NR^fC(=O)OR^f$, $OC(=O)NR^fR^f$ или $-(CH_2)_nNR^fR^f$;

R^f представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или арил; или R^f и R^f вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероцикллил;

R^g представляет собой, галоген CN, -OH, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или арил;

n равно нулю, 1, 2 или 3; и

p равно нулю, 1 или 2.

7. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом:

R^{4a} представляет собой галоген;

R^{4b} представляет собой CF_3 ;

R^6 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями, или C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями;

R^8 представляет собой $-OC_{1-4}$ алкил;

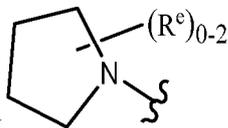
R^{10} представляет собой F;

13343-WO-PCT

R^{11} представляет собой $-OH$, $-OC_{1-4}$ алкил, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$ или 4-9-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O , $S(=O)_p$, N и NR^{15} , и замещенный 0-5 R^e ;

R^{15} представляет собой H или C_{1-2} алкил;

R^a представляет собой H или C_{1-4} алкил, замещенный 0-5 R^e ;



или R^a и R^a вместе представляют собой

R^b представляет собой H или C_{1-4} алкил, замещенный 0-5 R^e ;

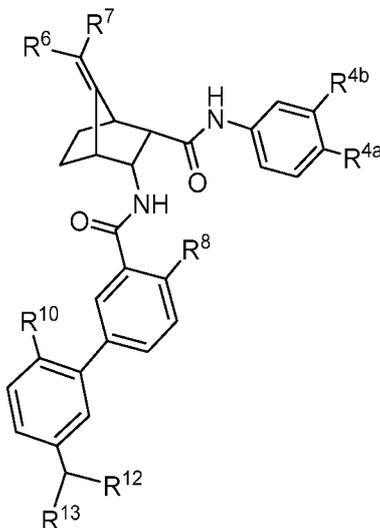
R^c представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный 0-5 R^e или C_{3-6} карбоцикл;

R^e представляет собой галоген, $=O$, C_{1-4} алкил, замещенный 0-5 R^g , $C(=O)OH$, $-OR^f$ или $-NR^fR^f$;

R^f представляет собой H или C_{1-6} алкил; или R^f и R^f вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероцикл; и

R^g представляет собой галоген.

8. Соединение по п. 6, имеющее формулу (VI):



(VI)

или его фармацевтически приемлемая соль, при этом:

R^{4a} представляет собой галоген;

R^{4b} представляет собой CF_3 ;

R^6 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями, или C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями;

R^7 представляет собой H ;

13343-WO-PCT

R^8 представляет собой $-OC_{1-4}$ алкил, замещенный 0-1 арил-заместителем;

R^{10} представляет собой галоген;

R^{12} представляет собой $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ алкил, $-C(=O)NHC_{1-4}$ алкил, $-C(=O)NHOC_{1-3}$ алкил, или C_{1-3} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями;

R^{13} представляет собой $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-NR^aS(=O)_pNR^aR^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$ или $-OC(=O)NR^aOR^b$;

R^a представляет собой H, C_{1-4} алкил, замещенный 0-5 галоген-заместителями, фенил, замещенный 0-4 R^e , C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0-4 R^e , спироциклоалкил, замещенный 0-4 R^e , или 3-9-членный гетероциклический, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-4 R^e ; или R^a и R^a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 3-12-членный гетероциклический, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-4 R^e ;

R^b представляет собой H, C_{1-4} алкил, замещенный 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ -фенил, замещенный 0-4 галоген-заместителями, C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-4 галоген-заместителями, или 3-12-членный гетероциклический, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, и замещенный 0-4 R^e ;

R^c представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-4 R^e ,

R^e представляет собой галоген, CN, $=O$, C_{1-5} алкил, замещенный 0-5 R^g , C_{3-6} циклоалкил, арил, 4-6-членный гетероциклический, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, или $-OR^f$;

R^f представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил или арил;

R^g представляет собой галоген;

n равно нулю или 1; и

p равно нулю, 1 или 2.

9. Соединение по п. 8 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом:

R^{4a} представляет собой F

R^{4b} представляет собой CF_3 ;

R^6 представляет собой CF_3 или C_{3-6} циклоалкил;

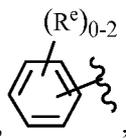
R^8 представляет собой $-OCH_3$ или $-OCH_2$ -фенил;

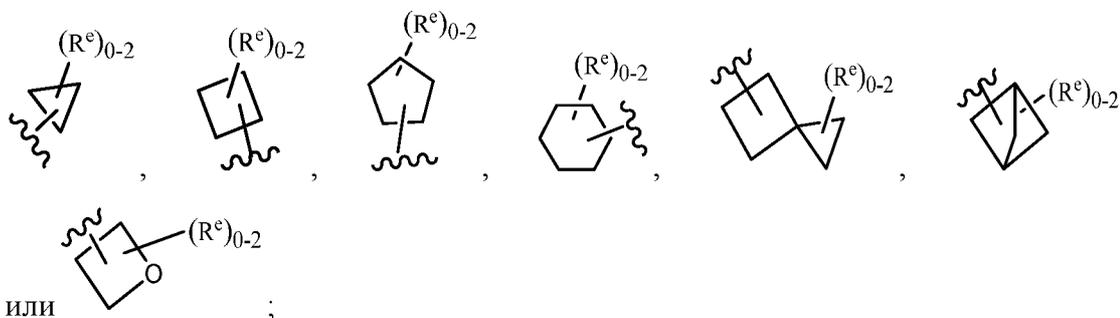
R^{10} представляет собой F;

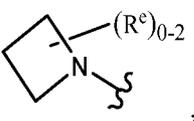
R^{12} представляет собой $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ алкил, $-C(=O)NHC_{1-4}$ алкил, $-C(=O)NHOC_{1-4}$ алкил, CH_3 , CHF_2 или CF_3 ;

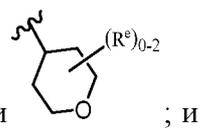
13343-WO-PCT

R^{13} представляет собой $-OH$, $-NR^aR^a$, $-NHC(=O)R^b$, $-NHS(=O)_pC_{1-4}$ алкил, $-OC(=O)NR^aR^a$ или $-OC(=O)NHOC_{1-4}$ алкил;

R^a представляет собой H, C_{1-4} алкил, замещенный 0-4 F заместителями, ,



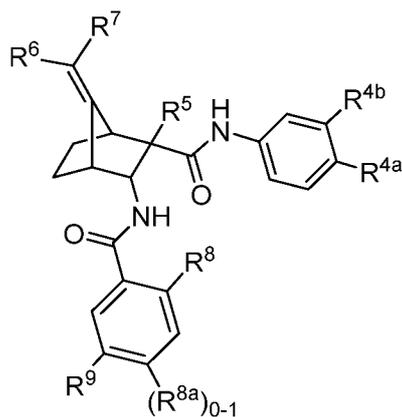
или R^a и R^a вместе представляют собой ,

R^b представляет собой H, C_{1-4} алкил, замещенный 0-5 R^c , фенил или  ; и

R^c представляет собой галоген, $=O$, арил, 4-6-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, $S(=O)_p$ и N, или $-OR^f$, и

R^f представляет собой H, C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил или фенил.

10. Соединение по п. 3, имеющее формулу (VII):



(VII)

или его фармацевтически приемлемая соль, при этом:

R^{4a} представляет собой галоген;

R^{4b} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями, или $-OC_{1-4}$ алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями;

R^5 представляет собой H или F;

R^6 представляет собой галоген, CN, C_{1-6} алкил, замещенный 0-3 R^{6a} , C_{2-6} алкенил, замещенный 0-3 R^{6a} , C_{2-6} алкинил, замещенный 0-3 R^{6a} , C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-3 R^{14} , C_{3-6} циклоалкенил, замещенный 0-3 R^{14} , фенил, замещенный 0-3 R^{14} , или 5-6-членный гетероарил, включающий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p, N и NR^{14a}, и замещенный 0-3 R^{14} ;

R^{6a} представляет собой галоген, C_{3-6} циклоалкил или фенил;

R^7 представляет собой H или C_{1-2} алкил;

R^8 представляет собой галоген, CN, или -OC₁₋₄ алкил, замещенный 0-4 галоген-, -OH или -OC₁₋₄ алкил-заместителями;

R^{8a} представляет собой галоген или CN;

R^9 представляет собой 3-12-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p, N и NR^{11a}, и замещенный 0-3 R^{10} и 0-1 R^{11} ;

R^{10} представляет собой галоген, CN, C_{1-3} алкил, =O, -OH или -OC₁₋₃ алкил;

R^{11} представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный 0-1 R^{12} и 0-1 R^{13} , -OR^b, -NR^aR^a, -NR^aC(=O)R^b, -NR^aC(=O)OR^b, -NR^aC(=O)NR^aR^a, -NR^aS(=O)_pR^c, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=O)NR^aS(=O)_pR^c, -OC(=O)R^b, -S(=O)_pR^c, -S(=O)_pNR^aR^a, C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-5 R^e, 4-6-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p, N и NR¹⁵, и замещенный 0-4 R^e;

R^{11a} представляет собой H, C_{1-4} алкил, замещенный 0-2 R^{11b} , -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p, N и NR¹⁵, и замещенный 0-4 R^e;

R^{11b} представляет собой -OH, -C(=O)OH или арил;

R^{12} представляет собой -C(=O)OR^b, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NHOR^b или C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген- или -OH заместителями;

R^{13} представляет собой -OR^b, -NR^aR^a, -NR^aC(=O)R^b, -NR^aC(=O)OR^b, -NR^aS(=O)_pR^c, -NR^aS(=O)_pNR^aR^a, -OC(=O)NR^aR^a, -S(=O)_pNR^aR^a или -S(=O)_pR^c;

R^{14} представляет собой галоген, CN, C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями, -OC₁₋₄ алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями, -(CH₂)₀₋₂-NR^aR^a, -(CH₂)₀₋₂-арил, замещенный 0-3 R^e, -O-арил, замещенный 0-3 R^e, или -(CH₂)₀₋₂₋₃₋₁₂-членный гетероцикл, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N, и замещенный 0-3 R^e;

13343-WO-PCT

R^{14a} представляет собой H, C(=O) C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкил, замещенный 0-2 арилом, замещенным 0-2 галоген-заместителями;

R^{15} представляет собой H, C_{1-2} алкил или фенил;

R^a представляет собой H, C_{1-5} алкил, замещенный 0-4 R^e , C_{2-5} алкенил, замещенный 0-4 R^e , C_{2-5} алкинил, замещенный 0-4 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ карбоцикллил, замещенный 0-4 R^e , или $-(CH_2)_n-3-12$ -членный гетероцикллил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N, и замещенный 0-4 R^e ; или R^a и R^a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикллил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N, и замещенный 0-4 R^e ;

R^b представляет собой H, C_{1-5} алкил, замещенный 0-4 R^e , C_{2-5} алкенил, замещенный 0-4 R^e , C_{2-5} алкинил, замещенный 0-4 R^e , $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ карбоцикллил, замещенный 0-4 R^e , или $-(CH_2)_n-3-12$ -членный гетероцикллил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N, и замещенный 0-4 R^e ;

R^c представляет собой C_{1-5} алкил, замещенный 0-4 R^e , C_{2-5} алкенил, замещенный 0-4 R^e , C_{2-5} алкинил, замещенный 0-4 R^e , C_{3-6} карбоцикллил, или 3-12-членный гетероцикллил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N;

R^e представляет собой галоген, CN, =O, C_{1-6} алкил, замещенный 0-4 R^g , C_{2-6} алкенил, замещенный 0-4 R^g , C_{2-6} алкинил, замещенный 0-4 R^g , $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ циклоалкил, замещенный 0-4 R^g , $-(CH)_{2n}$ арил, замещенный 0-4 R^g , $-(CH_2)_n-4-6$ -членный гетероцикллил, включающий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S(=O)_p и N, и замещенный 0-4 R^g , $-(CH_2)_nOR^f$, C(=O)OR^f, C(=O)NR^fR^f, NR^fC(=O)R^f, S(=O)_pR^f, NR^fS(=O)_pR^f, NR^fC(=O)OR^f, OC(=O)NR^fR^f или $-(CH_2)_nNR^fR^f$;

R^f представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или арил;

R^g представляет собой галоген, CN, -OH, C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил или арил;

n равно нулю, 1, 2 или 3; и

p равно нулю, 1 или 2.

11. Соединение по п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом:

R^{4a} представляет собой галоген;

R^{4b} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями;

R^5 представляет собой H;

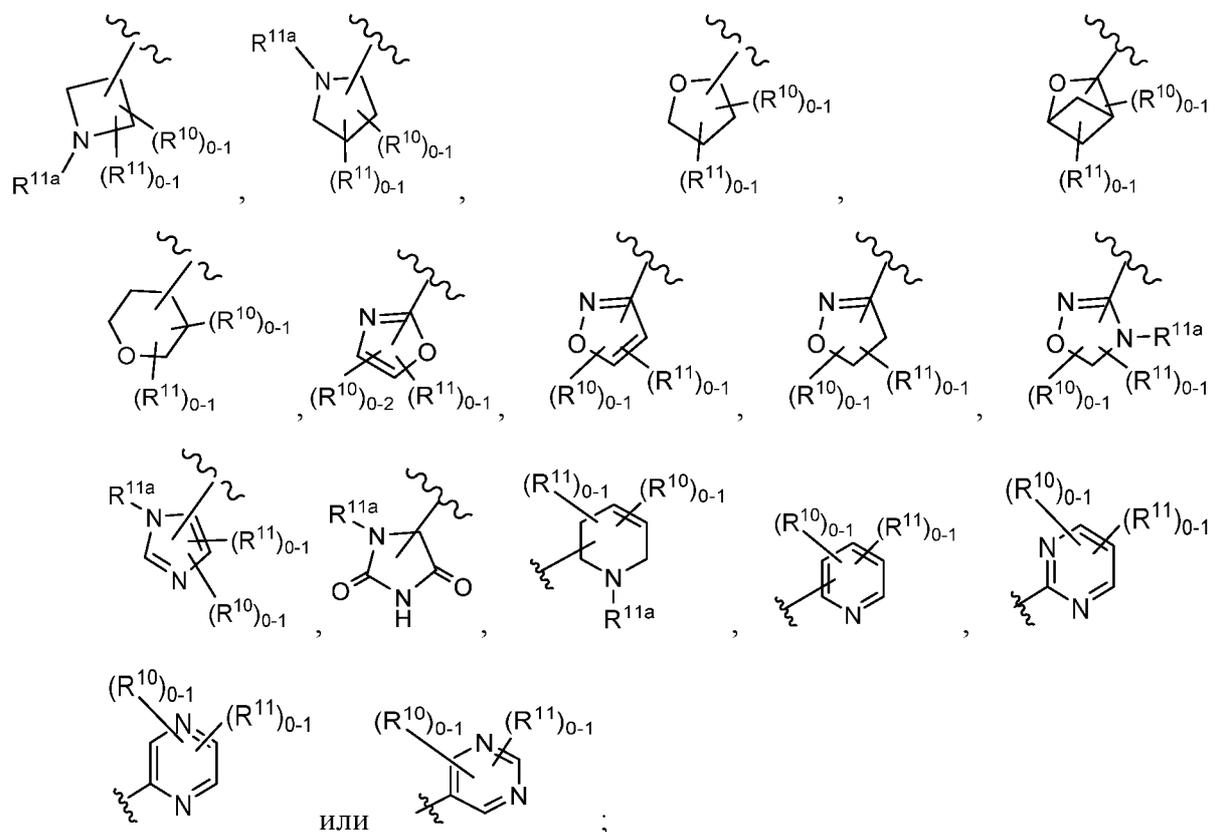
13343-WO-PCT

R^6 представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный 0-2 F-заместителями, или C_{3-6} циклоалкил;

R^8 представляет собой $-OC_{1-3}$ алкил;

R^{8a} представляет собой F или CN;

R^9 представляет собой



R^{10} представляет собой галоген, CN, C_{1-2} алкил, =O, -OH или $-OC_{1-2}$ алкил;

R^{11} представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный 0-1 R^{12} и 0-1 R^{13} , $-NR^aR^a$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$ или C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-5 R^e ;

R^{11a} представляет собой H, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)NR^aR^a$ или C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 R^{11b} ;

R^{11b} представляет собой -OH или арил;

R^{12} представляет собой $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NHOR^b$ или C_{1-4} алкил, замещенный 0-2 галоген- или -OH заместителями;

R^{13} представляет собой -OH, $-OC_{1-4}$ алкил, замещенный 0-2 -OH заместителями, или $-S(=O)_2C_{1-4}$ алкил;

R^a представляет собой H или C_{1-4} алкил, или R^a и R^a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 3-9-членный гетероцикл, замещенный 0-4 R^e ;

R^b представляет собой H, C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 R^e , или C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-1 R^e ;

13343-WO-PCT

R^e представляет собой $-OR^f$; и

R^f представляет собой H или C_{1-4} алкил.

12. Соединение по п. 11 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом:

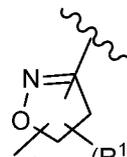
R^{4a} представляет собой галоген;

R^{4b} представляет собой CF_3 ;

R^5 представляет собой H;

R^6 представляет собой CF_3 или C_{3-6} циклопропил;

R^8 представляет собой $-OC_{1-3}$ алкил;



R^9 представляет собой $(R^{10})_{0-1} (R^{11})_{0-1}$;

R^{10} представляет собой C_{1-2} алкил, $-OH$ или $-OC_{1-2}$ алкил;

R^{11} представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный 0-1 R^{12} и 0-1 R^{13} , $-C(=O)OR^b$ или $-C(=O)NR^aR^a$;

R^{12} представляет собой $-C(=O)OR^b$;

R^{13} представляет собой $-OH$;

R^a представляет собой H или C_{1-4} алкил; и

R^b представляет собой H или C_{1-4} алкил.

13. Соединение по п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом:

R^{4a} представляет собой галоген;

R^{4b} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями;

R^5 представляет собой H;

R^6 представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный 0-3 F-заместителями, или C_{3-6} циклоалкил;

R^8 представляет собой $-OC_{1-3}$ алкил;

R^9 представляет собой

13343-WO-РСТ

R^{11a} представляет собой H, C_{1-4} алкил, замещенный 0-2 R^{11b} , или $-C(=O)OC_{1-4}$ алкил;

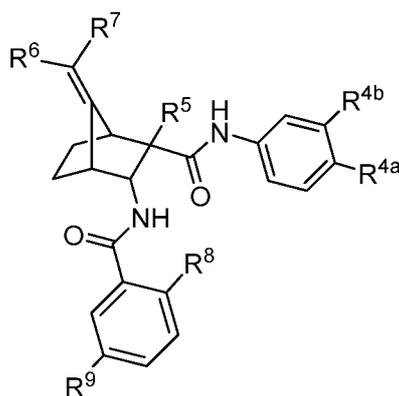
R^{11b} представляет собой $-OH$, $-C(=O)OH$ или арил;

R^{12} представляет собой $-C(=O)OR^b$ или C_{1-3} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями;

R^{13} представляет собой $-OH$; и

R^b представляет собой H или C_{1-4} алкил.

14. Соединение по п. 3, имеющее формулу (VIII):



(VIII)

или его фармацевтически приемлемая соль, при этом:

R^{4a} представляет собой галоген;

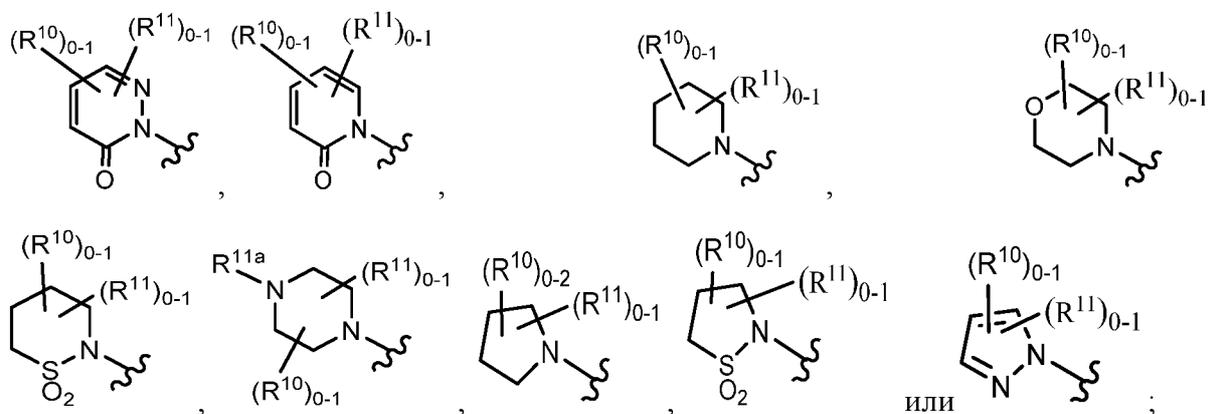
R^{4b} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-4 галоген-заместителями;

R^6 представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный 0-2 F-заместителями, C_{3-6} циклоалкил или арил;

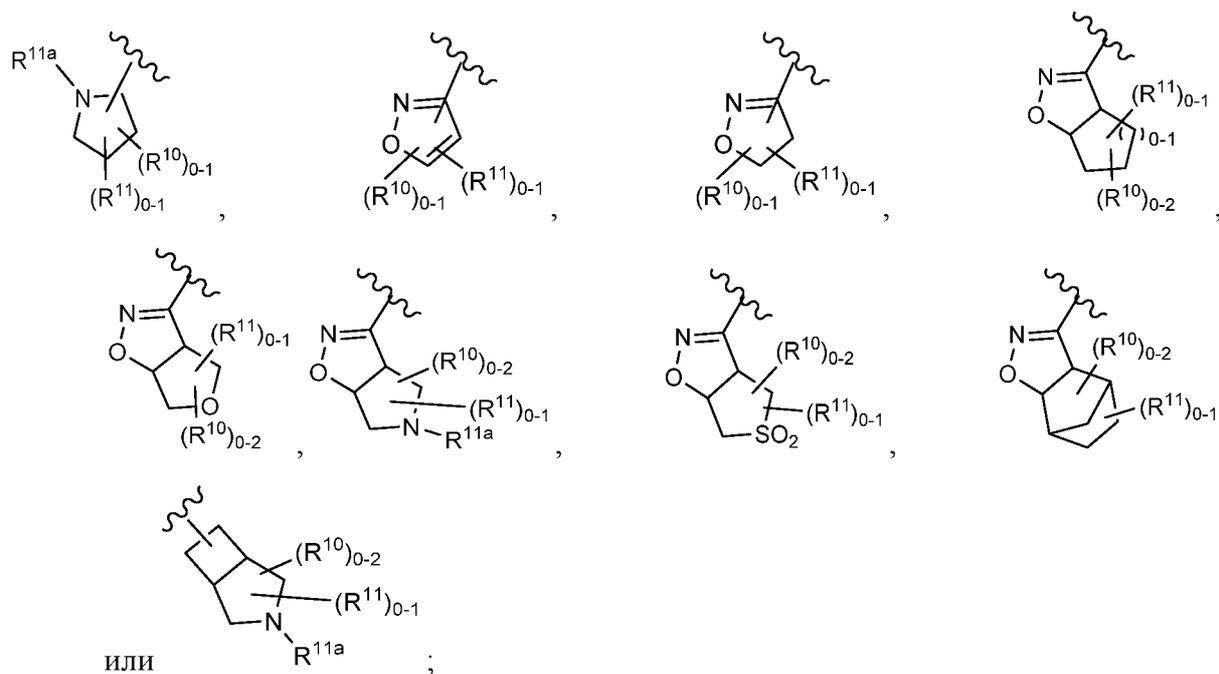
R^7 представляет собой H;

R^8 представляет собой $-OC_{1-3}$ алкил;

R^9 представляет собой



R^{10} представляет собой галоген, CN, C_{1-4} алкил, $=O$, $-OH$ или $-OC_{1-4}$ алкил;



R^{10} представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, $-OH$ или $-OC_{1-4}$ алкил;

R^{11} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-2 R^{12} и 0-2 R^{13} , $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$ или C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-2 R^e ;

R^{11a} представляет собой H , C_{1-4} алкил, замещенный 0-2 R^{11b} , $-C(=O)R^b$ или $-C(=O)OC_{1-4}$ алкил;

R^{11b} представляет собой $-OH$;

R^{12} представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями, или $-C(=O)OR^b$;

R^{13} представляет собой $-OH$;

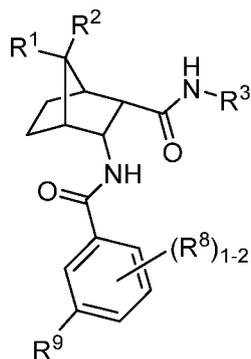
R^a представляет собой H или C_{1-3} алкил;

R^b представляет собой H или C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 R^e ;

R^e представляет собой $-OR^f$; и

R^f представляет собой H или C_{1-6} алкил.

16. Соединение по п. 1, имеющее формулу (X):



(X)

или его фармацевтически приемлемая соль, при этом:

R^1 представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный C_{3-6} циклоалкил-заместителем;

R^2 представляет собой H;

или R^1 и R^2 объединены и представляют собой $=CR^6R^7$;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 0-5 галоген-, CN или $-OC_{1-3}$ алкил-заместителями, $-(CHR^d)_n$ - C_{3-10} карбоцикл, замещенный 0-5 R^4 , или 5-6-членный гетероарил, включающий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, S (=O)_p, N, и замещенный 0-3 R^4 ;

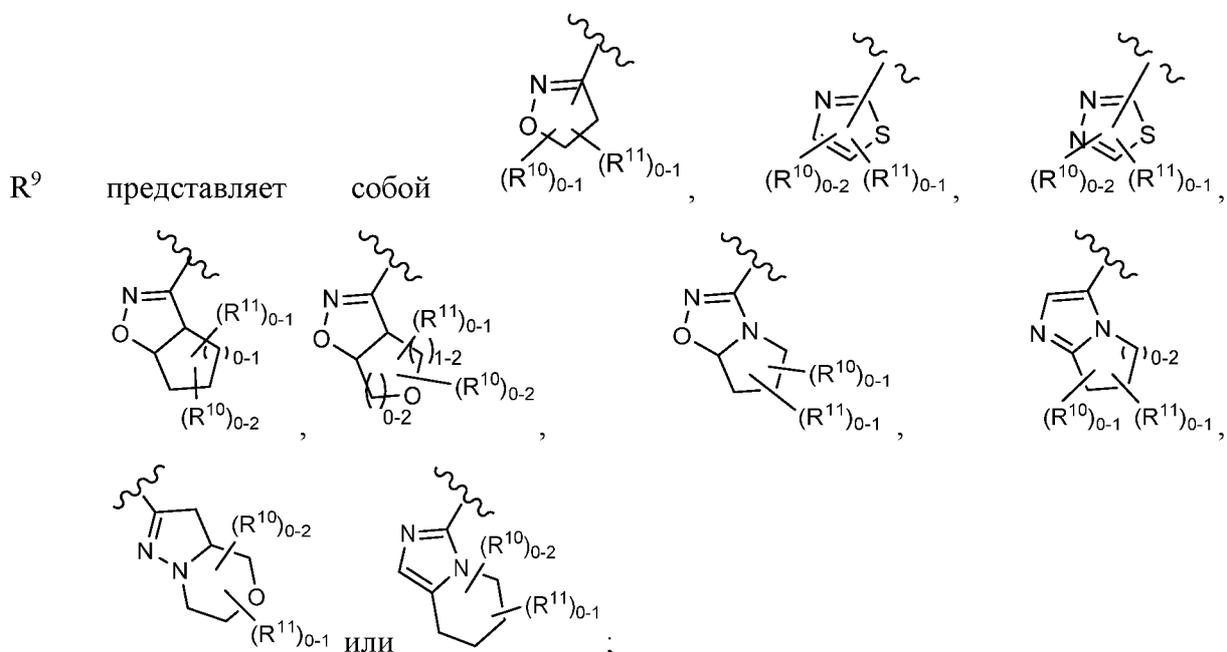
R^4 представляет собой галоген, $S(=O)_2CF_3$, CN или C_{1-4} алкил, замещенный 0-5 галоген-заместителями;

R^6 представляет собой галоген, C_{1-5} алкил, замещенный 0-3 R^{6a} , C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-3 R^{14} , или 5-6-членный гетероцикл, включающий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, S и N, и замещенный 0-3 R^{14} ;

R^{6a} представляет собой галоген, -OH или C_{3-6} циклоалкил;

R^7 представляет собой H;

R^8 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-4} алкил или $-OC_{1-4}$ алкил, замещенный 0-5 галоген-, -OH, C_{3-6} циклоалкил- или $-OC_{1-4}$ алкил-заместителями;



R^{10} представляет собой галоген, CN, C_{1-4} алкил или -OH;

R^{11} представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный 0-3 R^{12} и 0-1 R^{13} , $-OR^b$, $-NHC(=O)R^b$ или $C(=O)OR^b$;

R^{12} представляет собой галоген;

13343-WO-PCT

R^{13} представляет собой $-OR^b$ или C_{3-6} карбоциклил;

R^{14} представляет собой галоген, CN или C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями;

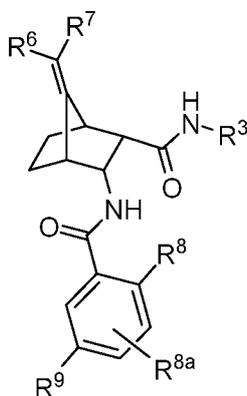
R^b представляет собой H или C_{1-3} алкил, замещенный 0-5 R^e ;

R^d представляет собой H или C_{1-4} алкил;

R^e представляет собой $-OH$; и

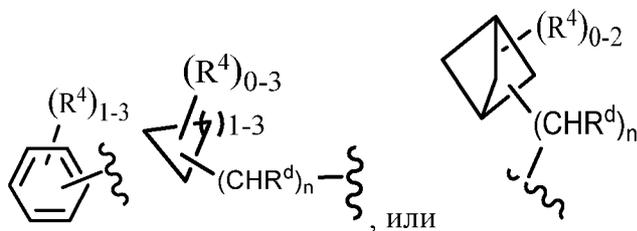
n равно нулю или 1.

17. Соединение по п. 16, имеющее формулу (XI):



(XI)

или его фармацевтически приемлемая соль, при этом:



R^3 представляет собой C_{1-5} алкил или

R^4 представляет собой галоген, CN, $-S(=O)_2CF_3$, C_{1-4} алкил, замещенный 0-5 галоген-заместителями;

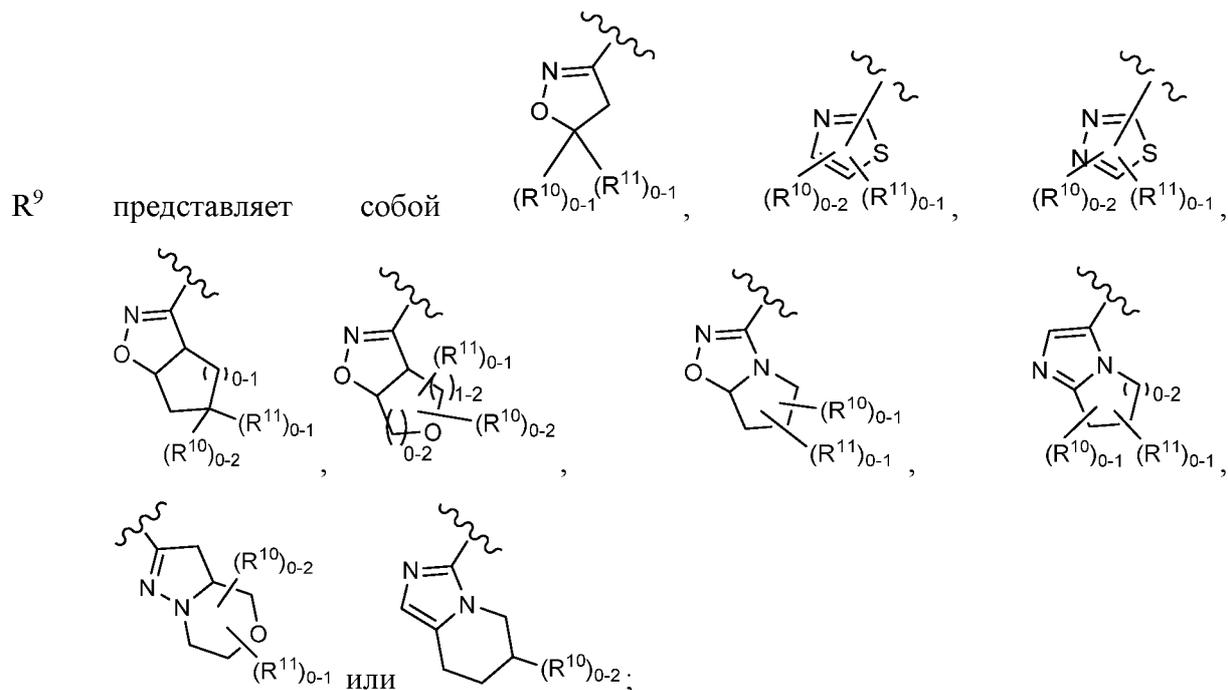
R^6 представляет собой C_{1-5} алкил, замещенный 0-2 R^{6a} , C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-2 R^{14} , или 5-6-членный гетероциклил, включающий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, S и N, и замещенный 0-2 R^{14} ;

R^{6a} представляет собой галоген, $-OH$ или C_{3-6} циклоалкил;

R^7 представляет собой H;

R^8 представляет собой $-OC_{1-3}$ алкил, замещенный 0-5 галоген-, $-OH$, C_{3-6} циклоалкил-или $-OC_{1-3}$ алкил-заместителями;

R^{8a} представляет собой H, галоген, CN или C_{1-3} алкил;



R^{10} представляет собой галоген, CN, C_{1-4} алкил или $-OH$;

R^{11} представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный 0-3 R^{12} и 0-1 R^{13} , $-OR^b$, $-NHC(=O)R^b$ или $-C(=O)OR^b$;

R^{12} представляет собой галоген;

R^{13} представляет собой $-OR^b$ или C_{3-6} карбоцикл;л;

R^{14} представляет собой галоген или C_{1-4} алкил, замещенный 0-3 галоген-заместителями;

R^b представляет собой H или C_{1-3} алкил, замещенный 0-5 R^c ;

R^d представляет собой H или C_{1-2} алкил; и

n равно нулю или 1.

18. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

19. Способ лечения заболевания, связанного с релаксином, включающий введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п. 18 пациенту, нуждающемуся в этом.

20. Способ по п. 19, где заболевание выбрано из группы, состоящей из стенокардии, нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, острой коронарной болезни, острой сердечной недостаточности, хронической сердечной недостаточности и иатрогенного повреждения сердца.

13343-WO-PCТ

21. Способ по п. 20, где заболевание представляет собой сердечную недостаточность.

22. Способ по п. 19, где заболевание представляет собой фиброз.