

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491271 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.19

(22) Дата подачи заявки
2022.12.02

(51) Int. Cl. *A61P 31/18* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07F 9/00 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(54) ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ИНФЕКЦИИ ВИЧ

(31) 63/285,730; 63/356,889

(32) 2021.12.03; 2022.06.29

(33) US

(86) PCT/US2022/051734

(87) WO 2023/102239 2023.06.08

(71) Заявитель:
ДЖИЛИД САЙЕНСИЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Фаранд Джули, Граупе Михаэль,
Гуней Тезджан, Като Дэррил,
Ли Цзяю, Линк Джон О., Мак
Джеймс Б.К., Мун Дон Мин, Сайто
Роланд Д., Уоткинс Уильям Дж., Чжан
Дженнифер Р. (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение в целом относится к определенным соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, а также способам получения и применения указанных соединений и фармацевтических композиций. Соединения и композиции, предложенные в данном документе, могут быть использованы для лечения или профилактики инфекции, вызванной вирусом из семейства Retroviridae, включая ВИЧ-инфекцию.

A1

202491271

202491271

A1

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ИНФЕКЦИИ ВИЧ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущество по предварительной заявке на патент США № 63/285,730, поданной 3 декабря 2021 г., и предварительной заявке на патент США № 63/356,889, поданной 29 июня 2022 г., содержание которых полностью включено в данный документ путем ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение в целом относится к новым соединениям и фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, для применения в профилактике или лечении вирусной инфекции семейства *Retroviridae*, включая инфекцию, вызванную вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Настоящее изобретение также относится к способам получения указанных соединений и промежуточных соединений для получения указанных соединений.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

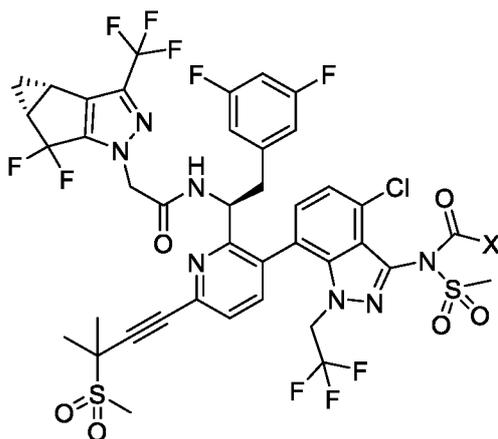
[0003] Вирусы с положительной одноцепочечной РНК, принадлежащие к семейству *Retroviridae*, включают вирусы подсемейства *Orthoretrovirinae* и вида *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Gammaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus*, *Lentivirus* и *Spumavirus*, которые вызывают многие заболевания человека и животных. Среди *Lentivirus* ВИЧ-1 инфекция у человека приводит к истощению Т-хелперных клеток и иммунной дисфункции, вызывая иммунодефицит и уязвимость к оппортунистическим инфекциям. Лечение ВИЧ-1 инфекции с помощью высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) доказало свою эффективность в снижении вирусной нагрузки и значительном замедлении прогрессирования заболевания (Hammer, S.M., et al.; *JAMA* 2008, 300: 555-570). Однако такие виды лечения могут привести к появлению штаммов ВИЧ, которые устойчивы к существующим методам терапии (Taiwo, B., *International Journal of Infectious Diseases* 2009, 13:552-559; Smith, R. J., et al., *Science* 2010, 327:697-701). Таким образом, существует неотложная необходимость в открытии новых антиретровирусных средств, активных в отношении новых вариантов ВИЧ с лекарственной устойчивостью.

[0004] Также в области терапии и лечения ВИЧ представляет интерес обеспечение пациентов схемами с улучшенными фармакокинетическими свойствами, включая,

например, повышенную эффективность, фармакокинетику длительного действия, низкую растворимость, низкий клиренс и/или другие свойства. Хотя современные схемы лечения ВИЧ-инфекции достаточно усовершенствовались, чтобы пациентам больше не приходилось принимать по несколько таблеток несколько раз в день, сегодня пациенты по-прежнему вынуждены принимать по одной таблетке каждый день в течение всей своей дальнейшей жизни. Таким образом, было бы полезно иметь такие методы лечения ВИЧ, которые требуют от пациентов принимать лекарства реже, чем раз в день (например, раз в пару дней, раз в неделю, раз в две недели, раз в месяц и т. п.) или принимать меньшую эффективную дозу лекарства(лекарств) ежедневно, еженедельно, ежемесячно или более длительное время.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы I,



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль,

где

X представляет собой -NR¹R², C₁₋₁₀ алкил или C₂₋₆ алкенил,

где каждый C₁₋₁₀ алкил и C₂₋₆ алкенил независимо замещен 1-3 Y группами; каждый Y независимо представляет собой -B(OH)₂, -CN, галоген, R^a, R^b, R^c, фенил, нафталенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил,

при этом каждый фенил, нафталенил, 5-6-членный

моноциклический гетероарил и 8-10-членный

конденсированный бициклический гетероарил независимо

замещен 1-5 R³ группами, или

две группы Y на том же атоме углерода, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₅ моноциклический циклоалкил;

R¹ представляет собой H или C₁₋₆ алкил, причем C₁₋₆ алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a, R^b и R^c;

R² представляет собой фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, причем каждый фенил и 5-6-членный моноциклический гетероарил независимо необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a, R^b, R^c и C₁₋₆ алкила,

при этом C₁₋₆ алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a, R^b и R^c;

каждый R³ независимо представляет собой R^a, R^b, R^c, C₁₋₆ алкил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, где каждый C₁₋₆ алкил и 5-6-членный моноциклический гетероарил независимо необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a, R^b и R^c;

каждый R^a независимо представляет собой -P(O)(OH)₂ или -OP(O)(OH)₂;

каждый R^b независимо представляет собой -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NR⁵R⁵, -C(O)C(O)OR⁴, -S(O)₂R⁴, -S(O)₂NR⁵R⁵ или -S(O)₂OR⁴;

каждый R^c независимо представляет собой -OR⁴, -OC(O)R⁴, -OC(O)C(O)OR⁴, -(O(C₁₋₄ алкил))_nOR⁴, -NR⁵R⁵, -N⁺R⁵R⁵R^{5a}, -NR⁵C(O)R⁴, -NR⁵C(O)NR⁵R⁵, -NR⁵C(O)OR⁴, -NR⁵C(O)C(O)OR⁴ или -NR⁵S(O)₂R⁴;

каждый R⁴ независимо представляет собой H или C₁₋₆ алкил, причем C₁₋₆ алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a, R^d и R^e;

каждый R⁵ независимо представляет собой H, R^d, C₁₋₆ алкил или 5-6-членный моноциклический гетероарил,

причем C₁₋₆ алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, =NR^{5a}, R^a, R^d, R^e, фенила, нафталенила и 8-10-членного конденсированного бициклического гетероарила,

при этом 5-6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a, R^d и R^e;

каждый R^{5a} независимо представляет собой H или C₁₋₃ алкил;

каждый R^d независимо представляет собой -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -C(O)NR⁷R⁷, -C(O)C(O)OR⁶, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NR⁷R⁷ или -S(O)₂OR⁶;

каждый R^e независимо представляет собой $-OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-OC(O)C(O)OR^6$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^6$, $-NR^7C(O)C(O)OR^6$ или $-NR^7S(O)_2R^6$;

каждый R^6 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из CN, галогена, R^a , R^f и R^g ;

каждый R^7 независимо представляет собой H, R^f или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a , R^f и R^g ;

каждый R^f независимо представляет собой $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^8$, $-C(O)C(O)OR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2NR^8R^8$ или $-S(O)_2OR^8$;

каждый R^g независимо представляет собой $-OR^8$, $-OC(O)R^8$, $-OC(O)C(O)OR^8$, $-NR^8R^8$, $-NR^8C(O)R^8$, $-NR^8C(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)C(O)OR^8$ или $-NR^8S(O)_2R^8$;

каждый R^8 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, CN, галогена, $-C(O)OH$ и R^a ;

n равно 1, 2, 3, 4 или 5; и

при этом каждый 5-6-членный моноциклический гетероарил и 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил независимо содержит 1-4 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

[0006] В одном варианте осуществления в данном документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения, предложенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества.

[0007] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения или профилактики инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, предложенной в данном документе.

[0008] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) у пациента, ранее

получавшего интенсивное лечение, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, предложенной в данном документе.

[0009] В одном варианте осуществления в данном документе предложено терапевтически эффективное количество соединения, предложенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, для применения в терапии.

[0010] В одном варианте осуществления в данном документе предложено соединение, предложенное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в данном документе, для применения в способе лечения или профилактики инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) у нуждающегося в этом пациента, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

[0011] В одном варианте осуществления в данном документе предложено соединение, предложенное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в данном документе, для применения в способе лечения инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) у пациента, ранее получавшего интенсивное лечение, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

I. Определения

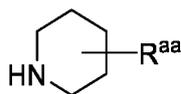
[0012] Приведенное ниже описание выполнено с пониманием того, что настоящее изобретение следует рассматривать в качестве примера заявленного объекта изобретения, и оно не предназначено для ограничения прилагаемой формулы изобретения конкретными проиллюстрированными вариантами осуществления. Заголовки, применяемые в настоящем изобретении, предложены для удобства и не должны толковаться как ограничивающие формулу изобретения каким-либо образом. Варианты

осуществления, проиллюстрированные под любым заголовком, могут быть объединены с вариантами осуществления, проиллюстрированными под любым другим заголовком.

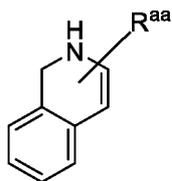
[0013] Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается рядовым специалистом в данной области. Следует отметить, что употребление в настоящем документе и в прилагаемой формуле изобретения форм единственного числа включает ссылку на множественное число, если из контекста явно не следует иное. Так, *например*, ссылка на «соединение» включает множество таких соединений, а ссылка на «анализ» включает ссылку на один или более анализов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области техники, и так далее.

[0014] В контексте настоящего изобретения следующие слова, фразы и символы должны по существу иметь указанные ниже значения, если только контекст, в котором они используются, не указывает на иное.

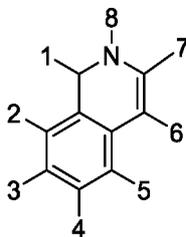
[0015] Тире («—»), которое не стоит между двумя буквами или символами, применяют для указания точки прикрепления заместителя. Например, $-\text{CONH}_2$ присоединяется через атом углерода. Тире в начале или в конце химической группы ставят для удобства; химические группы можно изображать с одним или более тире или без него без утраты их обычного значения. Волнистой линией, пересекающей линию структуры, указывают точку присоединения группы. Если этого не требуют химические свойства или структура, направленность не указывается и не подразумевается порядком, в котором написана или названа химическая группа. Сплошная линия, выходящая из центра кольца (включая конденсированную, мостиковую или спироциклическую кольцевую систему), указывает на то, что точка присоединения заместителя к кольцу может находиться на любом атоме кольца. Например, R^{aa} в приведенной ниже структуре может быть присоединен к любому из пяти атомов углерода в кольце, или R^{aa} может заменить водород, присоединенный к атому азота в кольце:



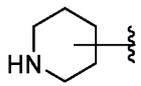
В качестве другого примера, R^{aa} в приведенной ниже структуре:



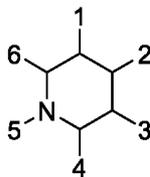
R^{aa} может быть присоединена к любому из пронумерованных положений, показанных ниже:



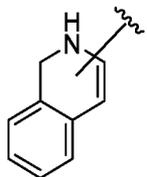
[0016] Сплошная линия, выходящая из центра кольца (включая конденсированную, мостиковую или спироциклическую кольцевую систему), указывает, что точка присоединения кольцевой системы к остальной части соединения может находиться на любом кольцевом атоме конденсированной, мостиковой или спироциклической кольцевой системы. Например, в приведенной ниже структуре:



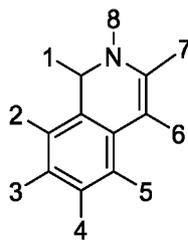
моноциклический гетероцикл может быть присоединен к остальной части соединения в любом из пронумерованных положений, показанных ниже:



В качестве другого примера, в представленной ниже конденсированной бициклической гетероциклической структуре,



конденсированный бициклический гетероцикл может быть присоединен к остальной части соединения в любом из восьми пронумерованных положений, показанных ниже:



[0017] Префикс «C_{u-v}» указывает на то, что следующая за ним группа имеет от *u* до *v* атомов углерода. Например, термин «C₁₋₆ алкил» указывает на то, что алкильная группа имеет от 1 до 6 атомов углерода. Аналогичным образом, термин «*x-y*-членные» кольца, где *x* и *y* представляют собой числовые диапазоны, например, «3-12-членный гетероцикл» относится к кольцу, содержащему *x-y* атомов (т. е. 3-12), до 80% которых могут представлять собой гетероатомы, такие как N, O, S, P, а остальные атомы представляют собой углерод.

[0018] Также могут применяться или не применяться определенные общепринятые альтернативные химические наименования. Например, двухвалентная группа, такая как двухвалентная «алкильная» группа, двухвалентная «арильная» группа и т. д., также может называться «алкиленовой» группой или «алкиленильной» группой, или «алкилильной» группой, «ариленовой» группой или «ариленильной» группой, или «арилильной» группой соответственно.

[0019] «Соединение, раскрытое в данном документе», или «соединение по настоящему изобретению», или «соединение, предложенное в данном документе», или «соединение, описанное в данном документе» относится к соединениям формулы I. Также включены конкретные соединения из примеров 1-54.

[0020] Ссылка на термин «около» в отношении значения или параметра в настоящем документе включает (и описывает) варианты осуществления, которые относятся к этому значению или параметру как таковому. В определенных вариантах осуществления термин «около» включает указанное количество $\pm 10\%$. В других вариантах осуществления термин «около» включает указанное количество $\pm 5\%$. В определенных других вариантах осуществления термин «около» включает указанное количество $\pm 1\%$. Кроме того, термин «около X» включает описание «X».

[0021] Термин «алкил» относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. В контексте настоящего документа алкил имеет от 1 до 20 атомов углерода (т. е. C₁₋₂₀ алкил), от 1 до 12 атомов углерода (т. е. C₁₋₁₂ алкил), от 1

до 8 атомов углерода (т. е. C₁₋₈ алкил), от 1 до 6 атомов углерода (т. е. C₁₋₆ алкил), от 1 до 4 атомов углерода (т. е. C₁₋₄ алкил), от 1 до 3 атомов углерода (т. е. C₁₋₃ алкил) или от 1 до 2 атомов углерода (т. е. C₁₋₂ алкил). Примеры алкильных групп включают в себя метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил. Когда алкильный остаток, имеющий конкретное количество атомов углерода, называется химическим наименованием или идентифицируется молекулярной формулой, могут быть включены все позиционные изомеры, имеющие это количество атомов углерода; так, например, термин «бутил» включает н-бутил (т. е. $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), втор-бутил (т. е. $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), изобутил (т. е. $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) и трет-бутил (т. е. $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); а термин «пропил» включает н-пропил (т. е. $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$) и изопропил (т. е. $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

[0022] Термин «алкенил» относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь и имеющей от 2 до 20 атомов углерода (т. е. C₂₋₂₀ алкенил), от 2 до 8 атомов углерода (т. е. C₂₋₈ алкенил), от 2 до 6 атомов углерода (т. е. C₂₋₆ алкенил) или от 2 до 4 атомов углерода (т. е. C₂₋₄ алкенил). Примеры алкенильных групп включают в себя этенил, пропенил, бутадиенил (включая 1,2-бутадиенил и 1,3-бутадиенил).

[0023] Термин «алкинил» относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь и имеющей от 2 до 20 атомов углерода (т. е. C₂₋₂₀ алкинил), от 2 до 8 атомов углерода (т. е. C₂₋₈ алкинил), от 2 до 6 атомов углерода (т. е. C₂₋₆ алкинил) или от 2 до 4 атомов углерода (т. е. C₂₋₄ алкинил). Термин «алкинил» также включает те группы, которые имеют одну тройную связь и одну двойную связь.

[0024] Термин «алкилен» относится к двухвалентной и неразветвленной насыщенной углеводородной цепи. В контексте данного документа алкил имеет от 1 до 20 атомов углерода (т. е. C₁₋₂₀ алкилен), от 1 до 12 атомов углерода (т. е. C₁₋₁₂ алкилен), от 1 до 8 атомов углерода (т. е. C₁₋₈ алкилен), от 1 до 6 атомов углерода (т. е. C₁₋₆ алкилен), от 1 до 4 атомов углерода (т. е. C₁₋₄ алкилен), от 1 до 3 атомов углерода (т. е. C₁₋₃ алкилен) или от 1 до 2 атомов углерода (т. е. C₁₋₂ алкилен). Примеры алкиленовых групп включают в себя метилен, этилен, пропилен, бутилен, пентилен и гексилен. В некоторых вариантах осуществления алкилен необязательно замещен алкильной группой. Примеры замещенных алкиленовых групп включают $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, -

$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_3)-$ и $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2-$.

[0025] Термин «алкокси» относится к группе «алкил-О-». Примеры алкоксигрупп включают в себя метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, н-пентокси, н-гексокси и 1,2-диметилбутокси. Термин «галогеналкокси» относится к алкоксигруппе в соответствии с приведенным выше определением, в которой один или более атомов водорода заменены галогеном.

[0026] Термин «ацил» относится к группе $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, в которой R представляет собой водород, алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; причем каждый из них может быть необязательно замещен, как определено в настоящем документе. Примеры ацила включают в себя формил, ацетил, циклогексилкарбонил, циклогексилметилкарбонил и бензоил.

[0027] Термин «амидо» относится как к группе «С-амидо», которая относится к группе $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$, так и к группе «N-амидо», которая относится к группе $-\text{NR}^y\text{C}(=\text{O})\text{R}^z$, где R^y и R^z независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, арила, галогеналкила, гетероарила, циклоалкила или гетероциклила; причем каждый из них может быть необязательно замещен.

[0028] Термин «амино» относится к группе $-\text{NR}^y\text{R}^z$, в которой R^y и R^z независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила, арила, гетероарила, циклоалкила или гетероциклила; причем каждый из них может быть необязательно замещен.

[0029] Термин «арил» относится к ароматической карбоциклической группе, имеющей одно кольцо (например, моноциклическая) или множество колец (например, бициклическая или трициклическая), включая конденсированные системы. В настоящем документе арил содержит от 6 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. C_{6-20} арил), от 6 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C_{6-12} арил) или от 6 до 10 атомов углерода в кольце (т. е. C_{6-10} арил). Примеры арильных групп включают в себя фенил, нафтил, флуоренил и антрил. Однако арил не охватывает или никоим образом не перекрывается с гетероарилом, как определено ниже. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероарильным кольцом, то полученная кольцевая система является гетероарильной.

[0030] Термин «циано» или «карбонитрил», относится к группе $-\text{CN}$.

[0031] Термин «циклоалкил» относится к насыщенной или частично насыщенной циклической алкильной группе, имеющей одно кольцо или множество колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. Термин «циклоалкил» включает циклоалкенильные группы (т. е. циклическую группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь). В контексте настоящего документа циклоалкил имеет от 3 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₂₀ циклоалкил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₁₂ циклоалкил), от 3 до 10 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₁₀ циклоалкил), от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₈ циклоалкил) или от 3 до 6 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₆ циклоалкил). Примеры циклоалкильных групп включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

[0032] Термин «мостиковый» относится к конденсации колец, где несмежные атомы на кольце соединены двухвалентным заместителем, таким как алкиленильная группа, например, алкиленильная группа, содержащая один или два гетероатома, или один гетероатом. Примерами мостиковых кольцевых систем являются хинуклидинил и адмантанил.

[0033] Термин «конденсированный» относится к кольцу, которое связано с соседним кольцом.

[0034] Термин «спиро» относится к кольцевому заместителю, который соединен посредством двух связей на одном и том же атоме углерода. Примеры спирогрупп включают в себя 1,1-диэтилциклопентан, диметил-диоксолан и 4-бензил-4-метилпиперидин, где циклопентан и пиперидин соответственно являются спирозаместителями.

[0035] Термин «галоген» включает фтор, хлор, бром и йод. Термин «галогеналкил» относится к неразветвленной или разветвленной алкильной группе в соответствии с приведенным выше определением, причем один или более атомов водорода заменены галогеном. Например, если остаток замещен более чем одним галогеном, его могут указывать с использованием префикса, соответствующего количеству присоединенных галогеновых функциональных групп. Термины «дигалогеналкил» и «тригалогеналкил» относятся к алкилу, замещенному двумя («ди-») или тремя («три-») галогеновыми группами, которые необязательно могут представлять собой один и тот же галоген. Примеры галогеналкила включают в себя дифторметил (-CHF₂) и трифторметил (-CF₃).

[0036] Термин «гетероалкилен» относится к двухвалентной и неразветвленной насыщенной углеводородной цепи, имеющей один, два или три гетероатома, выбранных

из NH, O или S. В контексте настоящего документа термин «гетероалкилен» имеет от 1 до 20 атомов углерода и один, два или три гетероатома, выбранных из NH, O и S (т. е. гетероалкилена C₁₋₂₀); от 1 до 8 атомов углерода и один, два или три гетероатома, выбранных из NH, O и S (т. е. C₁₋₈ гетероалкилен); от 1 до 6 атомов углерода и один, два или три гетероатома, выбранных из NH, O и S (т. е. C₁₋₆ гетероалкилен); от 1 до 4 атомов углерода и один, два или три гетероатома, выбранных из NH, O и S (т. е. C₁₋₄ гетероалкилен); от 1 до 3 атомов углерода и один, два или три гетероатома, выбранных из NH, O и S (т. е. C₁₋₃ гетероалкилен); или от 1 до 2 атомов углерода и один, два или три гетероатома, выбранных из NH, O и S (т. е. C₁₋₃ гетероалкилен). Например, -CH₂O- представляет собой C₁ гетероалкилен и -CH₂SCH₂- представляет собой C₂ гетероалкилен. Примеры гетероалкиленовых групп включают -CH₂CH₂OCH₂-, -CH₂SCH₂OCH₂-, -CH₂O- и -CH₂NHCH₂-. В некоторых вариантах осуществления гетероалкилен необязательно замещен алкильной группой. Примеры замещенных гетероалкиленовых групп включают -CH(CH₃)N(CH₃)CH₂-, -CH₂OCH(CH₃)-, -CH₂CH(CH₂CH₃)S-, -CH₂NHC(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂SCH₂-, -CH(CH₃)N(CH₃)CH(CH₃)O-, -CH₂SC(CH₂CH₃)(CH₃)- и -CH₂C(CH₂CH₃)₂NH-.

[0037] Термин «гетероарил» относится к ароматической группе, имеющей одно кольцо, множество колец или множество конденсированных колец с одним или более кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. В настоящем документе гетероарил содержит от 1 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. C₁₋₂₀ гетероарил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₁₂ гетероарил) или от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₈ гетероарил); и от 1 до 5 гетероатомов в кольце, от 1 до 4 гетероатомов в кольце, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, от 1 до 2 гетероатомов в кольце или 1 гетероатом в кольце, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Примеры гетероарильных групп включают пиримидинил, пуринил, пиридил, пиридазинил, бензотиазолил и пиразолил. Гетероарил не охватывает или не перекрывается с арилом, как определено выше.

[0038] Термин «гетероциклил», или «гетероциклическое кольцо», или «гетероцикл» относится к неароматической циклической алкильной группе с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. В настоящем документе термин «гетероциклил», или «гетероциклическое кольцо», или «гетероцикл» относится к кольцам, которые, если не указано иное, являются насыщенными или частично насыщенными, например, в некоторых вариантах осуществления термин «гетероциклил», или «гетероциклическое кольцо», или

«гетероцикл» относится к кольцам, которые, там, где это указано, являются частично насыщенными. Термин «гетероциклил», или «гетероциклическое кольцо», или «гетероцикл» включает гетероциклоалкенильные группы (т. е. гетероциклическую группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь). Гетероциклил может представлять собой одно кольцо или множество колец, причем множество колец могут быть конденсированными, мостиковыми или спирокольцами. В настоящем документе гетероциклил имеет от 2 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. C₂₋₂₀ гетероциклил), от 2 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C₂₋₁₂ гетероциклил), от 2 до 10 атомов углерода в кольце (т. е. C₂₋₁₀ гетероциклил), от 2 до 8 атомов углерода в кольце (т. е. C₂₋₈ гетероциклил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₁₂ гетероциклил), от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₈ гетероциклил) или от 3 до 6 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₆ гетероциклил); и имеет от 1 до 5 кольцевых гетероатомов, от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом, независимо выбранные из азота, кислорода или серы. Примеры гетероциклильных групп включают пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксетанил, диоксоланил, азетидинил и морфолинил. В контексте данного документа термин «мостиковый гетероциклил» относится к циклическому фрагменту из 4–10 членов, соединенному на двух несмежных атомах гетероциклила с одним или более (например, 1 или 2) циклическими фрагментами, имеющими по меньшей мере один гетероатом, причем каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы. В контексте настоящего документа мостиковый гетероциклил включает бициклические и трициклические кольцевые системы. Термин «спирогетероциклил», также в контексте настоящего документа, относится к кольцевой системе, в которой гетероциклил из 3–10 членов имеет одно или более дополнительных колец, причем одно или более дополнительных колец представляют собой циклоалкил из 3–10 членов или гетероциклил из 3–10 членов, причем один атом одного или более дополнительных колец также представляет собой атом гетероциклила из 3–10 членов. Примеры спиро-гетероциклила включают в себя бициклические и трициклические кольцевые системы, такие как 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил и 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил. В настоящем документе термины «гетероцикл», «гетероциклил» и «гетероциклическое кольцо» применяются взаимозаменяемо. В некоторых вариантах осуществления гетероциклил замещен оксогруппой.

[0039] Термин «гидрокси», или «гидроксил», относится к группе –ОН.

[0040] Термин «оксо» относится к группе (=O) или (O).

[0041] Термин «сульфонил» относится к группе $-S(O)_2R^{bb}$, где R^{bb} представляет собой алкил, галогеналкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероарил или арил. Примеры сульфонила представляют собой метилсульфонил, этилсульфонил, фенилсульфонил и толуолсульфонил.

[0042] Если графическое представление группы заканчивается атомом азота с одной связью, эта группа, если не указано иное, представляет собой группу – NH. Аналогичным образом, если не указано иное, атом (-ы) водорода подразумеваются и считаются присутствующими там, где это необходимо с учетом знания специалиста в данной области о полной валентности или обеспечении стабильности.

[0043] Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное ниже событие или обстоятельство может произойти или не произойти и что описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда этого не происходит. Кроме того, термин «необязательно замещенный» означает, что любой один или более атомов водорода на обозначенном атоме или группе может быть замещен или не замещен функциональной группой, отличной от водорода.

[0044] Термин «замещенный» означает, что любой один или более атомов водорода на обозначенном атоме или группе замещены одним или более заместителями, отличными от водорода, при условии, что не превышена нормальная валентность этого обозначенного атома. Один или более заместителей включают, без ограничений, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, ацил, аминокс, амидо, амидино, арил, азидо, карбамоил, карбоксил, карбоксильный эфир, циано, гуанидино, галоген, галогеналкил, гетероалкил, гетероарил, гетероциклил, гидроксид, гидразино, имино, оксо, нитро, алкилсульфинил, сульфоновую кислоту, алкилсульфонил, тиоцианат, тиол, тион или их комбинации. Полимеры или аналогичные неопределенные структуры, полученные путем определения заместителей с дополнительными заместителями, присоединяемыми *ad infinitum* (например, замещенный арил, имеющий замещенный алкил, который сам замещен замещенной арильной группой, которая дополнительно замещена замещенной гетероалкильной группой и т. д.), не должны включаться в настоящий документ. Если не указано иное, максимальное число последовательных замен в соединениях, описанных в настоящем документе, составляет три. Например, последовательные замены замещенных арильных групп двумя другими замещенными арильными группами ограничены ((замещенным арилом)замещенным арилом)замещенным арилом. Аналогичным образом приведенные выше определения не должны включать недопустимых шаблонов замены (например, метил, замещенный 5 атомами фтора, или гетероарильные группы, имеющие два смежных атома кислорода в

кольце). Такие недопустимые шаблоны замены хорошо известны специалисту в данной области. Термин «замещенный», если его применяют для модификации химической группы, может описывать другие химические группы, определенные в настоящем документе. Например, термин «замещенный арил» включает, без ограничений, «алкиларил». Если не указано иное, когда группа описана как необязательно замещенная, любые заместители группы сами по себе являются незамещенными.

[0045] В некоторых вариантах осуществления замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклический, замещенный арил и/или замещенный гетероарил включает циклоалкил, гетероциклический, арил и/или гетероарил, который имеет на кольцевом атоме заместитель, через который циклоалкил, гетероциклический, арил и/или гетероарил присоединен к остальной части соединения. Например, в приведенной ниже функциональной группе циклопропил замещен метильной группой:



[0046] Соединения по вариантам осуществления, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или более асимметричных центров и, таким образом, могут приводить к образованию энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии, как (*R*)-, или (*S*)-, или как (*D*)-, или (*L*)- для аминокислот. Подразумевается, что настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (*R*)- и (*S*)- или (*D*)- и (*L*)-изомеры могут быть получены с применением хиральных синтонов или хиральных реагентов или отделены с использованием традиционных методик, например, хроматографии и фракционной кристаллизации. Традиционные методики получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разрешения рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ). Когда соединения, описанные в настоящем документе, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, предполагается, что соединения включают как *E*, так и *Z* геометрические изомеры. Аналогично, также предполагается включение всех таутомерных форм. Если соединения представлены в хиральной форме, следует понимать, что вариант осуществления включает, без ограничений,

специфическую диастереомерно или энантиомерно обогащенную форму. Если хиральность не указана, но присутствует, следует понимать, что вариант осуществления относится к специфическому диастереомерно или энантиомерно обогащенному формату; или рацемической или скалемической смеси такого (-их) соединения (-ий). В контексте данного документа «скалемическая смесь» представляет собой смесь стереоизомеров в соотношении, отличном от 1 : 1.

[0047] Термин «стереоизомер» относится к соединению, состоящему из тех же атомов, которые соединены такими же связями, но имеют разные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Настоящее изобретение предусматривает различные стереоизомеры и их смеси и включает «энантиомеры», которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых являются несовпадающими зеркальными изображениями друг друга.

[0048] «Энантиомеры» представляют собой пару стереоизомеров, зеркальные отображения которых не могут совмещаться друг с другом. Смесь 1 : 1 пары энантиомеров представляет собой «рацемическую» смесь. Смесь энантиомеров в соотношении, отличном от 1 : 1, представляет собой «скалемическую» смесь.

[0049] «Диастереоизомеры» представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но не являются зеркальными отображениями друг друга.

[0050] Термин «таутомер» относится к смещению протонов от одного атома молекулы до другого атома той же молекулы. Настоящее описание включает таутомеры любых соединений, представленных в настоящем документе.

[0051] Некоторые из представленных в настоящем документе соединений существуют в виде таутомерных изомеров. Таутомерные изомеры находятся в равновесии друг с другом. Например, амидсодержащие соединения могут существовать в равновесии с таутомерами имидиновой кислоты. Независимо от того, какой представлен таутомер, и независимо от природы равновесия между таутомерами, специалистам средней квалификации в данной области понятно, что данные соединения содержат таутомеры как амидной, так и имидиновой кислоты. Таким образом, следует понимать, что амидсодержащие соединения включают свои таутомеры имидиновой кислоты. Аналогично следует понимать, что содержащие имидиновую кислоту соединения включают свои амидные таутомеры.

[0052] «Сольват» образуется путем взаимодействия растворителя и соединения. Также предложены сольваты солей соединений, предложенных в настоящем документе. Также предложены гидраты соединений, предложенных в настоящем документе.

[0053] Любая формула или структура, предложенные в настоящем документе, также предназначены для представления немеченых форм, а также меченных изотопами форм соединений. Меченные изотопами соединения имеют структуры, показанные представленными в настоящем документе формулами, за исключением того, что один или более атомов замещены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, например, без ограничений, ^2H (дейтерий, D), ^3H (тритий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl и ^{125}I . В настоящем документе также предложены различные меченные изотопами соединения по настоящему изобретению, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C и ^{14}C . Такие меченные изотопами соединения могут использоваться для исследований метаболизма, кинетики реакций, методик обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализ распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или при радиотерапии пациентов.

[0054] Настоящее изобретение включает также соединения формулы I, в которых от 1 до n атомов водорода, присоединенных к атому углерода, замещен/замещены дейтерием, где n представляет собой количество атомов водорода в молекуле. Такие соединения проявляют повышенную устойчивость к метаболизму, и поэтому их используют для увеличения периода полувыведения любого соединения формулы I при введении млекопитающему, такому как человек. См., например, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524–527 (1984). Такие соединения синтезируют хорошо известными из уровня техники способами, например с использованием исходных материалов, в которых один или более атомов водорода были заменены дейтерием.

[0055] Меченные или замещенные дейтерием терапевтические соединения по настоящему изобретению могут иметь улучшенные свойства DMPK (метаболизм и фармакокинетика лекарственных средств), связанные с абсорбцией, распределением, метаболизмом и выведением (ADME). Замена на более тяжелые изотопы, такие как

дейтерий, может давать определенные терапевтические преимущества, обусловленные повышенной метаболической стабильностью, например большой период полувыведения *in vivo*, потребность в меньшей дозировке и/или улучшение терапевтического индекса. Соединение, меченное ^{18}F , можно применять для исследований способами ПЭТ или ОФЭКТ. Меченные изотопами соединения по настоящему изобретению и их пролекарства можно по существу получать путем проведения процедур, описанных ниже в схемах или в примерах и способах приготовления, путем замещения не меченного изотопами реагента легко доступным реагентом, мечеными изотопами. Следует понимать, что дейтерий в этом контексте рассматривается как заместитель в соединении формулы I.

[0056] Концентрацию такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, можно определять с помощью коэффициента изотопного обогащения. В соединениях по настоящему изобретению любой атом, не обозначенный конкретно как определенный изотоп, должен представлять любой стабильный изотоп этого атома. Если не указано иное, когда положение обозначено конкретно как «H», или «водород», следует понимать, что в этом положении водород имеет распространенный в природе изотопный состав. Соответственно, в соединениях по настоящему изобретению любой атом, обозначенный конкретно как дейтерий (D), представляет собой дейтерий.

[0057] Во многих случаях соединения по настоящему изобретению способны образовывать кислые и/или основные соли благодаря наличию amino- и/или карбоксильных групп или аналогичных им групп.

[0058] Термин «фармацевтически приемлемая соль» данного соединения относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства данного соединения и которые не являются нежелательными с биологической или какой-либо другой точки зрения. Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли могут быть получены из неорганических и органических оснований. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, исключительно в качестве примера, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают в себя, помимо прочего, соли первичных, вторичных и третичных аминов, таких как алкиламины, диалкиламины, триалкиламины, замещенные алкиламины, ди(замещенные алкил)амины, три(замещенные алкил)амины, алкениламины, диалкениламины, триалкениламины, замещенные алкениламины, ди(замещенные алкенил)амины, три(замещенные алкенил)амины, моно-, ди- или трициклоалкиламины, моно-, ди- или триариламины или смешанные амины и т. п. Конкретные примеры

приемлемых аминов включают в себя в качестве примера изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил) амин, три(н-пропил) амин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, пиперазин, пиперидин, морфолин, N-этилпиперидин и т. п.

[0059] Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть получены из неорганических и органических кислот. Соли, полученные из неорганических кислот, включают соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т. п. Соли, полученные из органических кислот, включают уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т. п.

[0060] В контексте настоящего документа термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемый эксципиент» включает все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и задерживающие всасывание агенты и т. п. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области. За исключением тех случаев, когда какая-либо стандартная среда или агент несовместимы с активным ингредиентом, предусмотрено его применение в терапевтических композициях. В композиции могут также быть включены вспомогательные активные ингредиенты.

[0061] Термин «лечение» или «проведение лечения» представляет собой подход к достижению благоприятных или желательных результатов, включая клинические результаты. Благоприятные или требуемые клинические результаты могут включать в себя одно или более из следующего: а) ингибирование заболевания или состояния (т. е. ослабление одного или более симптомов, появляющихся в результате заболевания или состояния, и/или уменьшение степени заболевания или состояния); б) замедление или остановка развития одного или более клинических симптомов, связанных с заболеванием или состоянием (т. е. стабилизация заболевания или состояния, профилактика или задержка ухудшения или прогрессирования заболевания или состояния и/или профилактика или замедление распространения (т. е. метастазирования) заболевания или состояния); и/или с) облегчение заболевания, т. е. иницирование обратного развития клинических симптомов (т. е. облегчение течения заболевания, обеспечение частичной

или полной ремиссии заболевания или состояния, усиление эффекта другого лекарственного препарата, замедление прогрессирования заболевания, повышение качества жизни и/или повышение выживаемости).

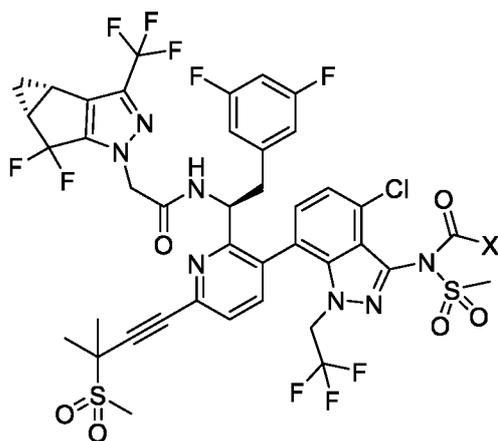
[0062] Термин «профилактика» или «предотвращение» означает любое лечение заболевания или состояния, которое не позволяет развиваться клиническим симптомам заболевания или состояния. В некоторых вариантах осуществления соединения могут быть введены субъекту (включая человека), который подвержен риску этого заболевания или состояния или имеет его в семейном анамнезе.

[0063] Термин «субъект» относится к животному, такому как млекопитающее (включая человека), которое было или будет объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Способы, описанные в настоящем документе, могут использоваться в терапии человека и/или ветеринарии. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

[0064] Термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, изомера или смеси означает количество, достаточное для осуществления лечения при введении субъекту, чтобы обеспечить терапевтический эффект, такой как улучшение симптомов или замедление прогрессирования заболевания. Например, терапевтически эффективное количество может представлять собой количество, достаточное для улучшения симптома вирусной инфекции *Retroviridae*, включая без ограничения ВИЧ-инфекцию. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от субъекта и заболевания или состояния, которое лечат, веса и возраста субъекта, тяжести заболевания или состояния и способа введения, что может быть легко определено специалистом в данной области техники.

II. Соединения

[0065] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы I,



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль,

где

X представляет собой $-NR^1R^2$, C_{1-10} алкил или C_{2-6} алкенил,

где каждый C_{1-10} алкил и C_{2-6} алкенил независимо замещен 1-3 Y группами; каждый Y независимо представляет собой $-B(OH)_2$, $-CN$, галоген, R^a , R^b , R^c , фенил, нафталенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил,

при этом каждый фенил, нафталенил, 5-6-членный

моноциклический гетероарил и 8-10-членный

конденсированный бициклический гетероарил независимо

замещен 1-5 R^3 группами, или

две группы Y на том же атоме углерода, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} моноциклический циклоалкил;

R^1 представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-CN$, галогена, R^a , R^b и R^c ;

R^2 представляет собой фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, причем каждый фенил и 5-6-членный моноциклический гетероарил независимо необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-CN$, галогена, R^a , R^b , R^c и C_{1-6} алкила,

при этом C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами,

независимо выбранными из $-CN$, галогена, R^a , R^b и R^c ;

каждый R^3 независимо представляет собой R^a , R^b , R^c , C_{1-6} алкил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, где каждый C_{1-6} алкил и 5-6-членный моноциклический гетероарил независимо необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-CN$, галогена, R^a , R^b и R^c ;

каждый R^a независимо представляет собой $-P(O)(OH)_2$ или $-OP(O)(OH)_2$;

каждый R^b независимо представляет собой $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-C(O)C(O)OR^4$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)_2NR^5R^5$ или $-S(O)_2OR^4$;

каждый R^c независимо представляет собой $-OR^4$, $-OC(O)R^4$, $-OC(O)C(O)OR^4$, $-(O(C_{1-4} \text{ алкил}))_nOR^4$, $-NR^5R^5$, $-N^+R^5R^5R^{5a}$, $-NR^5C(O)R^4$, $-NR^5C(O)NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$, $-NR^5C(O)C(O)OR^4$ или $-NR^5S(O)_2R^4$;

каждый R^4 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-CN$, галогена, R^a , R^d и R^e ;

каждый R^5 независимо представляет собой H, R^d , C_{1-6} алкил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-CN$, галогена, $=NR^{5a}$, R^a , R^d , R^e , фенила, нафталинила и 8-10-членного конденсированного бициклического гетероарила, при этом 5-6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-CN$, галогена, R^a , R^d и R^e ;

каждый R^{5a} независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил;

каждый R^d независимо представляет собой $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^7$, $-C(O)C(O)OR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^7R^7$ или $-S(O)_2OR^6$;

каждый R^e независимо представляет собой $-OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-OC(O)C(O)OR^6$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^6$, $-NR^7C(O)C(O)OR^6$ или $-NR^7S(O)_2R^6$;

каждый R^6 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из CN , галогена, R^a , R^f и R^g ;

каждый R^7 независимо представляет собой H, R^f или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-CN$, галогена, R^a , R^f и R^g ;

каждый R^f независимо представляет собой $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^8$, $-C(O)C(O)OR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2NR^8R^8$ или $-S(O)_2OR^8$;

каждый R^g независимо представляет собой $-OR^8$, $-OC(O)R^8$, $-OC(O)C(O)OR^8$, $-NR^8R^8$, $-NR^8C(O)R^8$, $-NR^8C(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)C(O)OR^8$ или $-NR^8S(O)_2R^8$;

каждый R^8 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, CN, галогена, -C(O)OH и R^a ;

n равно 1, 2, 3, 4 или 5; и

при этом каждый 5-6-членный моноциклический гетероарил и 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил независимо содержит 1-4 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

[0066] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли

X представляет собой $-NR^1R^2$, C_{1-10} алкил или C_{2-6} алкенил,

где каждый C_{1-10} алкил и C_{2-6} алкенил независимо замещен 1-3 Y группами;

каждый Y независимо представляет собой -CN, галоген, R^a , R^b , R^c , C_{3-5}

моноциклический циклоалкил, фенил или нафталенил,

при этом каждый фенил и нафталенил независимо замещен 1-5

R^3 группами, или

две группы Y на том же атоме углерода, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} моноциклический циклоалкил;

R^1 представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH и R^a ;

R^2 представляет собой фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, где каждый фенил и 5-6-членный моноциклический гетероарил независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a , R^b , R^c и C_{1-6} алкила;

при этом C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами,

независимо выбранными из -CN, галогена, R^a , R^b и R^c ;

каждый R^3 независимо представляет собой R^a , R^b , R^c или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a , R^b и R^c ;

каждый R^a независимо представляет собой $-P(O)(OH)_2$ или $-OP(O)(OH)_2$;

каждый R^b независимо представляет собой $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-C(O)C(O)OR^4$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)_2NR^5R^5$ или $-S(O)_2OR^4$;

каждый R^c независимо представляет собой $-OR^4$, $-OC(O)R^4$, $-OC(O)C(O)OR^4$, $-(O(C_{1-4} \text{ алкил}))_nOR^4$, $-NR^5R^5$, $-N^+R^5R^5R^{5a}$, $-NR^5C(O)R^4$, $-NR^5C(O)NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$, $-NR^5C(O)C(O)OR^4$ или $-NR^5S(O)_2R^4$;

каждый R^4 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a , R^d и R^e ;

каждый R^5 независимо представляет собой H, R^d или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, $=NR^{5a}$, R^a , R^d , R^e , фенила и нафталинила;

каждый R^{5a} независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил;

каждый R^d независимо представляет собой $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^7$, $-C(O)C(O)OR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^7R^7$ или $-S(O)_2OR^6$;

каждый R^e независимо представляет собой $-OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-OC(O)C(O)OR^6$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^6$, $-NR^7C(O)C(O)OR^6$ или $-NR^7S(O)_2R^6$;

каждый R^6 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, CN, галогена, $-C(O)OH$ и R^a ;

каждый R^7 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-C(O)OH$ и R^a ;

n равно 1, 2, 3, 4 или 5; и

при этом каждый 5-6-членный моноциклический гетероарил и 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил независимо содержит 1-4 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

[0067] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли

X представляет собой $-NR^1R^2$, C_{1-10} алкил или C_{2-4} алкенил, причем каждый C_{1-10} алкил и C_{2-4} алкенил независимо замещен 1-3 Y группами;

каждый Y независимо представляет собой -OH, -CN, галоген, R^a , $-NR^5R^5$, $-N^+R^5R^5R^{5a}$, $-C(O)NR^5R^5$, $-C(O)OR^4$, $-OC(O)R^4$, $-(O(C_{1-4} \text{ алкил}))_nOR^4$ или фенил, причем фенил замещен 1-5 R^3 группами, или две группы Y на том же атоме углерода, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} моноциклический циклоалкил;

R^1 представляет собой H или C_{1-4} алкил, причем C_{1-4} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH и R^a ;

R^2 представляет собой фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, причем каждый фенил и 5-6-членный моноциклический гетероарил независимо необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH, R^a и C_{1-6} алкила,

причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH, -NR⁵R⁵ и R^a ;

каждый R^3 независимо представляет собой -OH, R^a , R^b или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH, R^a и R^b ;

каждый R^a независимо представляет собой -P(O)(OH)₂ или -OP(O)(OH)₂;

каждый R^b независимо представляет собой -C(O)OR⁴ или -C(O)NR⁵R⁵;

каждый R^4 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH, -NR⁷R⁷ и R^a ;

каждый R^5 независимо представляет собой H, -C(O)OR⁶, -C(O)C(O)OR⁶ или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OR⁶, =NR^{5a}, -NR⁷R⁷, R^a , R^b и фенила;

каждый R^{5a} независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил;

каждый R^6 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, CN, галогена, -C(O)OH и R^a ;

каждый R^7 независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил, причем C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH и R^a ;

n равно 1, 2, 3, 4 или 5; и

при этом каждый 5-6-членный моноциклический гетероарил и 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил независимо содержит 1-4 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

[0068] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли

X представляет собой -NR¹R², C_{1-10} алкил или C_{2-4} алкенил,

причем каждый C_{1-10} алкил и C_{2-4} алкенил независимо замещен 1-3 Y группами;

каждый Y независимо представляет собой -OH, -CN, галоген, R^a , $-NR^5R^5$, $-N^+R^5R^5R^{5a}$, $-C(O)NR^5R^5$, $-C(O)OR^4$, $-OC(O)R^4$, $-(O(C_{1-4} \text{ алкил}))_nOR^4$, C_{3-5} моноциклический циклоалкил или фенил,

причем фенил замещен 1-5 R^3 группами, или две группы Y на том же атоме углерода, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} моноциклический циклоалкил;

R^1 представляет собой H или C_{1-4} алкил, причем C_{1-4} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-C(O)OH$ и R^a ;

R^2 представляет собой фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, причем каждый фенил и 5-6-членный моноциклический гетероарил независимо необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-C(O)OH$, R^a и C_{1-6} алкила,

причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-C(O)OH$, $-NR^5R^5$ и R^a ;

каждый R^3 независимо представляет собой -OH, $-C(O)OH$, R^a или C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-C(O)OH$ и R^a ;

каждый R^a независимо представляет собой $-P(O)(OH)_2$ или $-OP(O)(OH)_2$;

каждый R^4 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-C(O)OH$, $-NR^7R^7$ и R^a ;

каждый R^5 независимо представляет собой H, $-C(O)OR^6$, $-C(O)C(O)OR^6$ или C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-C(O)OR^6$, $=NR^{5a}$, $-NR^7R^7$, R^a и фенила;

каждый R^{5a} независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил;

каждый R^6 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, CN, галогена, $-C(O)OH$ и R^a ;

каждый R^7 независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил, причем C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-C(O)OH$ и R^a ;

n равно 1, 2, 3, 4 или 5; и

при этом каждый 5-6-членный моноциклический гетероарил и 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил независимо содержит 1-4 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

[0069] Как используется в данном документе, 5-6-членный моноциклический гетероарил содержит 1-4 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. Как используется в данном документе, 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил содержит 1-4 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

[0070] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой $-NR^1R^2$, C_{1-10} алкил или C_{2-6} алкенил, где каждый C_{1-10} алкил и C_{2-6} алкенил независимо замещен 1-3 Y группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой $-NR^1R^2$, C_{1-10} алкил или C_{2-4} алкенил, где каждый C_{1-10} алкил и C_{2-4} алкенил независимо замещен 1-3 Y группами.

[0071] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой $-NR^1R^2$.

[0072] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой H или C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a , R^b и R^c . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой H или C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH и R^a . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой H или C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH и R^a .

[0073] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой H.

[0074] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a , R^b и R^c . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил

необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -ОН, -СN, галогена, -С(О)ОН и R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R¹ представляет собой C₁₋₄ алкил, где C₁₋₄ алкил обязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -ОН, -СN, галогена, -С(О)ОН и R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R¹ представляет собой C₁₋₃ алкил, где C₁₋₃ алкил обязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -С(О)ОН и R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R¹ представляет собой метил, где метил обязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -СООН и R^a.

[0075] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил, где C₁₋₆ алкил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -СN, галогена, R^a, R^b и R^c. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил, где C₁₋₆ алкил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -ОН, -СN, галогена, -С(О)ОН и R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R¹ представляет собой C₁₋₄ алкил, где C₁₋₄ алкил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -ОН, -СN, галогена, -С(О)ОН и R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R¹ представляет собой C₁₋₃ алкил, где C₁₋₃ алкил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -С(О)ОН и R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R¹ представляет собой метил, где метил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -СООН и R^a.

[0076] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R¹ представляет собой C₁₋₄ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R¹ представляет собой C₁₋₃ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R¹ представляет собой метил.

[0077] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R² представляет собой фенил или 5-6-членный

моноциклический гетероарил, где каждый фенил и 5-6-членный моноциклический гетероарил независимо обязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a, R^b, R^c и C₁₋₆ алкила,

где C₁₋₆ алкил независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a, R^b и R^c.

[0078] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R² представляет собой фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, где каждый фенил и 5-6-членный моноциклический гетероарил независимо обязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH, R^a и C₁₋₆ алкила,

где C₁₋₆ алкил независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH, -NR⁵R⁵ и R^a.

[0079] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R² представляет собой фенил, где фенил обязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a, R^b, R^c и C₁₋₆ алкила, где C₁₋₆ алкил обязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a, R^b и R^c. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R² представляет собой фенил, где фенил обязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OR⁴, -C(O)NR⁵R⁵, -S(O)₂R⁴, -S(O)₂NR⁵R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NR⁵C(O)R⁴, -NR⁵C(O)NR⁵R⁵, -NR⁵C(O)OR⁴, -NR⁵S(O)₂R⁴, R^a и C₁₋₆ алкила, где C₁₋₆ алкил обязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OR⁴, -C(O)NR⁵R⁵, -NR⁵R⁵, -NR⁵C(O)OR⁴ и R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R² представляет собой фенил, где фенил обязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH, R^a и C₁₋₆ алкила, где C₁₋₆ алкил обязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH, -NR⁵R⁵ и R^a.

[0080] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R² представляет собой фенил, где фенил

- i) замещен C₁₋₄ алкилом, где C₁₋₄ алкил замещен одной группой, выбранной из R^a и -NR⁵C(O)OR⁴, и
- ii) обязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OR⁴, -C(O)NR⁵R⁵, -S(O)₂R⁴, -S(O)₂NR⁵R⁵, -S(O)₂OR⁴, -

$\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$, R^a и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ и R^a .

[0081] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой фенил, где фенил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a , R^b и R^c . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой фенил, где фенил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ и R^a .

[0082] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой фенил, где фенил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a , R^b , R^c и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a , R^b и R^c . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой фенил, где фенил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^4$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$, R^a и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ и R^a . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой фенил, где фенил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, R^a и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{NR}^5\text{R}^5$ и R^a .

[0083] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой фенил, где фенил

- i) замещен C_{1-4} алкилом, где C_{1-4} алкил замещен одной группой, выбранной из R^a и $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, и
- ii) замещен 1-2 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^4$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$, R^a и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ и R^a .

[0084] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой фенил, где фенил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a , R^b и R^c . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой фенил, где фенил замещен 1-2 группами, независимо выбранными из -C(O)OH и R^a .

[0085] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой фенил.

[0086] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил, где 5-6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a , R^b , R^c и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a , R^b и R^c . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил, где 5-6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH, R^a и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH, $-NR^5R^5$ и R^a .

[0087] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил, где 5-6-членный моноциклический гетероарил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a , R^b , R^c и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a , R^b и R^c . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил, где 5-6-членный моноциклический гетероарил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH, R^a и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH, $-NR^5R^5$ и R^a .

[0088] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил.

[0089] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, где 6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NR^5C(O)R^4$, $-NR^5C(O)NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$, $-NR^5S(O)_2R^4$, R^a и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$ и R^a .

[0090] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, где 6-членный моноциклический гетероарил

- i) замещен C_{1-4} алкилом, где C_{1-4} алкил замещен одной группой, выбранной из R^a и $-NR^5C(O)OR^4$, и
- ii) необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NR^5C(O)R^4$, $-NR^5C(O)NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$, $-NR^5S(O)_2R^4$, R^a и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-NR^5R^5$ и R^a .

[0091] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой пиридинил, где пиридинил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из $-C(O)OH$, R^a и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-C(O)OH$, $-NR^5R^5$ и R^a .

[0092] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, где 6-членный моноциклический гетероарил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NR^5C(O)R^4$, $-NR^5C(O)NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$, $-NR^5S(O)_2R^4$, R^a и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$ и R^a .

[0093] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, где 6-членный моноциклический гетероарил

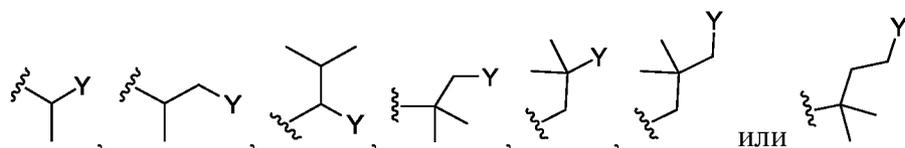
- i) замещен C₁₋₄ алкилом, где C₁₋₄ алкил замещен одной группой, выбранной из R^a и -NR⁵C(O)OR⁴, и
- ii) замещен 1-2 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OR⁴, -C(O)NR⁵R⁵, -S(O)₂R⁴, -S(O)₂NR⁵R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NR⁵C(O)R⁴, -NR⁵C(O)NR⁵R⁵, -NR⁵C(O)OR⁴, -NR⁵S(O)₂R⁴, R^a и C₁₋₆ алкила, где C₁₋₆ алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OR⁴, -C(O)NR⁵R⁵, -NR⁵R⁵ и R^a.

[0094] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R² представляет собой пиридинил, где пиридинил замещен 1-2 группами, независимо выбранными из -C(O)OH, R^a и C₁₋₆ алкила, где C₁₋₆ алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH, -NR⁵R⁵ и R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R² представляет собой пиридинил, где пиридинил замещен C₁₋₃ алкилом, где C₁₋₃ алкил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH, -NR⁵R⁵ и R^a.

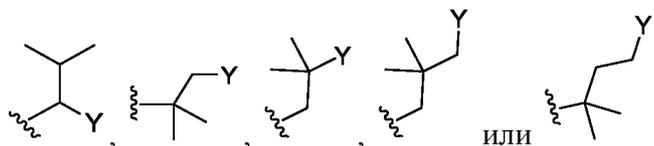
[0095] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой C₁₋₁₀ алкил, где C₁₋₁₀ алкил замещен 1-3 Y группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой C₁₋₁₀ алкил, где C₁₋₁₀ алкил замещен двумя Y группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой C₁₋₁₀ алкил, где C₁₋₁₀ алкил замещен одной Y группой. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой C₁₋₈ алкил, где C₁₋₈ алкил замещен 1-3 Y группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой C₁₋₈ алкил, где C₁₋₈ алкил замещен 1-2 Y группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой C₁₋₈ алкил, где C₁₋₈ алкил замещен тремя Y группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой C₁₋₈ алкил, где C₁₋₈ алкил замещен двумя Y группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой C₁₋₈ алкил, где C₁₋₈ алкил замещен одной Y группой. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой C₁₋₆ алкил, где C₁₋₆ алкил замещен 1-3

Y группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой C₁₋₆ алкил, где C₁₋₆ алкил замещен 1-2 Y группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой C₁₋₆ алкил, где C₁₋₆ алкил замещен тремя Y группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой C₁₋₆ алкил, где C₁₋₆ алкил замещен двумя Y группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой C₁₋₆ алкил, где C₁₋₆ алкил замещен одной Y группой.

[0096] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X, замещенный Y, представляет собой -CH₂Y, -CH₂CH₂Y, -CH₂CH₂CH₂Y, -CH₂CH₂CH₂CH₂Y,



[0097] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X, замещенный Y, представляет собой



[0098] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X, замещенный Y, представляет собой



[0099] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой C₂₋₆ алкенил, где C₂₋₆ алкенил замещен 1-3 Y группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой C₂₋₄ алкенил, где C₂₋₄ алкенил замещен 1-3 Y группами.

- [0100]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли
- каждый Y независимо представляет собой $-B(OH)_2$, $-CN$, галоген, R^a , R^b , R^c , фенил, нафталенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил,
- при этом каждый фенил, нафталенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил и 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил независимо замещен 1-5 R^3 группами, или
- две группы Y на том же атоме углерода, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} моноциклический циклоалкил.
- [0101]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли
- каждый Y независимо представляет собой $-CN$, галоген, R^a , R^b , R^c , фенил или нафталенил, где каждый фенил и нафталенил независимо замещен 1-5 R^3 группами, или
- две группы Y на том же атоме углерода, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} моноциклический циклоалкил.
- [0102]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли
- каждый Y независимо представляет собой $-OH$, $-CN$, галоген, R^a , $-NR^5R^5$, $-N^+R^5R^5R^{5a}$, $-C(O)NR^5R^5$, $-C(O)OR^4$, $-OC(O)R^4$, $-(O(C_{1-4} \text{ алкил}))_nOR^4$ или фенил, где фенил замещен 1-5 R^3 группами, или
- две группы Y на том же атоме углерода, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} моноциклический циклоалкил.
- [0103]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли
- две группы Y на том же атоме углерода, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} моноциклический циклоалкил, и
- один Y представляет собой $-B(OH)_2$, $-CN$, галоген, R^a , R^b , R^c , фенил, нафталенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил,

где каждый фенил, нафталинил, 5-6-членный моноциклический гетероарил и 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил независимо замещен 1-5 R³ группами.

[0104] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли

две группы Y на том же атоме углерода, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₅ моноциклический циклоалкил, и один Y представляет собой -CN, галоген, R^a, R^b, R^c, фенил или нафталинил, где каждый фенил и нафталинил независимо замещен 1-5 R³ группами.

[0105] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли

две группы Y на том же атоме углерода, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₅ моноциклический циклоалкил, и один Y представляет собой -OH, -CN, галоген, R^a, -NR⁵R⁵, -N⁺R⁵R⁵R^{5a}, -C(O)NR⁵R⁵, -C(O)OR⁴, -OC(O)R⁴, -(O(C₁₋₄ алкил))_nOR⁴ или фенил, где фенил замещен 1-5 R³ группами.

[0106] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый Y независимо представляет собой -B(OH)₂, -C(O)OR⁴, -C(O)NR⁵R⁵, -OC(O)R⁴, -(O(C₁₋₄ алкил))_nOR⁴, -NR⁵R⁵, -N⁺R⁵R⁵R^{5a}, -S(O)₂R⁴, -S(O)₂NR⁵R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NR⁵C(O)R⁴, -NR⁵C(O)NR⁵R⁵, -NR⁵S(O)₂R⁴, R^a, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил,

где каждый 5-6-членный моноциклический гетероарил и 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил независимо замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OR⁴, -C(O)NR⁵R⁵ и R^a.

[0107] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый Y независимо представляет собой R^a, -NR⁵R⁵, -N⁺R⁵R⁵R^{5a}, -C(O)OR⁴, -OC(O)R⁴ или -(O(C₁₋₄ алкил))_nOR⁴.

[0108] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более из Y представляет собой -B(OH)₂. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически

формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более из Y представляет собой $-NR^5S(O)_2R^4$.

[0110] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более из Y представляет собой фенил, где фенил замещен 1-5 R^3 группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более из Y представляет собой нафталенил, где нафталенил замещен 1-5 R^3 группами.

[0111] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более из Y представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил, где 5-6-членный моноциклический гетероарил замещен 1-5 R^3 группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более из Y представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил, где 5-6-членный моноциклический гетероарил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$ и R^a .

[0112] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более из Y представляет собой 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил, где 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил замещен 1-5 R^3 группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более из Y представляет собой 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил, где 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$ и R^a .

[0113] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли n равно 1, 2, 3, 4 или 5. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли n равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли n равно 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли n равно 3. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли n равно 4. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли n равно 5.

[0114] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один Y представляет собой -C(O)OH, -NH₂ или -N(CH₃)₂ и другой Y представляет собой -NR⁵R⁵.

[0115] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли две Y группы на том же атоме углерода, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₅ моноциклический циклоалкил.

[0116] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X замещен тремя Y группами, где две из трех Y групп находятся на том же атоме углерода и где две Y группы на том же атоме углерода, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил.

[0117] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X, замещенный тремя Y группами, представляет собой:



[0118] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X замещен тремя Y группами, где две Y группы находятся на том же атоме углерода, и где две Y группы на том же атоме углерода, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, и третья Y группа представляет собой -NR⁵R⁵.

[0119] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X, замещенный тремя Y группами, представляет собой:



где Y представляет собой -NR⁵R⁵.

[0120] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один Y представляет собой фенил, где фенил замещен 1-5 R³ группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один Y представляет собой фенил, где фенил замещен 1-3 R³ группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его

фармацевтически приемлемой соли один Y представляет собой фенил, где фенил замещен тремя R³ группами.

[0121] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый R³ независимо представляет собой R^a, R^b, R^c, C₁₋₆ алкил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, где каждый C₁₋₆ алкил и 5-6-членный моноциклический гетероарил независимо необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a, R^b и R^c. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый R³ независимо представляет собой R^a, R^b, R^c или C₁₋₆ алкил, где C₁₋₆ алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a, R^b и R^c. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый R³ независимо представляет собой -C(O)OR⁴, -C(O)NR⁵R⁵, -S(O)₂R⁴, -S(O)₂NR⁵R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NR⁵C(O)R⁴, -NR⁵C(O)NR⁵R⁵, -NR⁵S(O)₂R⁴, R^a или C₁₋₆ алкил, где C₁₋₆ алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OR⁴, -C(O)NR⁵R⁵ и R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый R³ независимо представляет собой -OH, -C(O)OH, R^a или C₁₋₆ алкил, где C₁₋₆ алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH и R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый R³ независимо представляет собой -OH, -C(O)OH, R^a или C₁₋₃ алкил, где C₁₋₃ алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH, -C(O)NR⁵R⁵ и R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый R³ независимо представляет собой -OH, -C(O)OH, R^a или C₁₋₃ алкил, где C₁₋₃ алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH и R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый R³ независимо представляет собой -OH, -C(O)OH, -C(O)NR⁵R⁵, R^a, метил, -CH₂P(O)(OH)₂, -CH₂C(O)OH или -CH₂C(O)NR⁵R⁵. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый R³ независимо представляет собой -OH, -C(O)OH, R^a, метил, -CH₂P(O)(OH)₂ или -CH₂C(O)OH.

[0122] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R³ представляет собой R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически

[0124] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a , R^b и R^c . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$ и R^a . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-C(O)OH$ и R^a . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, где C_{1-3} алкил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-C(O)OH$ и R^a . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^3 представляет собой $-CH_2P(O)(OH)_2$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^3 представляет собой $-CH_2C(O)OH$.

[0125] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^3 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^3 представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^3 представляет собой метил.

[0126] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один R^3 представляет собой $-OP(O)(OH)_2$ и 1-2 R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, где C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-C(O)OH$, $-C(O)NR^5R^5$ и R^a . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один R^3 представляет собой $-OP(O)(OH)_2$ и 1-2 R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, где C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-C(O)OH$ и R^a . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один R^3 представляет собой $-OP(O)(OH)_2$, один R^3 представляет собой незамещенный C_{1-3} алкил и один R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, где C_{1-3} алкил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-C(O)OH$ и R^a .

[0127] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^3 представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил, где 5-6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a , R^b и R^c . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^3 представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил, где 5-6-членный моноциклический гетероарил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a , R^b и R^c . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^3 представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил.

[0128] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один Y представляет собой фенил, где фенил замещен метилом, $-OP(O)(OH)_2$ и $-CH_2C(O)OH$.

[0129] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой C_{2-6} алкенил, где C_{2-6} алкенил замещен 1-3 Y группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой C_{2-6} алкенил, где C_{2-6} алкенил замещен 1-2 Y группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой C_{2-6} алкенил, где C_{2-6} алкенил замещен двумя Y группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой C_{2-6} алкенил, где C_{2-6} алкенил замещен одной Y группой. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой C_{2-4} алкенил, где C_{2-4} алкенил замещен 1-3 Y группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой C_{2-4} алкенил, где C_{2-4} алкенил замещен 1-2 Y группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой C_{2-4} алкенил, где C_{2-4} алкенил замещен тремя Y группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой C_{2-4} алкенил, где C_{2-4} алкенил замещен двумя Y группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой C_{2-4} алкенил, где C_{2-4} алкенил замещен одной Y группой. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой

фармацевтически приемлемой соли X представляет собой C₂ алкенил, где C₂ алкенил замещен одной Y группой и где Y группа представляет собой -C(O)NR⁵R⁵.

[0131] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый R^a независимо представляет собой -P(O)(OH)₂ или -OP(O)(OH)₂. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^a представляет собой -P(O)(OH)₂. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^a представляет собой -OP(O)(OH)₂.

[0132] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый R^b независимо представляет собой -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NR⁵R⁵, -C(O)C(O)OR⁴, -S(O)₂R⁴, -S(O)₂NR⁵R⁵ или -S(O)₂OR⁴. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^b представляет собой -C(O)R⁴. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^b представляет собой -C(O)OR⁴. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^b представляет собой -C(O)NR⁵R⁵. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^b представляет собой -C(O)C(O)OR⁴. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^b представляет собой -S(O)₂R⁴. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^b представляет собой -S(O)₂NR⁵R⁵. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^b представляет собой -S(O)₂OR⁴.

[0133] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый R^c независимо представляет собой -OR⁴, -OC(O)R⁴, -OC(O)C(O)OR⁴, -(O(C₁₋₄ алкил))_nOR⁴, -NR⁵R⁵, -N⁺R⁵R⁵R^{5a}, -NR⁵C(O)R⁴, -NR⁵C(O)NR⁵R⁵, -NR⁵C(O)OR⁴, -NR⁵C(O)C(O)OR⁴ или -NR⁵S(O)₂R⁴. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^c представляет собой -OR⁴. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^c представляет собой -OC(O)R⁴. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^c представляет собой -OC(O)C(O)OR⁴. В

некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^c представляет собой -(O(C₁₋₄ алкил))_nOR⁴. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^c представляет собой -NR⁵R⁵. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^c представляет собой -N⁺R⁵R⁵R^{5a}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^c представляет собой -NR⁵C(O)R⁴. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^c представляет собой -NR⁵C(O)NR⁵R⁵. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^c представляет собой -NR⁵C(O)OR⁴. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^c представляет собой -NR⁵C(O)C(O)OR⁴. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^c представляет собой -NR⁵S(O)₂R⁴.

[0134] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый R⁴ независимо представляет собой H или C₁₋₆ алкил, где C₁₋₆ алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a, R^d и R^e. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый R⁴ независимо представляет собой H или C₁₋₆ алкил, где C₁₋₆ алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH, -NR⁷R⁷ и R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый R⁴ независимо представляет собой H или C₁₋₆ алкил, где C₁₋₆ алкил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из -C(O)OH, -NR⁷R⁷ и R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый R⁴ независимо представляет собой C₁₋₄ алкил, где C₁₋₄ алкил необязательно замещен одной группой, выбранной из -C(O)OH, -NR⁷R⁷ и R^a.

[0135] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R⁴ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R⁴ представляет собой C₁₋₆ алкил, где C₁₋₆ алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a, R^d и R^e. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его

фармацевтически приемлемой соли один или более R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -ОН, -CN, галогена, -C(O)ОН, -NR⁷R⁷ и R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из -C(O)ОН, -NR⁷R⁷ и R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^4 представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен одной группой, выбранной из -C(O)ОН, -NR⁷R⁷ и R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a, R^d и R^e. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -ОН, -CN, галогена, -C(O)ОН, -NR⁷R⁷ и R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил замещен 1-2 группами, независимо выбранными из -C(O)ОН, -NR⁷R⁷ и R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^4 представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил замещен одной группой, выбранной из -C(O)ОН, -NR⁷R⁷ и R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^4 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^4 представляет собой C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^4 представляет собой метил.

[0136] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли n равно 1, 2, 3 или 4 и R^4 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли n равно 4 и R^4 представляет собой метил.

[0137] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый R^5 независимо представляет собой H, R^d, C_{1-6} алкил или 5-6-членный моноциклический гетероарил,

причем C₁₋₆ алкил обязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, =NR^{5a}, R^a, R^d, R^e, фенила, нафталинила и 8-10-членного конденсированного бициклического гетероарила, где 5-6-членный моноциклический гетероарил обязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a, R^d и R^e;

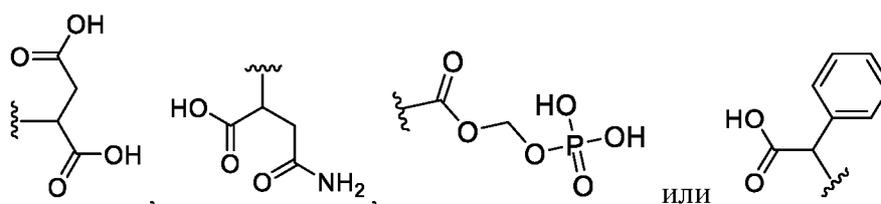
[0138] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый R⁵ независимо представляет собой H, R^d или C₁₋₆ алкил, где C₁₋₆ алкил обязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, =NR^{5a}, R^a, R^d, R^e, фенила и нафталинила.

[0139] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый R⁵ независимо представляет собой H, -C(O)OR⁶, -C(O)C(O)OR⁶ или C₁₋₆ алкил, где C₁₋₆ алкил обязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OR⁶, =NR^{5a}, -NR⁷R⁷, R^a и фенила.

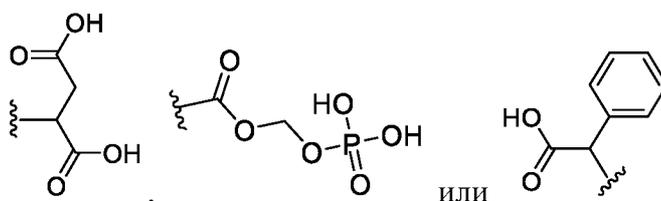
[0140] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый R⁵ независимо представляет собой H, -C(O)OR⁶, -C(O)C(O)OR⁶ или C₁₋₄ алкил, где C₁₋₄ алкил обязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из -C(O)OH, -C(O)NH₂, =NR^{5a}, -NR⁷R⁷, R^a и фенила.

[0141] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый R⁵ независимо представляет собой H, -C(O)OR⁶, -C(O)C(O)OR⁶ или C₁₋₄ алкил, где C₁₋₄ алкил обязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из -C(O)OH, =NR^{5a}, -NR⁷R⁷, R^a и фенила.

[0142] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый R⁵ независимо представляет собой H, метил, -CH₂CO₂H, -CH₂P(O)(OH)₂, -CH₂CH₂CO₂H, -C(O)OCH₃, -C(=NH)NH₂, -C(O)C(O)OH,



[0143] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый R⁵ независимо представляет собой H, метил, -CH₂CO₂H, -CH₂CH₂CO₂H, -C(O)OCH₃, -C(=NH)NH₂, -C(O)C(O)OH,



[0144] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^5 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^5 представляет собой R^d . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^5 представляет собой $-C(O)OR^6$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^5 представляет собой $-C(O)C(O)OR^6$.

[0145] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^5 представляет собой C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-CN$, галогена, $=NR^{5a}$, R^a , R^d , R^e , фенила, нафталинила и 8-10-членного конденсированного бициклического гетероарила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^5 представляет собой C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-CN$, галогена, $=NR^{5a}$, R^a , R^d , R^e , фенила и нафталинила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^5 представляет собой C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-OH$, $-CN$, галогена, $-C(O)OR^6$, $=NR^{5a}$, $-NR^7R^7$, R^a и фенила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из $-C(O)OH$, $=NR^{5a}$, $-NR^7R^7$, R^a и фенила.

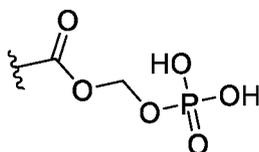
[0146] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^5 представляет собой C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-CN$, галогена, $=NR^{5a}$, R^a , R^d , R^e , фенила, нафталинила и 8-10-членного конденсированного бициклического гетероарила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^5 представляет собой C_{1-6} алкил, где

C₁₋₆ алкил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, =NR^{5a}, R^a, R^d, R^e, фенила и нафталила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R⁵ представляет собой C₁₋₆ алкил, где C₁₋₆ алкил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OR⁶, =NR^{5a}, -NR⁷R⁷, R^a и фенила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R⁵ представляет собой C₁₋₄ алкил, где C₁₋₄ алкил замещен 1-2 группами, независимо выбранными из -C(O)OH, =NR^{5a}, -NR⁷R⁷, R^a и фенила.

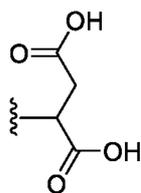
[0147] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R⁵ представляет собой C₁₋₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R⁵ представляет собой C₁₋₄ алкил.

[0148] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R⁵ представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил, где 5-6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a, R^d и R^e. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R⁵ представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил, где 5-6-членный моноциклический гетероарил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a, R^d и R^e. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R⁵ представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил.

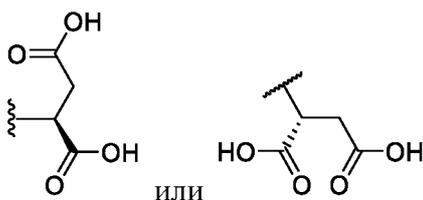
[0149] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один R⁵ представляет собой



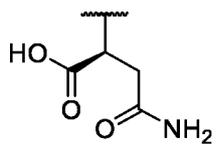
[0150] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один R⁵ представляет собой



[0151] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один R^5 представляет собой



[0152] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один R^5 представляет собой



[0153] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый R^{5a} независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый R^{5a} независимо представляет собой H или метил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^{5a} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^{5a} представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^{5a} представляет собой метил.

[0154] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый R^d независимо представляет собой $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^7$, $-C(O)C(O)OR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^7R^7$ или $-S(O)_2OR^6$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^d представляет собой $-C(O)R^6$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один

или более R^d представляет собой $-C(O)OR^6$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^d представляет собой $-C(O)NR^7R^7$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^d представляет собой $-C(O)C(O)OR^6$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^d представляет собой $-S(O)_2R^6$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^d представляет собой $-S(O)_2NR^7R^7$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^d представляет собой $-S(O)_2OR^6$.

[0155] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый R^e независимо представляет собой $-OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-OC(O)C(O)OR^6$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^6$, $-NR^7C(O)C(O)OR^6$ или $-NR^7S(O)_2R^6$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^e представляет собой $-OR^6$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^e представляет собой $-OC(O)R^6$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^e представляет собой $-OC(O)C(O)OR^6$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^e представляет собой $-NR^7R^7$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^e представляет собой $-NR^7C(O)R^7$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^e представляет собой $-NR^7C(O)NR^7R^7$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^e представляет собой $-NR^7C(O)OR^6$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^e представляет собой $-NR^7C(O)C(O)OR^6$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^e представляет собой $-NR^7S(O)_2R^6$.

[0156] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый R^6 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из CN, галогена, R^a , R^f и R^g . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I

или его фармацевтически приемлемой соли каждый R^6 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, CN, галогена, -C(O)OH и R^a . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой H или C_{1-3} алкил, где C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-2 R^a группами.

[0157] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^6 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из CN, галогена, R^a , R^f и R^g . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, CN, галогена, -C(O)OH и R^a . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^6 представляет собой C_{1-3} алкил, где C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-2 R^a группами.

[0158] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из CN, галогена, R^a , R^f и R^g . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, CN, галогена, -C(O)OH и R^a . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^6 представляет собой C_{1-3} алкил, где C_{1-3} алкил замещен 1-2 R^a группами. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^6 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^6 представляет собой C_{1-3} алкил.

[0159] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый R^7 независимо представляет собой H, R^f или C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a , R^f и R^g . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый R^7 независимо

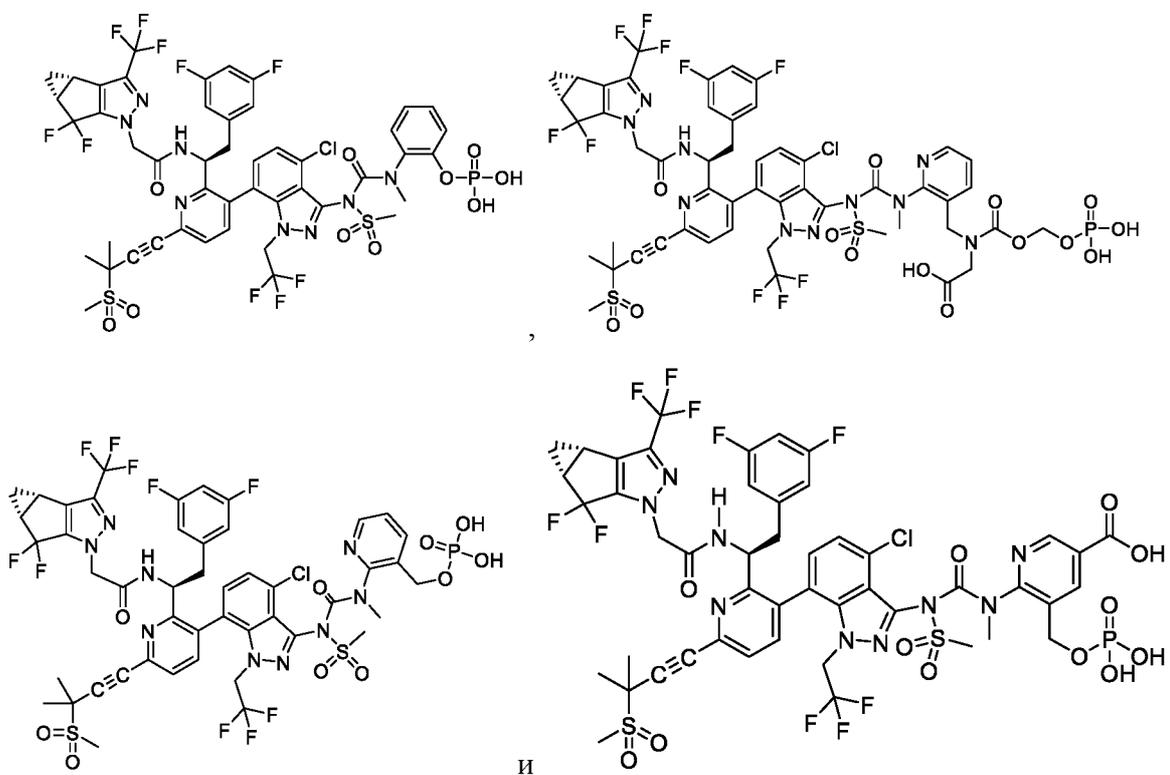
представляет собой H или C₁₋₆ алкил, где C₁₋₆ алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH и R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый R⁷ независимо представляет собой H или C₁₋₃ алкил, где C₁₋₃ алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH и R^a.

[0160] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R⁷ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один R⁷ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R⁷ представляет собой R^f. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R⁷ представляет собой C₁₋₆ алкил, где C₁₋₆ алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a, R^f и R^g. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R⁷ представляет собой C₁₋₆ алкил, где C₁₋₆ алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH и R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R⁷ представляет собой C₁₋₃ алкил, где C₁₋₃ алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH и R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R⁷ представляет собой C₁₋₆ алкил, где C₁₋₆ алкил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, галогена, R^a, R^f и R^g. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R⁷ представляет собой C₁₋₆ алкил, где C₁₋₆ алкил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH и R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R⁷ представляет собой C₁₋₃ алкил, где C₁₋₃ алкил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH и R^a. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R⁷ представляет собой C₁₋₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R⁷ представляет собой C₁₋₃ алкил.

$-NR^8C(O)C(O)OR^8$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^8 представляет собой $-NR^8S(O)_2R^8$.

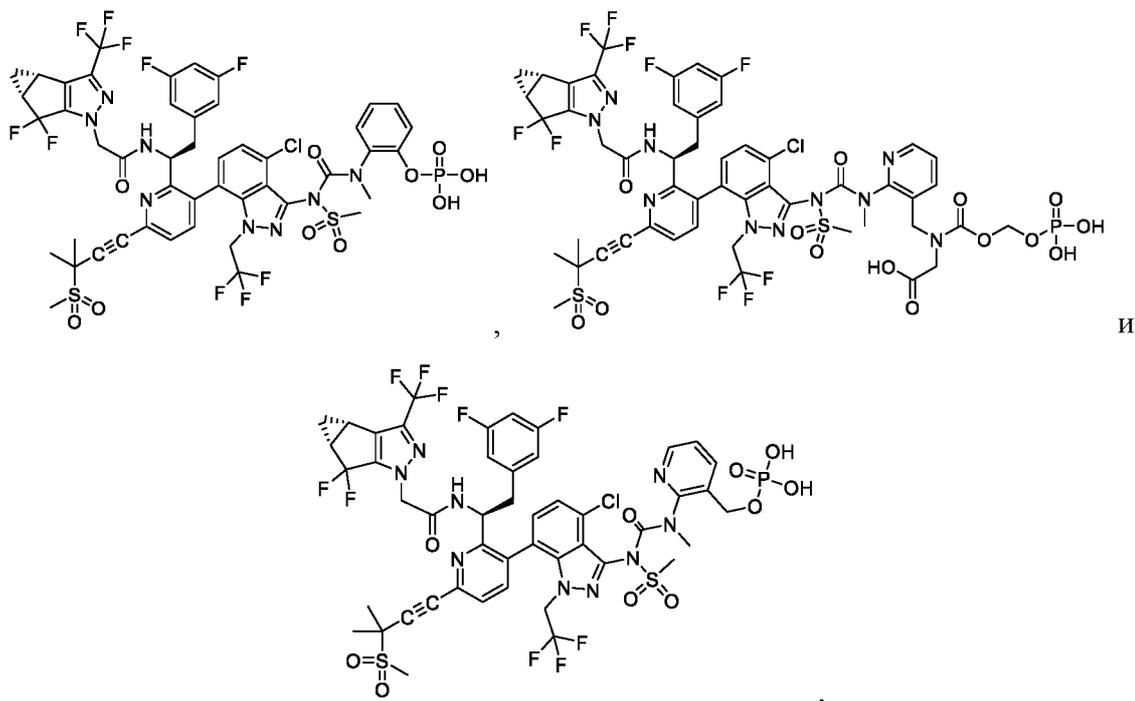
[0163] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли каждый R^8 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, CN, галогена, $-C(O)OH$ и R^a . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^8 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^8 представляет собой C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, CN, галогена, $-C(O)OH$ и R^a . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^8 представляет собой C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, CN, галогена, $-C(O)OH$ и R^a . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один или более R^8 представляет собой C_{1-6} алкил.

[0164] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I в данном документе представлено соединение, выбранное из группы, состоящей из:



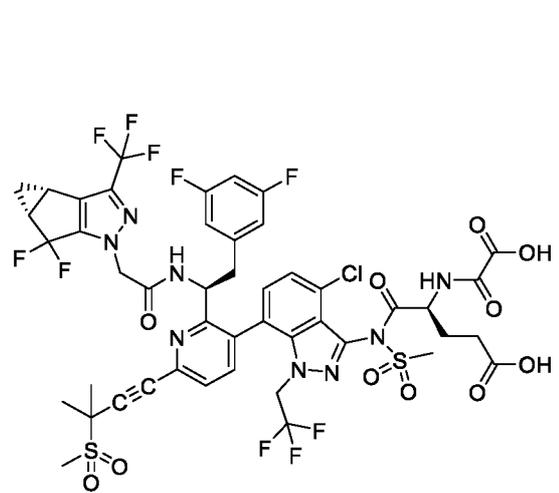
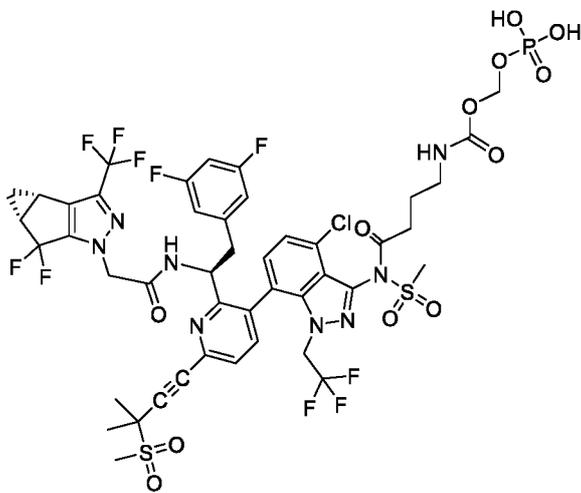
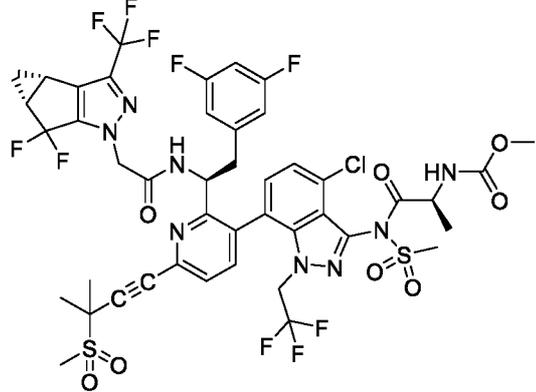
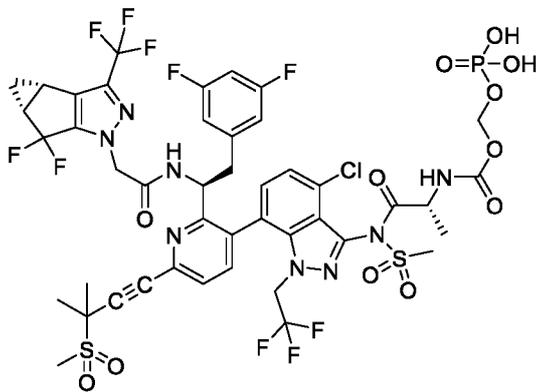
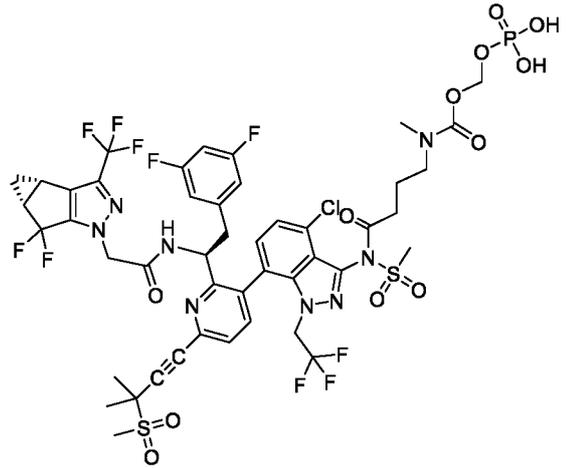
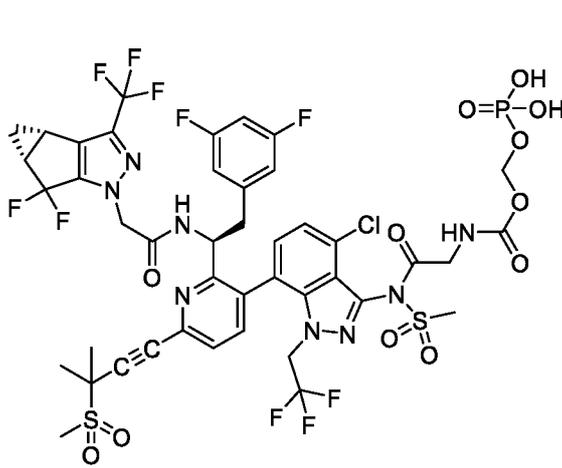
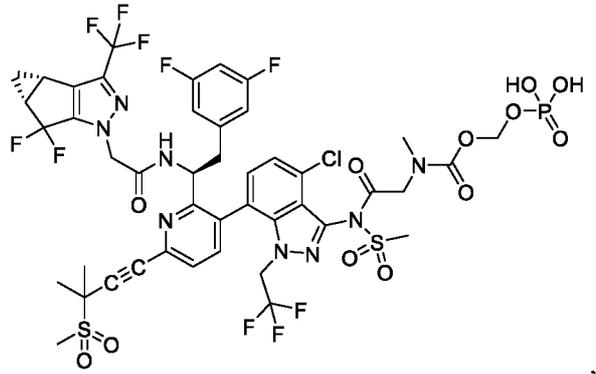
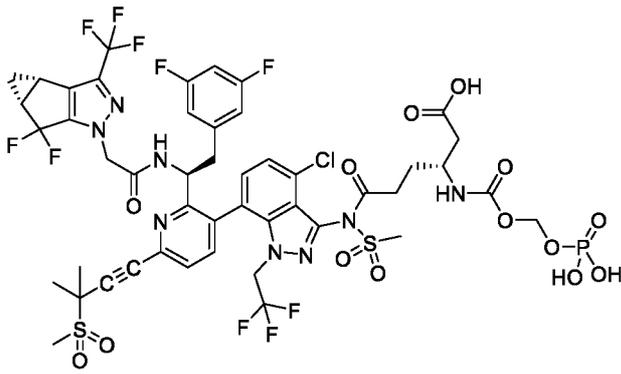
или его фармацевтически приемлемая соль.

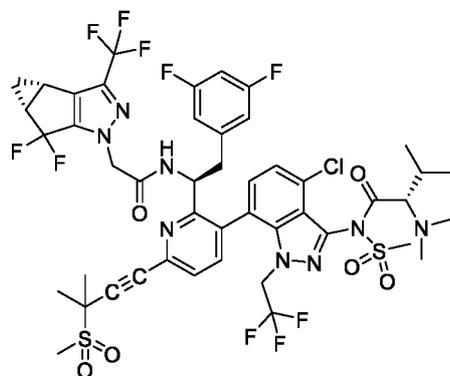
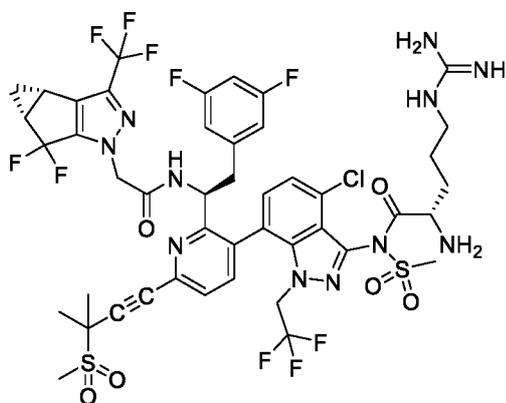
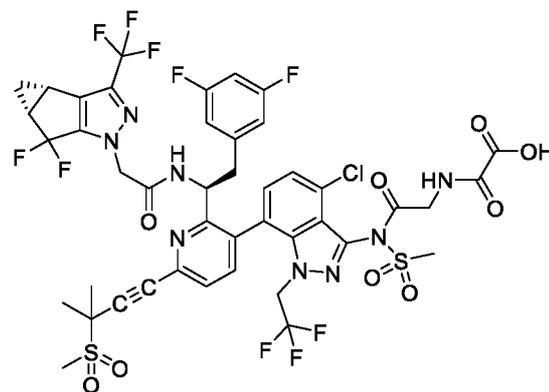
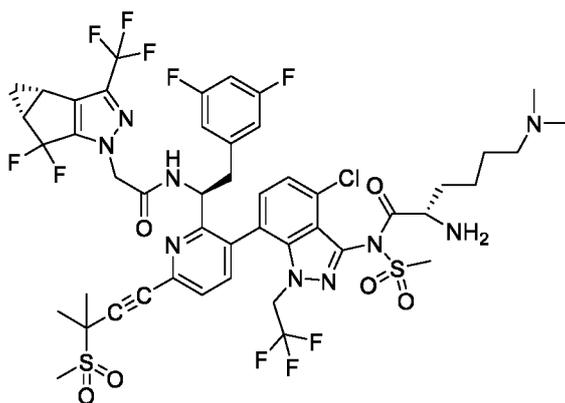
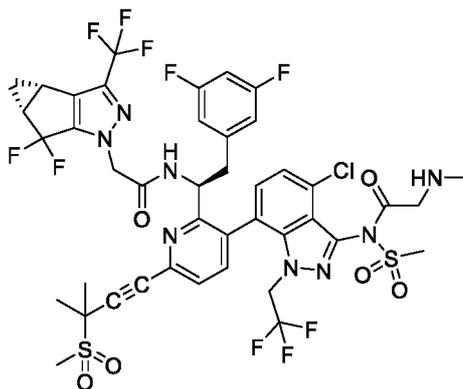
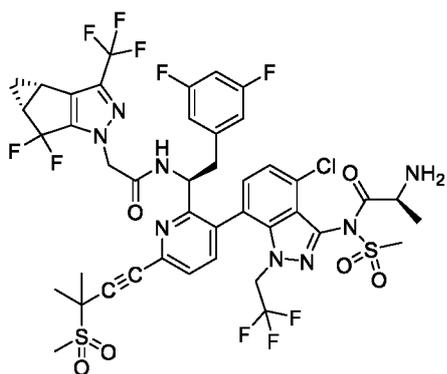
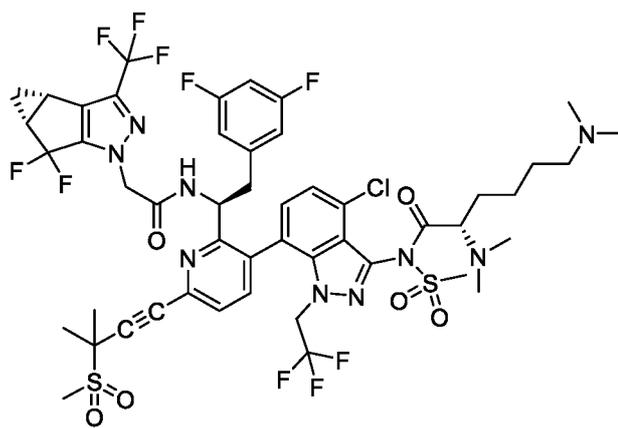
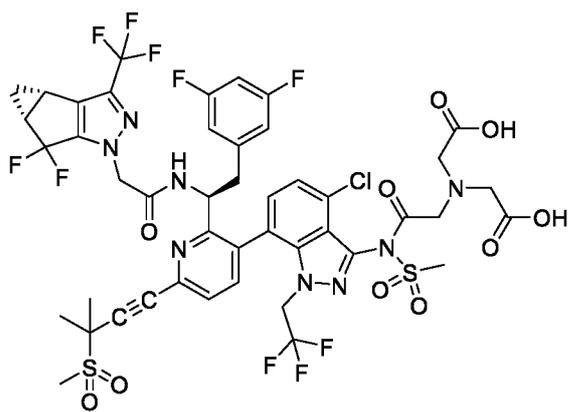
[0165] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I в данном документе представлено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

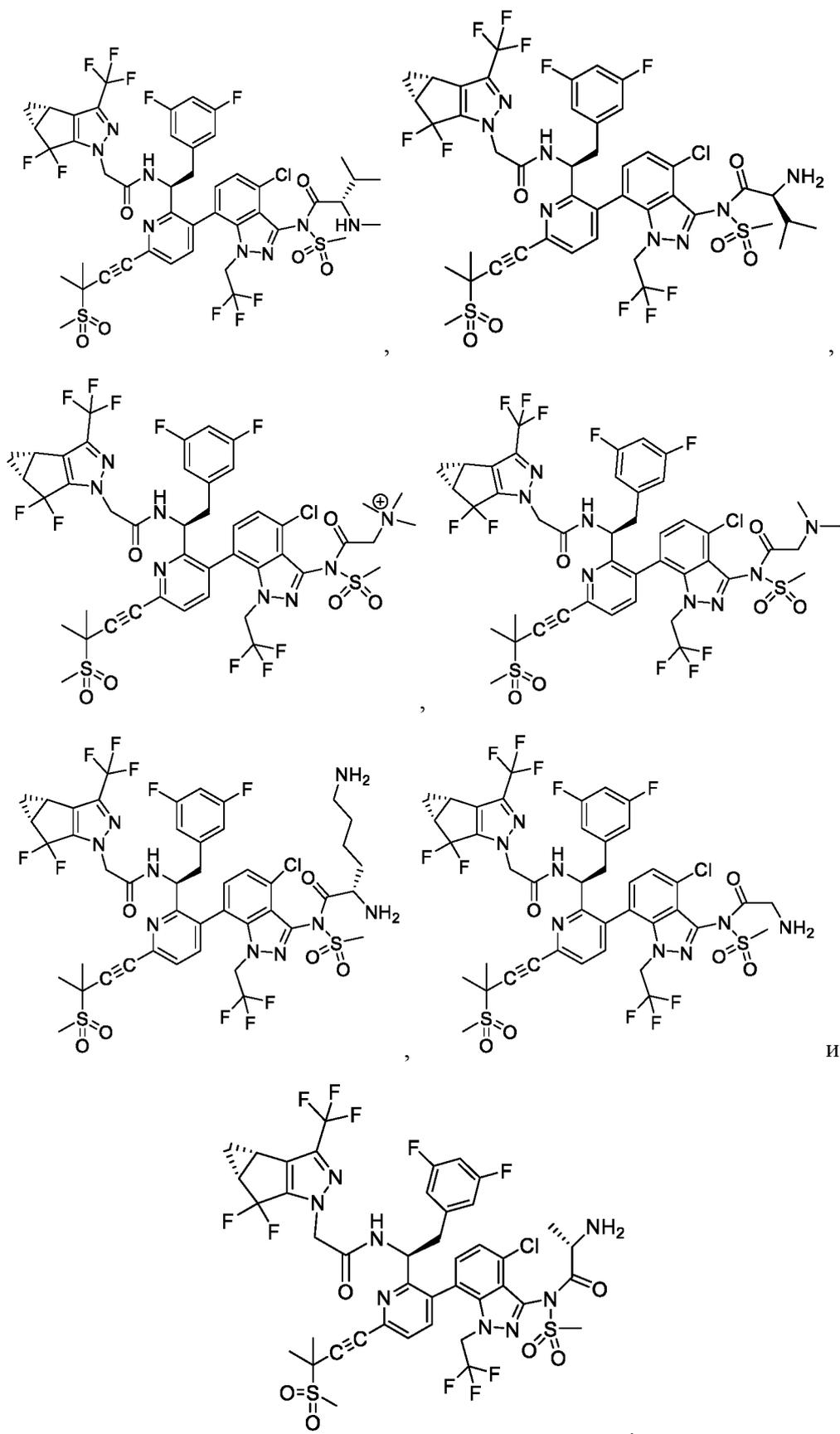


или его фармацевтически приемлемая соль.

[0166] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I в данном документе представлено соединение, выбранное из группы, состоящей из:



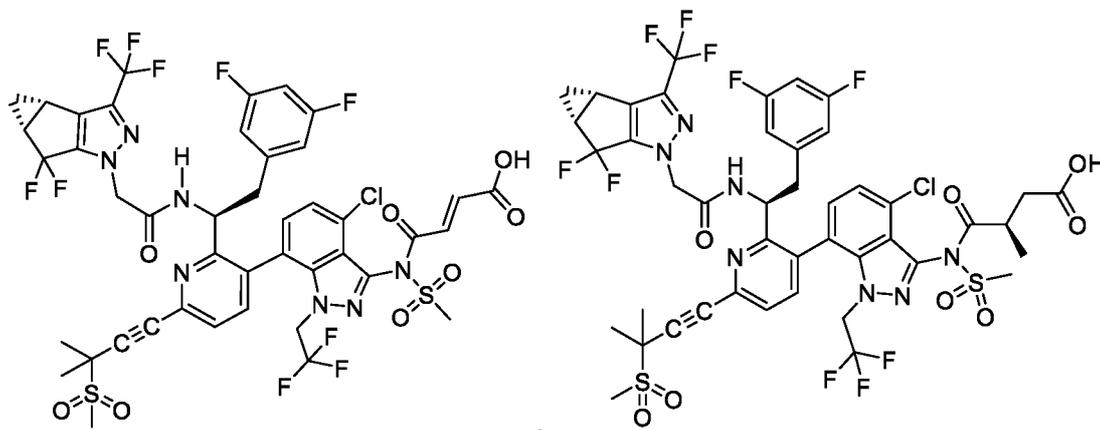
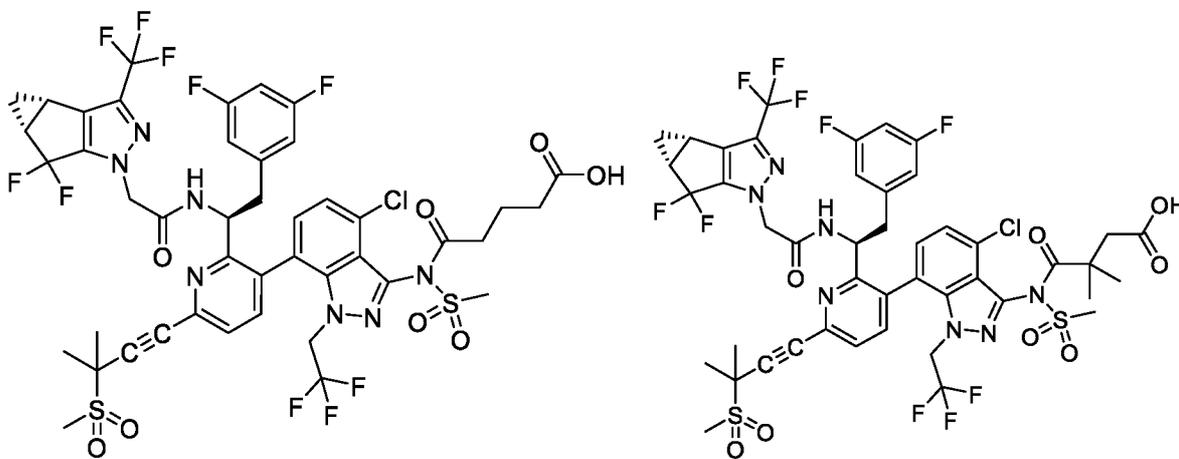
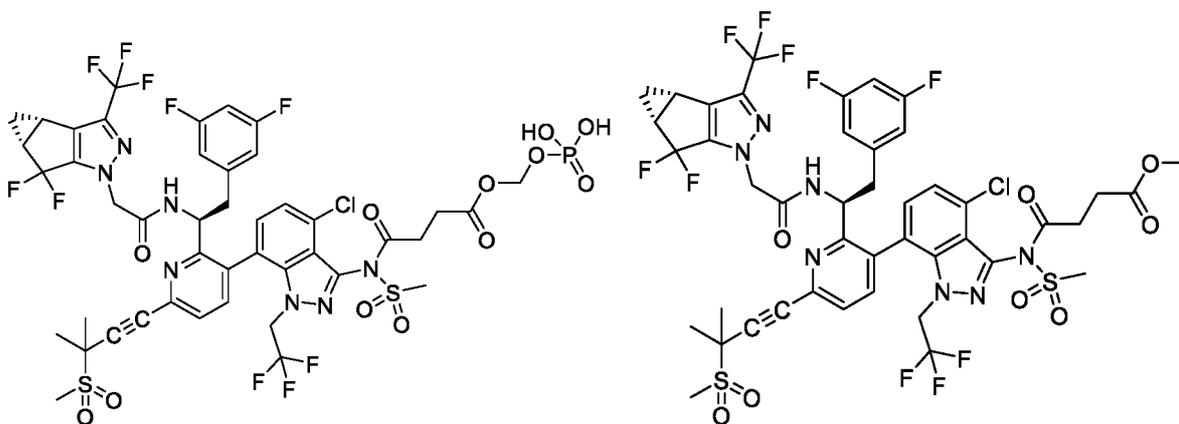


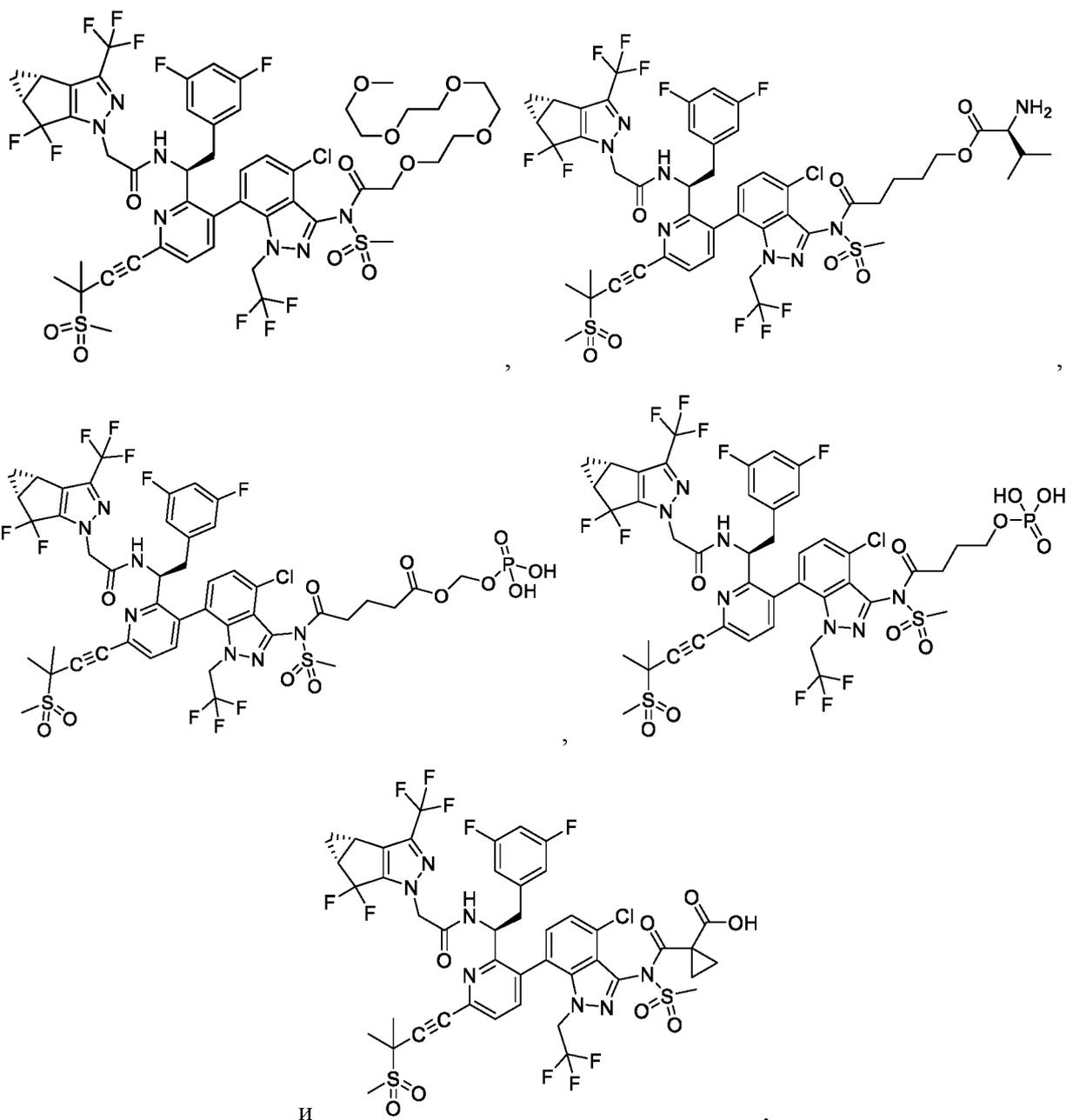


или его фармацевтически приемлемая соль.

[0167]

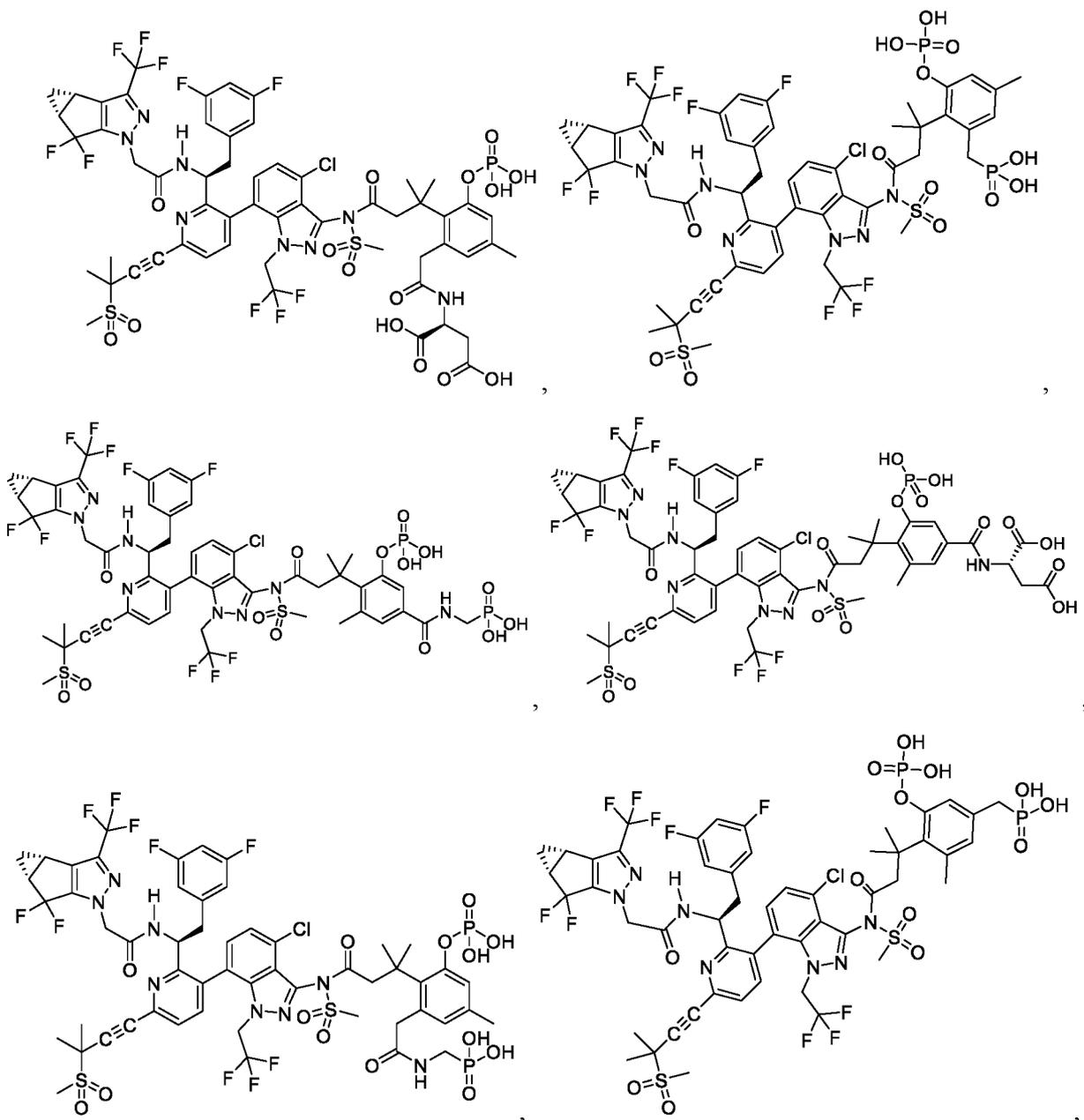
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I в данном документе представлено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

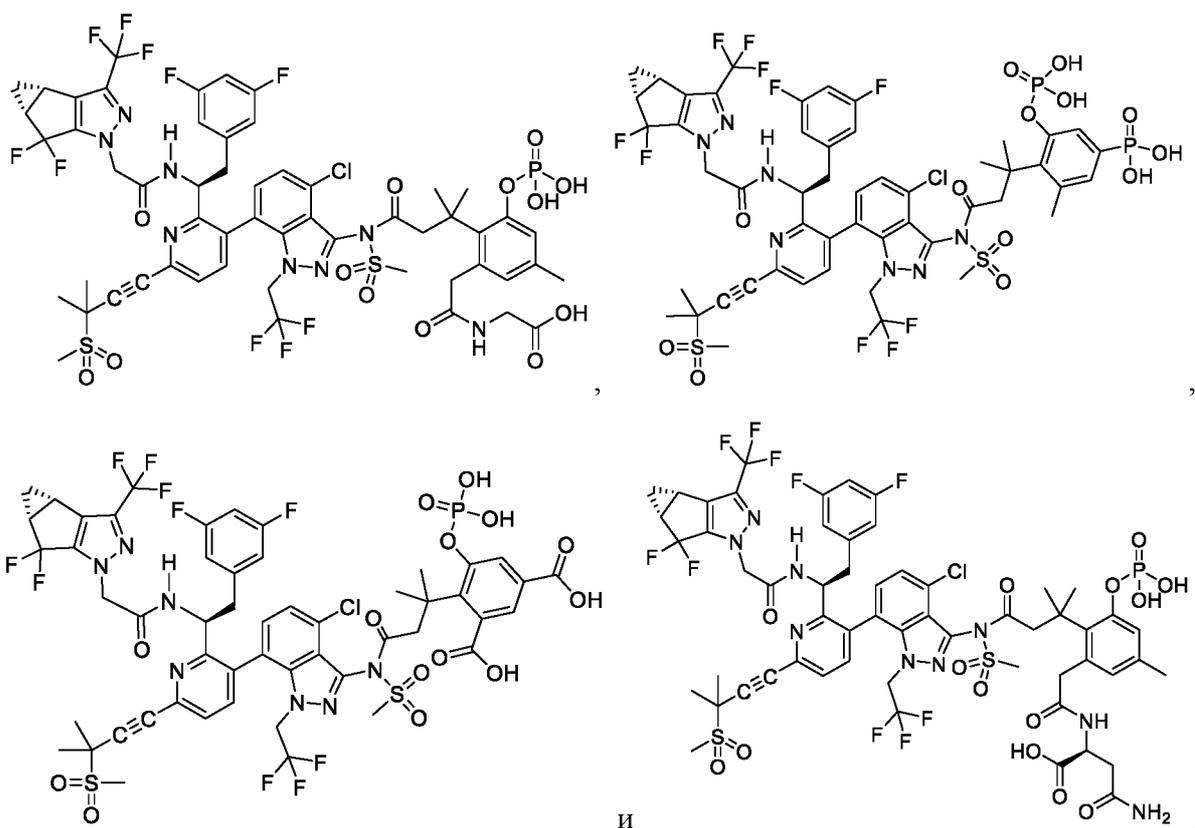




или его фармацевтически приемлемая соль.

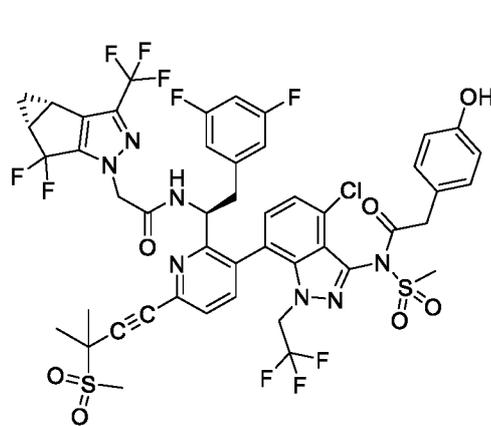
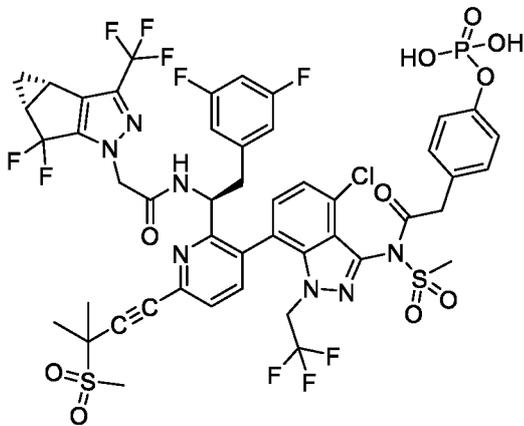
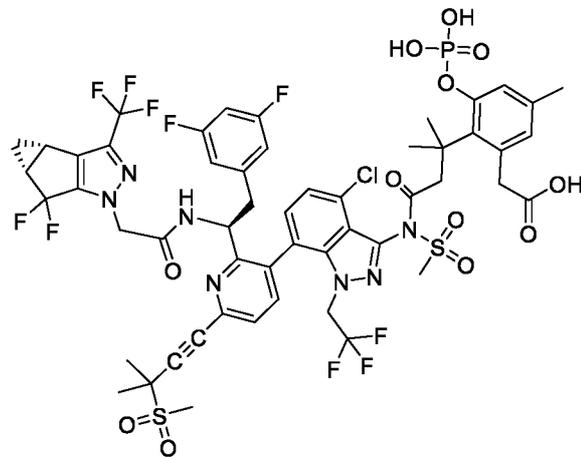
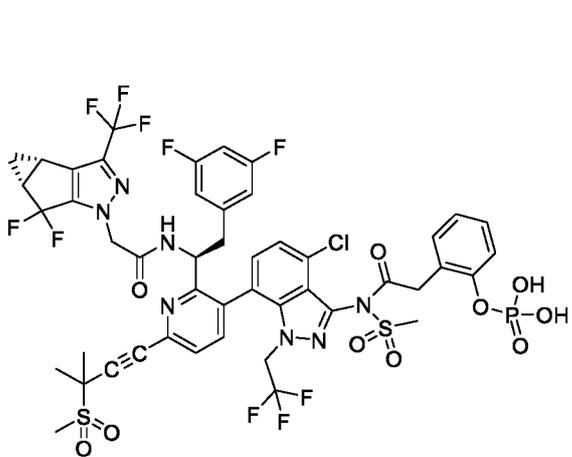
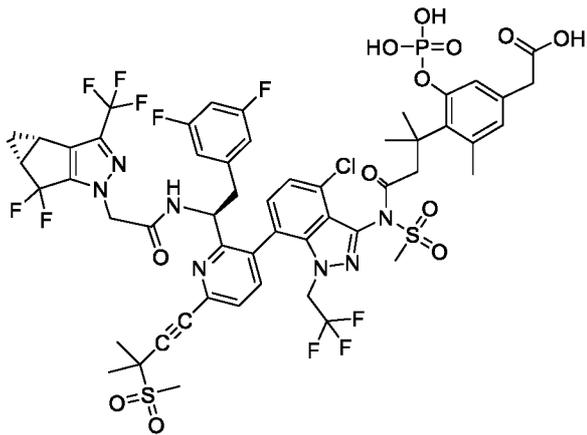
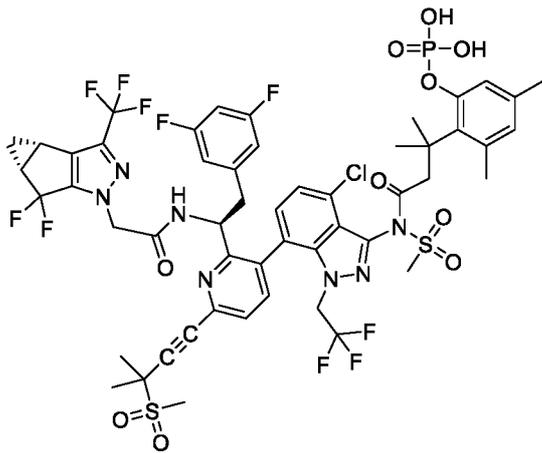
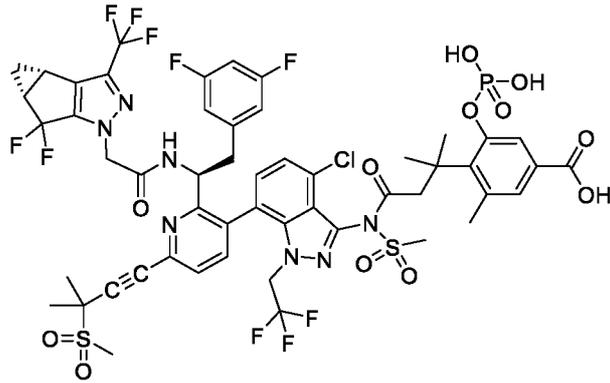
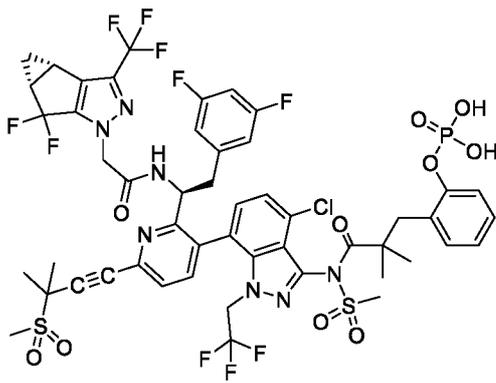
[0168] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I в данном документе представлено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

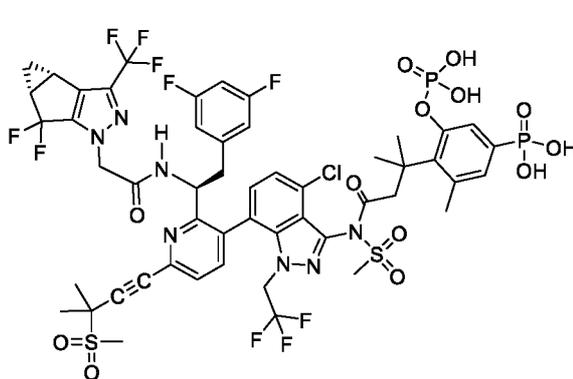
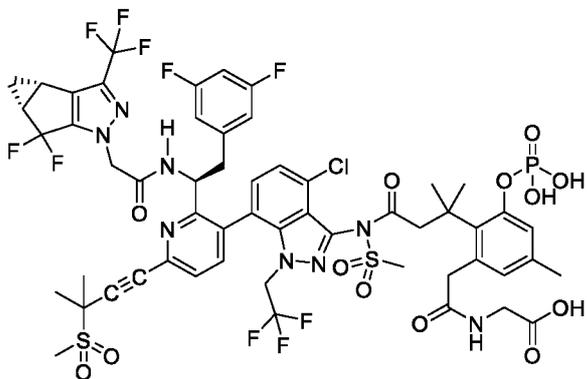
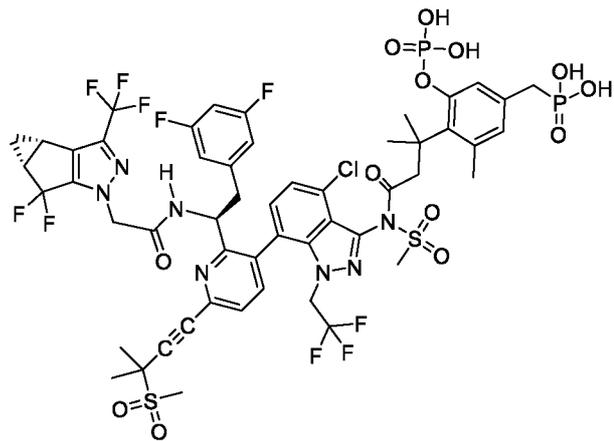
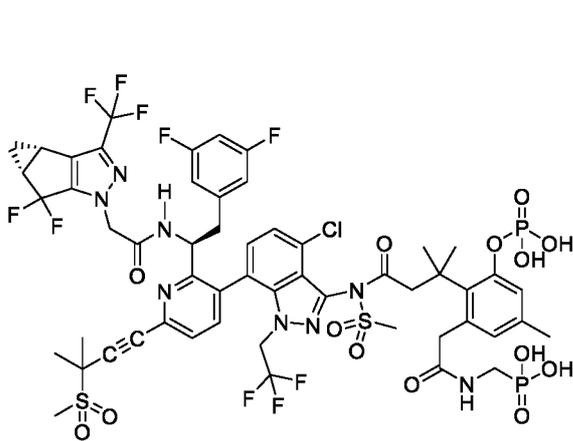
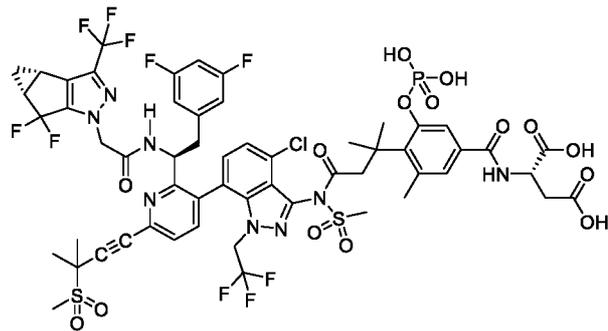
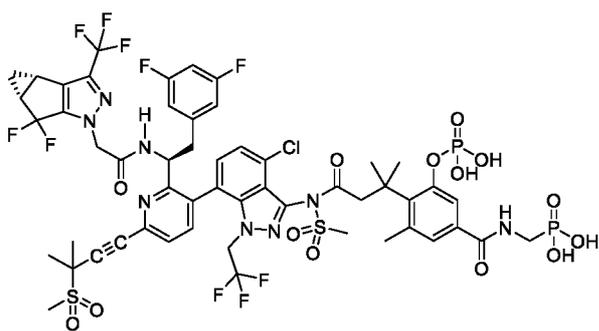
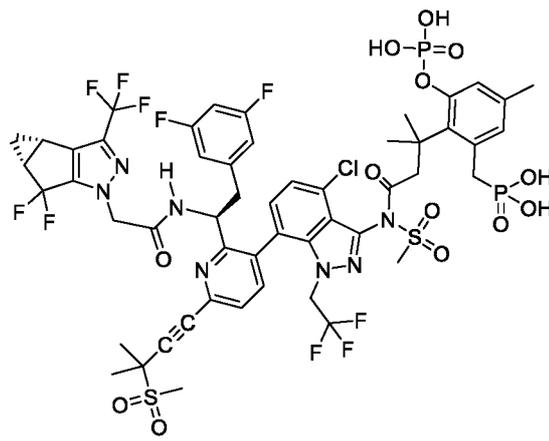
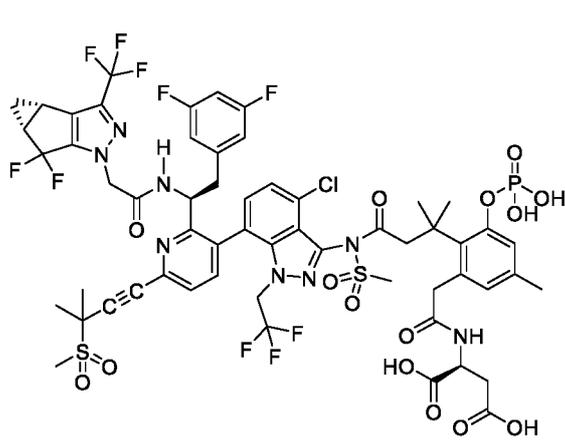


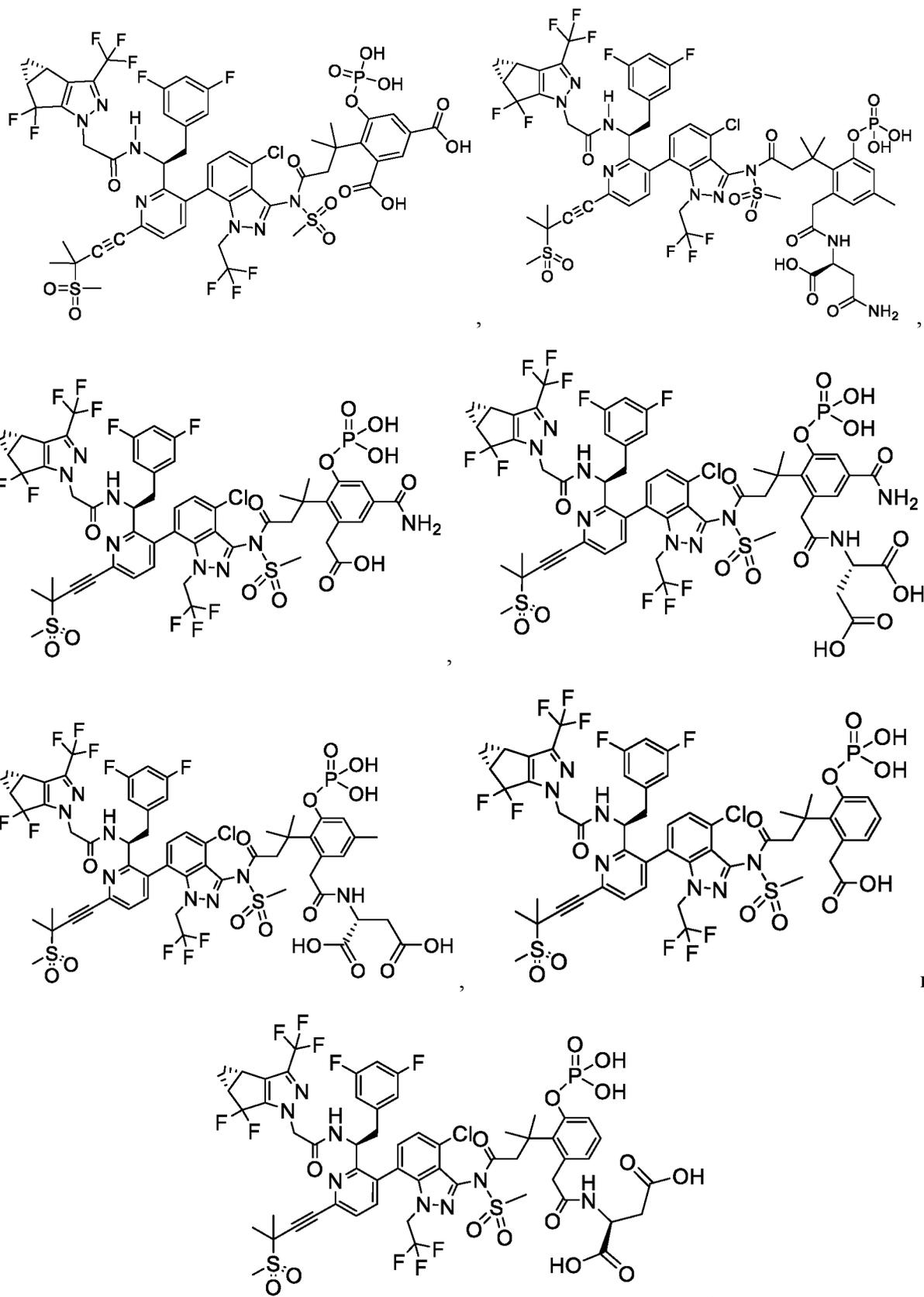


или его фармацевтически приемлемая соль.

[0169] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I в данном документе представлено соединение, выбранное из группы, состоящей из:



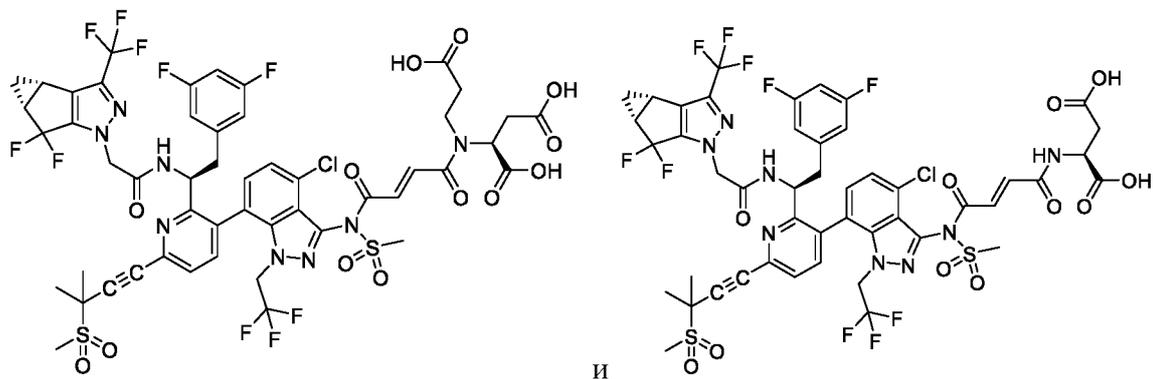




или его фармацевтически приемлемая соль.

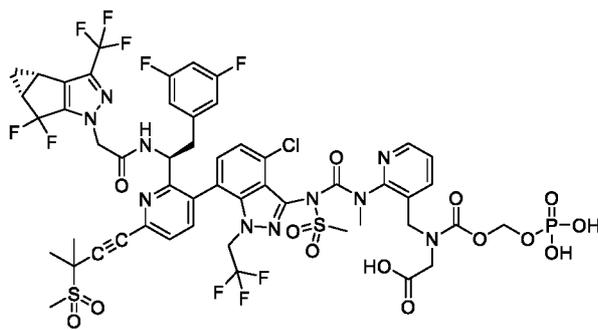
[0170] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I в данном документе представлено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

[0171] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I в данном документе представлено соединение, выбранное из группы, состоящей из:



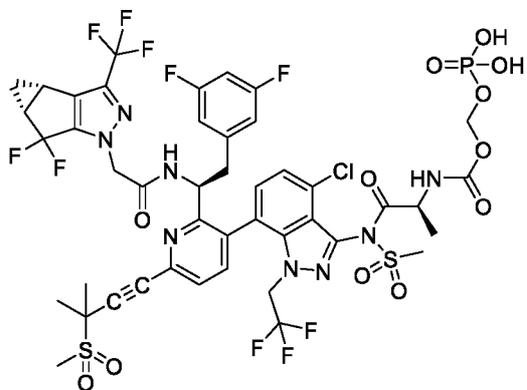
или его фармацевтически приемлемая соль.

[0172] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I в данном документе представлено соединение, а именно:



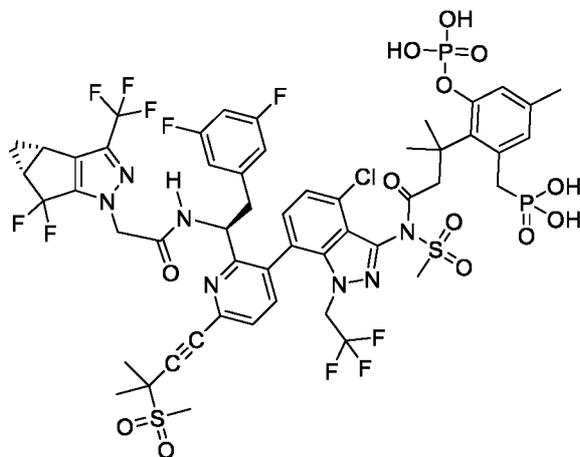
или его фармацевтически приемлемая соль.

[0173] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I в данном документе представлено соединение, а именно:



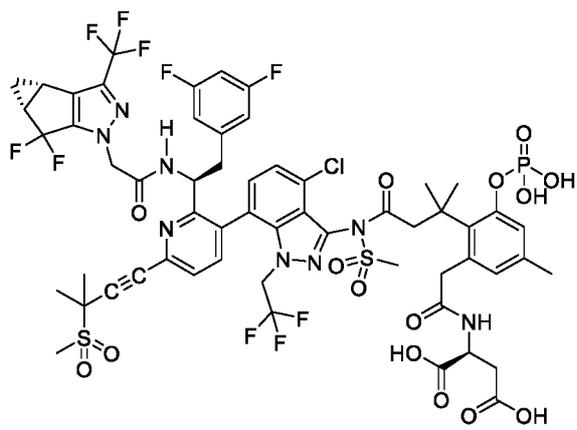
или его фармацевтически приемлемая соль.

[0177] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I в данном документе представлено соединение, а именно:



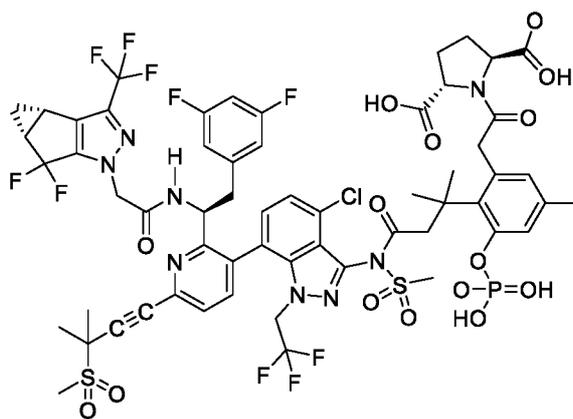
или его фармацевтически приемлемая соль.

[0178] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I в данном документе представлено соединение, а именно:



или его фармацевтически приемлемая соль.

[0179] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I в данном документе представлено соединение, а именно:



или его фармацевтически приемлемая соль.

[0180] В некоторых вариантах осуществления дозирование соединений формулы I приводит к образованию ленакапавира, который, как известно, является активным в отношении ВИЧ, как раскрыто, например, в патенте США № 10,071,985. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I превращаются в ленакапавир в желудочно-кишечном тракте. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы I являются более растворимыми, чем ленакапавир, и, таким образом, вводятся перорально в более низкой эффективной дозе, чем необходимая пероральная эффективная доза ленакапавира для достижения того же уровня воздействия ленакапавира *in vivo*.

III. Композиции и наборы

[0181] Соединения, предложенные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, как правило, вводят в форме фармацевтических композиций. Таким образом, в настоящем документе также предложены фармацевтические композиции, которые содержат одно или более соединений, предложенных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, изомеры или смеси, и одну или более фармацевтически приемлемых несущих сред, выбранных из носителей, адъювантов и эксципиентов. Соединения, предложенные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли могут представлять собой единственный активный ингредиент или один из активных ингредиентов фармацевтических композиций. Приемлемые фармацевтически приемлемые несущие среды могут включать в себя, например, твердые инертные разбавители и наполнители, разбавители, включая стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солюбилизаторы и вспомогательные вещества. Такие композиции получают способом, хорошо известным в области фармацевтики. См., например,

Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985); и Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

[0182] В одном аспекте в данном документе предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, предложенное в данном документе (т. е. соединение формулы I), или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат терапевтически эффективное количество соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель.

[0183] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, дополнительно содержат один или более (т. е. один, два, три, четыре; один или два; от одного до трех; или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции дополнительно содержат терапевтически эффективное количество одного или более (т. е. один, два, три, четыре; один или два; от одного до трех; или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемую соль.

[0184] В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительных терапевтических средств включают средства, которые являются терапевтическими для инфекции, вызванной вирусом ВИЧ. В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительных терапевтических средств представляет собой средство, направленное против ВИЧ. В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительных терапевтических средств выбрано из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического (или аллостерического) сайта интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, ингибиторов капсида ВИЧ, ингибиторов нуклеокапсидного белка 7 (NCp7), ингибиторов Tat или Rev ВИЧ, ингибиторов Tat-TAR-P-TEFb, иммуномодуляторов, иммунотерапевтических средств, конъюгатов антитело-лекарственное средство, модификаторов генов, редакторов генов (таких как CRISPR/Cas9, цинк-пальцевые нуклеазы, хоминг-нуклеазы, синтетические нуклеазы, TALEN), клеточной терапии (такой как терапия на основе Т-клеток с химерным антигенным

рецептором, CAR-T и сконструированных T-клеточных рецепторов, TCR-T, аутологичных T-клеток, сконструированных B-клеток, NK клеток), средств реверсирования латентности, иммунной терапии, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антител к ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков, ингибиторов матричного белка p17 ВИЧ, антагонистов IL-13, модуляторов пептидил-пролил-цис-транс-изомеразы A, ингибиторов протеиндисульфидизомеразы, антагонистов рецептора комплемента C5a, ингибитора ДНК-метилтрансферазы, ингибитора синтазы жирных кислот, модуляторов гена vif ВИЧ, антагонистов димеризации Vif, ингибиторов фактора инфекционности ВИЧ-1, модуляторов Nef ВИЧ-1, ингибиторов альфа-лиганда TNF, ингибиторов Nef ВИЧ, модуляторов тирозинкиназы Hck, ингибиторов киназы смешанного происхождения-3 (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, антагонистов интегрин, ингибиторов нуклеопротеинов, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов СОММ-домена, содержащего белок 1, ингибиторов рибонуклеазы H ВИЧ, антагонистов IFN, модуляторов ретроциклина, антагонистов CD3, ингибиторов CDK-4, ингибиторов CDK-6, ингибиторов CDK-9, ингибиторов цитохрома P450 3, модуляторов CXCR4, специфических в отношении дендритных клеток неинтегриновых ингибиторов 1 захвата ICAM-3, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора системы комплемента H, ингибиторов убиквитинлигазы, ингибиторов дезоксицитидинкиназы, ингибиторов циклинзависимой киназы, ингибиторов HPK1 (MAP4K1), стимуляторов пропротеинконвертазы PC9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-хеликазы DDX3X, ингибиторов праймирующих комплексов обратной транскриптазы, ингибиторов G6PD и NADH-оксидазы, ингибиторов комплекса mTOR 1, ингибиторов комплекса mTOR 2, модуляторов Р-гликопротеина, модуляторов РНК-полимеразы, ингибиторов белка TAT, ингибиторов пролилендопептидазы, ингибиторов фосфолипазы A2, фармакокинетических усилителей, генной терапии ВИЧ, вакцин против ВИЧ и пептидов, направленных против ВИЧ, или любых их комбинаций.

[0185] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство или средства выбраны из комбинированных лекарственных средств, направленных против ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического (или аллостерического) сайта интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения (слияния) ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, средств реверсирования латентности, ингибиторов капсида, иммунной терапии, ингибиторов

РІЗК, антител к ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков или любых их комбинаций.

[0186] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств, направленных против ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического (или аллостерического) сайта интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения (слияния) ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, средств реверсирования латентности, ингибиторов капсида, иммунной терапии, ингибиторов РІЗК, антител и биспецифических антител к ВИЧ и «антителоподобных» терапевтических белков и любых их комбинаций.

[0187] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство или средства выбраны из ингибиторов протеазы ВИЧ, ненуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов капсида ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов Nef, средств реверсирования латентности, bNAbs ВИЧ, агонистов TLR7, TLR8 и TLR9, вакцин против ВИЧ, цитокинов, ингибиторов иммунных контрольных точек, лигандов FLT3, биспецифических антител, рекрутирующих Т-клетки и НК-клетки, химерных рецепторов Т-клеток, нацеленных на антигены ВИЧ, фармакокинетических усилителей и других лекарственных средств для лечения ВИЧ и любых их комбинаций.

[0188] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство или средства выбраны из долутегавира, каботегавира, дарунавира, биктегавира, элсульфавирина, рилпивирина, абакавира сульфата, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата или их фармацевтически приемлемой соли.

[0189] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство или средства выбраны из долутегавира, каботегавира, дарунавира, биктегавира, элсульфавирина, рилпивирина и любых их комбинаций или их фармацевтически приемлемой соли.

[0190] Примеры комбинированных лекарственных средств включают, без ограничений, ATRIPLA® (эфавиренз, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); COMPLERA® (EVIPLERA®; рилпивирин, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); STRIBILD® (элвитегравир, кобицистат, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); TRUVADA® (тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин; TDF + FTC); DESCOVY® (тенофовира алафенамид и эмтрицитабин); ODEFSEY® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин и рилпивирин); GENVOYA® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир); дарунавир, тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин и кобицистат; эфавиренца, ламивудина и тенофовира дизопроксила фумарата; ламивудина и тенофовира дизопроксила фумарата; тенофовира и ламивудина; тенофовира алафенамид и эмтрицитабин; тенофовира алафенамида гемифумарат и эмтрицитабин; тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин и рилпивирин; тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир; аналог тенофовира; COMBIVIR® (зидовудин и ламивудин; AZT + 3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; абакавира сульфата и ламивудина; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; лопинавир и ритонавир); TRIUMEQ® (долутегравир, абакавир и ламивудин); BIKTARVY® (биктегравир + эмтрицитабин + тенофовира алафенамид), DOVATO® (долутегравир + ламивудин), TRIZIVIR® (абакавира сульфат, зидовудин и ламивудин; ABC + AZT + 3TC); атазанавира и кобицистата; атазанавира сульфата и кобицистата; атазанавира сульфата и ритонавира; дарунавира и кобицистата; долутегравир и рилпивирин; долутегравир и рилпивирин гидрохлорид; долутегравира, абакавира сульфата и ламивудина; ламивудина, невирапина и зидовудина; ралтегравира и ламивудина; доравирин, ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат; доравирин, ламивудин и тенофовира дизопроксил; долутегравир + ламивудин, ламивудин + абакавир + зидовудин, ламивудин + абакавир, ламивудин + тенофовира дизопроксила фумарат, ламивудин + зидовудин + невирапин, лопинавир + ритонавир, лопинавир + ритонавир + абакавир + ламивудин, лопинавир + ритонавир + зидовудин + ламивудин, тенофовир + ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат + эмтрицитабин + рилпивирин гидрохлорид, лопинавир, ритонавир, зидовудин, лопинавир + ритонавир + абакавир + ламивудин, ламивудин, каботегравир + рилпивирин, 3-BNC117 + альбувиртид, элпид (эльсульфапирин, VM-1500) и VM-1500A и ингибиторы обратной транскриптазы/нуклеокапсидного белка 7 HIV-1 с двойной мишенью.

[0191] В одном варианте осуществления в данном документе предложены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество

соединения, предложенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0192] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, предложенные в данном документе, дополнительно содержат один, два, три или четыре дополнительных терапевтических средства.

[0193] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, предложенные в данном документе, дополнительно содержат один, два, три или четыре дополнительных терапевтических средства, где дополнительные терапевтические средства выбраны из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств, направленных против ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического (или аллостерического) сайта интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, ингибиторов капсида ВИЧ, ингибиторов нуклеокапсидного белка 7 (NCp7), ингибиторов Tat или Rev ВИЧ, ингибиторов Tat-TAR-P-TEFb, иммуномодуляторов, иммунотерапевтических средств, конъюгатов антитело-лекарственное средство, модификаторов генов, редакторов генов (таких как CRISPR/Cas9, цинк-пальцевые нуклеазы, хоминг-нуклеазы, синтетические нуклеазы, TALEN), клеточной терапии (такой как терапия на основе Т-клеток с химерным антигенным рецептором, CAR-T и сконструированных Т-клеточных рецепторов, TCR-T, аутологичных Т-клеток, сконструированных В-клеток, НК клеток), средств реверсирования латентности, иммунной терапии, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антител к ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков, ингибиторов матричного белка p17 ВИЧ, антагонистов IL-13, модуляторов пептидил-пролил-цис-транс-изомеразы А, ингибиторов протеиндисульфидизомеразы, антагонистов рецептора комплемента C5a, ингибитора ДНК-метилтрансферазы, ингибитора синтазы жирных кислот, модуляторов гена vif ВИЧ, антагонистов димеризации Vif, ингибиторов фактора инфекционности ВИЧ-1, модуляторов Nef ВИЧ-1, ингибиторов альфа-лиганда TNF, ингибиторов Nef ВИЧ, модуляторов тирозинкиназы Hck, ингибиторов киназы смешанного происхождения-3 (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, антагонистов интегрин, ингибиторов нуклеопротеинов, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов СОММ-домена, содержащего белок 1, ингибиторов рибонуклеазы Н ВИЧ, антагонистов IFN, модуляторов

ретроциклина, антагонистов CD3, ингибиторов CDK-4, ингибиторов CDK-6, ингибиторов CDK-9, ингибиторов цитохрома P450 3, модуляторов CXCR4, специфических в отношении дендритных клеток неинтегриновых ингибиторов 1 захвата ICAM-3, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора системы комплемента H, ингибиторов убиквитинлигазы, ингибиторов дезоксицитидинкиназы, ингибиторов циклинзависимой киназы, ингибиторов НРК1 (MAP4K1), стимуляторов пропротеинконвертазы PC9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-хеликазы DDX3X, ингибиторов праймирующих комплексов обратной транскриптазы, ингибиторов G6PD и NADH-оксидазы, ингибиторов комплекса mTOR 1, ингибиторов комплекса mTOR 2, модуляторов Р-гликопротеина, модуляторов РНК-полимеразы, ингибиторов белка TAT, ингибиторов пролилендопептидазы, ингибиторов фосфолипазы A2, фармакокинетических усилителей, генной терапии ВИЧ, вакцин против ВИЧ и пептидов, направленных против ВИЧ, или любых их комбинаций.

[0194] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, предложенные в данном документе, дополнительно содержат один, два, три или четыре дополнительных терапевтических средства, где дополнительные терапевтические средства выбраны из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств, направленных против ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического (или аллостерического) сайта интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения (слияния) ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, средств реверсирования латентности, ингибиторов капсида, иммунной терапии, ингибиторов РІЗК, антител к ВИЧ, биспецифических антител, «антителоподобных» терапевтических белков или любых их комбинаций.

[0195] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, предложенные в данном документе, дополнительно содержат один, два, три или четыре дополнительных терапевтических средства, где дополнительные терапевтические средства выбраны из группы, состоящей из долутегавира, каботегавира, дарунавира, биктегавира, элсульфавирина, рилпивирина, абакавира сульфата, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата или их фармацевтически приемлемой соли.

[0196] Фармацевтические композиции можно вводить в виде одной или множества доз. Фармацевтические композиции можно вводить различными способами, включая, например, ректальный, трансбуккальный, интраназальный и трансдермальный путь. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции можно вводить путем внутриаартериальной инъекции, внутривенно, внутривнутрибрюшинно, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, путем местного нанесения или в качестве средства для ингаляции.

[0197] Один способ введения является парентеральным, например, введение путем инъекции. Формы, в которые могут быть заключены фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, для введения путем инъекции, включают, например, водные или масляные суспензии либо эмульсии с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также эликсиры, маннит, декстрозу или стерильный водный раствор и аналогичные фармацевтические несущие среды. В некоторых вариантах осуществления соединения или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, вводят путем подкожной инъекции.

[0198] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут иметь форму стерильного препарата для инъекций, такого как стерильная водная или масляная суспензия для инъекций. Эту суспензию можно приготовить согласно известному уровню техники с использованием приемлемых диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, которые были упомянуты в настоящем документе. Стерильная инъекционная форма также может представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например раствор в 1,3-бутандиоле, или они могут быть получены в виде лиофилизированного порошка. В число приемлемых несущих сред и растворителей, которые можно использовать, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно можно использовать стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при получении препаратов для инъекций аналогично можно использовать жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[0199] В некоторых вариантах осуществления стерильный препарат для инъекций, описанный в настоящем документе, также может представлять собой стерильный раствор

или суспензию для инъекций, полученную из восстановленного лиофилизированного порошка в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, таком как раствор в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых несущих сред и растворителей, которые можно использовать, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно можно использовать стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при получении препаратов для инъекций аналогично можно использовать жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[0200] Составы, подходящие для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства и растворенные вещества, которые обеспечивают изотоничность раствора с кровью предполагаемого реципиента; водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители. В некоторых вариантах осуществления суспензия представляет собой микросуспензию. В некоторых вариантах осуществления суспензия представляет собой наносуспензию.

[0201] В некоторых вариантах осуществления составы, приемлемые для парентерального введения (например, внутримышечного (в/м) и подкожного (п/к) введения), будут содержать один или более эксципиентов. Эксципиенты должны быть совместимы с другими ингредиентами состава и физиологически безвредны для реципиента. Примеры приемлемых эксципиентов хорошо известны специалисту в области парентеральных составов и указаны, например, в Handbook of Pharmaceutical Excipients (eds. Rowe, Sheskey & Quinn), издание 6, 2009. Примеры солюбилизующих эксципиентов в парентеральном составе (например, препарате для п/к или в/м введения) включают в себя, помимо прочего, полисорбаты (такие как полисорбат 20 или 80) и полксамеры (такие как полксамер 338, 188 или 207).

[0202] В некоторых вариантах осуществления соединения или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, вводят с помощью имплантатов.

[0203] Пероральное введение может представлять собой другой путь введения соединений, предложенных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей. Введение можно осуществлять с помощью, например, капсулы или таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. При изготовлении

фармацевтических композиций, которые включают по меньшей мере одно соединение, предложенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соли, изомер или их смесь, активный ингредиент (такой как соединение, предложенное в настоящем документе) обычно разбавляют эксципиентом и/или он заключен в такой носитель, который может иметь форму капсулы, саше, бумажного или другого контейнера. Когда эксципиент выступает в качестве разбавителя, оно может представлять собой твердый, полутвердый или жидкий материал, который выступает в качестве несущей среды, носителя или среды для активного ингредиента. Следовательно, фармацевтические композиции могут иметь форму таблеток, пилюль, порошков, леденцов, саше, крахмальных капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердом виде или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% масс. активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, стерильных растворов для инъекций и стерильно упакованных порошков.

[0204] Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, акациевую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, стерильную воду, сироп и метилцеллюлозу или любые их комбинации. Фармацевтические композиции могут дополнительно содержать смазывающие средства, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие средства; консервирующие агенты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители; и ароматизирующие агенты; или любые их комбинации.

[0205] Композиции, которые содержат по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соли, изомер или их смесь, могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента (такого как соединение, предложенное в настоящем документе) после введения субъекту с использованием процедур, известных в данной области техники. Системы доставки лекарственных средств с контролируемой скоростью высвобождения для перорального введения включают системы осмотических насосов и системы растворения, содержащие резервуары с полимерным покрытием или составы «полимерная матрица — лекарственное средство». Примеры систем с контролируемой скоростью высвобождения приведены в патенте США № 3,845,770; 4,326,525; 4,902,514; и 5,616,345. С другим составом для применения в способах настоящего описания используют устройства для

трансдермальной доставки («пластыри»). Такие трансдермальные пластыри можно применять для обеспечения непрерывной или прерывистой инфузии соединений, предложенных в настоящем документе, в контролируемых количествах. Структура и применение трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических средств хорошо известны в данной области техники. См., например, патент США № 5,023,252, 4,992,445 и 5,001,139. Такие пластыри могут быть созданы для непрерывной, пульсирующей доставки фармацевтических средств или доставки по мере необходимости.

[0206] Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент может быть смешан с фармацевтическим эксципиентом с образованием твердой композиции до придания ей лекарственной формы, содержащей однородную смесь соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых солей, изомера или их смеси. Характеристика таких композиций как однородных до придания им лекарственной формы означает, что активный ингредиент может быть равномерно диспергирован по всей композиции, так что композицию можно легко разделять на единичные лекарственные формы равной эффективности, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

[0207] Таблетки или пилюли соединений, предложенных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей могут быть покрыты оболочкой или составлены иным образом для получения лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия или для защиты от кислой среды желудка. Например, таблетка или пилюля может включать внутренний дозированный компонент и внешний дозированный компонент, причем последний компонент имеет форму оболочки для первого компонента. Эти два компонента могут быть разделены кишечнорастворимым слоем, который служит для защиты от распада в желудке и позволяет внутреннему компоненту проходить в двенадцатиперстную кишку в интактном состоянии или с отсроченным высвобождением. Для таких кишечнорастворимых слоев или оболочек можно использовать разнообразные материалы, в том числе ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетатцеллюлоза.

[0208] Фармацевтические композиции для ингаляции или инсуффляции могут включать растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях, а также порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые

вспомогательные вещества, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят пероральным или назальным респираторным способом для получения местного или системного эффекта. В других вариантах осуществления можно небулизировать композиции в фармацевтически приемлемых растворителях путем использования инертных газов. Небулизированные растворы можно вдыхать непосредственно из небулизирующего устройства, или же небулизирующее устройство может быть прикреплено к лицевой маске или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Раствор, суспензию или порошкообразные композиции можно вводить, предпочтительно перорально или назально, из устройств, которые доставляют состав надлежащим образом.

[0209] В одном варианте осуществления в данном документе предложены наборы, которые содержат соединение, предложенное в данном документе, (т. е. соединение формулы I), или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, пролекарство или сольват, и приемлемую упаковку. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит инструкции по применению. В некоторых вариантах осуществления набор содержит соединение, предложенное в настоящем документе (например, соединение формулы I), или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, пролекарство или сольват, и этикетку и/или инструкции по применению соединений в лечении показаний, включая заболевания или состояния, описанные в настоящем документе.

[0210] В некоторых вариантах осуществления наборы дополнительно содержат одно или более (т. е. один, два, три, четыре; один или два; от одного до трех; или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемую соль.

[0211] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложены изделия, которые содержат соединение, описанное в настоящем документе или его фармацевтически приемлемые соли, изомер или их смесь в приемлемом контейнере. В некоторых вариантах осуществления контейнер может представлять собой виалу, сосуд, ампулу, предварительно наполненный шприц и пакет для внутривенного вливания.

IV. Способы

[0212] Способы, предложенные в настоящем документе, могут быть применены к популяциям клеток *in vivo* или *ex vivo*. Термин *in vivo* означает «в живом субъекте»,

например в животном или человеке. В этом контексте способы, предложенные в настоящем документе, можно применять у субъекта терапевтически. Термин *ex vivo* означает «вне живого субъекта». Примеры популяций клеток *ex vivo* включают в себя клеточные культуры и биологические пробы *in vitro*, включая пробы жидкости или ткани, полученные у субъектов. Такие пробы можно получать способами, хорошо известными в данной области. Примеры проб биологических жидкостей включают в себя кровь, спинномозговую жидкость, мочу и слюну. Примеры проб ткани включают в себя опухоли и их биоптаты. В этом контексте настоящее изобретение может быть применено для различных целей, включая терапевтические и экспериментальные цели. Например, настоящее изобретение может быть применено *ex vivo* для определения оптимального режима и/или дозы введения ингибитора соединения, как описано в данном документе, для данного типа клеток, индивидуума и других параметров. Информация, собранная благодаря такому применению, может быть использована в экспериментальных целях или в клинике для составления протоколов лечения *in vivo*. Другие применения *ex vivo*, для которых может подойти настоящее изобретение, описаны ниже или станут очевидными для специалистов в данной области. Выбранные соединения могут быть дополнительно охарактеризованы для изучения безопасности или допустимой дозы у субъектов-людей или субъектов, не относящихся к человеку. Такие свойства могут быть исследованы с использованием способов, общеизвестных специалистам в данной области.

[0213] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения или профилактики инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, предложенной в данном документе.

[0214] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) у пациента, ранее получавшего интенсивное лечение, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, предложенной в данном документе.

[0215] В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в данном документе, дополнительно включают введение терапевтически эффективного количества

одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических средств или их фармацевтически приемлемой соли.

[0216] В некоторых вариантах осуществления один, два, три или четыре дополнительных терапевтических средства выбраны из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств, направленных против ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического (или аллостерического) сайта интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, ингибиторов капсида ВИЧ, ингибиторов нуклеокапсидного белка 7 (NCp7), ингибиторов Tat или Rev ВИЧ, ингибиторов Tat-TAR-P-TEFb, иммуномодуляторов, иммунотерапевтических средств, конъюгатов антитело-лекарственное средство, модификаторов генов, редакторов генов (таких как CRISPR/Cas9, цинк-пальцевые нуклеазы, хоминг-нуклеазы, синтетические нуклеазы, TALEN), клеточной терапии (такой как терапия на основе Т-клеток с химерным антигенным рецептором, CAR-T и сконструированных Т-клеточных рецепторов, TCR-T, аутологичных Т-клеток, сконструированных В-клеток, НК клеток), средств реверсирования латентности, иммунной терапии, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антител к ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков, ингибиторов матричного белка p17 ВИЧ, антагонистов IL-13, модуляторов пептидил-пролил-цис-транс-изомеразы А, ингибиторов протеиндисульфидизомеразы, антагонистов рецептора комплемента C5a, ингибитора ДНК-метилтрансферазы, ингибитора синтазы жирных кислот, модуляторов гена vif ВИЧ, антагонистов димеризации Vif, ингибиторов фактора инфекционности ВИЧ-1, модуляторов Nef ВИЧ-1, ингибиторов альфа-лиганда TNF, ингибиторов Nef ВИЧ, модуляторов тирозинкиназы Hck, ингибиторов киназы смешанного происхождения-3 (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, антагонистов интегрин, ингибиторов нуклеопротеинов, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов СОММ-домена, содержащего белок 1, ингибиторов рибонуклеазы H ВИЧ, антагонистов IFN, модуляторов ретроциклина, антагонистов CD3, ингибиторов CDK-4, ингибиторов CDK-6, ингибиторов CDK-9, ингибиторов цитохрома P450 3, модуляторов CXCR4, специфических в отношении дендритных клеток неинтегриновых ингибиторов 1 захвата ICAM-3, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора системы комплемента H, ингибиторов убиквитинлигазы, ингибиторов

дезоксцитидинкиназы, ингибиторов циклинзависимой киназы, ингибиторов НРК1 (MAP4K1), стимуляторов пропротеинконвертазы РС9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-хеликазы DDX3X, ингибиторов праймирующих комплексов обратной транскриптазы, ингибиторов G6PD и NADH-оксидазы, ингибиторов комплекса mTOR 1, ингибиторов комплекса mTOR 2, модуляторов Р-гликопротеина, модуляторов РНК-полимеразы, ингибиторов белка ТАТ, ингибиторов пролилендопептидазы, ингибиторов фосфолипазы А2, фармакокинетических усилителей, генной терапии ВИЧ, вакцин против ВИЧ и пептидов, направленных против ВИЧ, или любых их комбинаций.

[0217] В некоторых вариантах осуществления один, два, три или четыре дополнительных терапевтических средства выбраны из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств, направленных против ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического (или аллостерического) сайта интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения (слияния) ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, средств реверсирования латентности, ингибиторов капсида, иммунной терапии, ингибиторов РІЗК, антител и биспецифических антител к ВИЧ и «антителоподобных» терапевтических белков или любых их комбинаций.

[0218] В некоторых вариантах осуществления один, два, три или четыре дополнительных терапевтических средства выбраны из группы, состоящей из долутегавира, каботегавира, дарунавира, биктегавира, элсульфавирина, рилпивирина, абакавира сульфата, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата или их фармацевтически приемлемой соли.

[0219] В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, пациентом является человек.

[0220] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложено терапевтически эффективное количество соединения, предложенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, для применения в терапии.

[0221] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение, предложенное в данном документе, или фармацевтически приемлемая соль,

или фармацевтическая композиция, предложенная в данном документе, для применения в способе лечения или профилактики инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) у нуждающегося в этом пациента, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

[0222] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение, предложенное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, предложенная в данном документе, для применения в способе лечения инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) у пациента, ранее получавшего интенсивное лечение, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции.

[0223] В некоторых вариантах осуществления применения, предложенные в данном документе, дополнительно включают введение терапевтически эффективного количества одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических средств или их фармацевтически приемлемой соли.

[0224] В некоторых вариантах осуществления применений, предложенных в данном документе, один, два, три или четыре дополнительных терапевтических средства выбраны из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств, направленных против ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического (или аллостерического) сайта интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, ингибиторов капсида ВИЧ, ингибиторов нуклеокапсидного белка 7 (NCp7), ингибиторов Tat или Rev ВИЧ, ингибиторов Tat-TAR-P-TEFb, иммуномодуляторов, иммунотерапевтических средств, конъюгатов антитело-лекарственное средство, модификаторов генов, редакторов генов (таких как CRISPR/Cas9, цинк-пальцевые нуклеазы, хоминг-нуклеазы, синтетические нуклеазы, TALEN), клеточной терапии (такой как терапия на основе Т-клеток с химерным антигенным рецептором, CAR-T и сконструированных Т-клеточных рецепторов, TCR-T, аутологичных Т-клеток, сконструированных В-клеток, НК клеток), средств реверсирования латентности, иммунной терапии, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-

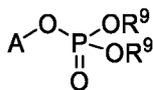
киназы (РІЗК), антител к ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков, ингибиторов матричного белка р17 ВИЧ, антагонистов ІL-13, модуляторов пептидил-пролил-цис-транс-изомеразы А, ингибиторов протеиндисульфидизомеразы, антагонистов рецептора комплемента С5а, ингибитора ДНК-метилтрансферазы, ингибитора синтазы жирных кислот, модуляторов гена vif ВИЧ, антагонистов димеризации Vif, ингибиторов фактора инфекционности ВИЧ-1, модуляторов Nef ВИЧ-1, ингибиторов альфа-лиганда TNF, ингибиторов Nef ВИЧ, модуляторов тирозинкиназы Hck, ингибиторов киназы смешанного происхождения-3 (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, антагонистов интегринина, ингибиторов нуклеопротеинов, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов СОММ-домена, содержащего белок 1, ингибиторов рибонуклеазы Н ВИЧ, антагонистов ІFN, модуляторов ретроциклина, антагонистов CD3, ингибиторов CDK-4, ингибиторов CDK-6, ингибиторов CDK-9, ингибиторов цитохрома Р450 3, модуляторов CXCR4, специфических в отношении дендритных клеток неинтегриновых ингибиторов 1 захвата ІСАМ-3, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора системы комплемента Н, ингибиторов убиквитинлигазы, ингибиторов дезоксицитидинкиназы, ингибиторов циклинзависимой киназы, ингибиторов НРК1 (МАР4К1), стимуляторов пропротеинконвертазы РС9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-хеликазы DDX3X, ингибиторов праймирующих комплексов обратной транскриптазы, ингибиторов G6PD и NADH-оксидазы, ингибиторов комплекса mTOR 1, ингибиторов комплекса mTOR 2, модуляторов Р-гликопротеина, модуляторов РНК-полимеразы, ингибиторов белка ТАТ, ингибиторов пролилендопептидазы, ингибиторов фосфолипазы А2, фармакокинетических усилителей, генной терапии ВИЧ, вакцин против ВИЧ и пептидов, направленных против ВИЧ, или любых их комбинаций.

[0225] В некоторых вариантах осуществления применений, предложенных в данном документе, один, два, три или четыре дополнительных терапевтических средства выбраны из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств, направленных против ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического (или аллостерического) сайта интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения (слияния) ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, средств реверсирования латентности, ингибиторов капсида, иммунной терапии, ингибиторов РІЗК, антител и биспецифических антител к ВИЧ и «антителоподобных» терапевтических белков или любых их комбинаций.

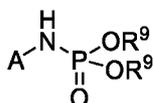
[0226] В некоторых вариантах осуществления применений, предложенных в данном документе, один, два, три или четыре дополнительных терапевтических средства выбраны из группы, состоящей из долутегравира, каботегравира, дарунавира, биктегравира, элсульфавирина, рилпивирина, абакавира сульфата, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата или их фармацевтически приемлемой соли.

[0227] В некоторых вариантах осуществления применений, предложенных в данном документе, пациентом является человек.

[0228] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ фосфорилирования гидроксильной группы (-OH) или аминной группы (-NH₂) соединения, где способ включает приведение в контакт соединения с основанием, HP(O)(OR⁹)₂, галогенирующим средством и растворителем с образованием соединения формулы IIА или IIВ:



Формула IIА,

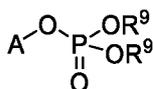


Формула IIВ,

где R⁹ представляет собой C₁₋₆ алкил, фенил или -CH₂(фенил), и

где А представляет собой остаток соединения, к которому присоединена гидроксильная группа или аминная группа.

[0229] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен способ фосфорилирования гидроксильной группы (-OH) соединения, где способ включает приведение в контакт соединения с основанием, HP(O)(OR⁹)₂, галогенирующим средством и растворителем с образованием соединения формулы IIА:

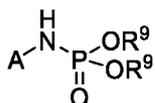


Формула IIА,

где R⁹ представляет собой C₁₋₆ алкил, фенил или -CH₂(фенил), и

где А представляет собой остаток соединения, к которому присоединена гидроксильная группа.

[0230] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен способ фосфорилирования аминной группы (-NH₂) соединения, где способ включает приведение в контакт соединения с основанием, HP(O)(OR⁹)₂, галогенирующим средством и растворителем с образованием соединения формулы IIВ:



Формула IIВ,

где R⁹ представляет собой C₁₋₆ алкил, фенил или -CH₂(фенил), и

где А представляет собой остаток соединения, к которому присоединена аминная группа.

[0231] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает приведение в контакт соединения, основания, HP(O)(OR⁹)₂, галогенирующего средства и растворителя при 0°С.

[0232] В некоторых вариантах осуществления А содержит фенильную группу, а гидроксильная группа присоединена к фенильной группе. В некоторых вариантах осуществления А содержит фенильную группу, а аминная группа присоединена к фенильной группе.

[0233] В некоторых вариантах осуществления R⁹ представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R⁹ представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R⁹ представляет собой изопропил. В некоторых вариантах осуществления R⁹ представляет собой трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления R⁹ представляет собой -CH₂(фенил).

[0234] В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой гидрид натрия. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой карбонат цезия.

[0235] В некоторых вариантах осуществления галогенирующее средство представляет собой бромформ. В некоторых вариантах осуществления галогенирующее средство представляет собой тетрабромид. В некоторых вариантах осуществления галогенирующее средство представляет собой бромтрихлорметан. В некоторых вариантах

осуществления галогенирующее средство представляет собой тетрахлорид углерода. В некоторых вариантах осуществления галогенирующее средство представляет собой дибромдихлорметан.

[0236] В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой тетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метил-трет-бутиловый эфир. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой дихлорметан. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой N,N-диметилформамид.

[0237] В некоторых вариантах осуществления гидроксильная группа соединения фосфорилируется путем приведения в контакт соединения с:

- i) гидридом натрия или карбонатом цезия;
- ii) $\text{HP(O)(O-изопропил)}_2$ или $\text{HP(O)(O-трет-бутил)}_2$;
- iii) тетрагидрофураном или 2-метилтетрагидрофураном; и
- iv) бромформом;

при 0°C.

[0238] В некоторых вариантах осуществления гидроксильная группа соединения фосфорилируется путем приведения в контакт соединения с:

- i) гидридом натрия или карбонатом цезия;
- ii) $\text{HP(O)(O-изопропил)}_2$ или $\text{HP(O)(O-трет-бутил)}_2$;
- iii) тетрагидрофураном или 2-метилтетрагидрофураном; и
- iv) бромформом;

при 0°C, где соединение содержит фенильную группу, а гидроксильная группа присоединена к фенильной группе.

[0239] В некоторых вариантах осуществления гидроксильная группа соединения фосфорилируется путем приведения в контакт соединения с:

- i) гидридом натрия;
- ii) $\text{HP(O)(O-изопропил)}_2$ или $\text{HP(O)(O-трет-бутил)}_2$;
- iii) тетрагидрофураном или 2-метилтетрагидрофураном; и
- iv) бромформом;

при 0°C.

[0240] В некоторых вариантах осуществления гидроксильная группа соединения фосфорилируется путем приведения в контакт соединения с:

- i) гидридом натрия;
- ii) $\text{HP(O)(O-изопропил)}_2$ или $\text{HP(O)(O-трет-бутил)}_2$;
- iii) тетрагидрофураном или 2-метилтетрагидрофураном; и
- iv) бромформом;

при 0°C , где соединение содержит фенильную группу, а гидроксильная группа присоединена к фенильной группе.

[0241] В некоторых вариантах осуществления гидроксильная группа соединения фосфорилируется путем приведения в контакт соединения с:

- i) карбонатом цезия;
- ii) $\text{HP(O)(O-изопропил)}_2$ или $\text{HP(O)(O-трет-бутил)}_2$;
- iii) тетрагидрофураном или 2-метилтетрагидрофураном; и
- iv) бромформом;

при 0°C .

[0242] В некоторых вариантах осуществления гидроксильная группа соединения фосфорилируется путем приведения в контакт соединения с:

- i) карбонатом цезия;
- ii) $\text{HP(O)(O-изопропил)}_2$ или $\text{HP(O)(O-трет-бутил)}_2$;
- iii) тетрагидрофураном или 2-метилтетрагидрофураном; и
- iv) бромформом;

при 0°C , где соединение содержит фенильную группу, а гидроксильная группа присоединена к фенильной группе.

V. Введение

[0243] Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли (также называемые в настоящем документе активными ингредиентами) можно вводить любым путем, подходящим для состояния, подлежащего лечению.

Подходящие пути введения включают пероральный, ректальный, назальный, местный (включая буккальный и подъязычный), чрескожный, вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный) и т. п. Следует понимать, что предпочтительный путь может варьироваться, например, в зависимости от состояния реципиента. Преимущество некоторых соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически

приемлемых солей состоит в том, что они являются перорально биодоступными и их можно вводить перорально.

[0244] Соединение по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемую соль можно вводить индивидууму в соответствии с эффективной схемой введения в течение необходимого периода времени или продолжительности, такого как по меньшей мере около одного месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев или по меньшей мере около 12 месяцев или дольше. В некоторых вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят ежедневно или периодически в течение всей жизни индивидуума.

[0245] Конкретный уровень дозы соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для любого конкретного субъекта будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол, рацион питания, время введения, путь введения и скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств и тяжесть конкретного заболевания у субъекта, проходящего терапию. Например, доза может быть выражена в виде количества миллиграммов соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли на килограмм веса тела субъекта (мг/кг). Подходящими могут быть дозы от приблизительно 0,1 до 150 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления подходящим может быть вариант от приблизительно 0,1 до 100 мг/кг. В других вариантах осуществления подходящей может быть доза от 0,5 до 60 мг/кг. Нормализацию в соответствии с весом тела субъекта можно использовать при корректировке доз у субъектов, имеющих большую разницу в габаритах, что, например, происходит при применении лекарственного средства как у детей, так и у взрослых людей, или при преобразовании эффективной дозы отличного от человека субъекта, такого как собака, в дозу, подходящую для субъекта-человека.

[0246] Дозировку также можно описать как общее количество соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, вводимой за одну дозу. Дозировка или частота дозирования соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли может быть скорректирована в течение курса лечения на основании суждений назначающего врача.

[0247] Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли можно вводить индивидууму (например, человеку) в терапевтически

эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день, один раз в неделю, один раз в месяц, один раз в два месяца, один раз в три месяца или один раз в шесть месяцев. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в два месяца. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в три месяца. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в шесть месяцев.

[0248] Соединения, предложенные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли можно вводить с помощью любого подходящего пути и средств, например путем перорального или парентерального (например, внутривенного) введения. Терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемая соль может содержать от около 0,00001 мг/кг веса тела в день до около 10 мг/кг веса тела в день, например, от около 0,0001 мг/кг веса тела в день до около 10 мг/кг веса тела в день, или, например, от около 0,001 мг/кг веса тела в день до около 1 мг/кг веса тела в день, или, например, от около 0,01 мг/кг веса тела в день до около 1 мг/кг веса тела в день, или, например, от около 0,05 мг/кг веса тела в день до около 0,5 мг/кг веса тела в день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединений, предложенных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемой соли включает в себя от около 0,3 мг до около 30 мг в день, или от около 30 мг до около 300 мг в день, или от около 0,3 мкг до около 30 мкг в день, или от около 30 мкг до около 300 мкг в день.

[0249] Соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль можно комбинировать с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в любом дозированном количестве соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли (например, от 1 мг до 1000 мг соединения). Терапевтически эффективные количества могут включать в себя от приблизительно 0,1 мг на дозу до приблизительно 1000 мг на дозу, такие как от приблизительно 50 мг на дозу до приблизительно 500 мг на дозу, или такие как от

приблизительно 100 мг на дозу до приблизительно 400 мг на дозу, или такие как от приблизительно 150 мг на дозу до приблизительно 350 мг на дозу, или такие как от приблизительно 200 мг на дозу до приблизительно 300 мг на дозу, или такие как от приблизительно 0,01 мг на дозу до приблизительно 1000 мг на дозу, или такие как от приблизительно 0,01 мг на дозу до приблизительно 100 мг на дозу, или такие как от приблизительно 0,1 мг на дозу до приблизительно 100 мг на дозу, или такие как от приблизительно 1 мг на дозу до приблизительно 100 мг на дозу, или такие как от приблизительно 1 мг на дозу до приблизительно 10 мг на дозу, или такие как от приблизительно 1 мг на дозу до приблизительно 1000 мг на дозу. Другие терапевтически эффективные количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли составляют около 50, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275 или 300 мг на дозу. Другие терапевтически эффективные количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемых солей составляют около 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975 или около 1000 мг на дозу.

[0250] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 1 мг до около 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 1 мг до около 900 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 1 мг до около 800 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 1 мг до около 700 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 1 мг до около 600 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 1 мг до около 500 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 1 мг до около 400 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 1 мг до около 300 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество

[0252] При пероральном введении суммарная недельная дозировка для субъекта-человека может составлять от около 1 мг до 1000 мг/неделя, около 10-500 мг/неделя, около 50-300 мг/неделя, около 75-200 мг/неделя или около 100-150 мг/неделя. В некоторых вариантах осуществления суммарная недельная дозировка для субъекта-человека может составлять около 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 мг/неделя, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная недельная дозировка для субъекта-человека соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли может составлять около 100 мг, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная недельная дозировка для субъекта-человека соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли может составлять около 150 мг, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная недельная дозировка для субъекта-человека соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли может составлять около 200 мг, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная недельная дозировка для субъекта-человека соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли может составлять около 250 мг, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная недельная дозировка для субъекта-человека соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли может составлять около 300 мг, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная недельная дозировка для субъекта-человека соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли может составлять около 350 мг, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная недельная дозировка для субъекта-человека соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли может составлять около 400 мг, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная недельная дозировка для субъекта-человека соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли может составлять около 450 мг, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная недельная дозировка для субъекта-человека соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли может составлять около 500 мг, вводимая в виде однократной дозы.

[0253] При пероральном введении суммарная ежемесячная дозировка для субъекта-человека соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли может быть от около 500 мг до 1000 мг/месяц, около 600-900 мг/месяц или около 700-

[0254] Однократную дозу можно вводить ежечасно, ежедневно, еженедельно и ежемесячно. Например, однократную дозу можно вводить один раз каждые 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 ч или один раз каждые 24 часа. Однократную дозу также можно вводить один раз в 1, 2, 3, 4, 5, 6 или один раз в 7 дней. Однократную дозу также можно вводить один раз в 1, 2, 3 или один раз в 4 недели. В некоторых вариантах осуществления однократную дозу можно вводить один раз в неделю. Однократную дозу можно также вводить один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления соединение, предложенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день в способе, описанном в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединение, предложенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в день в способе, описанном в настоящем документе.

[0255] В некоторых вариантах осуществления соединение, предложенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день в способе, описанном в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединение, предложенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в неделю в способе, описанном в данном документе. В некоторых вариантах осуществления соединение, предложенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в месяц в способе, описанном в данном документе. В некоторых вариантах осуществления соединение, предложенное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в два месяца в способе, описанном в данном документе. В некоторых вариантах осуществления соединение, предложенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в три месяца в способе, описанном в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединение, предложенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в шесть месяцев в способе, описанном в настоящем документе.

[0256] В некоторых вариантах осуществления соединение, предложенное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально в виде однократной дозы около 100 мг один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления соединение, предложенное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально в виде однократной дозы около 150 мг один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления соединение, предложенное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально в виде однократной дозы около 200 мг один раз в неделю. В некоторых вариантах

перорально в виде однократной дозы около 850 мг один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально в виде однократной дозы около 900 мг один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально в виде однократной дозы около 950 мг один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально в виде однократной дозы около 1000 мг один раз в месяц.

[0258] Частота введения соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли будет определяться потребностями отдельного пациента и может составлять, например, один раз в день, один раз в неделю, один раз в месяц, один раз в два месяца, один раз в три месяца или один раз в шесть месяцев. Введение соединения или его фармацевтически приемлемой соли продолжается по мере необходимости для лечения инфекции *Retroviridae*, включая ВИЧ-инфекцию, или по любому другому показанию, описанному в данном документе. Например, соединение или его фармацевтически приемлемая соль может быть введена человеку, страдающему от инфекции *Retroviridae*, включая ВИЧ-инфекцию, на протяжении всей его жизни.

[0259] Введение может быть интервальным с периодом в несколько или более дней, во время которого пациент получает суточную дозу соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, за которым следует период в несколько или более дней, во время которого пациент не получает суточную дозу соединения или его фармацевтически приемлемой соли. Например, пациент может получать дозу соединения или его фармацевтически приемлемой соли через день или три раза в неделю. Снова, в качестве примера, пациент может получать дозу соединения или его фармацевтически приемлемой соли каждый день в течение периода от 1 до 14 дней, за которым следует период от 7 до 21 дня, во время которого пациент не получает дозу соединения или его фармацевтически приемлемой соли, за которым следует следующий период (например, от 1 до 14 дней), во время которого пациент снова получает суточную дозу соединения или его фармацевтически приемлемой соли. Чередующиеся периоды введения соединения или его фармацевтически приемлемой соли, за которыми следуют периоды без введения соединения или его фармацевтически приемлемой соли, можно повторять в соответствии с клинической необходимостью для лечения пациента.

[0260] Соединения по настоящему изобретению, или их фармацевтически приемлемые соли, или фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить один, два, три или четыре раза в день, применяя любой приемлемый способ, описанный выше. Кроме того, введение или лечение соединениями или их фармацевтически приемлемыми солями можно продолжать в течение нескольких дней; например, обычно лечение продолжается в течение по меньшей мере 7 дней, 14 дней или 28 дней в рамках одного цикла лечения. Циклы лечения хорошо известны для инфекций *Retroviridae*, включая ВИЧ-инфекцию. В некоторых вариантах осуществления циклы лечения часто чередуются с периодами отдыха продолжительностью от около 1 до 28 дней, обычно около 7 дней или около 14 дней между циклами. В других вариантах осуществления циклы лечения также могут быть непрерывными.

VI. Комбинированная терапия

[0261] У пациентов, получающих лечение введением соединений, предложенных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, часто наблюдаются заболевания или состояния, на которые благотворно влияет лечение другими терапевтическими средствами, включая средства, которые являются терапевтическими для инфекций *Retroviridae*, включая ВИЧ-инфекцию. В некоторых вариантах осуществления другое терапевтическое средство представляет собой средство, которое является терапевтическим для ВИЧ-инфекции. Таким образом, один аспект настоящего изобретения представляет собой способ лечения ВИЧ-инфекции, включающий введение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или более соединениями, которые подходят для лечения ВИЧ-инфекции, субъекту, в частности человеку, нуждающемуся в этом.

[0262] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль находятся в комбинации с одним, двумя, тремя или более дополнительными терапевтическими агентами. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль находятся в комбинации с двумя дополнительными терапевтическими агентами. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль находятся в комбинации с тремя дополнительными терапевтическими агентами. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль находятся в комбинации с четырьмя

дополнительными терапевтическими агентами. Один, два, три, четыре или более дополнительных терапевтических агентов могут представлять собой разные терапевтические агенты, выбранные из того же класса терапевтических агентов, и/или они могут быть выбраны из разных классов терапевтических агентов.

[0263] В некоторых вариантах осуществления, когда соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль находятся в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, как описано в настоящем документе, компоненты композиции вводят по одновременной или последовательной схеме. При последовательном введении комбинацию можно вводить за два или более введений.

[0264] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль находится в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в единичной лекарственной форме для одновременного введения пациенту, например, в виде твердой лекарственной формы для перорального введения.

[0265] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль вводят совместно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

[0266] Совместное введение включает в себя введение единичных доз соединений, предложенных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей до или после введения единичных доз одного или более дополнительных терапевтических агентов. Соединения, предложенные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли можно вводить в течение секунд, минут или часов после введения одного или более дополнительных терапевтических агентов. Например, в некоторых вариантах осуществления сначала вводят единичную дозу соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, а затем в течение нескольких секунд или минут вводят единичную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов. Альтернативно в других вариантах осуществления сначала вводят единичную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов, а затем в течение секунд или минут вводят единичную дозу соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления сначала вводят единичную дозу соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, а затем, через несколько часов (т. е. 1–12 часов), вводят единичную дозу одного или более

дополнительных терапевтических агентов. В других вариантах осуществления сначала вводят единичную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов, а затем, через несколько часов (т. е. 1–12 часов), вводят единичную дозу соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0267] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль составлено в виде таблетки, которая необязательно может содержать одно или более других соединений, пригодных для лечения заболевания, подлежащего лечению. В определенных вариантах осуществления таблетка может содержать другой активный ингредиент для лечения инфекции *Retroviridae*, включая ВИЧ-инфекцию. В некоторых вариантах осуществления такие таблетки являются приемлемыми для введения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления такие таблетки являются приемлемыми для дозирования один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления такие таблетки являются приемлемыми для дозирования один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления такие таблетки являются приемлемыми для дозирования один раз в два месяца. В некоторых вариантах осуществления такие таблетки являются приемлемыми для дозирования один раз в три месяца. В некоторых вариантах осуществления такие таблетки являются приемлемыми для дозирования один раз в шесть месяцев.

[0268] В данном документе также предложены способы лечения, в которых соединение формулы I или его таутомер, или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами или терапией. В некоторых вариантах осуществления общая суточная доза соединения формулы I, или таутомера, или его фармацевтически приемлемой соли может составлять от около 1 до около 500 мг, вводимых в виде однократной дозы субъекту-человеку.

Комбинированная терапия ВИЧ

[0269] В приведенных выше вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство может представлять собой агент или агенты, направленные против ВИЧ. В некоторых случаях дополнительное терапевтическое средство может представлять собой ингибиторы протеазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, ингибиторы некаталитического (или аллостерического) сайта интегразы ВИЧ, ингибиторы проникновения ВИЧ, ингибиторы созревания ВИЧ, ингибиторы капсида ВИЧ,

ингибиторы нуклеокапсидного белка 7 (NCp7), ингибиторы Tat или Rev ВИЧ, ингибиторы Tat-TAR-P-TEFb, иммуномодуляторы, иммунотерапевтические средства, конъюгаты антитело-лекарственное средство, модификаторы генов, редакторы генов (такие как CRISPR/Cas9, цинк-пальцевые нуклеазы, хоминг-нуклеазы, синтетические нуклеазы, TALEN), клеточную терапию (такую как терапия на основе Т-клеток с химерным антигенным рецептором, CAR-T и сконструированных Т-клеточных рецепторов, TCR-T, аутологичных Т-клеток, сконструированных В-клеток, НК клеток), средства реверсирования латентности, иммунную терапию, ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антитела к ВИЧ, биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки, ингибиторы матричного белка p17 ВИЧ, антагонисты IL-13, модуляторы пептидил-пролил-цис-транс-изомеразы А, ингибиторы протеиндисульфидизомеразы, антагонисты рецептора комплемента C5a, ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, ингибиторы синтазы жирных кислот, модуляторы гена vif ВИЧ, антагонисты димеризации Vif, ингибиторы фактора инфекционности вируса ВИЧ-1, модуляторы Nef ВИЧ-1, ингибиторы альфа-лиганда TNF, ингибиторы Nef ВИЧ, модуляторы тирозинкиназы Hck, ингибиторы киназы смешанного происхождения-3 (MLK-3), ингибиторы сплайсинга ВИЧ-1, антагонисты интегрин, ингибиторы нуклеопротеинов, модуляторы фактора сплайсинга, модуляторы СОММ-домена, содержащего белок 1, ингибиторы рибонуклеазы H ВИЧ, антагонисты IFN, модуляторы ретроциклина, антагонисты CD3, ингибиторы CDK-4, ингибиторы CDK-6, ингибиторы CDK-9, ингибиторы цитохрома P450 3, модуляторы CXCR4, специфические в отношении дендритных клеток неинтегриновые ингибиторы 1 захвата ICAM-3, ингибиторы белка GAG ВИЧ, ингибиторы белка POL ВИЧ, модуляторы фактора системы комплемента H, ингибиторы убиквитинлигазы, ингибиторы дезоксицитидинкиназы, ингибиторы циклинзависимой киназы, ингибиторы HPK1 (MAP4K1), стимуляторы пропротеинконвертазы PC9, ингибиторы АТФ-зависимой РНК-хеликазы DDX3X, ингибиторы праймирующих комплексов обратной транскриптазы, ингибиторы G6PD и NADH-оксидазы, ингибиторы комплекса mTOR 1, ингибиторы комплекса mTOR 2, модуляторы Р-гликопротеина, модуляторы РНК-полимеразы, ингибиторы белка ТАТ, ингибиторы пролилэндопептидазы, ингибиторы фосфолипазы А2, фармакокинетические усилители, генную терапию ВИЧ, вакцины против ВИЧ и пептиды, направленные против ВИЧ, или их комбинации.

[0270] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент или агенты выбраны из комбинированных препаратов для лечения ВИЧ, других

лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического сайта интегразы ВИЧ (или аллостерических), ингибиторов проникновения (слияния) ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, средств, обращающих латентность, ингибиторов капсида, иммунной терапии, ингибиторов РІЗК, антител и биспецифических антител к ВИЧ и «антителоподобных» терапевтических белков и их комбинаций.

[0271] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств, направленных против ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического (или аллостерического) сайта интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения (слияния) ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, агентов реверсирования латентности, ингибиторов капсида, иммунной терапии, ингибиторов РІЗК, антител и биспецифических антител к ВИЧ и «антителоподобных» терапевтических белков и их комбинаций.

[0272] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент или агенты выбирают из ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов капсида ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов Nef, агентов, обращающих латентность, bNAbs ВИЧ, агонистов TLR7, TLR8 и TLR9, вакцин против ВИЧ, цитокинов, ингибиторов иммунных контрольных точек, лигандов FLT3, биспецифических антител, рекрутирующих Т-клетки и NK-клетки, химерных рецепторов Т-клеток, нацеленных на антигены ВИЧ, фармакокинетических усилителей и других лекарственных средств для лечения ВИЧ и их комбинаций.

[0273] В некоторых вариантах осуществления любое дополнительное терапевтическое средство или средства выбраны из долутегавира, каботегавира, дарунавира, биктегавира, элсульфавирина, рилпивирина и ленакапавира и их комбинаций.

Комбинированные лекарственные средства, направленные против ВИЧ

[0274] Примеры комбинированных лекарственных средств включают, без ограничений, ATRIPLA® (эфавиренз, тенофовира дизопроксила фумарат и

эмтрицитабин); COMPLERA® (EVIPLERA®; рилпивирин, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); STRIBILD® (элвитегравир, кобицистат, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); TRUVADA® (тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин; TDF + FTC); DESCOVY® (тенофовира алафенамид и эмтрицитабин); ODEFSEY® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин и рилпивирин); GENVOYA® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир); дарунавир, тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин и кобицистат; эфавиренца, ламивудина и тенофовира дизопроксила фумарата; ламивудина и тенофовира дизопроксила фумарата; тенофовира и ламивудина; тенофовира алафенамид и эмтрицитабин; тенофовира алафенамида гемифумарат и эмтрицитабин; тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин и рилпивирин; тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир; аналог тенофовира; COMBIVIR® (зидовудин и ламивудин; AZT + 3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; абакавира сульфата и ламивудина; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; лопинавир и ритонавир); TRIUMEQ® (долутегравир, абакавир и ламивудин); BIKTARVY® (биктегравир + эмтрицитабин + тенофовира алафенамид), DOVATO® (долутегравир + ламивудин), TRIZIVIR® (абакавира сульфат, зидовудин и ламивудин; ABC + AZT + 3TC); атазанавира и кобицистата; атазанавира сульфата и кобицистата; атазанавира сульфата и ритонавира; дарунавира и кобицистата; долутегравир и рилпивирин; долутегравир и рилпивирин гидрохлорид; долутегравира, абакавира сульфата и ламивудина; ламивудина, невирапина и зидовудина; ралтегравира и ламивудина; доравирин, ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат; доравирин, ламивудин и тенофовира дизопроксил; долутегравир + ламивудин, ламивудин + абакавир + зидовудин, ламивудин + абакавир, ламивудин + тенофовира дизопроксила фумарат, ламивудин + зидовудин + невирапин, лопинавир + ритонавир, лопинавир + ритонавир + абакавир + ламивудин, лопинавир + ритонавир + зидовудин + ламивудин, тенофовир + ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат + эмтрицитабин + рилпивирин гидрохлорид, лопинавир, ритонавир, зидовудин, лопинавир + ритонавир + абакавир + ламивудин, ламивудин, каботегравир + рилпивирин, 3-BNC117 + альбувиртид, элпид (эльсульфавирин, VM-1500) и VM-1500A и ингибиторы обратной транскриптазы/нуклеокапсидного белка 7 HIV-1 с двойной мишенью.

Другие лекарственные средства, направленные против ВИЧ

[0275] Примеры других лекарственных средств для лечения ВИЧ включают без ограничений аспернигрин С, ацеманнан, алиспоривир, VanLec, деферипрон, гамимун, метенкефалин, налтрексон, проластин, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1 viral, SB-728-T, 1,5-

дикаффеоилхиновую кислоту, rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ, AAV-eCD4-Ig генную терапию, MazF генную терапию, BlockAide, производные бевиримата, ABBV-382, ABX-464, AG-1105, APH-0812, APH0202, бриостатин-1, аналоги бриостатина, BIT-225, BRII-732, BRII-778, CYT-107, CS-TATI-1, антисмысловые олигонуклеотиды, модифицированные фтор-бета-D-арабинозной нуклеиновой кислотой (FANA), FX-101, гриффитсин, GSK-3739937, GSK-3739937 (длительного действия), HGTV-43, HPH-116, HS-10234, гидроксихлорохин, IMB-10035, IMO-3100, IND-02, JL-18008, LADAVRU, MK-1376, MK-2048, MK-4250, MK-8507, MK-8558, NOV-205, OB-002H, ODE-Bn-TFV, PA-1050040 (PA-040), PC-707, PGN-007, QF-036, S-648414, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, DIACC-1010, Fasnall, Immuglo, пептид 2-CLIPS, HRF-4467, аналоги тромбоспондина, TBL-1004HI, VG-1177, xl-081, AVI-CO-004, rfhSP-D, [18F]-MC-225, URMC-099-C, RES-529, вердинексор, IMC-M113V, IML-106, антивирусный fc-конъюгат (AVC), WP-1096, WP-1097, гаммору, ISR-CO48, ISR-48, ISR-49, MK-8527, каннабиноиды, ENOB-HV-32, HiviCide-I, T-1144, VIR-576, нипамовир, Covimго и ABBV-1882.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

[0276] Примеры ингибиторов протеазы ВИЧ включают, без ограничений, ампренавир, атазанавир, брекканавир, дарунавир, фосампренавир, фосампренавир кальция, индинавир, индинавира сульфат, лопинавир, нелфинавир, мезилат нелфинавира, ритонавир, саквинавир, саквинавира мезилат, типранавир, ASC-09 + ритонавир, AEBL-2, DG-17, GS-1156, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008, MK-8122, TMB-607, GRL-02031, и TMC-310911. Дополнительные примеры ингибиторов протеазы ВИЧ описаны, например, в патенте США № 10,294,234 и публикациях заявок на патенты США №№ US2020030327 и US2019210978.

Ингибиторы белка Gag HIV

[0277] Примеры ингибиторов белка Gag ВИЧ включают без ограничения HRF-10071.

Ингибиторы рибонуклеазы H HIV

[0278] Примеры ингибиторов рибонуклеазы H ВИЧ включают без ограничения NSC-727447.

Ингибиторы Nef HIV

[0279] Примеры ингибиторов Nef ВИЧ включают без ограничения FP-1.

Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ

[0280] Примеры нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ включают без ограничения дапивириин, делавирдин, делавирдина мезилат, доравириин, эфавиренц, этравириин, лентинан, невирапин, рилпивириин, ACC-007, ACC-008, AIC-292, F-18, KM-023, PC-1005, M1-TFV, M2-TFV, VM-1500A-LAI, PF-3450074, элсульфавириин (пероральный препарат с замедленным высвобождением, ВИЧ-инфекция), элсульфавириин (инъекционная наносuspension длительного действия, ВИЧ-инфекция) и элсульфавириин (VM-1500). Дополнительные неограничивающие примеры нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы включают соединения, раскрытые в патенте США № 10,548,898.

[0281] Примеры нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ включают без ограничения адефовир, адефовира дипивоксил, азвудин, эмтрицитабин, тенофовир, тенофовира алафенамид, тенофовира алафенамида fumarat, тенофовира алафенамида гемифумарат, тенофовира дизопроксил, тенофовира дизопроксила fumarat, октадецилоксиэтиловый сложный эфир тенофовира (AGX-1009), тенофовира дизопроксила гемифумарат, VIDEX® и VIDEX EC® (диданозин, ddl), абакавир, абакавира сульфат, аловудин, априцитабин, цензавудин, диданозин, эльвудитабин, фестинавир, фосальвудина тидоксил, CMX-157, дапивириин, доравириин, этравириин, OCR-5753, тенофовира дизопроксила оротат, фозивудина тидоксил, ламивудин, фосфазид, ставудин, залцитабин, зидовудин, ровафовира эталафенамид (GS-9131), GS-9148, MK-8504, MK-8583, VM-2500 и KP-1461.

[0282] Дополнительные примеры нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ включают без ограничения те, которые описаны в патентных публикациях US2007049754, US2016250215, US2016237062, US2016251347, US2002119443, US2013065856, US2013090473, US2014221356 и WO04096286.

Ингибиторы интегразы ВИЧ

[0283] Примеры ингибиторов интегразы ВИЧ включают без ограничения элвитегравир, элвитегравир (микрокапсулы с пролонгированным высвобождением), куркумин, производные куркумина, цикориевую кислоту, производные цикориевой

кислоты, 3,5-дикаффеоилхиновую кислоту, производные 3,5-дикаффеоилхиновой кислоты, ауринтрикарбоновую кислоту, производные ауринтрикарбоновой кислоты, фенэтиловый сложный эфир кофейной кислоты, производные фенэтилового сложного эфира кофейной кислоты, тирфостин, производные тирфостина, кверцетин, производные кверцетина, ралтегравир, пегилированный ралтегравир, долутегравир, JTK-351, биктегравир, AVX-15567, каботегравир (инъекционный препарат длительного действия), производные дикетохинолина-4-1, ингибитор взаимодействия интегразы с LEDGF, ледгины, M-522, M-532, МК-0536, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, стильбендисульфоновую кислоту, T169, STP-0404, VM-3500, XVIR-110 и ACC-017. Дополнительные неограничивающие примеры ингибиторов интегразы ВИЧ включают соединения, раскрытые в патенте США № 11,084,832.

[0284] Примеры ингибиторов некаталитического сайта интегразы ВИЧ или аллостерических (NCINI) включают, без ограничений, CX-05045, CX-05168, и CX-14442.

Ингибиторы фактора вирусной инфекционности HIV

[0285] Примеры ингибиторов фактора инфекционности ВИЧ включают без ограничения производные 2-амино-N-(2-метоксифенил)-6-((4-нитрофенил)тио)бензамида или Irino-L.

Ингибиторы проникновения ВИЧ

[0286] Примеры ингибиторов проникновения (слияния) ВИЧ включают, без ограничений, AAR-501, LBT-5001, ценикривирок, ингибиторы CCR5, ингибиторы gp41, ингибиторы прикрепления CD4, ингибиторы gp120, ингибиторы gp160 и ингибиторы CXCR4.

[0287] Примеры ингибиторов CCR5 включают, без ограничений, аплавирок, викривирок, маравирок, маравирок (инъекционная наноземulsion длительного действия), ценикривирок, леронлимаб (PRO-140), адаптавир (RAP-101), нифевирок (TD-0232), биспецифические антитела против GP120/CD4 или CCR5, B-07, MB-66, полипептид C25P, TD-0680, тиоравирок и vMIP (Haimiru).

[0288] Примеры ингибиторов gp41 включают, без ограничений, альбувиртид, энфувиртид, гриффитсин (ингибитор gp41/gp120/gp160), BMS-986197, энфувиртид с улучшенными характеристиками, биоаналог энфувиртида, слитый ингибитор ВИЧ-1 (P26-Varc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, CPT-31, Cl3hmAb, тример PIE-12 и сифувиртид.

[0289] Примеры ингибиторов присоединения CD4 включают, без ограничений, аналоги ибализумаба и CADA.

[0290] Примеры ингибиторов gp120 включают, без ограничений, микробицид против ВИЧ, Radha-108 (рецепол) 3B3-PE38, BMS818251, VanLec, нанопрепарат на основе бентонита, фостемсавира трометамин, IQP-0831, VVX-004 и BMS-663068.

[0291] Примеры ингибиторов gp160 включают без ограничения фангхиолин.

[0292] Примеры ингибиторов CXCR4 включают, без ограничений, плериксафор, aLT-1188, N15 пептид и vMIP (Himipu).

Ингибиторы созревания ВИЧ

[0293] Примеры ингибиторов созревания ВИЧ включают, без ограничений, BMS-955176, GSK-3640254 и GSK-2838232.

Агенты, обращающие латентность

[0294] Примеры средств реверсирования латентности включают без ограничения агонисты toll-подобных рецепторов (TLR) (включая агонисты TLR7, *например*, GS-9620, агонисты TLR8 и агонисты TLR9), ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторы протеасомы, такие как велкейд, активаторы протеинкиназы C (PKC), ингибиторы Smyd2, ингибиторы BET-бромодомена 4 (BRD4) (такие как ZL-0580, апабеталон), иономицин, антагонисты IAP (ингибитор белков апоптоза, такие как APG-1387, LBW-242), миметики SMAC (включая TL32711, LCL161, GDC-0917, HGS1029, AT-406, Debio-1143), PMA, SAHA (суберанилогидроксамовая кислота или субероил, аниlid и гидроксамовая кислота), NIZ-985, антитела, модулирующие IL-15 (включая IL-15, слитые белки IL-15 и агонисты рецепторов IL-15), JQ1, дисульфирам, амфотерицин В и ингибиторы убиквитина, такие как аналоги ларгазола, APH-0812 и GSK-343. Примеры активаторов PKC включают без ограничения индолактамы, простратин, ингенол В и DAG-лактоны.

[0295] Дополнительные примеры агонистов TLR7 включают без ограничения описанные в публикации заявки на патент США № US2010143301.

[0296] Дополнительные примеры агонистов TLR8 включают без ограничения описанные в публикации заявки на патент США № US2017071944.

Ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC)

[0297] В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе средства комбинируют с ингибитором гистондеацетилазы, например, гистондеацетилазы 1, гистондеацетилазы 9 (HDAC9, HD7, HD7b, HD9, HDAC, HDAC7, HDAC7B, HDAC9B, HDAC9FL, HDRP, MITR; № гена: 9734). Примеры ингибиторов HDAC включают без ограничений абексинонат, АСУ-241, АR-42, ВЕВТ-908, белинонат, СКD-581, СS-055 (НВI-8000), СТ-101, СUDC-907 (фимепинонат), энтинонат, гивинонат, моцетинонат, панобинонат, працинонат, хизинонат (JNJ-26481585), резминонат, риколинонат, ромидепсин, SHP-141, ТМВ-ADC, вальпроевую кислоту (VAL-001), воринонат, тиностамустин, реметинонат и энтинонат.

Ингибиторы капсида

[0298] Примеры ингибиторов капсида включают, без ограничений, ингибиторы полимеризации капсида или соединения, разрушающие капсид, ингибиторы нуклеокапсида р7 ВИЧ (NCp7), такие как азодикарбонамид, ингибиторы капсидного белка р24 ВИЧ, ленакапавир (GS-6207), серии GS-CA1, AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301 и AVI-CAN1-15, PF-3450074, ингибиторы капсида ВИЧ-1 (инфекция ВИЧ-1, Шаньдунский университет) и соединения, описанные в (GSK WO2019/087016).

[0299] Дополнительные примеры ингибиторов капсида включают без ограничения описанные в публикациях заявок на патенты США №№ US2018051005 и US2016108030.

[0300] Дополнительные примеры ингибиторов капсида ВИЧ включают без ограничения описанные в публикациях заявок на патенты США №№ US2014221356 и US2016016973.

Ингибиторы цитохрома P450 3

[0301] Примеры ингибиторов цитохрома P450 3 включают без ограничения описанные в патенте США № 7,939,553.

Модуляторы РНК-полимеразы

[0302] Примеры модуляторов РНК-полимеразы включают без ограничения описанные в патентах США №№ 10,065,958 и 8,008,264.

[0303] В различных вариантах осуществления описанные в данном документе агенты комбинируют с одним или более блокаторами или ингибиторами белков или рецепторов ингибирующих иммунных контрольных точек и/или с одним или более стимуляторами, активаторами или агонистами одного или более белков или рецепторов стимулирующих иммунных контрольных точек. Блокада или ингибирование ингибирующих иммунных контрольных точек может положительно регулировать активацию Т-клеток или НК-клеток и предотвращать ускользание от иммунного ответа инфицированных клеток. Активация или стимуляция стимулирующих иммунных контрольных точек может усиливать эффект ингибиторов иммунных контрольных точек в инфекционной терапии. В различных вариантах осуществления белки или рецепторы иммунных контрольных точек регулируют Т-клеточные ответы (например, рассматриваемые в Xu et al., *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110). В различных вариантах осуществления белки или рецепторы иммунных контрольных точек регулируют НК-клеточные ответы (например, рассматриваемые в Davis et al., *Semin Immunol.* (2017) 31:64–75 и Chiossone et al., *Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671–688).

[0304] Примеры белков или рецепторов иммунных контрольных точек включают, помимо прочего, CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47, CD48 (SLAMF2), содержащий трансмембранный и иммуноглобулиновый домен белок 2 (TMIGD2, CD28H), CD84 (LY9B, SLAMF5), CD96, CD160, MS4A1 (CD20), CD244 (SLAMF4); CD276 (B7H3); ингибитор 1 активации Т-клеток, содержащий подобный вариабельной области иммуноглобулина домен V-set (VTCN1, B7H4); содержащий домен V-set иммунорегуляторный рецептор (VSIR, B7H5, VISTA); член 11 суперсемейства иммуноглобулинов (IGSF11, VSIG3); лиганд 1 рецептора цитотоксичности натуральных киллерных клеток 3 (NCR3LG1, B7H6); HERV-H LTR-ассоциированный белок 2 (HHLA2, B7H7); индуцибельный костимулятор Т-клеток (ICOS, CD278); лиганд индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOSLG, B7H2); член 4 суперсемейства рецепторов ФНО (TNFRSF4, OX40); член 4 суперсемейства TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF8 (CD30), TNFSF8 (CD30L); TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10 (TRAIL); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (ассоциированный с В- и Т-лимфоцитами белок (BTLA)); TNFRSF17 (BCMA, CD269), TNFSF13B (BAFF); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); последовательность А, родственная полипептиду МНС класса I (MICA); последовательность В, родственная полипептиду МНС класса I (MICB); CD274

(CD274, PDL1, PD-L1); белок запрограммированной гибели клеток 1 (PDCD1, PD1, PD-1); ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152); CD80 (B7-1), CD28; молекула клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR, CD155); родственный PVR белок, содержащий иммуноглобулиновый домен, (PVRIG, CD112R); Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT); белок-4, содержащий домен иммуноглобулина Т-клеток и домен муцина (TIMD4; TIM4); клеточный рецептор 2 вируса гепатита А (HAVCR2, TIMD3, TIM3); галектин 9 (LGALS9); белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3, CD223); член 1 семейства сигнальных лимфоцит-активирующих молекул (SLAMF1, SLAM, CD150); антиген лимфоцита 9 (LY9, CD229, SLAMF3); член 6 семейства SLAM (SLAMF6, CD352); член 7 семейства SLAM (SLAMF7, CD319); UL16-связывающий белок 1 (ULBP1); UL16-связывающий белок 2 (ULBP2); UL16-связывающий белок 3 (ULBP3); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1E (RAET1E; ULBP4); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1G (RAET1G; ULBP5); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1L (RAET1L; ULBP6); белок гена активации лимфоцитов 3 (CD223); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три Ig-домена и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); лектиноподобного рецептора киллерных клеток K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C2 (KLRC2, CD159c, NKG2C); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C3 (KLRC3, NKG2E); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C4 (KLRC4, NKG2F); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два Ig-домена и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два Ig-домена и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два Ig-домена и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три Ig-домена и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1); лектиноподобный рецептор киллерных клеток D1 (KLRD1); член 7 семейства SLAM (SLAMF7); и киназу 1 гемопоэтических предшественников (HPK1, MAP4K1).

[0305] В различных вариантах осуществления описанные в данном документе средства комбинируют с одним или более блокаторами или ингибиторами одного или более белков или рецепторов Т-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек. Иллюстративные Т-клеточные ингибирующие белки или рецепторы иммунных контрольных точек включают без ограничений CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); лиганд 2

белка запрограммированной гибели клеток 1 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273); белок запрограммированной гибели клеток 1 (PDCD1, PD1, PD-1); ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152); CD276 (B7H3); ингибитор 1 активации Т-клеток, содержащий подобный вариабельной области иммуноглобулина домен V-set (VTCN1, B7H4); содержащий домен V-set иммунорегуляторный рецептор (VSIR, B7H5, VISTA); член 11 суперсемейства иммуноглобулинов (IGSF11, VSIG3); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (ассоциированный с В- и Т-лимфоцитами белок (BTLA)); родственный PVR белок, содержащий иммуноглобулиновый домен, (PVRIG, CD112R); Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT); белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG3, CD223); клеточный рецептор 2 вируса гепатита А (HAVCR2, TIMD3, TIM3); галектин 9 (LGALS9); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три Ig-домена и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два Ig-домена и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два Ig-домена и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два Ig-домена и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); и иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три Ig-домена и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1). В различных вариантах осуществления агенты, как описано в настоящем документе, комбинируют с одним или более агонистов или активаторов одного или более белков или рецепторов Т-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек. Иллюстративные белки или рецепторы Т-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек включают, без ограничений, CD27, CD70; CD40, CD40LG; индуцибельный костимулятор Т-клеток (ICOS, CD278); лиганд индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOSLG, B7H2); член 4 суперсемейства рецепторов ФНО (TNFRSF4, OX40); член 4 суперсемейства TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); CD80 (B7-1), CD28; молекула клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4), молекулу клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR, CD155). См., например, Xu et al., *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110.

[0306] В различных вариантах осуществления описанные в данном документе агенты комбинируют с одним или более блокаторами или ингибиторами одного или более белков или рецепторов НК-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек. Иллюстративные белки или рецепторы НК-клеточных ингибирующих иммунных

контрольных точек включают, без ограничений, иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три Ig-домена и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два Ig-домена и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два Ig-домена и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, два Ig-домена и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток, три Ig-домена и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1); лектиноподобный рецептор киллерных клеток C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); и лектиноподобный рецептор киллерных клеток D1 (KLRD1, CD94). В различных вариантах осуществления описанные в данном документе агенты комбинируют с одним или более агонистами или активаторами одного или более белков или рецепторов НК-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек. Иллюстративные белки или рецепторы НК-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек включают, без ограничений, CD16, CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4); лектиноподобного рецептора киллерных клеток K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); член 7 семейства SLAM (SLAMF7). См., например, Davis et al., *Semin Immunol.* (2017) 31:64–75; Fang et al., *Semin Immunol.* (2017) 31:37-54; и Chiossone et al., *Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671–688.

[0307] В некоторых вариантах осуществления один или более ингибиторов иммунных контрольных точек включают белковый ингибитор (например, антитело или его фрагмент, или миметик антитела) PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) или CTLA4. В некоторых вариантах осуществления один или более ингибиторов иммунных контрольных точек включают малые органические молекулы ингибитора PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) или CTLA4. В некоторых вариантах осуществления низкомолекулярный ингибитор CD274 или PDCD1 выбран из группы, состоящей из GS-4224, GS-4416, INCB086550 и MAX10181. В некоторых вариантах осуществления низкомолекулярный ингибитор CTLA4 содержит BPI-002.

[0308] Примеры ингибиторов CTLA4, которые можно вводить совместно, включают, без ограничений, ипилимумаб, тремелиумаб, BMS-986218, AGEN1181, AGEN1884, BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002, BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN-2041, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, BPI-002, а также полиспецифические ингибиторы FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4) и АК-104 (CTLA4/PD-1).

[0309] Примеры ингибиторов PD-L1 (CD274) или PD-1 (PDCD1), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, пембролизумаб, ниволумаб, цемиплимаб, пидилизумаб, AMP-224, MEDI0680 (AMP-514), спартализумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, BMS-936559, CK-301, PF-06801591, BGB-A317 (тислелизумаб), GLS-010 (WBP-3055), АК-103 (HX-008), АК-105, CS-1003, HLX-10, MGA-012, BI-754091, AGEN-2034, JS-001 (торипалимаб), JNJ-63723283, генолимзумаб (CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, SHR-1210 (камрелизумаб), Sym-021, ABBV-181 (будигалимаб), PD1-PIK, BAT-1306, (MSB0010718C), CX-072, CBT-502, TSR-042 (достарлимаб), MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001 (WBP-3155, KN-035, IBI-308 (сингилимаб), HLX-20, KL-A167, STI-A1014, STI-A1015 (IMC-001), BCD-135, FAZ-053, TQB-2450, MDX1105-01, GS-4224, GS-4416, INCB086550, MAX10181, а также полиспецифические ингибиторы FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-013 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1) MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), RO-7121661 (PD-1/TIM-3), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), АК-104 (CTLA4/PD-1), M7824 (домен PD-L1/TGF β -EC), CA-170 (PD-L1/VISTA), CDX-527 (CD27/PD-L1), LY-3415244 (TIM3/PDL1), и INBRX-105 (4-1BB/PDL1).

[0310] В различных вариантах осуществления описанные в данном документе средства комбинируют с антителами к TIGIT, такими как BMS-986207, RG-6058 и AGEN-1307.

Агонисты или активаторы членов суперсемейства рецепторов ФНО (TNFRSF)

[0311] В различных вариантах осуществления описанные в данном документе средства комбинируют с агонистом одного или более членов суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF), например, агонистом одного или более из TNFRSF1A (№ гена в NCBI: 7132), TNFRSF1B (№ гена в NCBI: 7133), TNFRSF4 (OX40, CD134; № гена в NCBI: 7293), TNFRSF5 (CD40; № гена в NCBI: 958), TNFRSF6 (FAS, № гена в NCBI: 355), TNFRSF7 (CD27, № гена в NCBI: 939), TNFRSF8 (CD30, № гена в NCBI: 943), TNFRSF9 (4-1BB, CD137, № гена в NCBI: 3604), TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1, № гена в NCBI: 8797), TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2, № гена в NCBI: 8795), TNFRSF10C (CD263, TRAILR3, № гена в NCBI: 8794), TNFRSF10D (CD264, TRAILR4, № гена в NCBI: 8793), TNFRSF11A (CD265, RANK, № гена в NCBI: 8792), TNFRSF11B (№ гена в NCBI: 4982), TNFRSF12A (CD266, № гена в NCBI: 51330), TNFRSF13B (CD267, № гена в NCBI: 23495), TNFRSF13C (CD268, № гена в NCBI: 115650), TNFRSF16 (NGFR, CD271, № гена в NCBI: 4804), TNFRSF17 (BCMA, CD269, № гена в NCBI: 608), TNFRSF18 (GITR,

CD357, № гена в NCBI: 8784), TNFRSF19 (№ гена в NCBI: 55504), TNFRSF21 (CD358, DR6, № гена в NCBI: 27242) и TNFRSF25 (DR3, № гена в NCBI: 8718).

[0312] Примеры антител к TNFRSF4 (OX40), которые можно вводить совместно, включают без ограничения MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562 (таволиксизумаб), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368, и те, которые описаны в WO2016179517, WO2017096179, WO2017096182, WO2017096281 и WO2018089628.

[0313] Примеры антител к TNFRSF5 (CD40), которые можно вводить совместно, включают без ограничения RG7876, SEA-CD40, APX-005M и ABBV-428.

[0314] В некоторых вариантах осуществления совместно вводят антитело к TNFRSF7 (CD27) варлилумаб (CDX-1127).

[0315] Примеры антител к TNFRSF9 (4-1BB, CD137), которые можно вводить совместно, включают без ограничения урелумаб, утомилумаб (PF-05082566), AGEN2373 и ADG-106.

[0316] Примеры антител к TNFRSF18 (GITR), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323 и антитела, описанные в WO2017096179, WO2017096276, WO2017096189 и WO2018089628. В некоторых вариантах осуществления совместно вводят антитело или его фрагмент, нацеленные на TNFRSF4 (OX40) и TNFRSF18 (GITR). Такие антитела описаны, например, в WO2017096179 и WO2018089628.

Привлекающие натуральные киллерные клетки (NK) биспецифические и триспецифические активаторы

[0317] В различных вариантах осуществления средства, описанные в данном документе, комбинируют с привлекающим NK-клетки биспецифическим активатором (BiKE) или привлекающим NK-клетки триспецифическим активатором (TriKE) (например, не имеющим Fc) или биспецифическим антителом (например, имеющим Fc) против NK-клеточного активирующего рецептора, например, CD16A, лектиновых рецепторов C-типа (CD94/NKG2C, NKG2D, NKG2E/H и NKG2F), рецепторов натуральной цитотоксичности (NKp30, NKp44 и NKp46), лектин-подобных рецепторов C-типа клеток-киллеров (NKp65, NKp80), Fc-рецептора FcγR (который опосредует антителозависимую клеточную цитотоксичность), рецепторов семейства SLAM

(например, 2B4, SLAMF6 и SLAMF7), иммуноглобулиноподобных рецепторов клеток-киллеров (KIR) (KIR-2DS и KIR-3DS), DNAM-1 и CD137 (41BB). Соответственно, биспецифические молекулы, связывающиеся с CD16, могут иметь или не иметь Fc. Иллюстративные привлекающие NK-клетки биспецифические активаторы, которые можно вводить совместно с мишенью CD16 и один или более антигенов, ассоциированных с ВИЧ, как описано в настоящем документе. BiKE и TriKEs описаны, например, в Felices et al., *Methods Mol Biol.* (2016) 1441:333-346; Fang et al., *Semin Immunol.* (2017) 31:37-54. Примеры триспецифических рекрутеров NK-клеток (TRiKE) включают без ограничения OXS-3550, HIV-TriKE и CD16-IL-15-B7H3 TriKe.

Ингибиторы индолеамин-пиррол-2,3-диоксигеназы (IDO1)

[0318] В различных вариантах осуществления описанные в данном документе средства комбинируют с ингибитором индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO1; № гена в NCBI: 3620). Примеры ингибиторов IDO1 включают без ограничения BLV-0801, эпакадостат, F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, индоксимод, NKTR-218, вакцину на основе NLG-919, PF-06840003, производные пиранонафтохинона (SN-35837), ресминонат, SBLK-200802, BMS-986205, shIDO-ST, EOS-200271, КНК-2455 и LY-3381916.

Агонисты Toll-подобных рецепторов (TLR)

[0319] В различных вариантах осуществления описанные в данном документе средства комбинируют с агонистом toll-подобного рецептора (TLR), например, агонистом TLR1 (№ гена в NCBI: 7096), TLR2 (№ гена в NCBI: 7097), TLR3 (№ гена в NCBI: 7098), TLR4 (№ гена в NCBI: 7099), TLR5 (№ гена в NCBI: 7100), TLR6 (№ гена в NCBI: 10333), TLR7 (№ гена в NCBI: 51284), TLR8 (№ гена в NCBI: 51311), TLR9 (№ гена в NCBI: 54106), и/или TLR10 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 81793). Примеры агонистов TLR7, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, AL-034, DSP-0509, GS-9620 (везатолигод), аналог везатолимода, LHC-165, TMX-101 (имиквимод), GSK-2245035, резиквимод, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7854, RG-7795, и соединения, описанные в US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences), и US20090047249 (Gilead Sciences), US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615

(Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics) и US20130251673 (Novira Therapeutics). Агонисты TLR7/TLR8 включают без ограничения NKTR-262, телратолимод и BDB-001. Агонистов TLR8 включают, без ограничений, E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, мотолимод, резиквимод, GS-9688, VTX-1463, VTX-763, 3M-051, 3M-052, и соединения, описанные в US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics), и US20130251673 (Novira Therapeutics). Агонисты TLR9 включают, без ограничений, AST-008, кобитолимод, CMP-001, IMO-2055, IMO-2125, S-540956, литенимоб, MGN-1601, BB-001, BB-006, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, агатолимод, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, лефитолимод (MGN-1703), CYT-003, CYT-003-QbG10, тилсотолимод и PUL-042. Примеры агониста TLR3 включают рингатолимод, поли-ICLC, RIBOXXON®, Ароххiм, RIBOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475 и ND-1.1. Агонисты TLR4 включают без ограничения G-100 и GSK-1795091.

Ингибиторы или антагонисты CDK

[0320] В некоторых вариантах осуществления средства, описанные в данном документе, комбинируют с ингибитором или антагонистом CDK. В некоторых вариантах осуществления ингибитор или антагонист CDK выбирают из группы, состоящей из VS2-370.

Агонисты STING, модуляторы RIG-I и NOD2

[0321] В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе агенты комбинируют со стимулятором генов интерферона (STING). В некоторых вариантах осуществления агонист или активатор рецептора STING выбран из группы, состоящей из ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdvCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, агониста STING (латентный ВИЧ), 5,6-диметилксантенон-4-уксусной кислоты (DMXAA), циклического ГМФ-АМФ (цГАМФ) и циклического ди-АМФ. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе средства комбинируют с модулятором RIG-I, таким как RGT-100, или модулятором NOD2, таким как SB-9200 и IR-103.

Ингибиторы LAG-3 и TIM-3

[0322] В определенных вариантах осуществления описанные в данном документе агенты комбинируют с антителом к TIM-3, таким как TSR-022, LY-3321367, MBG-453, INCAGN-2390.

[0323] В определенных вариантах осуществления описанные в данном документе агенты комбинируют с антителом к LAG-3 (активация лимфоцитов), таким как релатлимаб (ONO-4482), LAG-525, MK-4280, REGN-3767, INCAGN2385.

Агонисты интерлейкина

[0324] В определенных вариантах осуществления описанные в данном документе агенты комбинируют с агонистом интерлейкина, таким как агонисты IL-2, IL-7, IL-15, IL-10, IL-12; примеры агонистов IL-2, такие как пролейкин (альдеслейкин, IL-2); BC-IL (Cel-Sci), пегилированный IL-2 (например, NKTR-214); модифицированные варианты IL-2 (например, THOR-707), бемпегальдеслейкин, AIC-284, ALKS-4230, CUI-101, Neo-2/15; примеры агонистов IL-15, такие как ALT-803, NKTR-255 и hetIL-15, слитый белок интерлейкин-15/Fc, AM-0015, NIZ-985, SO-C101, синторин IL-15 (пегилированный IL-15), P-22339 и слитый белок IL-15-PD-1 N-809; примеры IL-7 включают без ограничения CYT-107.

[0325] Примеры дополнительной иммунной терапии, которую можно комбинировать со средством по настоящему изобретению, включают без ограничения интерферон альфа, интерферон альфа-2b, интерферон альфа-n3, пегилированный интерферон альфа, интерферон гамма; агонисты FLT3, такие как CDX-301, GS-3583, гепон, нормоферон, пегинтерферон альфа-2a, пегинтерферон альфа-2b и RPI-MN.

Ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)

[0326] Примеры ингибиторов PI3K включают, без ограничений, иделалисиб, алпелисиб, бупарлисиб, оротат CAI, копанлисиб, дувелисиб, гедатолисиб, нератиниб, панулисиб, перифосин, пиктилисиб, пиларалисиб, пуквитиниба мезилат, ригосертиб, ригосертиб натрий, сонолисиб, тазелисиб, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765 и ZSTK-474.

Антагонисты альфа-4/бета-7

[0327] Примеры антагонистов интегрин альфа-4/бета-7 включают, без ограничений, PTG-100, TRK-170, абрилумаб, этролизумаб, каротеграст метил и ведолизумаб.

Ингибиторы НРК1

[0328] Примеры ингибиторов НРК1 включают, без ограничений, ZYF-0272 и ZYF-0057.

Антитела, нацеленные на ВИЧ

[0329] Примеры антител к ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков включают без ограничения DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, производные Fab, bNAbs (нейтрализующие антитела к ВИЧ-1 широкого спектра), ТМВ-360, ТМВ-370 и нацеленные на gp120 или gp41 ВИЧ, молекулы-рекрутеры антител, нацеленные на ВИЧ, моноклональные антитела против CD63, антитела к вирусу GB типа С, анти-GP120/CD4, биспецифическое моноклональное антитело к gp120, биспецифические антитела к CCR5, однодоменные антитела к Nef, антитело к Rev, верблюжьи антитела к CD18, верблюжьи антитела к ICAM-1, DCVax-001, нацеленные на gp140 антитела, терапевтические антитела к ВИЧ на основе gp41, человеческие рекомбинантные mAb (PGT-121), PGT121.414.LS, ибализумаб, ибализумаб (второе поколение), Immuglo, MB-66, моноклональное антитело человека клона 3, нацеленное на KLIC (ВИЧ-инфекция), GS-9721, BG-HIV, VRC-HIVMAB091-00-AB.

[0330] Могут использоваться различные bNAbs. Примеры включают без ограничения описанные в патенте США № 8673307, 9,493,549, 9,783,594, 10,239,935, US2018371086, US2020223907, WO2014/063059, WO2012/158948, WO2015/117008 и PCT/US2015/41272 и WO2017/096221, включая антитела 12A12, 12A21, NIH45-46, bANC131, 8ANC134, IB2530, INC9, 8ANC195, 8ANC196, 10-259, 10-303, 10-410, 10-847, 10-996, 10-1074, 10-1121, 10-1130, 10-1146, 10-1341, 10-1369, и 10-1074GM.

Дополнительные примеры включают антитела, описанные в Klein et al., *Nature*, 492(7427): 118-22 (2012), Horwitz et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(41): 16538-43 (2013), Scheid et al., *Science*, 333 : 1633-1637 (2011), Scheid et al., *Nature*, 458:636-640 (2009), Eroshkin et al., *Nucleic Acids Res.*, 42 (проблема с базой данных):D1 133-9 (2014), Mascola et al., *Immunol Rev.*, 254(1):225-44 (2013), такие как 2F5, 4E10, M66.6, CAP206-CH12, 10E81 (все из которых связывают MPER gp41); PG9, PG16, CH01-04 (все из которых связывают V1V2-гликан), 2G12 (который связывается с гликаном внешнего домена); b12, HJ16, CH103-106,

VRC01-03, VRC-PG04, 04b, VRC-CH30-34, 3BNC62, 3BNC89, 3BNC91, 3BNC95, 3BNC104, 3BNC176, и 8ANC131 (все из которых связывают CD4-связывающий сайт).

[0331] Дополнительные нейтрализующие антитела широкого спектра действия, которые можно использовать в качестве второго терапевтического средства в комбинированной терапии, описаны, например, в патентах США №№ 8,673,307; 9,493,549; 9,783,594; и WO 2012/154312; WO2012/158948; WO 2013/086533; WO 2013/142324; WO2014/063059; WO 2014/089152, WO 2015/048462; WO 2015/103549; WO 2015/117008; WO2016/014484; WO 2016/154003; WO 2016/196975; WO 2016/149710; WO2017/096221; WO 2017/133639; WO 2017/133640, которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей. Дополнительные примеры включают без ограничения описанные в Sajadi et al., *Cell*. (2018) 173(7):1783-1795; Sajadi et al., *J Infect Dis*. (2016) 213(1):156-64; Klein et al., *Nature*, 492(7427): 118-22 (2012), Horwitz et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(41): 16538-43 (2013), Scheid et al., *Science*, 333: 1633-1637 (2011), Scheid et al., *Nature*, 458:636-640 (2009), Eroshkin et al., *Nucleic Acids Res.*, 42 (проблема с базой данных):D1 133-9 (2014), Mascola et al., *Immunol Rev.*, 254(1):225-44 (2013), такие как 2F5, 4E10, M66.6, CAP206-CH12, 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, DH511.11P, 7b2, 10-1074 и LN01 (все из которых связывают MPER gp41).

[0332] Примеры дополнительных антител включают, без ограничений, бавитуксимаб, UB-421, BF520.1, BiIA-SG, CH01, CH59, C2F5, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, CAP256V2LS, 3BNC117, 3BNC117-LS, 3BNC60, DH270.1, DH270.6, D1D2, 10-1074-LS, Cl3hmAb, GS-9722 (элиповимаб), DH411-2, BG18, GS-9721, GS-9723, PGT145, PGT121, PGT-121.60, PGT-121.66, PGT122, PGT-123, PGT-124, PGT-125, PGT-126, PGT-151, PGT-130, PGT-133, PGT-134, PGT-135, PGT-128, PGT-136, PGT-137, PGT-138, PGT-139, MDX010 (ипилимумаб), DH511, DH511-2, N6, N6LS, N49P6, N49P7, N49P7.1, N49P9, N49P11, N60P1.1, N60P25.1, N60P2.1, N60P31.1, N60P22, NIH 45-46, PGC14, PGG14, PGT-142, PGT-143, PGT-144, PGDM1400, PGDM12, PGDM21, PCDN-33A, 2Dm2m, 4Dm2m, 6Dm2m, PGDM1400, MDX010 (ипилимумаб), VRC01, VRC-01-LS, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, VRC07-523LS, VRC24, VRC41.01, 10E8VLS, 3810109, 10E8v4, IMC-ВИЧ, iMabm36, eCD4-Ig, IOHA, CAP256-VRC26.25, DRVIA7, VRC-ВИЧМАВ080-00-AB, VRC-ВИЧМАВ060-00-AB, P2G12, VRC07, 354BG8, 354BG18, 354BG42, 354BG33, 354BG129, 354BG188, 354BG411, 354BG426, VRC29.03, CAP256, CAP256-VRC26.08, CAP256-VRC26.09, CAP256-VRC26.25, PCT64-24E и VRC38.01, PGT-151, CAP248-2B, 35O22, ACS202, VRC34 и VRC34.01, 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, 4E10, DH511.11P, 2F5, 7b2, и LN01.

[0333] Примеры биспецифических и триспецифических антител к HIV включают без ограничения MGD014, B12BiTe, BiIA-SG, биспецифическое антитело к TMB, SAR-441236, VRC-01/PGDM-1400/10E8v4, 10E8.4/iMab, 10E8v4/PGT121-VRC01.

[0334] Примеры *in vivo* доставляемых bNAbs включают без ограничения AAV8-VRC07; мРНК, кодирующая антитело к ВИЧ VRC01; и сконструированные В-клетки, кодирующие 3BNC117 (Hartweiger et al., *J. Exp. Med.* 2019, 1301).

Фармакокинетические усилители

[0335] Примеры фармакокинетических усилителей включают, без ограничений, кобицистат и ритонавир.

Дополнительные терапевтические средства

[0336] Примеры дополнительных терапевтических средств включают, без ограничений, описанные в WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), US 20100143301 (Gilead Sciences) и WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).

Вакцины против ВИЧ

[0337] Примеры вакцин против ВИЧ включают, без ограничений, пептидные вакцины, субъединичные вакцины на основе рекомбинантных белков, живые векторные вакцины, ДНК-вакцины, ДНК-вакцину ВИЧ-MAG, пептидные вакцины на основе CD4, комбинации вакцин, вакцины на основе аденовирусных векторов (аденовирусный вектор, такой как Ad5, Ad26 или Ad35), аденовирус обезьян (шимпанзе, гориллы, макаки-резуса, т.е. rhAd), вакцины на основе аденоассоциированного вируса, вакцины на основе аденовируса шимпанзе (например, ChAdOX1, ChAd68, ChAd3, ChAd63, ChAd83, ChAd155, ChAd157, Pan5, Pan6, Pan7, Pan9), вакцины на основе вирусов Коксаки, вакцины на основе кишечных вирусов, вакцины на основе аденовируса горилл, вакцина на основе лентивирусного вектора, вакцины против аренавируса (например, LCMV, Пичинде), вакцина на основе двухсегментного или трехсегментного аренавируса, вакцина

против ВИЧ-1 на основе тримеров, вакцины на основе вируса кори, вакцины на основе флавивирусных векторов, вакцина на основе вируса табачной мозаики, вакцина на основе вируса ветряной оспы, вакцины на основе вируса парагриппа 3 (PIV3) человека, вакцины на основе поксвируса (модифицированный вирус осповакцины Анкара (MVA), штаммы NYVAC, происходящие из ортопоксвируса, и штаммы ALVAC (вируса оспы канареек), происходящие из авипоксвируса); вакцину на основе вируса оспы домашней птицы, вакцины на основе рабдовируса, такие как VSV и марабавирус; вакцина на основе рекомбинантного CMV человека (rhCMV), вакцины на основе альфавируса, такие как вирус леса Семлики, вирус венесуэльского конского энцефалита и вирус Синдбис; (см. Lauer, *Clinical and Vaccine Immunology*, 2017, DOI: 10.1128/CI.00298-16); составленные в виде LNP терапевтические вакцины на основе mRNA; составленные в виде LNP вакцины на основе самореплицирующейся РНК / самоамплифицирующейся РНК.

[0338] Примеры вакцин включают: вакцину AAVLP-HIV, AE-298p, вакцину против CD40.Env-gp140, Ad4-EnvC150, вакцину с адьювантом BG505 SOSIP.664 gp140, вакцину с адьювантом BG505 SOSIP.GT1.1 gp140, вакцину ChAdOx1.tHIVconsv1, CMV-триплексную вакцину MVA, ChAdOx1.HTI, вакцину против ВИЧ от Chimigen, ConM SOSIP.v7 gp140, ALVAC HIV (vCP1521), AIDSVAX B/E (gp120), мономерную вакцину gp120 HIV-1 подтипа C, липосомальную субъединичную вакцину MPER-656, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, рекомбинантный аденовирус-5 с мультикладной ДНК, (rAd5), вакцину на основе rAd5 gag-pol env A/B/C, Pennvax-G, Pennvax-GP, Pennvax-G/MVA-CMDR, вакцину HIV-TriMix-mRNA, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, вакцины с адьювантом на основе поли-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), ChAdV63.HIVconsv, gp140[delta]V2.TV1+MF-59, вакцину на основе rVSVIN HIV-1 gag, SeV-EnvF, вакцину на основе SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, индуцирующую вакцину против ВИЧ N123-VRC-34.01 на основе эпитопа, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, GOVX-C55, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), Paxvax, EN41-UGR7C, EN41-FPA2, ENOB-HV-11, ENOB-HV-12, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, MagaVax, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, DNA и вакцину на основе векторов Sev, экспрессирующую SCAVII, rcAD26.MOS1.HIV-Env, вакцину Ad26.Mod.HIV, Ad26.Mod.HIV + мозаичную вакцину MVA + gp140, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, VIR-1111, IHV-001, и вакцины на

основе вирусоподобных частиц, такие как псевдовирсионная вакцина, CombiVICHvac, гибридную вакцину LFn-p24 B/C, ДНК-вакцину на основе GTU, ДНК-вакцину против gag/pol/nef/env, вакцину против TAT HIV, вакцину на основе конъюгированных полипептидов, вакцины на основе дендритных клеток (такие как DermaVir), ДНК-вакцину на основе gag, GI-2010, вакцину против gp41 HIV-1, вакцину против ВИЧ (адъювант РКА), гибридные пептидные вакцины с эпитопом i-key/МНС класса II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, вакцину с мультикладом Env, вакцину MVA, Pennvac-GP, pp71-дефицитную HCMV-векторную вакцину против ВИЧ, вакцину против ВИЧ rgp160, вакцину против ВИЧ RNAActive, SCB-703, вакцину Tat Oyi, TBC-M4, UBI HIV gp120, Vacc-4x + ромидепсин, вариант полипептидной вакцины gp120, вакцину на основе rAd5 gag-pol env A/B/C, DNA.HTI и MVA.HTI, VRC-HIVDNA016-00-VP + VRC-HIVADV014-00-VP, INO-6145, JNJ-9220, gp145 C.6980; вакцину на основе eOD-GT8 60mer, PD-201401, ДНК-вакцину env (A, B, C, A/E)/gag (C), белковую вакцину gp120 (A,B,C,A/E), PDPHV-201401, Ad4-EnvCN54, вакцину против ВИЧ-1 оболочечных белков EnvSeq-1 (с адъювантом GLA-SE), прайм-бустерную вакцину на основе плазмидной ДНК p24gag, нейтрализующую iglb12 ВИЧ-1 стимулирующую антитела VRC-01 вакцину на основе антител к CD4, вакцины на основе аренавирусных векторов (Vaxwave, TheraT), схему вакцинации против ВИЧ-1 MVA-BN, профилактические вакцины на основе мРНК, VPI-211, мультимерную вакцину против ВИЧ gp120 (Онкологический исследовательский центр Фреда Хатчинсона), TBL-1203HI, CH505 TF chTrimer, вакцину CD40.HIVRI.Env, Drep-HIV-PT-1, мРНК-1644 и мРНК-1574.

Противозачаточная (контрацептивная) комбинированная терапия

[0339] В определенных вариантах осуществления описанные в данном документе средства комбинируют с противозачаточной или контрацептивной схемой.

Терапевтические средства, применяемые против зачатия (для контрацепции), которые можно комбинировать со средством по настоящему изобретению, включают без ограничения ципротерона ацетат, дезогестрел, диеногест, дроспиренон, эстрадиола валерат, этинилэстрадиол, этинодиол, этоногестрел, левомефолат, левоноргестрел, линестренол, медроксипрогестерона ацетат, местранол, мифепристон, мизопростол, номегестрола ацетат, норэлгестромин, норэтиндрон, норэтинодрел, норгестимат, ормелоксифен, сегестерона ацетат, улипристала ацетат и любые их комбинации.

[0340] В конкретном варианте осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с одним, двумя,

тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими средствами, выбранными из ATRIPLA® (эфавиренц, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); COMPLERA® (EVIPLERA®; рилпивирин, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); STRIBILD® (элвитегравир, кобицистат, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); TRUVADA® (тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин; TDF + FTC); DESCOVY® (тенофовира алафенамид и эмтрицитабин); ODEFSEY® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин и рилпивирин); GENVOYA® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир); ВIKTARVY® (биктегравир + эмтрицитабин + тенофовира алафенамид), адефовир; адефовира дипивоксила; кобицистата; эмтрицитабина; тенофовира; тенофовира алафенамида и элвитегравира; тенофовира элафенамида + элвитегравира (ректальный состав, инфекция HIV); тенофовира дизопроксила; тенофовира дизопроксила фумарата; тенофовира алафенамида; тенофовира алафенамида гемифумарата; TRIUMEQ® (долутегравир, абакавир и ламивудин); долутегравира, абакавира сульфата и ламивудина, ралтегравира; пегилированного ралтегравира; ралтегравира и ламивудина; ламивудин+лопинавир+ритонавир+абакавир; маравирока; тенофовира + эмтрицитабина + маравирока, энфувиртида; ALUVIA® (KALETRA®; лопинавир и ритонавир); COMBIVIR® (зидовудин и ламивудин; AZT + 3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; абакавира сульфата и ламивудина; ABC+3TC); TRIZIVIR® (абакавира сульфат, зидовудин и ламивудин; ABC + AZT + 3TC); рилпивирин; рилпивирин гидрохлорида; атазанавира сульфата и кобицистата; атазанавира и кобицистата; дарунавира и кобицистата; атазанавира; атазанавира сульфата; долутегравира; элвитегравира; ритонавира; атазанавира сульфата и ритонавира; дарунавира; ламивудина; проластина; фосампренавира; фосампренавира кальция, эфавиренца; этравирин; нелфинавира; нелфинавира мезилата; интерферона; диданозина; ставудина; индинавира; индинавира сульфата; тенофовира и ламивудина; зидовудина; невирапина; саквинавира; саквинавира мезилата; альдеслейкин; зальцитабина; типранавира; ампренавира; делавирдина; делавирдина мезилата; Radha-108 (рецептол); ламивудина и тенофовира дизопроксила фумарата; эфавиренца, ламивудина и тенофовира дизопроксила фумарата; фосфазида; ламивудина, невирапина и зидовудина; абакавира; и абакавира сульфата.

[0341] В некоторых вариантах осуществления агент, описанный в данном документе, или его фармацевтическую композицию комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ. В еще одном конкретном варианте

осуществления средство, описанное в данном документе, или его фармацевтическую композицию комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и соединением, ингибирующим протеазу ВИЧ. В дополнительном варианте осуществления средство, описанное в данном документе, или его фармацевтическую композицию комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и фармакокинетическим усилителем. В некоторых вариантах осуществления средство, описанное в данном документе, или его фармацевтическую композицию комбинируют по меньшей мере с одним нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы HIV, ингибитором интегразы и фармакокинетическим усилителем. В другом варианте осуществления средство, описанное в данном документе, или его фармацевтическую композицию комбинируют с двумя нуклеозидными или нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы HIV.

[0342] В другом варианте осуществления средство, раскрытое в данном документе, или его фармацевтическая композиция, комбинируется с первым дополнительным терапевтическим средством, выбранным из долутегравира, каботегравира, дарунавира, биктегравира, элсульфавирина, рилпивирин и ленакапавира, и вторым дополнительным терапевтическим средством, выбранным из эмтрицитабина и ламивудина.

[0343] В некоторых вариантах осуществления средство, раскрытое в данном документе, или его фармацевтическая композиция, комбинируется с первым дополнительным терапевтическим средством (контрацептивом), выбранным из группы, состоящей из ципротерона ацетата, дезогестрела, диеногеста, дроспиренона, эстрадиола валерата, этинилэстрадиола, этинодиола, этногестрела, левомефолата, левоноргестрела, линестренола, медроксипрогестерона ацетата, местранола, мифепристона, мизопростола, номегестрола ацетата, норэлгестромина, норэтиндрона, норэтинодрела, норгестимата, ормелоксифена, сегестерона ацетата, улипристала ацетата и любых их комбинаций.

Генная терапия и клеточная терапия

[0344] В определенных вариантах осуществления описанные в настоящем документе агенты комбинируют со схемой генной или клеточной терапии. Генная терапия и клеточная терапия включают, без ограничений, генетическую модификацию для подавления гена; генетические подходы для непосредственного уничтожения инфицированных клеток; инфузию иммунных клеток, предназначенную для замены большей части собственной иммунной системы пациента для усиления иммунного ответа

на инфицированные клетки, или активации собственной иммунной системы пациента для уничтожения инфицированных клеток, или поиска и уничтожения инфицированных клеток; генетические подходы для модификации клеточной активности для дальнейшего изменения эндогенного иммунного ответа против инфекции. Примеры клеточной терапии включают без ограничения LB-1903, ENOB-HV-01, ENOB-HV-21, ENOB-HV-31, GOVX-B01, HSPC со сверхэкспрессией ALDH1 (LV-800, инфекция HIV), AGT103-T и клеточную терапию на основе SupT1. Примеры терапии на основе дендритных клеток включают без ограничения AGS-004. Средства для редактирования генов CCR5 включают без ограничения SB-728T, SB-728-HSPC. Ингибиторы гена CCR5 включают без ограничения Cal-1 и трансдуцированные лентивирусным вектором CCR5 shRNA/TRIM5alpha/TAR-ловушкой аутологичные CD34-положительные гемопоэтические клетки-предшественники (инфекция HIV/связанная с HIV лимфома). В некоторых вариантах осуществления экспрессирующие C34-CCR5/C34-CXCR4 CD4-положительные Т-клетки вводят совместно с одним или более мультиспецифическими антигенсвязывающими молекулами. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе средства применяют совместно с терапией аутологичными Т-клетками, трансдуцированными AGT-103, или генной терапией AAV-eCD4-Ig.

Редакторы генов

[0345] В определенных вариантах осуществления описанные в данном документе агенты комбинируют с редактором генов, например, нацеленным на ВИЧ редактором генов. В различных вариантах осуществления система редактирования генома может быть выбрана из группы, состоящей из: комплекса CRISPR/Cas9, комплекса на основе цинк-пальцевой нуклеазы, комплекса TALEN, комплекса на основе хоминг-эндонуклеаз и комплекса на основе мегануклеаз. Иллюстративная нацеленная на ВИЧ система CRISPR/Cas9 включает без ограничений EBT-101.

Терапия CAR-T-клетками

[0346] В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе агенты можно вводить совместно с популяцией эффекторных иммунных клеток, сконструированных для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR), при этом CAR содержит домен, связывающий антиген ВИЧ. Антиген ВИЧ включает оболочечный белок ВИЧ или его часть, gp120 или его часть, сайт связывания CD4 на gp120, индуцируемый CD4 сайт связывания на gp120, N-гликан на gp120, V2 gp120, мембранно-проксимальную область на gp41. Иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-

клетку или NK-клетку. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой CD4⁺ Т-клетку, CD8⁺ Т-клетку или их комбинацию. Клетки могут быть аутологичными или аллогенными. Примеры CAR-T против HIV включают A-1801, A-1902, конвертируемую клеточную терапию на основе CAR-T, VC-CAR-T, CMV-N6-CART, duoCAR-T против HIV, CART против CD4, CD4 CAR+C34-CXCR4+CCR5 ZFN Т-клетки, двойную терапию на основе CD4 CART-Т-клеток (CD4 CAR+C34-CXCR4 Т-клетки), терапию на основе антитела к CD4 MicAbody + CAR Т-клетки MicAbody (iNKG2D CAR, инфекция HIV), терапию на основе CAR-T против GP-120, аутологичные гемопоэтические стволовые клетки, генетически сконструированные для экспрессии CD4 CAR и пептида С46.

Терапия TCR-Т-клетками

[0347] В определенных вариантах осуществления описанные в данном документе агенты комбинируют с популяцией TCR-Т-клеток. TCR-Т-клетки сконструированы для нацеливания на пептиды ВИЧ, присутствующие на поверхности инфицированных вирусом клеток, например ImmTAV.

Терапия В-клетками

[0348] В определенных вариантах осуществления описанные в данном документе антитела или антигенсвязывающие фрагменты комбинируют с популяцией В-клеток, генетически модифицированных для экспрессии нейтрализующих антител широкого спектра действия, таких как 3BNC117 (Hartweger et al., J. Exp. Med. 2019, 1301, Moffett et al., *Sci. Immunol.* **4**, eaax0644 (2019) 17 May 2019).

[0349] Соединение, как раскрыто в данном документе (например, любое соединение формулы I), можно комбинировать с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими средствами в любом количестве дозировки соединения формулы I (например, от 1 мг до 500 мг соединения).

[0350] В одном варианте осуществления предложены наборы, содержащие соединение, раскрытое в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, одним или двумя или от одного до трех) дополнительными терапевтическими средствами.

[0351] В одном варианте осуществления дополнительный терапевтический агент или агенты из набора представляют собой агент против ВИЧ, выбранный из ингибиторов

протеазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического (или аллостерического) сайта интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, иммуномодуляторов, иммунотерапевтических агентов, конъюгатов антител — лекарственное средство, модификаторов генов, редакторов генов (таких как CRISPR/Cas9, цинк-пальцевые нуклеазы, хоминг-нуклеазы, синтетические нуклеазы, TALENs), клеточной терапии (например, терапии на основе Т-клеток с химерным антигенным рецептором, CAR-T и сконструированных Т-клеточных рецепторов, TCR-T, аутологичных Т-клеток), соединений, нацеленных на капсид ВИЧ, агентов реверсирования латентности, bNAb к ВИЧ, иммунной терапии, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антител к ВИЧ, нейтрализующих антител широкого спектра к ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков, ингибиторов матричного белка p17 ВИЧ, антагонистов IL-13, модуляторов пептидил-пролил-цис-транс-изомеразы А, ингибиторов протеиндисульфид изомеразы, антагонистов рецептора комплемента C5a, ингибиторов ДНК-метилтрансферазы, модуляторов гена *vif* ВИЧ, антагонистов димеризации *Vif*, ингибиторов фактора вирусной инфекционности ВИЧ, ингибиторов белка TAT, модуляторов *Nef* ВИЧ, модуляторов тирозинкиназы *Hck*, ингибиторов киназы смешанного происхождения 3 (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ, ингибиторов белка *Rev*, антагонистов интегрин, ингибиторов нуклеопротеина, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов белка 1, содержащего домен СОММ, ингибиторов рибонуклеазы Н ВИЧ, модуляторов ретроциклина, ингибиторов CDK-9, ингибиторов специфического для дендритных клеток ICAM-3-захватывающего неинтегрин 1, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора комплемента Н, ингибиторов убиквитинлигазы, ингибиторов дезоксицитидин киназы, ингибиторов циклинзависимой киназы, стимуляторов пропротеинконвертазы PC9, ингибиторов АТР-зависимой РНК-геликазы DDX3X, ингибиторов праймирующего комплекса обратной транскриптазы, ингибиторов G6PD и NADH-оксидазы, усилителей фармакокинетики, генной терапии ВИЧ, вакцин против ВИЧ и их комбинаций.

[0352] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент или агенты выбраны из группы комбинированных лекарственных средств, направленных против ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов

интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического (или аллостерического) сайта интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения (слияния) ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, агентов реверсирования латентность, ингибиторов капсида, иммунной терапии, ингибиторов РІЗК, антител и биспецифических антител к ВИЧ и «антителоподобных» терапевтических белков и их комбинаций.

[0353] В конкретном варианте осуществления набор включает соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ. В конкретных вариантах осуществления набор включает соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ и нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ. В еще одном конкретном варианте осуществления набор включает соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ и соединение, ингибирующее протеазу ВИЧ. В дополнительном варианте осуществления набор включает соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ и фармакокинетический усилитель. В некоторых вариантах осуществления набор включает соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, ингибитор интегразы и фармакокинетический усилитель. В другом варианте осуществления набор включает соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и два нуклеозидных или нуклеотидных ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ. В конкретном варианте осуществления набор включает соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ и ингибитор капсида ВИЧ. В конкретном варианте осуществления набор включает соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ и ингибитор капсида ВИЧ. В конкретном варианте осуществления набор включает соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор капсида ВИЧ. В конкретном варианте осуществления набор включает соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и один, два, три или

четыре bNAbs ВИЧ. В конкретном варианте осуществления набор включает соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и один, два, три или четыре bNAbs ВИЧ и ингибитор капсида ВИЧ. В конкретном варианте осуществления набор включает соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и один, два, три или четыре bNAbs ВИЧ, ингибитор капсида ВИЧ и нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ.

Терапия длительного действия против ВИЧ

[0354] Примеры лекарственных средств, которые разрабатываются для схем терапии длительного действия, включают без ограничения каботегравир, рилпивирин, любую интегразу LA, VM-1500 LAI, маравирик (LAI), имплантат тенофовир, доравирин, ралтегравир и долутегравир длительного действия.

VII. Получение соединений

[0355] Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам и промежуточным соединениям, пригодным для получения соединений, предложенных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей.

[0356] Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть очищены любыми способами, известными в данной области, включая хроматографические способы, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), препаративная тонкослойная хроматография, колоночная флеш-хроматография и ионообменная хроматография. Можно использовать любую подходящую неподвижную фазу, включая нормальные и обращенные фазы, а также ионные смолы. Чаще всего описанные соединения очищают с помощью хроматографии на силикагеле и/или оксиде алюминия.

[0357] Во время любого из процессов получения соединений, предложенных в настоящем документе, может быть необходимо и/или желательно защитить чувствительные или реакционноспособные группы на любой из участвующих молекул. Это можно обеспечить с помощью традиционных защитных групп, описанных в стандартных работах, таких как T. W. Greene and P. G. M. Wuts Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed., Wiley, New York 2006. Защитные группы можно впоследствии удалять на удобной для этого стадии с помощью способов, известных в данной области.

[0358] В настоящем документе ниже будут описаны примеры химических соединений, используемых в способах вариантов осуществления, путем ссылки на

приведенные ниже иллюстративные схемы синтеза для их общего получения и последующие конкретные примеры. Специалистам в данной области техники понятно, что для получения различных соединений в контексте данного документа исходные материалы предпочтительно выбирать так, чтобы в конечном итоге должным образом происходил перенос необходимых заместителей в ходе схемы реакции с защитой или без нее, чтобы получить необходимый продукт. Альтернативно может быть необходимо или желательно вместо желаемого заместителя вводить подходящую группу, которую можно проводить через схему реакции, а затем при необходимости заменять на желаемый заместитель. Кроме того, специалисту в данной области будет понятно, что преобразования, показанные на схемах ниже, могут быть выполнены в любом порядке, совместимом с функциональностью конкретных боковых подвешенных групп. Каждую из реакций, изображенных на общих схемах, предпочтительно проводят при температуре от около 0 °С до температуры рефлюкса используемого органического растворителя. Выделение конечных соединений может быть осуществлено различными способами, известными специалистам в данной области техники, но оптимальным является обращенно-фазная ВЭЖХ с последующей лиофилизацией из различных органических растворителей. Повторная лиофилизация необязательно может быть проведена для снижения количества остаточных кислотных модификаторов, образующихся в результате процесса очистки. В некоторых вариантах осуществления конечные соединения, предложенные в данном документе, были выделены в виде солей моно- или бис-трифторуксусной кислоты.

[0359] В способах настоящего описания обычно получают конкретный энантиомер или диастереомер в качестве желаемого продукта, хотя стереохимия энантиомера или диастереомера не была определена во всех случаях. Если стереохимия конкретного стереоцентра в энантиомере или диастереомере не определена, соединение изображено без какой-либо стереохимии в этом конкретном стереоцентре, даже если соединение может быть по существу энантиомерно или диастереомерно чистым.

[0360] Типовые варианты синтеза соединений по настоящему изобретению описаны на схемах ниже и в следующих за ними конкретных примерах.

Перечень аббревиатур и сокращений

Аббревиатура/сокращение	Значение
1,2-EDT	1,2-этандитиол
Ac	ацетат

ACN или MeCN	ацетонитрил
AcOH	уксусная кислота
водн.	Водный
Ar	аргон
Атм.	атмосферное давление
Bn	бензил
BnBr	бензилбромид
BnOH	бензиловый спирт
Boc	трет-бутилоксикарбонил
Boc ₂ O	ди-трет-бутилдикарбонат
ушир. с	уширенный синглет
bu	бутил
Bu ₄ N	тетрабутиламмоний
C	Цельсий
CH ₂ N ₄	1-Н-тетразол
COMU	(1-циано-2-этокси-2- оксоэтилиденаминоокси)диметиламино морфолинокарбения гексафторфосфат
д	дублет
DBDMH	1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин
DCE	1,2-дихлорэтан
ДХМ	дихлорметан
дд	двойной дублет
ддд	двойной дублет дублетов
ддт	двойной дублет триплетов
ДИЭА или ДИПЭА	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMAc	<i>N,N</i> -диметилацетамид
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	<i>N,N</i> -диметилформаид
DMCO	диметилсульфоксид
дрре	1,2-бис(дифенилфосфино)этан
дк	дублет квартетов
дт	дублет триплетов

дтт	дублет триплета триплетов
EDC	N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид гидрохлорид
EDTA	этилендиаминтетрауксусная кислота
эквив.	эквивалент
ИЭР	ионизация электрораспылением
Et	этил
Et ₃ N	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
г	грамм
(г)	газообразный
Gly	глицин
ч или час(ы)	час(часы)
H	водород
HATU	1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат
HVpin	пинаколборан или 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан
ВЭЖХ	жидкостная хроматография высокого давления
Гц	герц
i-Pr или ⁱ Pr или <i>i</i> Pr	изопропил
[Ir(cod)Cl] ₂	1,5-циклооктадиениридия (I) хлорид димер
ЖХМС	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
Lys	лизин
м	мультиплет
M	молярность
Me	метил
МЕК	метилэтилкетон
MeOH	метанол
MeSO ₃ H/MsOH	метансульфоновая кислота
MeТГФ или 2-MeТГФ	2-метилтетрагидрофуран
МГц	мегагерц
мин или минут	минуты

мкг	микрограмм
мкл или мкЛ	микролитр
мкМ	микромолярный
мл или мЛ	миллилитр
ммоль	миллимоль
Мос	метоксикарбонил
МС	масс-спектрометрия
MsCl	метансульфохлорид
m/z	отношение массы к заряду
н	нормальность
n-bu	нормальный бутил
NaOAc	ацетат натрия
нМ	наномолярный
ЯМР	спектроскопия ядерного магнитного резонанса
NMM	4-метилморфолин
NMI	1-метилимидазол
OMs	метансульфонат
OTs	<i>para</i> -толуолсульфонат
PBS	фосфатно-буферный солевой раствор
Pd/C	палладиевый катализатор на углеродном носителе
Pd(dba) ₂	бис(добензилиденацетон)палладий (0)
Pd ₂ (dba) ₃]	трис(добензилиденацетон)дипалладий (0)
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий (II)
Pd(OAc) ₂	ацетат палладия (II)
pH	водородный показатель
PhG	α -фенилглицин
PhMe	толуол
ч./млн.	частей на миллион
к	квартет
Qphos	пентафенил(ди- <i>трет</i> -бутилфосфино)ферроцен
Ra-Ni	никель Ренея
RBF	круглодонная колба
ОФ	обращенно-фазная

об/мин	оборотов в минуту
КТ или к. т.	комнатная температура
с	синглет
нас. или насыщ. или насыщен.	насыщенный
т	триплет
ТЗР	пропилфосфоновый ангидрид
t-Bu или ^t Bu или <i>t</i> Bu	<i>трет</i> -бутил
TBAI	тетрабутиламмония йодид
TBSCl	<i>трет</i> -бутилдиметилсилилхлорид
t-BuBrettPhos	2-(ди- <i>трет</i> -бутилфосфино)-2',4',6'- триизопропил-3,6- диметокси-1,1'-бифенил
TCFH	N ⁷ -тетраметилформамидиния гексафторфосфат
TEA	триэтиламин
TEMPO	2,2,6,6-тетраметилпиперидина 1-оксил
Tf ₂ O	трифлатный ангидрид (также известный как трифторметансульфоновый ангидрид)
TFA	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
TMSBr	триметилбромсилан
тт	триплет триплетов
об./об.	объем к объему
вес.	вес
вес/вес	вес к весу
XPhos	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'- триизопропилбифенил

Общие схемы синтеза

[0361] Общие схемы реакций 1–6 представлены в качестве дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения и иллюстрируют общие способы, которые были использованы для получения определенных соединений настоящего изобретения и которые можно использовать для получения дополнительных соединений

настоящего изобретения. Каждая из переменных (например, R^1 , R^2 , R^3 , R^4) соединений, раскрытых в общих схемах реакций 1-6, определена в данном документе.

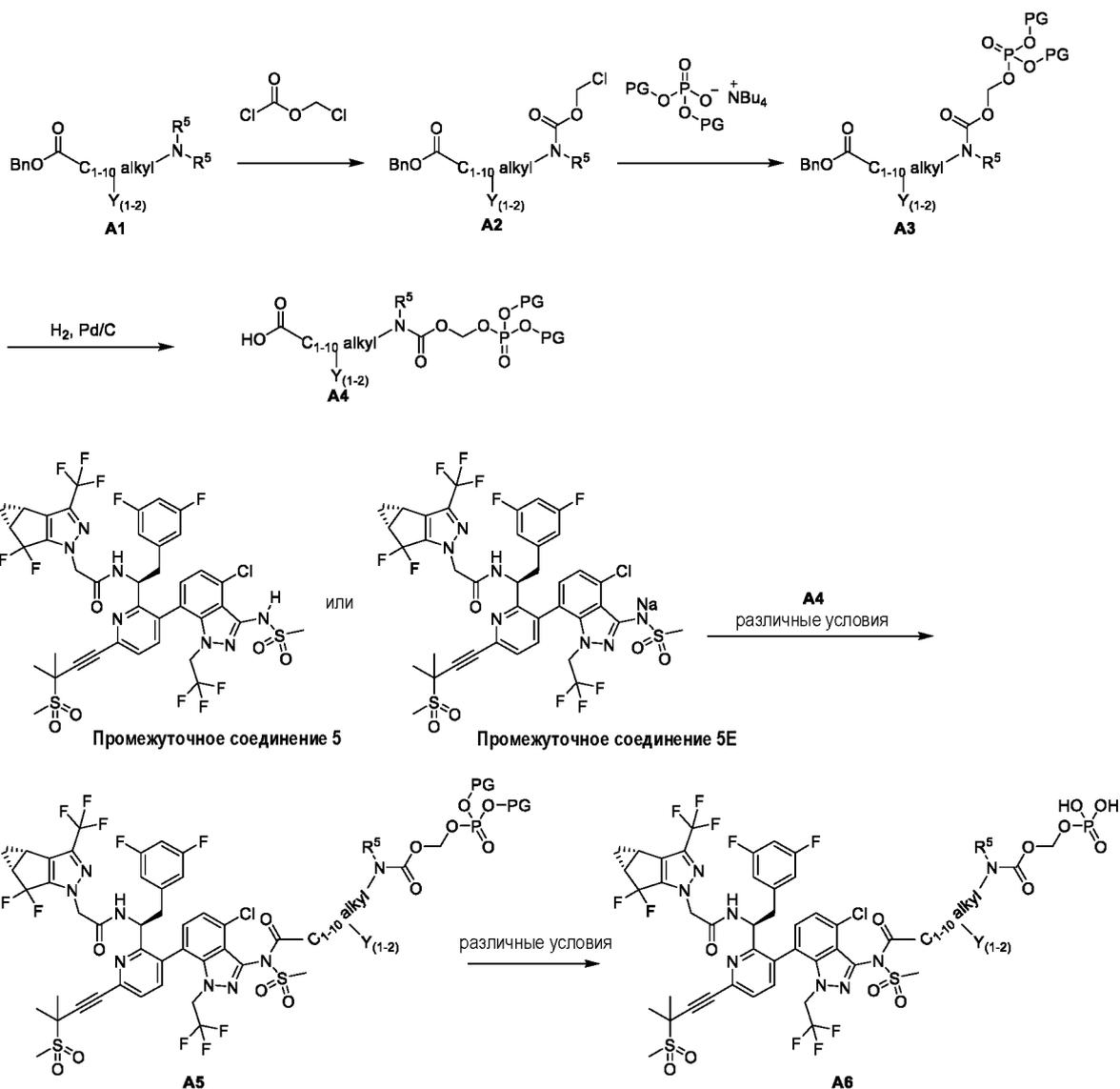
[0362] Соединения настоящего описания могут быть получены с использованием способов, описанных в настоящем документе, и их стандартных модификаций, которые будут очевидны специалистам в данной области с учетом приведенного в настоящем документе описания, и способов, хорошо известных в данной области. В дополнение к изложенному в настоящем документе можно использовать традиционные и хорошо известные способы синтеза. Синтез типичных соединений, описанных в настоящем документе, может быть осуществлен, как описано в следующих примерах. При наличии реагенты можно приобрести на коммерческих условиях, например, у компании Sigma Aldrich или других поставщиков химических веществ. Как правило, соединения, описанные в настоящем документе, обычно являются стабильными и выделяемыми при комнатной температуре и давлении.

[0363] Типичные варианты осуществления соединений, описанных в настоящем документе, можно синтезировать с использованием общих схем реакции, описанных ниже. С учетом описания, приведенного в настоящем документе, специалисту в данной области будет понятно, что общие схемы могут быть изменены путем замены исходных материалов другими материалами, имеющими аналогичные структуры, для получения продуктов, которые различаются соответствующим образом. Описания синтезов приведены для демонстрации многочисленных примеров того, как можно варьировать исходные материалы для получения соответствующих продуктов. С учетом желаемого продукта, для которого определены группы заместителей, необходимые исходные материалы обычно могут быть определены путем подбора. Исходные материалы обычно получают из коммерческих источников или синтезируют с использованием опубликованных способов. Для синтеза соединений, которые представляют собой варианты осуществления, описанные в настоящем описании, подбор структуры соединения, которое предстоит синтезировать, будет задавать особенности каждой замещающей группы. Особенности конечного продукта обычно делают очевидными особенности необходимых исходных материалов путем простого процесса подбора, учитывая примеры, приведенные в настоящем документе.

[0364] Термины «растворитель», «инертный органический растворитель» или «инертный растворитель» относятся к растворителю, инертному в условиях реакции, описанной с указанием на его присутствие (включая, например, бензол, толуол,

ацетонитрил, тетрагидрофуран (ТНФ, ТГФ), диметилформамид (ДМФ), хлороформ, метиленхлорид (или дихлорметан), диэтиловый эфир, метанол и т. п.). Если не указано иное, растворители, используемые в реакциях настоящего описания, представляют собой инертные органические растворители, и реакции проводят в атмосфере инертного газа, предпочтительно азота или аргона.

Общая схема синтеза 1.



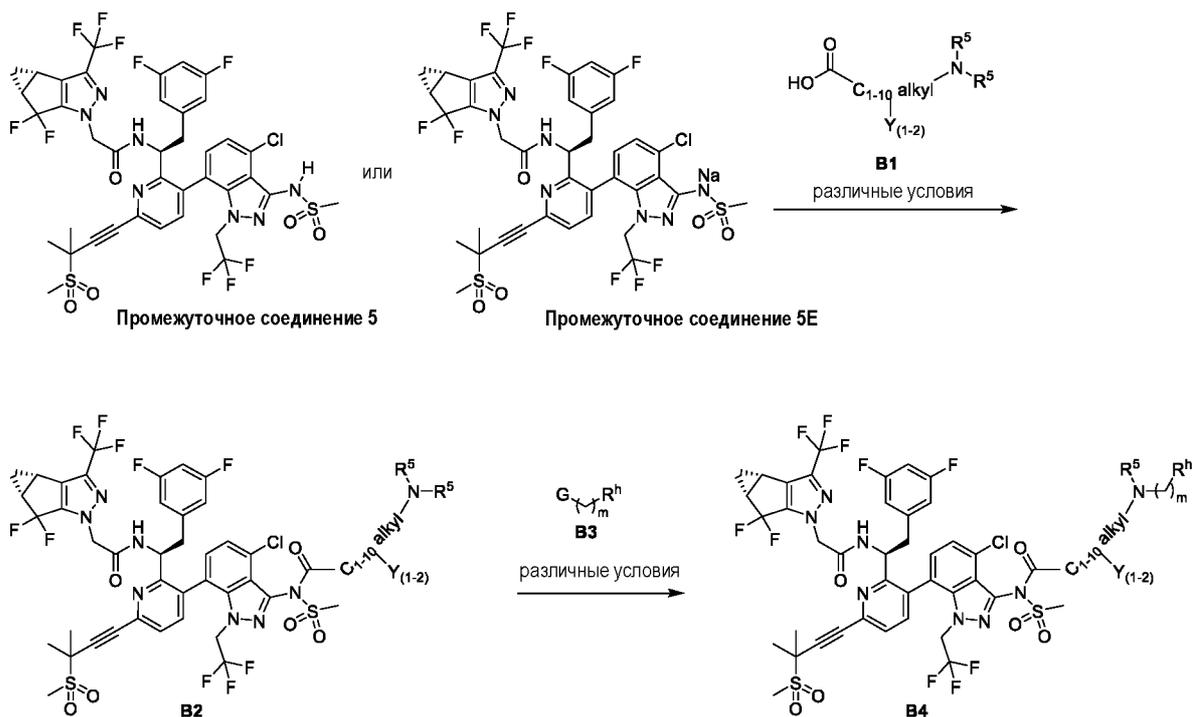
[0365] Соединения формулы **A6** могут быть получены в соответствии с общей схемой синтеза 1, где R⁵ и Y таковы, как определено в данном документе, а PG представляет собой защитную группу, известную в данной области техники. В соответствии с общей схемой синтеза 1, соединение формулы **A1** может реагировать с хлорметилхлорформиатом в присутствии основания в соответствующем растворителе с получением соединения формулы **A2**. Соединение формулы **A2** может реагировать

с эквивалентом ди-tert-бутилфосфата, включая без ограничения тетрабутиламмония ди-tert-бутилфосфат или калия ди-tert-бутилфосфат, с получением соединения формулы А3. Соединение формулы А3 может быть преобразовано в соединение формулы А4 в различных восстановительных условиях, таких как применение палладия на углероде в атмосфере газообразного водорода. Соединение формулы А4 может быть соединено в различных условиях с **промежуточным соединением 5E** или **промежуточным соединением 5** с образованием соединения формулы А5.

Неограничивающие иллюстративные условия сопряжения включают реагенты сопряжения, такие как NATU, COMU, TCFH или EDC, в соответствующих условиях растворителя и температуры в присутствии основания. С соединения формулы А5 могут быть сняты защитные группы с получением соединения формулы А6 в соответствующих условиях, включая без ограничения фосфорную кислоту, трифторуксусную кислоту, хлористоводородную кислоту, трибромид бора или триметилсилилийодид в различных растворителях.

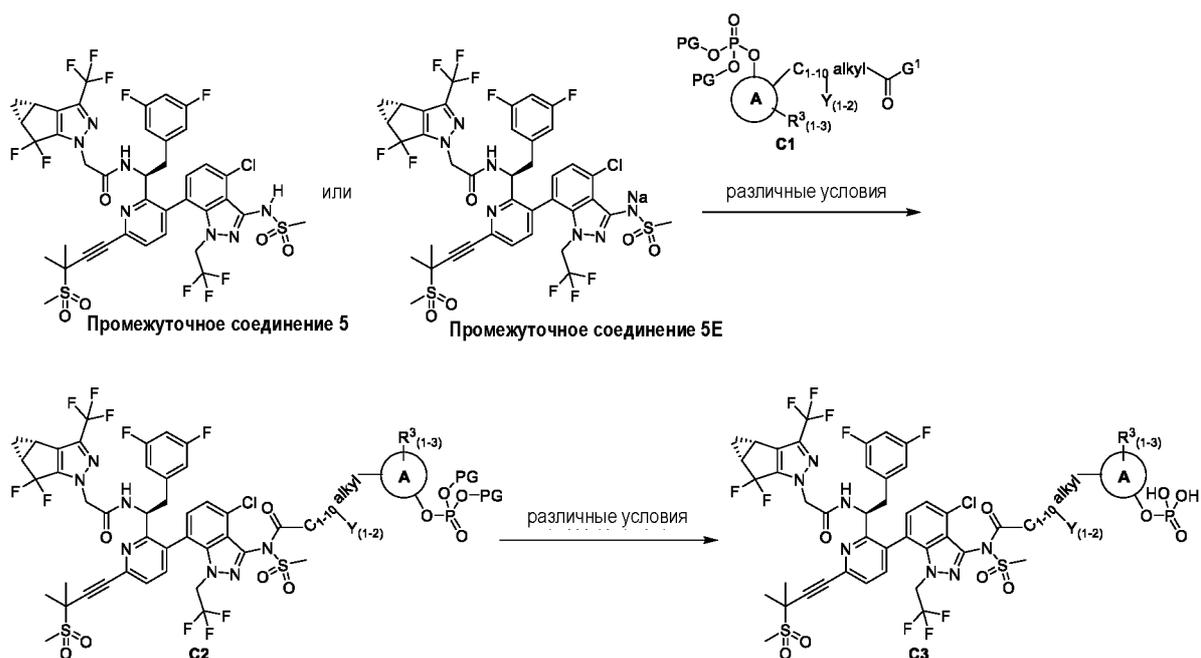
[0366] Соединение формулы А1 может быть получено коммерческим путем или легко синтезировано специалистами в данной области техники в соответствии с известными способами. Способы получения включают без ограничения получение бензилового сложного эфира в соответствующих условиях, введение $-NR^5R^5$ с помощью известных в данной области техники способов, включая без ограничения алкилирование или восстановительное аминирование. Если одна из групп R^5 представляет собой $-H$, аминогруппа может быть функционализирована дополнительными группами R^5 с помощью способов, известных в данной области техники, включая без ограничения реакцию с хлорформатами, восстановительное аминирование альдегидом или алкилирование соответствующим электрофилом.

Общая схема синтеза 2.



[0367] Соединения формулы B2 и B4 могут быть получены в соответствии с общей схемой синтеза 2, где R^5 и Y таковы, как определено в данном документе; m равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; R^h представляет собой R^a , R^b или R^c , как определено в данном документе; и G представляет собой общую уходящую группу, включая без ограничения $-\text{Cl}$, Br , $-\text{I}$, $-\text{F}$ или $-\text{OTs}$. В соответствии с общей схемой синтеза 2, соединение формулы B1 может реагировать с **промежуточным соединением 5** или **промежуточным соединением 5E** с получением соединений формулы B2. Соединение формулы B2 может быть превращено в соединение формулы B4 с использованием различных условий, известных в данной области техники для алкилирования или ацилирования с использованием соединения формулы B3, с необязательной снятием защитных групп в случаях, где была введена защитная функциональная группа. Соединения формул B1 и B3 могут быть получены коммерческим путем или легко синтезированы из известных материалов и реагентов в одну или более стадий специалистами в данной области техники.

Общая схема синтеза 3.

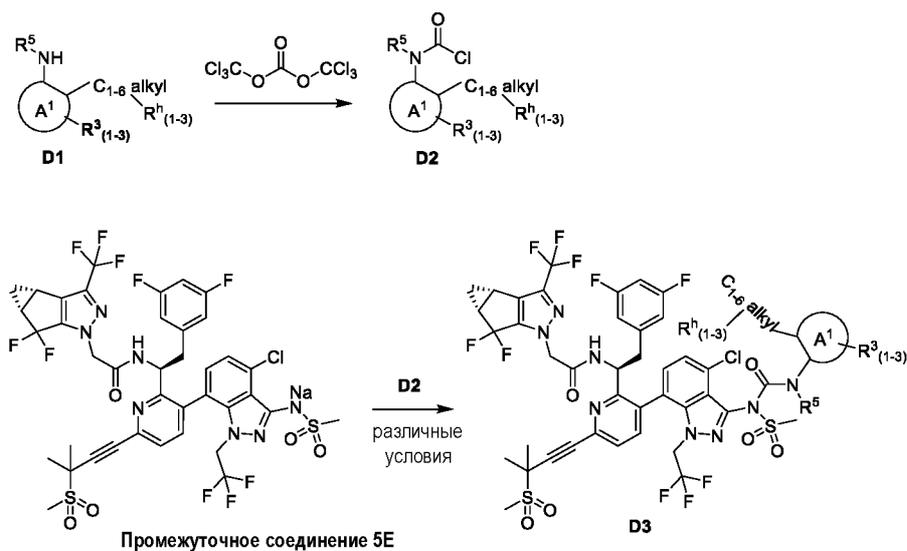


[0368] Соединения формул C2 и C3 могут быть получены в соответствии с общей схемой синтеза 3, где R¹ и Y таковы, как определено в данном документе; циклическая группа А представляет собой фенил, нафталинил, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 R³ группами, как определено в данном документе; G¹ представляет собой общую уходящую группу, которая включает без ограничения -Cl, -Br, -F или -OH; и PG представляет собой защитную группу, известную в данной области техники. В соответствии с общей схемой синтеза 3, соединение формулы C1 может реагировать с **промежуточным соединением 5** или **промежуточным соединением 5E** с получением соединений формулы C2.

Неограничивающие иллюстративные условия сопряжения включают применение реагентов сопряжения, таких как NATU, COMU, TCFH или EDC, в соответствующих условиях растворителя и температуры в присутствии основания. Соединение формулы C2 может быть превращено в соединение формулы C3 путем применения соответствующих условий снятия защитных групп, известных специалистам в данной области техники.

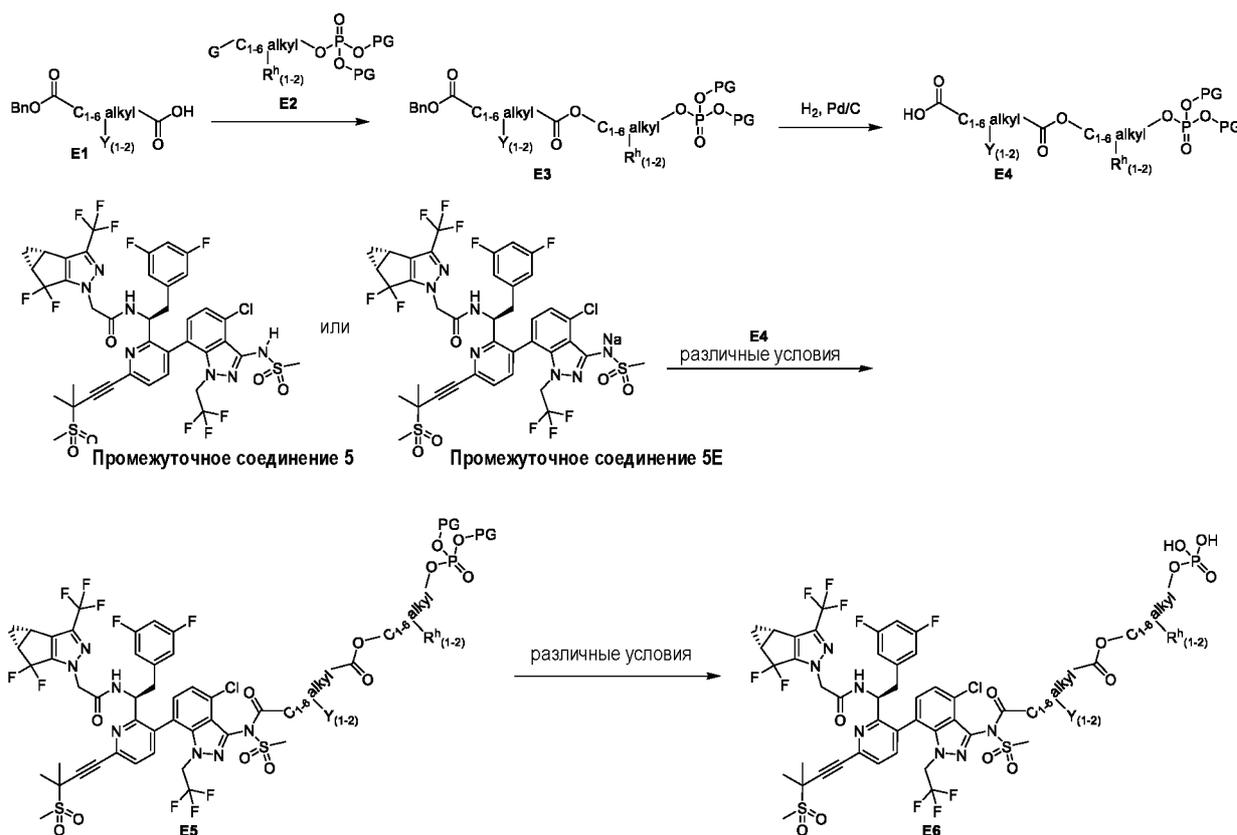
Соединение формулы C1 может быть получено коммерческим путем или легко синтезировано из известных материалов и реагентов в одну или более стадий специалистами в данной области техники.

Общая схема синтеза 4.



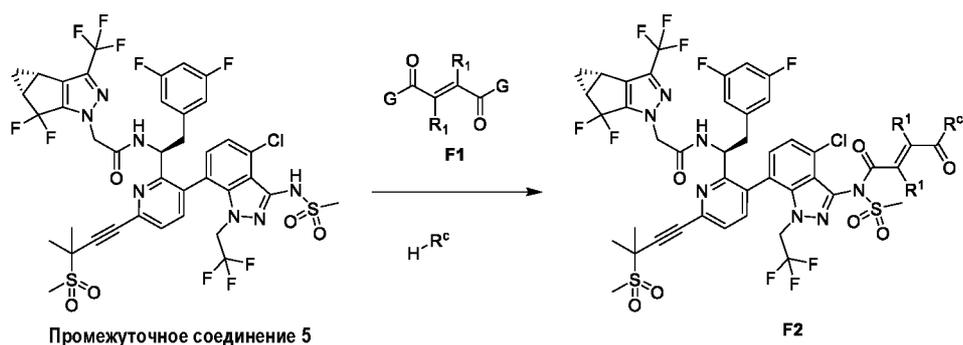
[0369] Соединения формулы D3 могут быть получены в соответствии с общей схемой синтеза 4, где R^1 , R^3 и R^5 таковы, как определено в данном документе; R^h представляет собой R^a , R^b или R^c , как определено в данном документе; а циклическая группа A^1 представляет собой фенил, нафталенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 R^3 группами, как определено в данном документе; В соответствии с общей схемой синтеза 4, соединение формулы D1 может реагировать с реагентом для переноса карбонильной группы, включая без ограничения трифосген, с получением соединения формулы D2. Соединение формулы D2 может быть превращено в соединение формулы D3 путем реакции в различных условиях с **промежуточным соединением 5E** и последующего необязательного снятия защитных групп с любого полученного промежуточного соединения. Неограничивающие иллюстративные условия сопряжения включают инкубирование соединения формулы D2 и **промежуточного соединения 5E** в соответствующих условиях растворителя и температуры в присутствии основания. Соединение формулы D1 может быть получено коммерческим путем или легко синтезировано из известных материалов и реагентов в одну или более стадий специалистами в данной области техники.

Общая схема синтеза 5.



[0370] Соединения формулы E6 могут быть получены в соответствии с общей схемой синтеза 5, где Y такой, как определено в данном документе; R^h представляет собой R^a, R^b или R^c, как определено в данном документе; и G представляет собой общую уходящую группу, включая без ограничения -Cl, Br, -I, -F или -OTs. В соответствии с общей схемой синтеза 5 соединение формулы E1 может реагировать с соединением формулы E2 в присутствии основания с получением соединения формулы E3. Соединение формулы E4 может быть получено гидрированием соединения формулы E3. Соединение формулы E4 может реагировать с **промежуточным соединением 5** или **промежуточным соединением 5E** в присутствии основания и соответствующего реагента сопряжения с получением соединения формулы E5, с которого затем могут быть сняты защитные группы при кислых условиях с получением соединения формулы E6. Неограничивающие иллюстративные условия сопряжения включают применение реагентов сопряжения, таких как HATU, COMU, TCFH или EDC, в соответствующих условиях растворителя и температуры в присутствии основания. Соединения формул E1 и E2 могут быть получены коммерческим путем или легко синтезированы из известных материалов и реагентов в одну или более стадий специалистами в данной области техники.

Общая схема синтеза 6.



[0371] Соединения формулы F2 могут быть получены в соответствии с общей схемой синтеза 6, где R¹ и R^c таковы, как определено в данном документе. G обозначает общую уходящую группу, включая без ограничения -Cl, Br, -I, -F или -OTs. В соответствии с общей схемой синтеза 5, **промежуточное соединение 5** может реагировать с соединением формулы F1 в присутствии основания и нуклеофильной группы R^c с получением соединения формулы F2, с которого необязательно могут быть сняты защитные группы в соответствующих условиях в случаях, если R^c содержит функциональную группу с защитными группами. Соединения формулы F1 могут быть получены коммерческим путем или легко синтезированы из известных материалов и реагентов в одну или более стадий специалистами в данной области техники.

VIII. Примеры

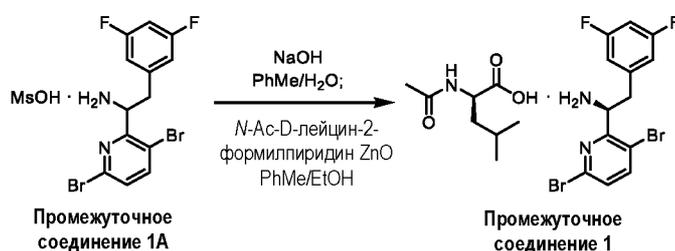
[0372] Иллюстративные химические структуры настоящего описания предложены в приведенных ниже конкретных примерах. Специалистам в данной области будет понятно, что для получения различных соединений, описанных в настоящем документе, исходные материалы могут быть выбраны соответствующим образом, так что в конечном счете желательные заместители будут проходить через схему реакции с защитой или без защиты, в зависимости от того, что необходимо для получения желаемого продукта. Альтернативно может быть необходимо или желательно вместо желаемого заместителя вводить подходящую группу, которую можно проводить через схему реакции, а затем при необходимости заменять на желаемый заместитель. Кроме того, специалисту в данной области будет понятно, что преобразования, показанные на схемах ниже, могут быть выполнены в любом порядке, совместимом с функциональностью конкретных боковых подвешенных групп.

[0373] В примерах, представленных в настоящем документе, описан синтез соединений, описанных в настоящем документе, а также промежуточных соединений, используемых для получения соединений. Следует понимать, что можно комбинировать отдельные стадии, описанные в настоящем документе. Также следует понимать, что можно комбинировать отдельные партии соединения и затем использовать их на следующей стадии синтеза.

[0374] В представленном ниже описании примеров описаны конкретные варианты осуществления. Эти варианты осуществления описаны достаточно подробно, чтобы дать возможность специалистам в данной области реализовать на практике определенные варианты осуществления настоящего описания. Можно использовать другие варианты осуществления и вносить логические и другие изменения, не выходя за рамки объема описания. Таким образом, подразумевается, что нижеприведенное описание не ограничивает объем настоящего описания.

Промежуточные соединения

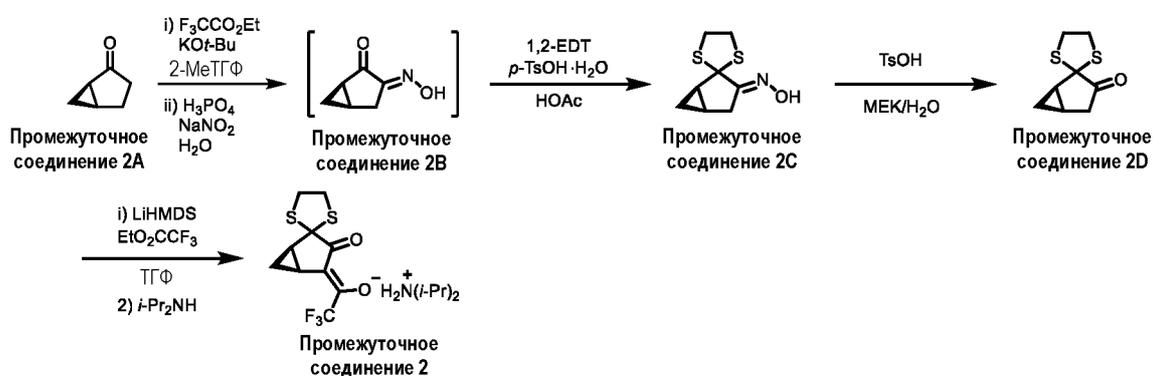
Промежуточное соединение 1.



[0375] Синтез (*S*)-1-(3,6-дибромпиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этан-1-аминиацетил-D-лейцината (промежуточное соединение 1): Смесь промежуточного соединения 1А (30,8 ммоль, 1,00 эквив.), 2-метилтетрагидрофурана (75 мл), воды (45 г) и NaOH (37,9 ммоль, 1,23 эквив.) взбалтывали в течение 2 ч. Водную фазу отбрасывали и органическую фазу дважды промывали водой (45 мл). Органическую фазу подвергали замене растворителя на толуол, перегоняя до конечного объема 3 мл/г, затем разбавляли толуолом (224 мл). К раствору добавляли *N*-ацетил-D-лейцин (43,3 ммоль), оксид цинка (6,25 ммоль) и 2-пиридинкарбоксальдегид (1,6 ммоль). Смесь взбалтывали при 35°C в течение 157 ч перед охлаждением до 20°C. Смесь обрабатывали раствором NaOH (45 ммоль) в воде (75 мл), а затем фильтровали через целит (7,5 г), промывая затем толуолом (30 мл). Водную фазу отбрасывали и органическую фазу промывали трижды водой (75 мл). К органической фазе добавляли EtOH (15 мл), воду (7,5 мл), толуол (76 мл) и *N*-ацетил-D-лейцин (27,7 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и фильтровали. Осадок на

фильтре промывали толуолом (76 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения промежуточного соединения 1. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,03 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,03 (тт, $J = 9,5, 2,4$ Гц, 1H), 6,87 (дтд, $J = 8,4, 6,2, 2,2$ Гц, 2H), 5,49 (с, 3H), 4,42 (дд, $J = 7,9, 5,9$ Гц, 1H), 4,18 (к, $J = 7,8$ Гц, 1H), 2,93 (дд, $J = 13,3, 5,9$ Гц, 1H), 2,85 (дд, $J = 13,2, 8,0$ Гц, 1H), 1,83 (с, 3H), 1,71 – 1,54 (м, 1H), 1,47 (дд, $J = 8,4, 6,2$ Гц, 2H), 0,88 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H), 0,83 (д, $J = 6,5$ Гц, 3H) ч./млн. ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 174,72, 169,03, 162,07 (дд, $J = 245,5, 13,3$ Гц), 161,79, 143,51, 142,82 (т, $J = 9,4$ Гц), 139,72, 128,39, 119,30, 113,36 – 111,39 (м), 101,73 (т, $J = 25,7$ Гц), 55,19, 50,69, 41,74 (д, $J = 2,3$ Гц), 40,51, 24,36, 22,91, 22,44, 21,46 ч./млн.

Промежуточное соединение 2.



[0376] **Синтез (1*R*,5*R*,*E*)-3-(гидроксиимино)бицикло[3.1.0]гексан-2-она (промежуточное соединение 2В):** К смеси кетонового промежуточного соединения 2А (111 ммоль) и этилтрифторацетата (121 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (50 мл) при 5°С добавляли 2 М *m*-бутоксид калия в 2-метилтетрагидрофуране (62,4 мл, 1,2 эквив.). Через 1 ч раствор нагревали до 20°С и взбалтывали в течение 3 ч. Смесь охлаждали до 5°С и добавляли раствор 86% фосфорной кислоты (133 ммоль) в воде (50 мл). Смесь нагревали до 20°С и добавляли нитрит натрия (122 ммоль). Через 16 ч добавляли воду (100 мл) и водную фазу отделяли. Водную фазу снова экстрагировали с помощью 3 частей 2-метилтетрагидрофурана (80 мл, 80 мл и 50 мл). Объединенные органические фазы отгоняли до 3 мл/г, а затем меняли на уксусную кислоту, отгоняли до общего объема 5 мл/г с получением раствора указанного соединения **промежуточного соединения 2В**. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,26 (с, 1H), 2,73 (д, $J = 18,5$ Гц, 1H), 2,63 (ддд, $J = 18,6, 5,3, 2,0$ Гц, 1H), 2,17 – 2,01 (м, 2H), 1,34 (дддд, $J = 9,2, 7,1, 4,9, 2,0$ Гц, 1H), 0,77 (тд, $J = 4,6, 3,4$ Гц, 1H) ч./млн.

[0377] **Синтез (1*R*,5*R*,*E*)-спиро[бицикло[3.1.0]гексан-2,2'-[1,3]дитиолан]-3-она оксима (промежуточное соединение 2С):** К раствору промежуточного соединения 2В

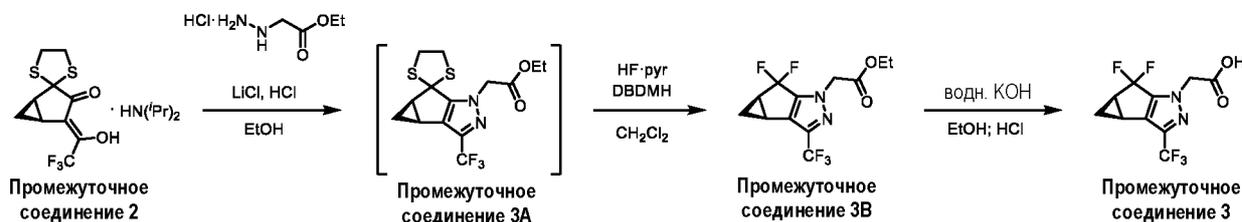
(102 ммоль) в уксусной кислоте (55 мл общего объема) при 20°C добавляли 1,2-этандитиол (117 ммоль) и *n*-толуолсульфоновую кислоту (42 ммоль). Через 20 ч добавляли воду (60 мл) и смесь охлаждали до 5°C. Через 3 ч реакционную смесь фильтровали, а затем осадок на фильтре промывали 2 частями смеси 2-пропанола (24 мл) и воды (6 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения промежуточного соединения 2С. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,93 (с, 1H), 3,63 – 3,51 (м, 2H), 3,51 – 3,42 (м, 1H), 3,39 – 3,31 (м, 1H), 2,83 (д, *J* = 17,4 Гц, 1H), 2,59 – 2,52 (м, 1H), 1,87 (ддд, *J* = 8,0, 6,2, 3,7 Гц, 1H), 1,65 (дддд, *J* = 7,7, 6,2, 5,2, 3,9 Гц, 1H), 0,93 (тдд, *J* = 7,6, 5,5, 1,7 Гц, 1H), 0,02 (дт, *J* = 5,5, 3,8 Гц, 1H) ч./млн.

[0378] Синтез (1*R*,5*R*)-спиро[бицикло[3.1.0]гексан-2,2'-[1,3]дитиолан]-3-она (промежуточное соединение 2D): Пара-толуолсульфоновую кислоту (0,90 г) загружали в сосуд, содержащий суспензию промежуточного соединения 2С (2,5 ммоль) в метилэтиловом кетоне (2,5 мл) и воде (2,5 мл). Смесь взбалтывали при около 85°C до завершения реакции. Продукт выделяли из реакционной смеси охлаждением до около 20°C, добавляли воду (2,50 мл) и охлаждали до около 0°C. Взвесь фильтровали и осадок на фильтре промывали водой, затем тщательно обезвоживали с получением указанного в заголовке соединения промежуточного соединения 2D. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 3,55 – 3,37 (м, 3H), 3,28 – 3,13 (м, 1H), 3,03 (ддд, *J* = 18,5, 5,6, 2,2 Гц, 1H), 2,20 (д, *J* = 18,5 Гц, 1H), 1,84 (ддд, *J* = 8,0, 7,0, 3,8 Гц, 1H), 1,66 (тдд, *J* = 7,2, 5,6, 4,1 Гц, 1H), 1,03 (тдд, *J* = 7,9, 5,9, 2,1 Гц, 1H), 0,06 (дт, *J* = 6,0, 4,0 Гц, 1H).

[0379] Синтез диизопропиламмония (*Z*)-2,2,2-трифтор-1-((1*R*,5*S*)-3-оксоспиро[бицикло[3.1.0]гексан-2,2'-[1,3]дитиолан]-4-илиден)этан-1-олата (промежуточное соединение 2): Промежуточное соединение 2D (756 мг) загружали в сосуд и растворяли в 2-метилтетрагидрофуране (7,6 мл). К этой смеси добавляли этилтрифторацетат (0,57 г) и реакционную смесь охлаждали до около 0°C. Гексаметилдисилазид лития (1,0 М раствор в ТГФ, 4,5 г) загружали в течение около 60 минут, и реакционную смесь взбалтывали до завершения реакции. Добавляли раствор серной кислоты (2,0 г) в воде (5,6 мл), затем реакционную смесь нагревали до 20°C и взбалтывали в течение около 20 минут. Слои разделяли, и водный слой дважды экстрагировали с помощью 2-метилтетрагидрофурана (5,3 мл). Объединенные органические слои концентрировали и добавляли *N,N*-диизопропиламин (0,5 г). Продукт кристаллизовали добавлением гептана (11 мл). Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали гептаном, затем тщательно обезвоживали и сушили с получением указанного в заголовке соединения промежуточного соединения 2. ¹Н ЯМР (400 МГц,

Ацетонитрил- d_3) δ 7,84 (м, 2H), 3,58 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H), 3,47 – 3,27 (м, 4H), 2,20 (с, 1H), 1,81 – 1,68 (м, 1H), 1,24 (дд, $J = 6,5, 0,6$ Гц, 12H), 0,99 (к, $J = 6,5$ Гц, 1H), 0,13 (с, 1H).

Промежуточное соединение 3.



[0380] Синтез этил-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетата

(промежуточное соединение 3B): Ацетилхлорид (940 ммоль) добавляли к EtOH (324 г) с получением раствора безводного HCl в EtOH. К раствору добавляли 2-этилгидразиноацетат HCl (293 ммоль), LiCl (850 ммоль), промежуточное соединение 2 (235 ммоль) и EtOH (36 г). Смесь перемешивали в течение 44 ч, затем концентрировали до объема 2 мл/г, затем разводили дихлорметаном (1170 г). Смесь промывали водой (450 г), затем растворами бикарбоната натрия (428 ммоль) в воде (451 г) и NaCl (50,7 г) в воде (452 г). Органическую фазу обрабатывали силикагелем (45,1 г), фильтровали и азеотропно отгоняли до объема 2 мл/г, затем разбавляли дихлорметаном (451 г). Неочищенное промежуточное соединение 3A использовали на следующей стадии.

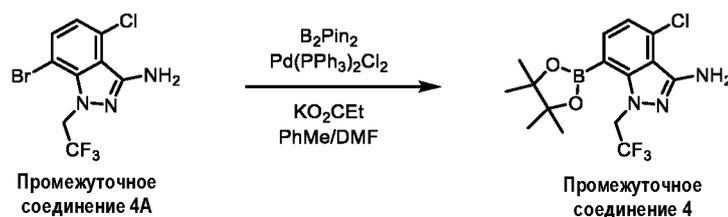
[0381] К смеси дибромдиметилгидантоина (93,5 ммоль) и дихлорметана (170 мл) при -13°C добавляли 70% вес/вес фторида водорода-пиридина (2652 ммоль). К полученной смеси добавляли неочищенное **промежуточное соединение 3A** (27,4 ммоль) в дихлорметане (50 мл). Через 2,5 ч к смеси последовательно добавляли воду (105 мл), раствор метабисульфита натрия (109 ммоль) в воде (159 г) и раствор 45% KOH (128 г). Смесь нагревали до 20°C и водную фазу отделяли и отбрасывали. Органическую фазу промывали раствором 35% HCl (113 ммоль) в воде (103 г) и раствором NaCl (5,2 г) в воде (105 г). Органический раствор обменивали на EtOH, отгоняли до конечного объема 8,2 мл/г. К раствору добавляли активированный уголь (3,0 г) и перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали, промывали далее дополнительным количеством EtOH (42 мл). Раствор отгоняли до объема 5,5 мл/г и добавляли воду (50 мл). Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали смесью EtOH (20 мл) и воды (20 л) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения **промежуточного соединения 3B**. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 5,31 – 5,04 (м, 2H), 4,17 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,78 – 2,57 (м, 2H), 1,47 (дддд, $J = 8,5, 7,1, 5,5, 1,4$ Гц, 1H), 1,19 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,04

(тдт, $J = 5,3, 4,0, 1,8$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 166,79, 143,15 (т, $J = 29,4$ Гц), 134,65 (к, $J = 39,0$ Гц), 132,99, 121,05 (к, $J = 268,4$ Гц), 120,52 (т, $J = 243,3$ Гц), 62,09, 52,49, 27,95 (дд, $J = 34,7, 29,0$ Гц), 23,82 (д, $J = 2,6$ Гц), 14,25, 12,14 (т, $J = 3,1$ Гц). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,47, -79,68 (дд, $J = 253,5, 13,2$ Гц), -103,09 (дд, $J = 253,3, 9,8$ Гц) ч./млн.

[0382] Синтез 2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3*b*,4,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)уксусной кислоты

(промежуточное соединение 3): К смеси промежуточного соединения **3В** (64,6 ммоль) в EtOH (9,3 г) и воде (80,3 г) добавляли 45% KOH (130 ммоль) и смесь нагревали до 50°C. Через 17 ч раствор добавляли к смеси 35% HCl (170 ммоль) в воде (102 г). Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (120 г) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения промежуточного соединения **3**. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,50 (с, 1H), 5,14 – 4,81 (м, 2H), 2,82 – 2,56 (м, 2H), 1,46 (дддд, $J = 8,5, 7,1, 5,5, 1,4$ Гц, 1H), 1,08 – 1,00 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 168,16, 143,05 (т, $J = 29,4$ Гц), 134,40 (к, $J = 38,9$ Гц), 132,80, 121,11 (к, $J = 268,4$ Гц), 120,55 (т, $J = 243,3$ Гц), 52,54, 27,97 (дд, $J = 34,7, 29,0$ Гц), 23,81 (д, $J = 2,5$ Гц), 12,13 (т, $J = 3,1$ Гц). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,39 (д, $J = 1,4$ Гц), -79,83 (дд, $J = 253,2, 13,1$ Гц), -102,97 (дд, $J = 253,2, 9,8$ Гц).

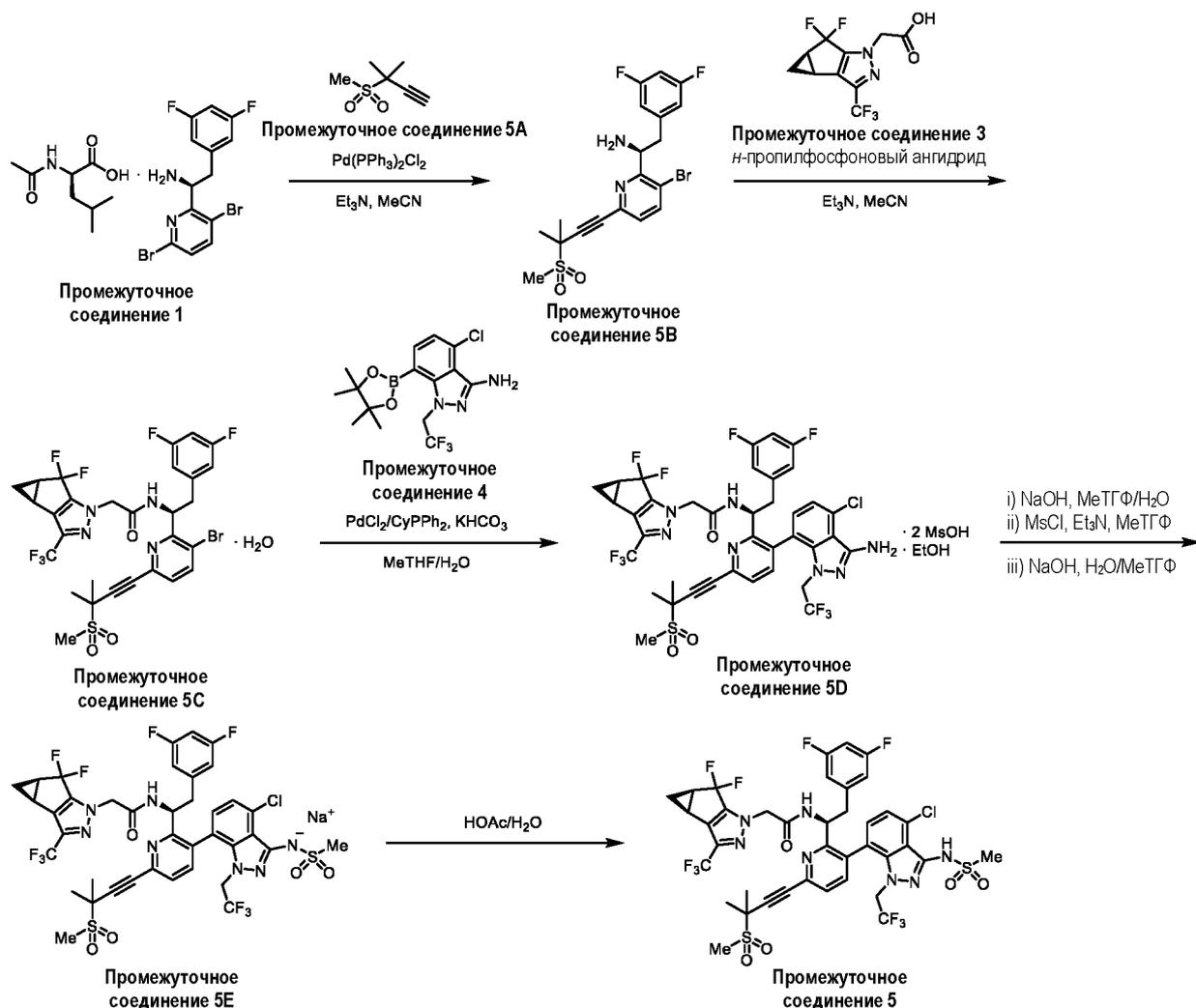
Промежуточное соединение 4.



[0383] Синтез 4-хлор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-3-амин (промежуточное соединение 4): Смесь бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорида (0,46 ммоль), бис(пинаколято)дибора (33 ммоль), промежуточного **соединения 4А** (30,5 ммоль), пропионата калия (89,3 ммоль), толуола (44 г) и DMF (29 г) дегазировали, а затем нагревали до 107°C. Через 7 ч смесь охлаждали до 60°C, обрабатывали раствором *N*-ацетилцистеина (6,1 ммоль) в воде (20 г) и взбалтывали в течение 18 ч. Смесь охлаждали до 20°C, разводили EtOAc (50 г) и фильтровали через целит, промывали далее дополнительным количеством EtOAc (40 г). Водную фазу отбрасывали и органическую фазу промывали 3 раза раствором LiCl (6,0 г) в воде (60 г). Органическую фазу обрабатывали активированным углем, промывали

далее дополнительным количеством EtOAc (80 г). Раствор обменивали на 2-пропанол, отгоняли до конечного объема 4 мл/г. Смесь разводили *n*-гептаном (41 г), нагревали до 82°C, а затем охлаждали до 15°C. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали 2-пропанолом (32 г) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения промежуточного соединения 4. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,70 (дд, J = 7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,07 (дд, J = 7,6, 1,0 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 5,46 (к, J = 9,1 Гц, 2H), 1,32 (с, 12h).

Промежуточное соединение 5.



[0384] Синтез (*S*)-1-(3-бром-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этан-1-амин (промежуточное соединение 5B): Смесь промежуточного соединения 1 (35,33 ммоль, 1,00 эквив.), промежуточного соединения 5A (39,7 ммоль, 1,12 эквив.), бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорида (0,54 ммоль, 0,015 эквив.) и триэтиламина (178,7 ммоль, 5,06 эквив.) в MeCN (64 г) нагревали при 70°C в течение 6 ч. Добавляли воду (10,1 г) и смесь охлаждали до 50°C. Добавляли *N*-ацетил-L-цистеин (0,60 г) и смесь охлаждали до к. т. Добавляли воду (150 г)

и реакционную смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали смесью MeCN (20 г) и воды (52 г) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения **промежуточного соединения 5B**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,05 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,42 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,01 (тт, *J* = 9,5, 2,4 Гц, 1H), 6,97 – 6,84 (м, 2H), 4,41 (дд, *J* = 8,5, 5,2 Гц, 1H), 3,20 (с, 3H), 2,93 (дд, *J* = 13,3, 5,2 Гц, 1H), 2,79 (дд, *J* = 13,3, 8,5 Гц, 1H), 1,99 (с, 2H), 1,68 (с, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 162,25, 162,00 (дд, *J* = 245,2, 13,4 Гц), 143,88 (т, *J* = 9,4 Гц), 141,09, 139,72, 127,51, 120,08, 112,58 – 112,12 (м), 101,45 (т, *J* = 25,7 Гц), 87,94, 84,25, 57,24, 55,90, 42,57, 34,99, 22,19.

[0385] Синтез *N*-((*S*)-1-(3-бром-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3*b*,4,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пиразол-1-ил)ацетамида (промежуточное соединение 5C): К смеси **промежуточного соединения 5B** (43,8 ммоль, 1,00 эквив.), **промежуточного соединения 3** (48,1 ммоль, 1,10 эквив.), триэтиламина (65,3 ммоль, 1,49 эквив.) в MeCN (100 г) добавляли 50% (вес/вес) раствора ТЗР/DMF (132 ммоль, 1,5 эквив.) и смесь перемешивали в течение 3 ч. Добавляли DMF (20,1 г) и воду (50,1 г), а затем затравочные кристаллы указанного в заголовке соединения **промежуточного соединения 5C** (0,06 г). Добавляли воду (90,0 г) и реакционную смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали смесью MeCN (70,0 г) и воды (90,1 г) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения **промежуточного соединения 5C**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,19 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,12 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,50 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,07 (тт, *J* = 9,4, 2,4 Гц, 1H), 6,96 – 6,87 (м, 2H), 5,52 (тд, *J* = 8,8, 5,3 Гц, 1H), 4,93 – 4,73 (м, 2H), 3,22 (с, 3H), 3,11 – 2,90 (м, 2H), 2,66 – 2,52 (м, 2H), 1,69 (с, 6H), 1,45 – 1,36 (м, 1H), 1,02 – 0,93 (м, 1H). ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 164,42, 163,62, 163,49, 161,17, 161,04, 158,19, 142,92, 142,20, 142,10, 142,01, 141,63, 140,23, 134,11, 133,73, 132,14, 128,66, 122,23, 120,49, 119,56, 112,49, 112,25, 104,75, 102,25, 88,62, 84,20, 57,44, 53,85, 53,03, 35,21, 23,41, 22,46, 22,40, 11,79.

[0386] Синтез *N*-((*S*)-1-(3-(3-амино-4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-7-ил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3*b*,4,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пиразол-1-ил)ацетамида (промежуточное соединение 5D): Смесь **промежуточного соединения 5C** (88,0 ммоль, 1,00 эквив.), **промежуточного соединения 4** (105 ммоль, 1,19 эквив.), бикарбоната калия (266 ммоль, 3,03 эквив.), палладия (II) хлорида (1,3 ммоль, 0,015 эквив.) и циклогексилдифенилфосфина (2,7 ммоль, 0,030 эквив.) в 2-метилтетрагидрофуране

(449 г) и воде (130 г) нагревали при 70°C в течение 15 ч, а затем охлаждали до 40°C. Добавляли *N*-ацетил-L-цистеин (19,5 г), воду (202 г), NaOH (6,5 г) и EtOH (48,7 г) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Водную фазу удаляли и органическую фазу промывали смесью *N*-ацетил-L-цистеина (19,5 г), воды (429 г), NaOH (6,5 г) и EtOH (48,8 г), а затем раствором воды (293 г) и дигидрофосфата натрия (32,5 г). Часть органической фазы (97,5 г) подвергали азеотропной перегонке дополнительным количеством 2-метилтетрагидрофурана, а затем подвергали замене растворителя на EtOH и отгоняли до объема около 4 мл/г. Добавляли метансульфоновую кислоту (39,1 ммоль) и затравочные кристаллы указанного в заголовке соединения **промежуточного соединения 5D** (0,06 г), а затем ди-*n*-бутиловый эфир (86,3 г). Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали дважды смесью ди-*n*-бутилового эфира (24 г) и этанола (5,0 г) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения **промежуточного соединения 5D**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,19 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,84 – 7,69 (м, 4H), 7,11 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 7,07 – 6,95 (м, 3H), 6,82 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 6,54 – 6,40 (м, 4H), 4,90 (д, J = 16,4 Гц, 2H), 4,76 – 4,60 (м, 4H), 4,15 (дк, J = 16,6, 8,4 Гц, 2H), 3,75 (дт, J = 16,3, 8,7 Гц, 2H), 3,25 (с, 7H), 2,99 – 2,86 (м, 4H), 2,63 – 2,50 (м, 3H), 2,41 (с, 14H), 1,73 (д, J = 2,1 Гц, 13H), 0,93 (дд, J = 6,1, 3,9 Гц, 2H).

[0387] Синтез *N*-((*S*)-1-(3-(3-амино-4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-7-ил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3*b*,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (**промежуточное соединение 5E**): Смесь **промежуточного соединения 5D** (17,8 ммоль, 1,00 эквив.) в 2-метилтетрагидрофуране (181 г) промывали раствором карбоната натрия (38 ммоль, 2,1 эквив.) в воде (200 г). Водную фазу отбрасывали и органическую фазу дважды промывали раствором карбоната натрия (38 ммоль, 2,1 эквив.) и хлорида натрия (4,0 г) в воде (200 г). Органическую фазу подвергали азеотропной перегонке дополнительным количеством 2-метилтетрагидрофурана, а затем отгоняли до объема около 3 мл/г. Добавляли дополнительное количество 2-метилтетрагидрофурана (240 г), температуру доводили до 10°C и добавляли триэтиламин (112 ммоль, 6,3 эквив.) и метансульфонилхлорид (52 ммоль, 2,9 эквив.). Через 1,5 ч смесь промывали водой (100 г). Органическую фазу обрабатывали раствором гидроксида натрия (61 ммоль, 3,4 эквив.) в воде (60 г) и нагревали до 35°C. Водную фазу отбрасывали и органическую фазу промывали водой (60 г), а затем подвергали азеотропной перегонке дополнительным количеством 2-метилтетрагидрофурана, а затем подвергали замене растворителя на EtOH

и отгоняли до объема около 3 мл/г. Добавляли дополнительное количество EtOH (32 г), а затем *n*-гептан (69 г). Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали смесью *n*-гептана (34 г) и этанола (40 г) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения **промежуточного соединения 5E**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,09 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,93* (д, *J* = 8,5 Гц), 7,80 – 7,72* (м), 7,71 (с, 2H), 6,99 (тт, *J* = 9,5, 2,4 Гц, 1H), 6,94 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,90* (д, *J* = 6,3 Гц), 6,69 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,57 – 6,51* (м), 6,48 – 6,40 (м, 2H), 4,90 (д, *J* = 16,5 Гц, 1H), 4,77 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 4,70 (тд, *J* = 8,3, 5,2 Гц, 1H), 4,63* (д, *J* = 16,5 Гц), 4,22 (дк, *J* = 16,7, 8,4 Гц, 1H), 3,90 – 3,75 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 2,92 (тд, *J* = 13,8, 8,5 Гц, 2H), 2,83* (с), 2,80 (с, 3H), 2,64 – 2,51 (м, 2H), 1,74 (д, *J* = 2,2 Гц, 6H), 1,44 – 1,34 (м, 1H), 0,94 (дк, *J* = 6,0, 3,7 Гц, 1H); ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО) δ 164,39, 163,43, 163,39, 163,25, 160,94, 160,91, 160,81, 158,93, 158,22, 152,64, 151,94, 142,92, 142,72, 142,63, 142,43, 142,34, 142,19, 142,10, 142,00, 141,43, 141,14, 139,55, 139,36, 133,95, 133,56, 133,17, 132,12, 131,93, 131,68, 129,66, 129,56, 128,17, 127,91, 126,86, 126,76, 125,02, 122,35, 122,21, 122,08, 122,05, 119,93, 119,88, 119,38, 118,88, 118,18, 117,54, 117,21, 117,04, 112,18, 112,02, 111,95, 111,84, 111,78, 102,28, 102,03, 101,81, 88,14, 88,00, 84,69, 84,65, 57,33, 53,22, 52,96, 52,76, 52,44, 40,15, 39,94, 39,73, 39,52, 39,31, 39,10, 38,97, 38,89, 38,65, 35,10, 35,08, 27,86, 27,56, 27,52, 27,23, 23,19, 22,42, 22,41, 22,30, 22,28, 11,63.

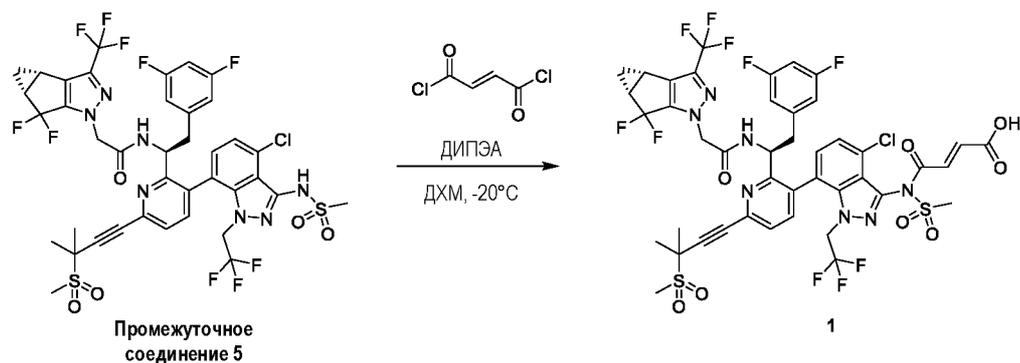
* Сигналы, возникающие из вспомогательного атропоизомера. ¹³C ЯМР данные приведены для смеси атропоизомеров.

[0388] Синтез *N*-((*S*)-1-(3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-7-ил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3*b*,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пиразол-1-ил)ацетамида (промежуточное соединение 5): Промежуточное соединение 5E (1,0 г) и ледяную уксусную кислоту (2,1 г) объединяли при около 20°C и взбалтывали до растворения. Полученный раствор переносили в реактор, содержащий воду (15 г), в течение около 1 часа. Полученную взвесь далее взбалтывали в течение около одного часа и фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (2 x 5 г), обезвоживали и сушили при около 60°C в вакууме с получением указанного в заголовке соединения **промежуточного соединения 5**, которое так же известно как ленакапавир. ¹H ЯМР (400 МГц, δ₆-ДМСО; 5:1 смесь атропоизомеров) δ 10,11* (с), 10,00 (с, 1 H), 9,25 (д, *J* = 8,0 Гц, 1 H), 8,92* (д, *J* = 8,4 Гц), 7,90* (д, *J* = 7,6 Гц), 7,81 (д, *J* = 8,0 Гц, 1 H), 7,76 (д, *J* = 8,0 Гц, 1 H), 7,32 (д, *J* = 7,6 Гц, 1 H), 7,23* (д, *J* = 8,0 Гц), 7,19* (д, *J* = 8,0 Гц), 7,02 (тт, *J* = 9,4, 2,4 Гц, 1 H), 6,94* (м), 6,86 (д, *J* = 7,6 Гц, 1 H), 6,54* (м), 6,48 (м, 2 H), 4,92 (д,

$J = 16,4$ Гц, 1 Н), 4,77* (д, $J = 16,4$ Гц), 4,71 (д, $J = 16,4$ Гц, 1 Н), 4,68* (м), 4,51 (дк, $J = 16,4$, 8,3 Гц, 1 Н), 4,19* (дк, $J = 16,4$, 8,2 Гц), 3,96 (дк, $J = 16,8$, 8,4 Гц, 1 Н), 3,27 (с, 3 Н), 3,24* (с), 3,17 (с, 3 Н), 3,11* (дд, $J = 13,0$, 3,4 Гц), 3,02 (дд, $J = 13,6$, 5,6 Гц, 1 Н), 2,95 (дд, $J = 13,8$, 8,6 Гц, 1 Н), 2,92* (м), 2,60 (м, 1 Н), 2,55 (м, 1 Н), 1,74 (с, 6 Н), 1,40 (м, 1 Н), 0,96 (м, 1 Н); ^{13}C ЯМР (100 МГц, δ_6 -ДМСО; 5:1 смесь атропоизомеров) δ 164,5, 163,4*, 162,1 (дд, $J = 246,0$, 13,4 Гц), 162,0* (дд, $J = 246,1$, 13,4 Гц), 158,8, 158,1*, 142,7 (т, $J = 29,3$ Гц), 142,3, 142,1* (м), 141,9 (т, $J = 9,5$ Гц), 141,7*, 140,2*, 140,0*, 139,8*, 139,5, 139,3, 139,2, 133,8 (к, $J = 38,7$ Гц), 132,0 (м), 131,7*, 131,1, 130,3*, 130,0, 126,8, 126,4, 126,2*, 123,0* (м), 122,9 (к, $J = 281,7$ Гц), 122,7*, 122,1, 120,7 (к, $J = 268,3$ Гц), 119,9 (т, $J = 243,4$ Гц), 119,0, 118,7*, 117,5*, 117,4, 112,0 (м), 102,1 (т, $J = 25,6$ Гц), 101,9* (м), 88,5*, 88,4, 84,5, 57,3, 52,8, 52,7, 52,4*, 50,2 (к, $J = 33,3$ Гц), 50,0 (м), 41,4*, 41,2, 39,8, 38,7, 35,1, 27,5 (дд, $J = 35,1$, 29,0 Гц), 23,2, 22,4, 22,3, 22,2*, 11,6. * Сигналы, возникающие из вспомогательного атропоизомера.

Конечные примеры:

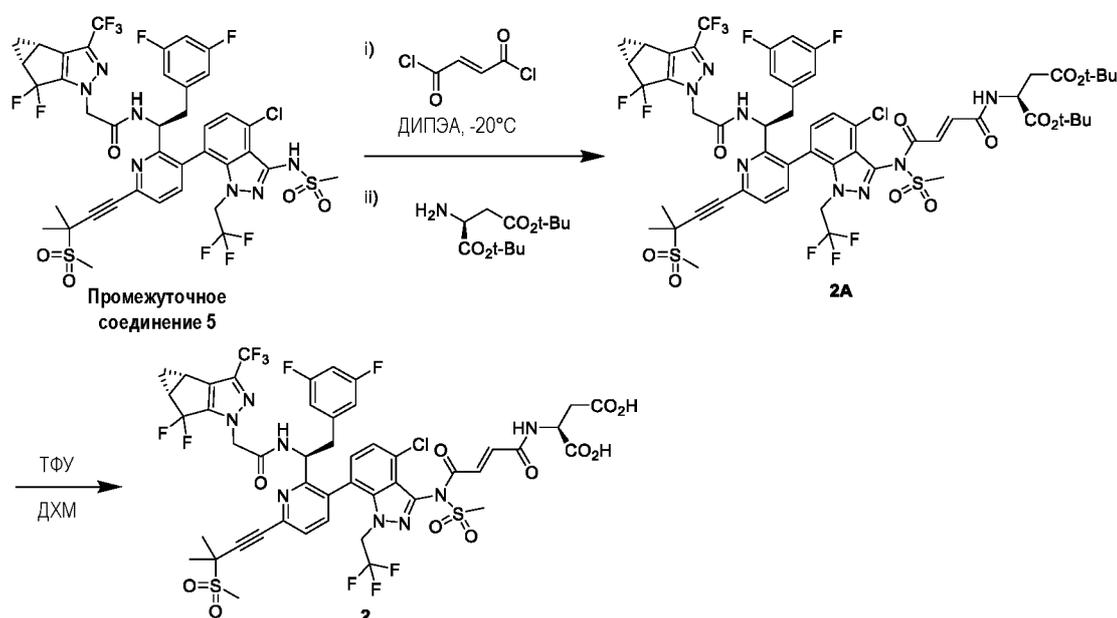
Пример 1.



[0389] Синтез (E)-4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-4-оксобут-2-еновой кислоты (1): К раствору фумарилхлорида (0,41 ммоль, 1 эквив.) в 3 мл ДХМ при -20°C добавляли раствор **промежуточного соединения 5** (0,413 ммоль) и ДИПЭА (12,9 ммоль, 5 эквив.). При полном превращении реакцию гасили 1 мл 1:1 MeCN:H₂O, затем переносили в делительную воронку с использованием 20 мл ДХМ и 50 мл H₂O. Органическую фракцию собирали, сушили над Na₂SO₄, концентрировали при сниженном давлении и очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 1 в виде

смеси атропоизомеров. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,87 – 8,80 (м), 8,74 – 8,64 (м), 7,97 (с), 7,92 – 7,65 (м), 7,41 – 7,28 (м), 7,26 – 7,19 (м), 6,92 – 6,79 (м), 6,82 – 6,68 (м), 6,68 – 6,54 (м), 6,56 – 6,46 (м), 6,41 – 6,35 (м), 6,31 – 6,23 (м), 6,27 (с), 4,81 – 4,66 (м), 4,61 (с), 4,14 – 3,94 (м), 3,61 – 3,53 (м), 3,50 (с), 3,26 – 3,20 (м), 3,13 – 3,03 (м), 3,06 – 2,86 (м), 2,88 – 2,83 (м), 2,48 (с), 1,84 – 1,78 (м), 1,46 – 1,35 (м) ч./млн. ^{19}F ЯМР (375 МГц, ДМСО- d_6) δ -63,54 – -63,69 (м), -71,75 – -71,93 (м), -72,41 – -72,58 (м), -78,26, -82,25 – -82,39 (м), -82,93 – -83,07 (м), -104,66 – -104,76 (м), -105,19 – -105,29 (м), -105,34 – -105,43 (м), -105,88 – -105,97 (м), -111,91, -112,06 – -112,30 (м) ч./млн. МС (m/z) 1066,67 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 2.

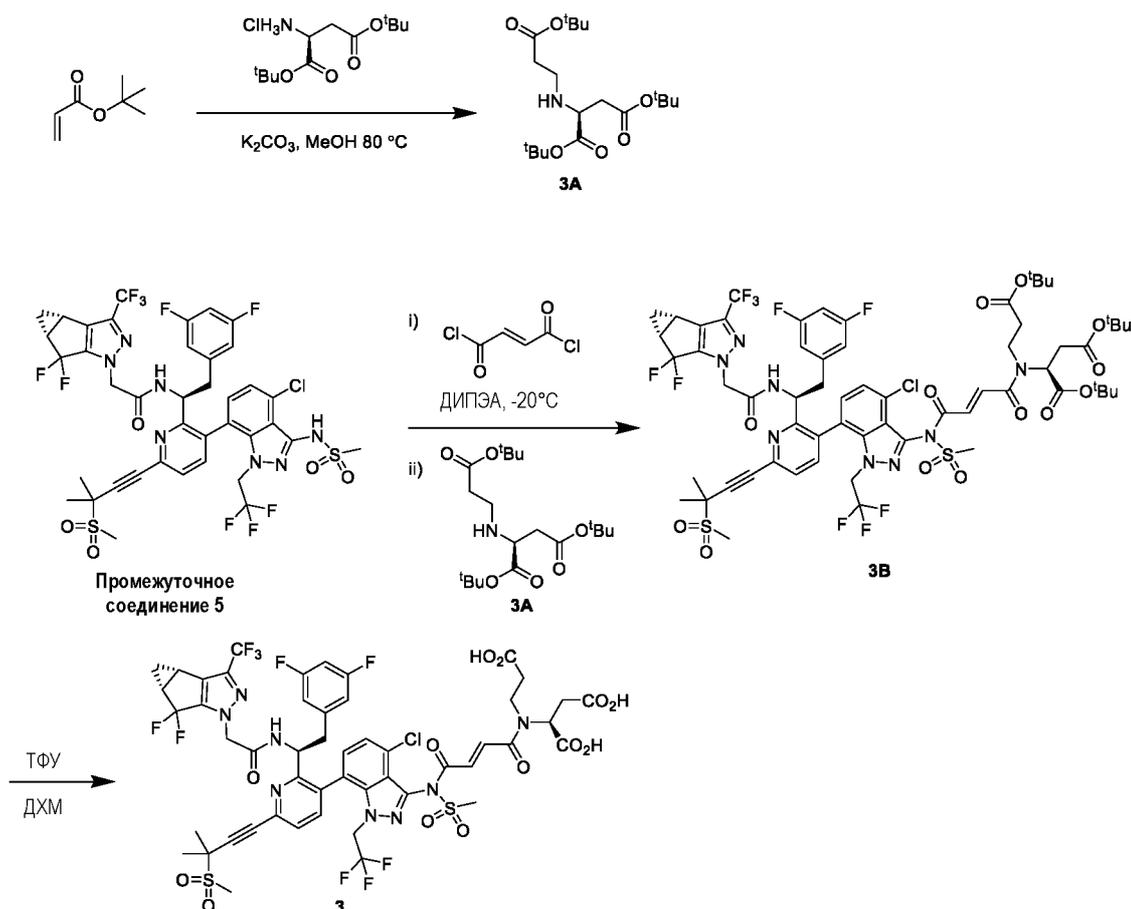


[0390] Синтез ди-трет-бутил((Е)-4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамида)-4-оксобут-2-еноил)-L-аспартата (2A): К раствору фумарилхлорида (2,07 ммоль, 2 эквив.) в 6 мл ДХМ добавляли 2 мл раствора ДХМ, содержащего ДИПЭА (5,16 ммоль, 2 эквив.) и промежуточное соединение 5 (1,03 ммоль, 1 эквив.), при -20°C в течение 5 минут и перемешивали дополнительно 10 минут. К реакционной смеси затем добавляли 5 мл раствора ДХМ, содержащего ДИПЭА (7,74 ммоль, 3 эквив.) и ди-трет-бутил-L-аспартата гидрохлорид (3,1 ммоль, 3 эквив.) в виде одной части, после чего реакционную смесь постепенно нагревали до к. т. в течение 1 часа. По окончании этого времени содержимое реакции переносили в делительную воронку с использованием ДХМ (100 мл) и органический слой последовательно

промывали нас. NaHCO_3 (20 мл) и 1М HCl (20 мл). Органическую фракцию собирали, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при сниженном давлении и очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2А в виде смеси атропоизомеров. МС (m/z) 1294,61 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0391] Синтез ((E)-4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-4-оксобут-2-еноил)-L-аспарагиновой кислоты (2): К раствору 2А (0,387 ммоль) в 20 мл ДХМ добавляли TFA (1 мл) при к. т. При полном превращении реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2 в виде смеси атропоизомеров. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,20 (т), 9,03 (дд), 7,91 – 7,86 (м), 7,86 – 7,71 (м), 7,51 (д), 7,33 – 7,21 (м), 7,09 – 6,95 (м), 6,60 – 6,39 (м), 4,88 (д), 4,82 – 4,66 (м), 4,66 – 4,48 (м), 4,16 (м), 3,65 (с), 3,62 (с), 3,13 – 2,88 (м), 2,75 – 2,54 (м), 1,75 (д), 1,44 – 1,34 (м), 1,05 – 0,90 (м) ч./млн. ^{19}F ЯМР (375 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -60,86 (д), -69,33 – -69,92 (м), -75,66, -79,64 – -81,09 (м), -102,75 – -103,38 (м), -103,43 – -104,06 (м), -110,40 – -110,97 (м) ч./млн. МС (m/z): 1181,11 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 3.



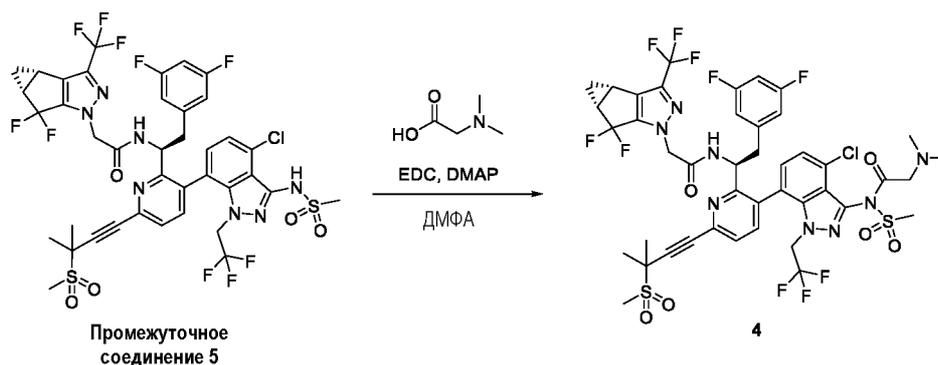
[0392] Синтез ди-трет-бутил(2S)-2-[(3-трет-бутокси-3-оксопропил)амино]бутандиоата (3A): В колбу добавляли [(1S)-3-трет-бутокси-1-трет-бутоксикарбонил-3-оксопропил]аммония хлорид (28 ммоль), трет-бутилакрилат (284 ммоль), карбонат калия (28 ммоль) и MeOH (57 мл). Реакционную смесь герметично закрывали, нагревали до $80\text{ }^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение 16 часов. После завершения реакцию смесь концентрировали и растворяли в EtOAc (150 мл). Реакционную смесь переносили в делительную воронку и экстрагировали с помощью воды (50 мл). Органическую фракцию собирали, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 3A. МС (m/z): 374,30 $[M+H]^+$.

[0393] Синтез ди-трет-бутил-N-(3-(трет-бутокси)-3-оксопропил)-N-((E)-4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетиламино)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамино)-4-оксобут-2-еноил)-L-

аспартата (3В): К раствору фумарилхлорида при -20°C (6,2 ммоль) и ДХМ (15 мл) добавляли раствор 3А (3,1 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (6,2 ммоль) в ДХМ (15 мл). Реакционную смесь герметично закрывали, охлаждали до -20°C и перемешивали в течение 10 минут. Затем раствор дитрет-бутил(2S)-2-[(3-трет-бутокси-3-оксопропил)амино]бутандиоата (9,3 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (9,3 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь герметично закрывали, охлаждали до -20°C и перемешивали в течение 10 минут. После завершения реакцию смесь разводили ДХМ (250 мл). Реакционную смесь переносили в делительную воронку и экстрагировали с помощью воды (100 мл) и 1М HCl (100 мл). Органическую фракцию собирали, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 3В в виде смеси атропоизомеров. МС (m/z): 1421,50 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

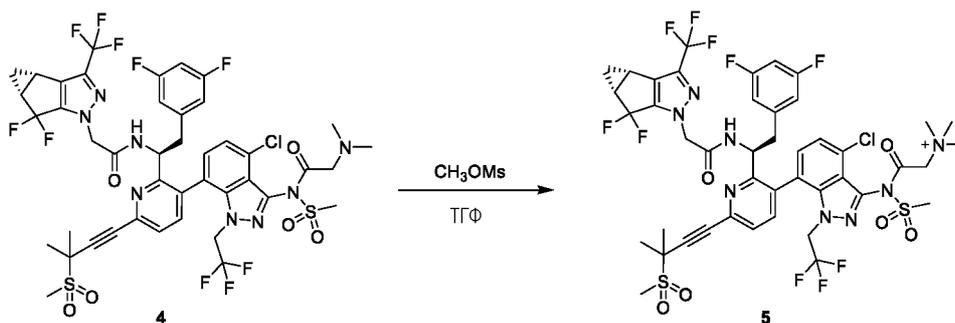
[0394] **Синтез N-(2-карбоксиэтил)-N-((E)-4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-4-оксобут-2-еноил)-L-аспарагиновой кислоты (3):** В колбу добавляли 3В (3,1 ммоль) и 6:4 TFA/ДХМ (40 мл). Реакционную смесь герметично закрывали и перемешивали в течение 1 часа. После завершения реакцию смесь концентрировали, разводили в DMF, фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 3 в виде смеси атропоизомеров. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 7,75 (дд), 7,65 (д), 7,55 (дд), 7,45 (д), 7,41 – 7,19 (м), 6,77 (тд), 6,70 (д), 6,56 – 6,37 (м), 6,32 (т), 5,11 – 4,04 (м), 3,81 – 3,70 (м), 3,70 – 3,51 (м), 3,17 (с), 3,13 – 2,83 (м), 2,67 – 2,56 (м), 2,56 – 2,44 (м), 2,09 (с), 1,78 (с), 1,39 (п), 1,13 – 1,08 (м), 1,07 – 1,01 (м). ^{19}F ЯМР (377 МГц, CD_3CN) δ -62,55 – -62,78 (м), -69,98 – -72,46 (м), -77,35, -80,63 – -82,29 (м), -104,78 (ддд), -112,00 (д). МС (m/z): 1253,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 4.



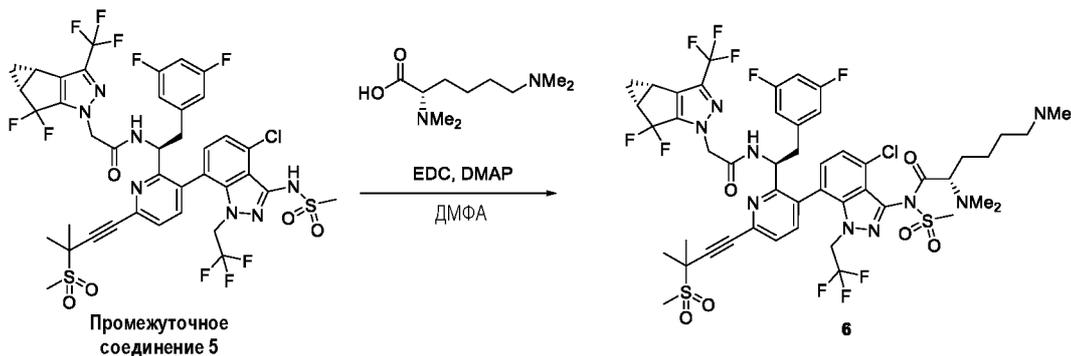
[0395] Синтез N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-2-(диметиламино)-N-(метилсульфонил)ацетида (4): К раствору промежуточного соединения 5 (0,124 ммоль) и диметилглицина (0,372 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (0,372 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (0,372 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C. После завершения реакцию смесь охлаждали до к. т. и выливали в нас. водный раствор NH₄Cl. Неочищенный продукт собирали вакуумной фильтрацией и очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 4 в виде смеси атропоизомеров. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 9,11 (д, J = 9,4 Гц), 8,13 – 7,87 (м), 7,84 – 7,61 (м), 7,51 – 7,10 (м), 6,97 – 6,51 (м), 6,41 – 6,13 (м), 5,06 – 4,90 (м), 4,85 – 4,64 (м), 4,63 – 4,29 (м), 4,11 – 3,91 (м), 3,89 – 3,73 (м), 3,71 – 3,45 (м), 3,23 (с), 3,17 – 2,84 (м), 2,72 (с), 2,65 – 2,33 (м), 1,82 (д, J = 2,4 Гц), 1,46 (к, J = 7,1 Гц), 1,22 – 0,96 (м) ч./млн. MS (m/z) 1054,74 [M+H]⁺.

Пример 5.



[0396] Синтез 2-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамида)-N,N,N-триметил-2-оксоэтан-1-аминия (5): К раствору 4 (0,057 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли метилметансульфонат (0,114 ммоль) при к. т. Через два часа добавляли больше метилметансульфоната (0,114 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 65 °С всю ночь. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и продукт осаждали из диэтилового эфира с получением указанного в заголовке соединения 5 после сбора с помощью фильтрации. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*4) δ 9,09 (д, J = 9,3 Гц), 8,08 – 7,60 (м), 7,56 – 7,18 (м), 6,94 – 6,59 (м), 6,29 (д, J = 7,3 Гц), 5,19 – 4,87 (м), 4,72 (дд, J = 15,6, 7,8 Гц), 4,60 – 4,21 (м), 4,22 – 3,78 (м), 3,67 (д, J = 4,8 Гц), 3,58 (д, J = 2,9 Гц), 3,49 – 3,34 (м), 3,22 (д, J = 3,6 Гц), 3,15 (с, 9H), 3,12 (с), 3,09 – 2,71 (м), 2,69 (с), 2,66 – 2,33 (м), 1,81 (д, J = 4,7 Гц), 1,57 – 1,35 (м), 1,15 – 0,91 (м) ч./млн. МС (*m/z*) 1067,30 [M+H]⁺.

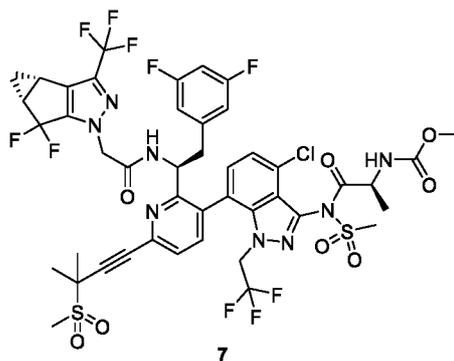
Пример 6.



[0397] Синтез (S)-N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-2,6-бис(диметиламино)-N-(метилсульфонил)гексанамида (6): К раствору промежуточного соединения 5 (0,103 ммоль), N²,N²,N⁶,N⁶-тетраметил-L-лизина (0,310 ммоль, 3 эквив.) и DMAP (0,310 ммоль, 3 эквив.) в DMF (2 мл) добавляли EDC (0,310 ммоль, 3 эквив.). После завершения реакции смесь фильтровали, затем очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 6 в виде смеси атропоизомеров. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 10,14 (с, 1H), 9,69 (с, 1H), 9,36 – 9,29 (м, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,90 – 7,78 (м, 2H), 7,54 – 7,47 (м, 1H), 7,27 (с), 7,24 – 7,17 (м, 1H), 7,04 – 6,93 (м, 1H), 6,68 – 6,61 (м), 6,54

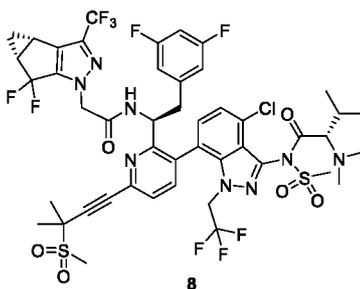
– 6,46 (м, 2H), 4,98 – 4,89 (м, 1H), 4,78 – 4,65 (м, 1H), 4,52 – 4,43 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,09 – 3,02 (м, 3H), 3,02 – 2,95 (м, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,76 (д, J = 20,0 Гц, 9H), 2,61 (с), 1,75 (с, 6H), 1,47 – 1,39 (м, 1H), 1,10 (с, 1H), 1,02 – 0,91 (м, 4H) ч./млн. ¹⁹F ЯМР (375 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,72 – -60,92 (м), -60,95, -69,09 – -69,24 (м), -69,56, -74,37, -75,63 – -75,84 (м), -79,81 – -79,98 (м), -80,49 – -80,65 (м), -103,73 – -103,93 (м), -110,99 ч./млн. МС (*m/z*) 1152,10 [M+H]⁺.

Пример 7.



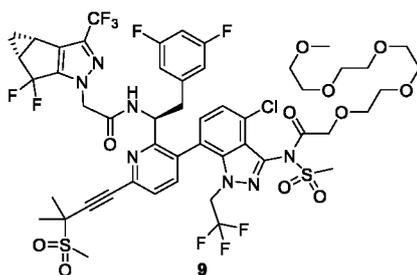
[0398] Синтез метил((*S*)-1-(*N*-(4-хлор-7-(2-((*S*)-1-(2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3*b*,4,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пирозол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (7): Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно способу, представленному для синтеза соединения 6 примера 6, с использованием Мос-*L*-аланина вместо *N*²,*N*²,*N*⁶,*N*⁶-тетраметил-*L*-лизина. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,31 – 9,17 (м), 7,92 – 7,85 (м), 7,86 – 7,76 (м), 7,47 – 7,39 (м), 7,36 – 7,28 (м), 7,15 – 7,09 (м), 7,08 – 6,98 (м), 6,86 – 6,73 (м), 6,58 – 6,51 (м), 6,46 – 6,33 (м), 5,13 – 4,97 (м), 4,95 – 4,82 (м), 4,76 – 4,57 (м), 4,05 – 3,90 (м), 3,62 – 3,56 (м), 3,54 (с), 3,55 – 3,49 (м), 3,48 (с), 3,38 – 3,31 (м), 3,29 (с), 3,30 – 3,25 (м), 3,11 – 2,99 (м), 2,99 – 2,87 (м), 2,66 – 2,54 (м), 1,76 (с), 1,77 – 1,72 (м), 1,47 – 1,37 (м), 1,13 – 0,98 (м), 0,99 – 0,88 (м) ч./млн. ¹⁹F ЯМР (375 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,63 – -61,37 (м), -69,09 – -70,30 (м), -75,35, -79,66 – -80,01 (м), -80,26 – -80,68 (м), -102,79, -103,47, -110,56 – -111,21 (м) ч./млн. МС (*m/z*) 1098,82 [M+H]⁺.

Пример 8.



[0399] Синтез N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-2-(диметиламино)-3-метил-N-(метилсульфонил)бутанамида (8): Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно способу, представленному для синтеза соединения 6 примера 6, с использованием N,N-диметил-L-серина вместо N²,N²,N⁶,N⁶-тетраметил-L-лизина. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 9,32 (д), 7,94 (дд), 7,88 – 7,77 (м), 7,56 – 7,43 (м), 6,91 – 6,81 (м), 6,39 – 6,25 (м), 4,77 – 4,61 (м), 4,01 (дк), 3,82 – 3,72 (м), 3,67 – 3,61 (м), 3,37 (с), 3,26 (с), 3,08 (дд), 3,02 – 2,88 (м), 2,69 (с), 2,62 – 2,48 (м), 2,18 (г), 2,05 (с), 1,87 – 1,79 (м), 1,55 – 1,38 (м), 1,19 (дк), 1,16 – 1,03 (м) ч./млн. ¹⁹F ЯМР (375 МГц, Метанол-d₄) δ -63,40 – -63,73 (м), -70,96 (т), -71,92, -72,42 (т), -77,85, -81,70 (д), -82,25 – -82,72 (м), -105,07 (д), -105,76 (д), -111,76 – -112,26 (м) ч./млн. МС (m/z): 1096,146 [M+H]⁺.

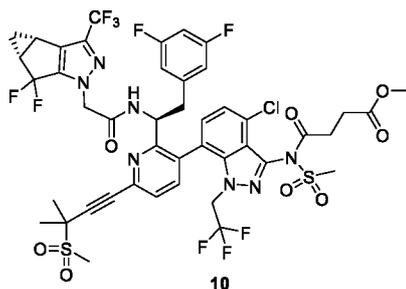
Пример 9.



[0400] Синтез N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(метилсульфонил)-2,5,8,11,14-пентаоксагексадекан-16-амида (9): Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно способу, представленному для синтеза соединения 6

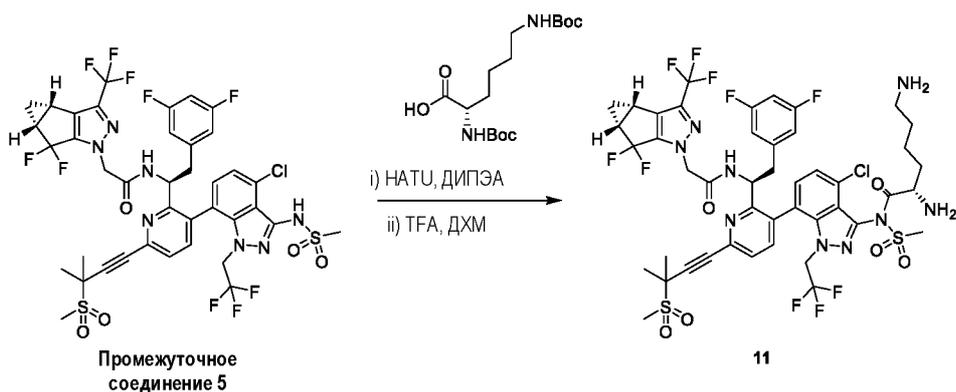
примера 6, с использованием 2,5,8,11,14-пентаоксагексадекан-16-оевой кислоты вместо N²,N²,N⁶,N⁶-тетраметил-L-лизина. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,98 – 8,84 (м), 7,89 – 7,70 (м), 7,74 – 7,65 (м), 7,42 – 7,15 (м), 6,84 – 6,67 (м), 6,62 – 6,44 (м), 6,37 – 6,24 (м), 4,92 – 4,52 (м), 4,18 – 4,03 (м), 4,02 – 3,72 (м), 3,66 – 3,46 (м), 3,50 – 3,37 (м), 3,41 – 3,31 (м), 3,26 – 3,20 (м), 3,19 – 3,01 (м), 3,02 – 2,87 (м), 2,61 – 2,44 (м), 1,85 – 1,79 (м), 1,48 – 1,37 (м), 1,32 – 1,26 (м), 1,11 – 0,99 (м) ч./млн. МС (*m/z*): 1217,55 [M+H]⁺.

Пример 10.



[0401] Синтез метил-4-(N-(4-хлор-7-(2-((*S*)-1-(2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3*b*,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пиразол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-4-оксобутаноата (10): Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно способу, представленному для синтеза соединения 6 примера 6, с использованием монометилового сложного эфира янтарной кислоты вместо N²,N²,N⁶,N⁶-тетраметил-L-лизина. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,17 (дд), 7,93 (д), 7,82 (д), 7,49 (т), 7,07 – 6,96 (м), 6,90 (д), 6,45 (дд), 4,96 (д), 4,91 – 4,74 (м), 4,70 – 4,50 (м), 3,98 (дт), 3,28 (с), 3,07 – 2,84 (м), 2,44 – 2,32 (м), 2,24 (дд), 1,75 (д), 1,41 (к), 0,98 (с) ч./млн. ¹⁹F ЯМР (375 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,94 (д), -69,55 (т), -69,92 (т), -74,87, -79,83 (дд), -80,50 (дд), -103,25 (дд), -103,92 (дд), -110,74 (дт) ч./млн. МС (*m/z*) 1082,50 [M+H]⁺.

Пример 11.



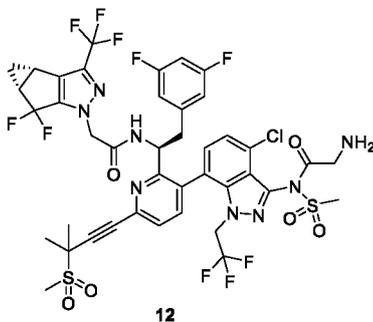
[0402] Синтез (*S*)-2,6-диамино-*N*-(4-хлор-7-(2-((*S*)-1-(2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3*b*,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пирозол-1-ил)ацетиламино)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-3-ил)-*N*-

(метилсульфонил)гексанамида (11): К раствору промежуточного соединения 5

(0,0516 ммоль) и *Boc*-L-Lys-(*Boc*)-OH (0,103 ммоль) в 1 мл DMF добавляли HATU (0,155 ммоль) и ДИПЭА (0,258 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. всю ночь, затем разводили ДХМ (1 мл) и добавляли TFA (1 мл). После завершения реакцию смесь фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ.

Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 11 в виде смеси атропоизомеров. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*4) δ 7,96 – 7,65 (м), 7,56 – 7,13 (м), 6,93 – 6,70 (м), 6,66 (м), 6,49 (д), 6,29 (дд), 5,00-4,53 (м), 4,49 – 3,82 (м), 3,68 (д), 3,57 (с), 3,47 (с), 3,22 (к), 3,17 – 2,64 (м), 2,63 – 2,38 (м), 2,07 – 1,88 (м), 1,81 (д), 1,72-1,57м), 1,58-1,36 (м), 1,33 – 0,93 (м) ч./млн. МС (*m/z*) 1096,15 [M+H]⁺.

Пример 12.

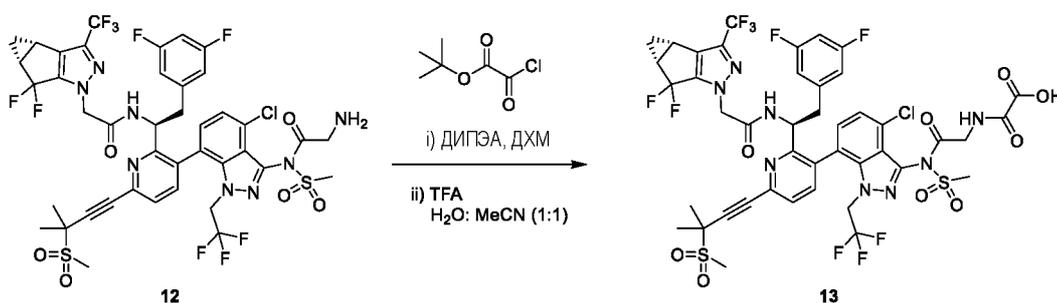


[0403] Синтез 2-амино-*N*-(4-хлор-7-(2-((*S*)-1-(2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3*b*,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пирозол-1-ил)ацетиламино)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-

1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-

(метилсульфонил)ацетамида (12): Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно способу, представленному для синтеза соединения 11 примера 11, с использованием Вос-Gly-ОН вместо Вос-L-Lys-(Вос)-ОН. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 9,08 (д), 8,91 (д), 7,82 (д), 7,71 (дд), 7,54 – 7,06 (м), 6,85 – 6,75 (м), 6,69 (д), 6,58 (д), 6,38 – 6,08 (м), 4,83 – 4,48 (м), 4,07 (дт), 4,00 – 3,69 (м), 3,68 – 3,46 (м), 3,22 (с), 3,09 (ддд), 2,92 (дт), 2,67 – 2,35 (м), 1,81 (д), 1,61 – 1,30 (м), 1,05 (с) ч./млн. МС (m/z) 1025,04 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

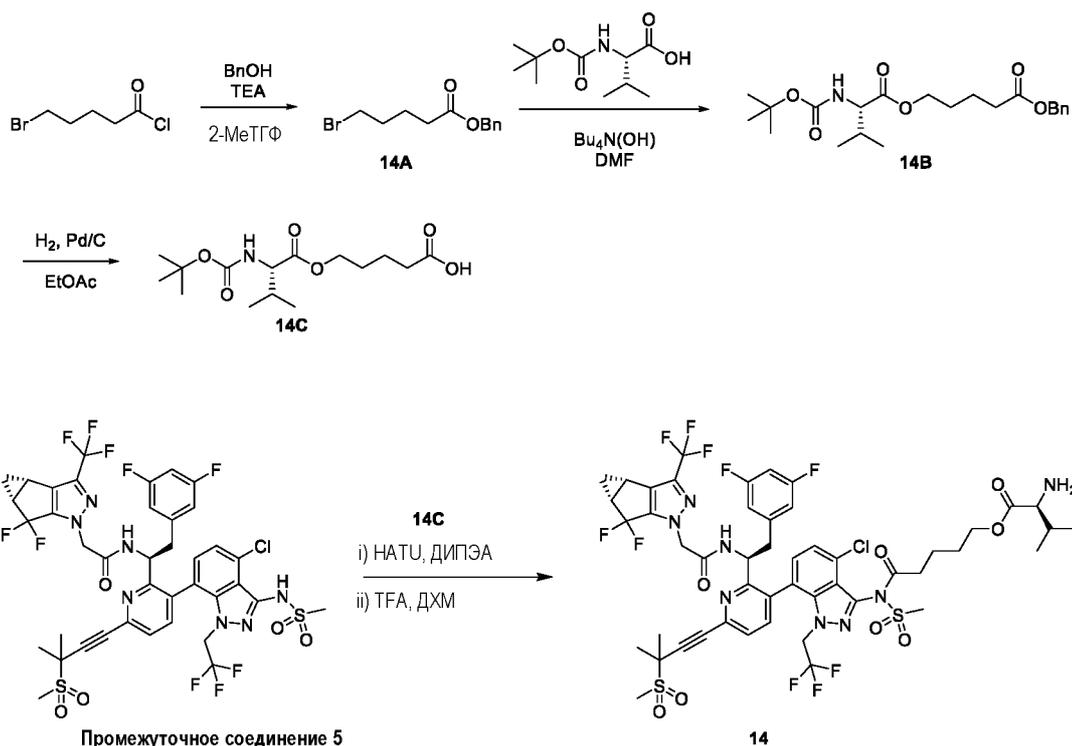
Пример 13.



[0404] Синтез 2-((2-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамида)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоуксусной кислоты (13): К раствору соединения **12**

(0,006 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ДИПЭА (0,088 ммоль), а затем *трет*-бутил-2-хлор-2-оксоацетат (0,053 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли трифторуксусную кислоту (0,653 ммоль) и перемешивали еще 10 минут, после чего реакционную смесь разводили 1:1 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}$ (1 мл). Затем содержимое реакции переносили в делительную воронку с ДХМ (15 мл) и промывали один раз 1М HCl (20 мл). Органическую фракцию собирали, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при сниженном давлении и очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **13** в виде смеси атропоизомеров. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 9,11 (д), 7,81 (д), 7,73 (д), 7,25 (д), 6,84 – 6,74 (м), 6,46 (д), 6,29 (д), 3,88 (тд), 3,79 (д), 3,68 – 3,51 (м), 3,45 (с), 3,32 – 3,16 (м), 3,05 – 2,95 (м), 1,84 (д), 1,47 (к), 1,20 (т), 1,07 (д) ч./млн. ^{19}F ЯМР (375 МГц, Метанол- d_4) δ -63,56, -63,62 (д), -63,65, -72,24, -72,62 (т), -77,65, -82,36, -83,07, -105,76 (д), -106,45 (д), -112,44 (т) ч./млн. МС (m/z) 1097,401 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 14.



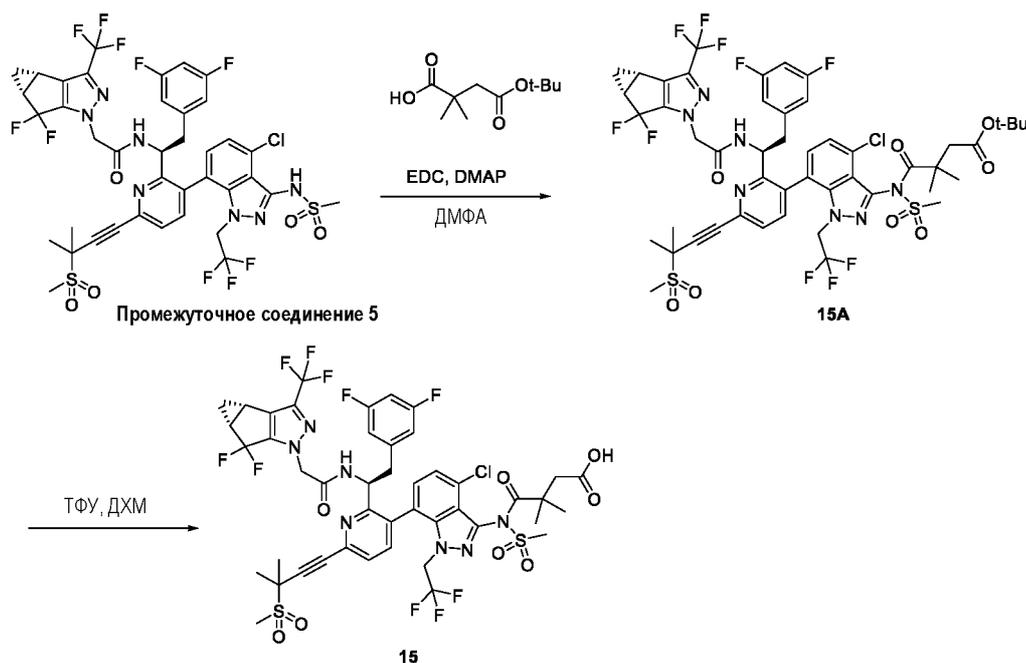
[0405] Синтез бензил-5-бромпентаноата (14A): Смесь бензилового спирта (2,59 мл, 25,1 ммоль), триэтиламина (25,1 ммоль) и 2-метил-ТГФ (3 мл) охлаждали до 0°C. 5-Бромпентаноилхлорид (25,1 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 минут. Перемешивание продолжали при 0°C в течение 30 минут, а затем при температуре окружающей среды всю ночь. Смесь разводили этилацетатом (50 мл), промывали водой и соевым раствором, выпаривали при пониженном давлении, затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **14A**.

[0406] Синтез бензил-5-(((трет-бутоксикарбонил)-L-валил)окси)пентаноата (14B): Вос-L-валин (5,98 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5 мл). Добавляли гидроксид тетрабутиламмония (40% раствор в воде, 5,98 ммоль). Смесь выпаривали в вакууме и азеотропировали четыре раза толуолом. Остаток растворяли в DMF (15 мл) и добавляли **14A** (4,79 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение двух дней, затем разводили этилацетатом (100 мл), промывали водой и соевым раствором, помещали при пониженном давлении, затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью 0 – 50% этилацетата/гексана). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **14B**.

[0407] Синтез 5-(((трет-бутоксикарбонил)-L-валил)окси)пентановой кислоты (14С): 14В (3,94 ммоль) растворяли в 20 мл этилацетата и 20 мл этанола. Добавляли палладиевый катализатор на углеродном носителе (0,2 г) и смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 20 минут. После продувания азотом смесь фильтровали через слой Celite®. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 14С, которое использовали без очистки. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,05 (д, J = 9,2 Гц, 1Н), 4,23 – 4,11 (м, 3Н), 2,43 – 2,35 (м, 2Н), 2,17 – 2,04 (м, 1Н), 1,76 – 1,66 (м, 4Н), 1,43 (с, 9Н), 0,92 (д, 6,9 Гц, 3Н), 0,88 (д, 6,9 Гц, 3Н) ч./млн.

[0408] Синтез ((1s,3R)-3-амино-N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетиламино)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-N-(метилсульфонил)циклобутан-1-карбоксамид (14): Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно двухстадийному способу, представленному для синтеза соединения 11 примера 11, с использованием соединения 14С вместо Вос-L-Lys-(Вос)-ОН. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,07 (д), 8,29 – 8,21 (м), 7,99 – 7,72 (м), 7,48 – 7,22 (м), 7,03 – 6,85 (м), 6,60 – 6,31 (м), 5,00 – 4,51 (м), 4,16 – 3,85 (м), 3,51 (с), 2,99 – 2,84 (м), 2,59 – 2,49 (м), 2,24 – 1,84 (м), 1,63 – 1,24 (м), 0,98 – 0,87 (м) ч./млн. МС (*m/z*): 1167,31 [M+H]⁺.

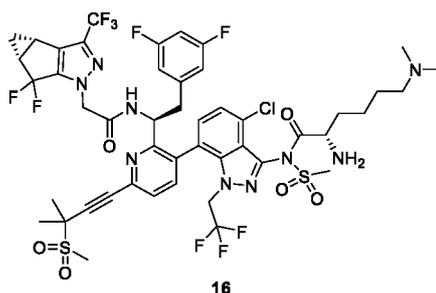
Пример 15.



[0409] Синтез трет-бутил-4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-3,3-диметил-4-оксобутаноата (15A): К раствору промежуточного соединения 5 (0,103 ммоль), 3-*трет*-бутоксид-2,2-диметил-4-оксобутановой кислоты (0,310 ммоль, 3 эквив.) и DMAP (0,310 ммоль, 3 эквив.) в DMF (2 мл) добавляли EDC (0,310 ммоль, 3 эквив.). После завершения реакции смесь фильтровали, затем очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 15A в виде смеси атропоизомеров. МС (m/z) 1095,4 [M-tBu]⁺.

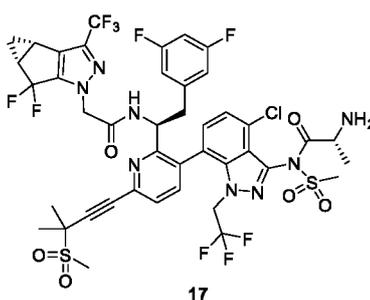
[0410] Синтез 4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-3,3-диметил-4-оксобутановой кислоты (15): К раствору 15A (0,052 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,1 мл) с перемешиванием. При полном превращении реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 15 в виде смеси атропоизомеров. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,01 (с), 9,22 (дд), 9,08 (д), 7,98 (д), 7,94 – 7,78 (м), 7,77 (д), 7,50 (дд), 7,36 – 7,16 (м), 7,09 – 6,91 (м), 6,87 (д), 6,58 – 6,46 (м), 6,47 (д), 6,35 – 6,27 (м), 5,07 – 4,83 (м), 4,82 – 4,44 (м), 3,98 (дк), 3,62 – 3,50 (м), 3,31 – 3,21 (м), 3,17 (с), 3,07 – 2,80 (м), 2,58 (дт), 2,13 (с), 1,78 – 1,72 (м), 1,41 (к), 1,33 (с), 1,16 (с), 1,15 – 1,04 (м), 1,02 – 0,93 (м), 0,74 (д) ч./млн. ¹⁹F ЯМР (375 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,77 – -61,01 (м), -69,41 (т, J = 8,5 Гц), -69,55 – -69,91 (м), -70,12 (т, J = 8,5 Гц), -74,94, -79,82 (д, J = 12,7 Гц), -80,24 (д, J = 12,8 Гц), -80,48 (т, J = 14,6 Гц), -80,91 (д, J = 13,1 Гц), -102,48 (д, J = 10,9 Гц), -102,61, -103,11 (дд, J = 32,6, 10,3 Гц), -103,76 (т, J = 9,9 Гц), -110,51 – -110,64 (м), -110,72 – -111,01 (м) ч./млн. МС (m/z) 1097,30 [M+H]⁺.

Пример 16.



[0411] Синтез ((*S*)-2-амино-*N*-(4-хлор-7-(2-((*S*)-1-(2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3*b*,4,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пиразол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-3-ил)-6-(диметиламино)-*N*-(метилсульфонил)гексанамида) (16): Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно двухстадийному способу, представленному для синтеза соединения 15 примера 15, с использованием (2*S*)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-6-(диметиламино)гексановой кислоты вместо 3-*трет*-бутокси-2,2-диметил-4-оксобутановой кислоты. ¹Н ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*4) δ 9,14 – 8,95 (м), 7,95 – 7,76 (м), 7,75 (дт), 7,54 – 7,35 (м), 6,88 – 6,63 (м), 6,35 (д), 6,28 (д), 4,18 (дт), 3,72 (с), 3,65 – 3,53 (м), 3,26 (д), 3,25 (с), 3,20 – 2,94 (м), 2,89 (д), 2,67 (с), 2,55 (д), 1,84 (с), 1,46 (дт), 1,17 – 1,03 (м) ч./млн. МС (*m/z*): 1124,55 [M+H]⁺.

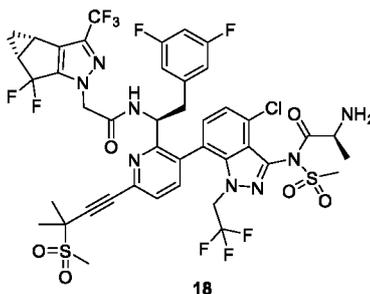
Пример 17.



[0412] Синтез ((*S*)-2-амино-*N*-(4-хлор-7-(2-((*S*)-1-(2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3*b*,4,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пиразол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-3-ил)-*N*-(метилсульфонил)пропенамида) (17): Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно двухстадийному способу, представленному для синтеза соединения 15 примера 15, с использованием (2*R*)-2-(трет-

бутоксикарбониламино)пропановой кислоты вместо 3-*трет*-бутоксид-2,2-диметил-4-оксобутановой кислоты. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*4) δ 9,10 (д), 8,98 (д), 7,97 – 7,67 (м), 7,39 (д), 6,82 (тт), 6,73 (д), 6,30 (г), 4,76 (д), 4,60 – 4,46 (м), 4,23 (с), 4,05 (ддт), 3,88 (д), 3,75 (д), 3,63 (д), 3,54 (с), 3,26 (с), 3,17 – 3,04 (м), 3,04 – 2,86 (м), 2,75 (д), 2,54 (д), 1,85 (д), 1,84 (с), 1,84 (с), 1,47 (дт), 1,08 (с), 1,17 – 1,04 (м) ч./млн. МС (*m/z*): 1040,54 [M+H] $^+$.

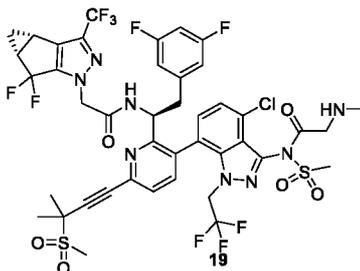
Пример 18.



[0413] Синтез (*S*)-2-амино-*N*-(4-хлор-7-(2-((*S*)-1-(2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3*b*,4,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пирозол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-3-ил)-*N*-(метилсульфонил)пропенамида (**18**):

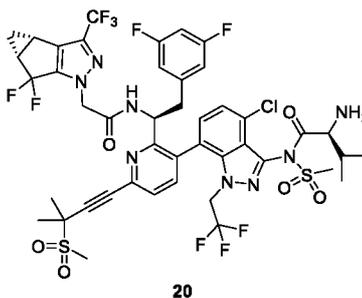
Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно двухстадийному способу, представленному для синтеза соединения **15** примера 15, с использованием *N*-(трет-бутоксикарбонил)-*L*-аланина вместо 3-*трет*-бутоксид-2,2-диметил-4-оксобутановой кислоты. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 9,32 – 9,21 (м), 8,43 (с), 7,91 – 7,75 (м), 7,59 – 7,53 (м), 7,50 – 7,42 (м), 7,12 – 6,98 (м), 6,84 – 6,77 (м), 6,51 – 6,43 (м), 5,06 – 4,97 (м), 4,93 – 4,84 (м), 4,83 – 4,70 (м), 4,72 – 4,58 (м), 4,46 (с), 4,12 – 3,97 (м), 3,85 (с), 3,28 (с), 3,30 – 3,25 (м), 3,16 – 3,06 (м), 3,02 – 2,92 (м), 2,64 – 2,58 (м), 1,76 (с), 1,77 – 1,72 (м), 1,49 – 1,35 (м), 1,20 – 1,07 (м), 1,01 – 0,94 (м) ч./млн. ^{19}F ЯМР (375 МГц, ДМСО-*d*6) δ -60,62 – -61,12 (м), -69,34 – -69,98 (м), -74,09 – -74,45 (м), -79,53 – -79,97 (м), -80,21 – -80,65 (м), -102,83, -103,50, -110,56 ч./млн. МС (*m/z*) 1039,51 [M+H] $^+$.

Пример 19.



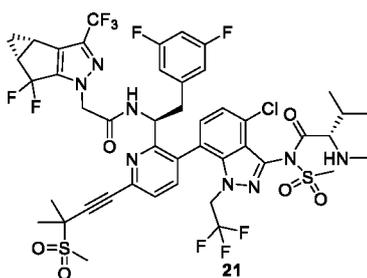
[0414] Синтез (N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-2-(метиламино)-N-(метилсульфонил)ацетамид) (19): Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно двухстадийному способу, представленному для синтеза соединения 15 примера 15, с использованием 2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]уксусной кислоты вместо 3-трет-бутоксикарбонил-2,2-диметил-4-оксобутановой кислоты. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 9,10 (д), 8,98 (дд), 7,97 – 7,67 (м), 7,39 (дд), 6,82 (тт), 6,73 (дд), 6,30 (г), 4,76 (д), 4,60 – 4,46 (л), 4,23 (с), 4,05 (ддт), 3,88 (л), 3,75 (д), 3,63 (д), 3,54 (с), 3,26 (с), 3,17 – 3,04 (м), 3,04 – 2,86 (м), 2,75 (д), 2,54 (д), 1,85 (д), 1,84 (с), 1,84 (с), 1,47 (дт), 1,08 (с), 1,17 – 1,04 (м) ч./млн. МС (*m/z*): 1039,23 [M+H]⁺.

Пример 20.



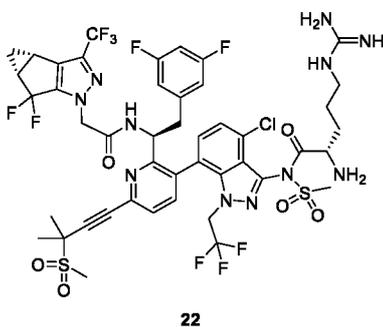
[0415] Синтез (S)-2-амино-N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-3-метил-N-(метилсульфонил)бутанамида (20): Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно двухстадийному способу, представленному для синтеза соединения 15 примера 15, с использованием N-(трет-бутоксикарбонил)-L-валина вместо 3-трет-бутоксикарбонил-2,2-диметил-4-оксобутановой кислоты. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 9,12 (д), 7,87 – 7,78 (м), 7,74 (дд), 7,42 (дд), 6,87 – 6,65 (м), 6,36 – 6,29 (м), 4,76 (д), 4,11 (тт), 3,85 (д), 3,65 (с), 3,52 (с), 3,25 (д), 3,18 – 3,11 (м), 3,01 (ддд), 2,90 (дд), 2,55 (ддд), 2,34 – 2,24 (м), 2,12 (д), 1,84 (д), 1,45 (дк), 1,04 (т), 0,90 (д), 0,78 (д), 0,63 (д) ч./млн. ¹⁹F ЯМР (375 МГц, Метанол-*d*₄) δ -63,47 – -63,69 (м), -71,61 (т), -72,24 (т), -72,48 (т), -77,86, -77,72 – -77,98 (м), -82,40 (т), -83,08 (т), -105,23 (т), -105,92 (д), -111,96 – -112,30 (м) ч./млн. МС (*m/z*) 1067,628 [M+H]⁺.

Пример 21.



[0416] Синтез N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетиано)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-3-метил-2-(метиламино)-N-(метилсульфонил)бутанамида (21): Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно двухстадийному способу, представленному для синтеза соединения 15 примера 15, с использованием N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил-L-валина вместо 3-трет-бутокси-2,2-диметил-4-оксобутановой кислоты. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 7,81 (тд), 7,78 – 7,68 (м), 7,49 – 7,36 (м), 6,81 (дтт), 6,43 – 6,35 (м), 5,50 (с), 4,12 (к), 3,69 (с), 3,46 (с), 3,25 (т), 2,75 (д), 2,60 – 2,46 (м), 2,04 (д), 1,84 (д), 1,50 – 1,38 (м), 1,26 (т), 1,05 (дд), 0,98 – 0,88 (м), 0,74 (д) ч./млн. ¹⁹F ЯМР (375 МГц, Метанол-*d*₄) δ -63,39 – -63,66 (м), -71,38 (т), -71,80 – -72,19 (м), -72,31 (т), -77,58 – -78,41 (м), -78,00, -82,07 – -82,68 (м), -82,99 (дд), -104,88 – -105,48 (м), -105,71 – -106,16 (м), -111,85 – -112,41 (м) ч./млн. МС (*m/z*) 1081,465 [M+H]⁺.

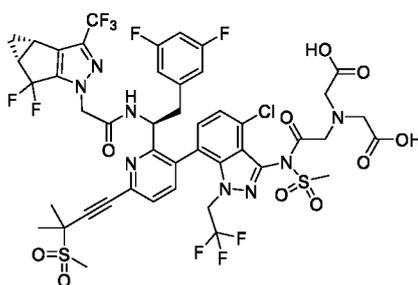
Пример 22.



[0417] Синтез 2-амино-N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетиано)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-5-гуанидино-N-

(метилсульфонил)пентанамида (22): Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно двухстадийному способу, представленному для синтеза соединения **15** примера 15, с использованием (S,E)-5-(2,3-бис(трет-бутоксикарбонил)гуанидино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пентановой кислоты вместо 3-трет-бутокси-2,2-диметил-4-оксобутановой кислоты. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 9,23 (д), 7,84 (д), 7,73 (дд), 7,46 (д), 7,40 (дт), 6,87 (д), 6,80 (т), 6,71 – 6,61 (м), 6,26 (д), 6,19 (д), 4,16 (дт), 3,66 (с), 3,63 – 3,56 (м), 3,49 (с), 3,22 (д), 3,16 – 2,84 (м), 2,50 (д), 1,81 (с), 1,79 – 1,48 (м), 1,44 (дт), 1,04 (с) ч./млн. МС (*m/z*): 1124,357 [M+H]⁺.

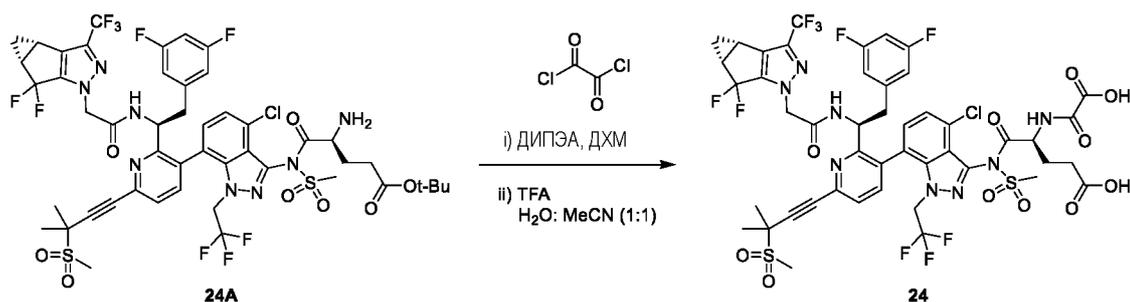
Пример 23.



23

[0418] **Синтез 2,2'-((2-(3-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-3-(метилсульфонил)уреидо)пропан-1,3-диил)бис(окси))бис(2-оксоуксусная кислота) (23):** Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно двухстадийному способу, представленному для синтеза соединения **15** примера 15, с использованием 2-(бис(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)амино)уксусной кислоты вместо 3-трет-бутокси-2,2-диметил-4-оксобутановой кислоты. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,20 (дд), 7,96 (с), 7,89 – 7,72 (м), 7,33 (т), 7,02 (дд), 6,61 (д), 6,44 (ддд), 4,92 (дд), 4,79 – 4,65 (м), 4,65 – 4,50 (м), 3,61 – 3,51 (м), 3,46 (с), 3,34 (д), 3,27 (д), 2,99 (ддт), 2,90 (с), 2,74 (с), 1,78 – 1,71 (м), 1,40 (п), 1,00 (д) ч./млн. ¹⁹F ЯМР (375 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,86 (т), -69,34 – -69,76 (м), -70,05 (т), -75,26, -79,70 (дд), -80,37 (дд), -102,80 (д), -103,21 (д), -103,47 (д), -103,89 (д), -110,58 (к), -110,78 (дт) ч./млн. МС (*m/z*) 1141,974 [M+H]⁺.

Пример 24.

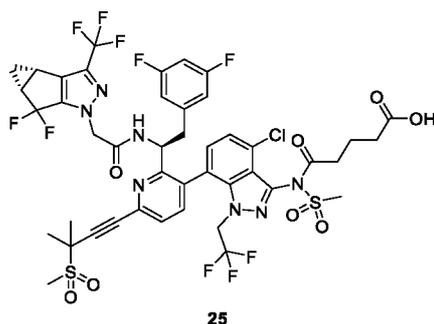


[0419] Синтез трет-бутил(*S*)-4-амино-5-(*N*-(4-хлор-7-(2-((*S*)-1-(2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3*b*,4,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пиразол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-3-ил)метилсульфонамида)-5-оксопентаноата (24A): Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно двухстадийному способу, представленному для синтеза соединения 15 примера 15, с использованием (*S*)-5-(трет-бутоксид)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-оксопентановой кислоты вместо 3-трет-бутоксид-2,2-диметил-4-оксобутановой кислоты. МС (m/z) 1153,41 [M+H]⁺.

[0420] Синтез (*S*)-4-(карбоксиформаидо)-5-(*N*-(4-хлор-7-(2-((*S*)-1-(2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3*b*,4,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пиразол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-3-ил)метилсульфонамида)-5-оксопентановой кислоты (24): К раствору 24A (0,087 ммоль) в ДХМ (4 мл) при -78°C добавляли оксалилхлорид (0,173 ммоль), а затем ДИПЭА (0,173 ммоль, 2 эквив.), и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли трифторуксусную кислоту (0,653 ммоль) и перемешивали еще 10 минут, после чего реакционную смесь разводили 1:1 H₂O:MeCN (1 мл). Затем содержимое реакции переносили в делительную воронку с ДХМ (15 мл) и промывали один раз 1М HCl (20 мл). Органическую фракцию собирали, сушили над Na₂SO₄, концентрировали при сниженном давлении и очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 24 в виде смеси атропоизомеров. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 10,01 (с), 9,28 – 9,16 (м), 9,19 – 9,11 (м), 9,07 – 8,89 (м), 7,99 – 7,71 (м), 7,51 – 7,37 (м), 7,38 – 7,15 (м), 7,09 – 6,91 (м), 6,90 – 6,83 (м), 6,67 – 6,49 (м), 6,54 – 6,42 (м), 5,05 – 4,79 (м), 4,83 – 4,58 (м), 4,63 – 4,54 (м), 4,58

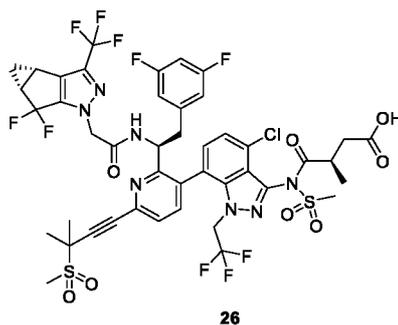
– 4,45 (м), 4,28 – 4,18 (м), 3,61 (с), 3,55 (с), 3,30 – 3,21 (м), 3,17 (с), 3,04 – 2,93 (м), 2,60 (с), 2,32 – 2,26 (м), 2,29 – 2,05 (м), 2,01 – 1,87 (м), 1,79 – 1,72 (м), 1,46 – 1,35 (м), 1,24 (с), 1,06 – 0,99 (м), 0,96 (с) ч./млн. ¹⁹F ЯМР (375 МГц, Метанол-*d*₄) δ -60,73 – -60,96 (м), -69,00 – -69,11 (м), -69,13 – -69,24 (м), -69,35 – -69,51 (м), -69,62 – -69,73 (м), -69,87 – -69,96 (м), -70,00 – -70,12 (м), -74,72, -79,71 – -79,87 (м), -80,05, -80,38 – -80,55 (м), -80,73, -103,02 – -103,11 (м), -103,25, -103,69 – -103,79 (м), -103,87 – -103,97 (м), -110,58 – -110,69 (м), -110,69 – -110,81 (м), -110,88 – -111,00 (м) ч./млн. МС (*m/z*) 1168,96 [M+H]⁺.

Пример 25.



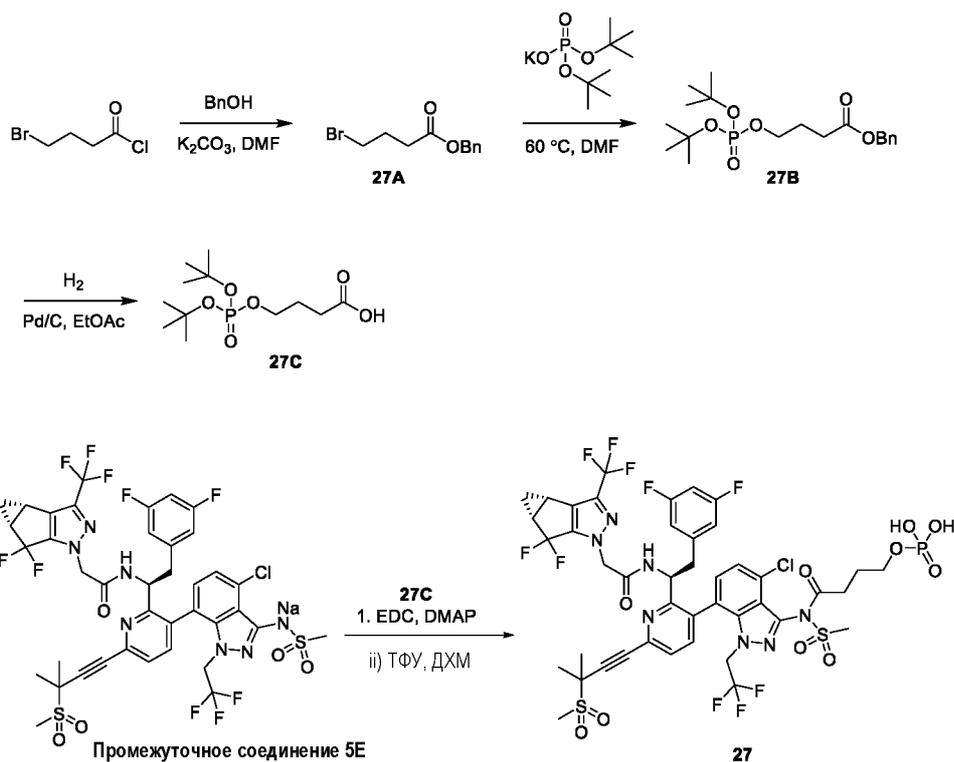
[0421] Синтез 5-(N-(4-хлор-7-(2-((*S*)-1-(2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3*b*,4,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пирозол-1-ил)ацетиамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-5-оксопентановой кислоты (25): Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно двухстадийному способу, представленному для синтеза соединения 15 примера 15, с использованием 5-(трет-бутоксид)-5-оксопентановой кислоты вместо 3-трет-бутоксид-2,2-диметил-4-оксобутановой кислоты. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,86 – 7,79 (м), 7,80 – 7,67 (м), 7,37 – 7,28 (м), 7,30 – 7,17 (м), 6,84 – 6,74 (м), 6,59 – 6,46 (м), 6,35 – 6,28 (м), 4,80 (с), 4,76 – 4,67 (м), 4,65 – 4,57 (м), 4,02 – 3,91 (м), 3,49 (с), 3,28 – 3,23 (м), 3,15 – 3,05 (м), 3,01 – 2,91 (м), 2,57 – 2,48 (м), 2,44 – 2,36 (м), 2,36 – 2,27 (м), 2,25 – 2,07 (м), 2,00 – 1,81 (м), 1,44 (с), 1,31 (с), 1,11 – 1,02 (м) ч./млн. ¹⁹F ЯМР (375 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -63,56, -63,65, -72,24 – -72,31 (м), -72,49 – -72,59 (м), -77,49, -82,42, -83,10, -112,23, -112,31 – -112,39 (м) ч./млн. МС (*m/z*) 1082,18 [M+H]⁺.

Пример 26.



[0422] Синтез (R)-4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-3-метил-4-оксобутановой кислоты (26): Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно двухстадийному способу, представленному для синтеза соединения 15 примера 15, с использованием (R)-4-(трет-бутоксид)-2-метил-4-оксобутановой кислоты вместо 3-трет-бутоксид-2,2-диметил-4-оксобутановой кислоты. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,01 (с), 9,36 – 9,16 (м), 7,93 – 7,73 (м), 7,41 – 7,30 (м), 7,29 – 7,16 (м), 7,10 – 7,00 (м), 6,93 – 6,85 (м), 6,64 – 6,38 (м), 5,00 – 4,83 (м), 4,83 – 4,43 (м), 4,17 (дд, J = 14,7, 6,7 Гц), 4,07 – 3,87 (м), 3,32 – 3,19 (м), 3,17 (с), 3,13 – 2,87 (м), 2,75 – 2,66 (м), 2,66 – 2,54 (м), 1,79 – 1,70 (м), 1,46 – 1,35 (м), 1,30 – 1,21 (м), 1,04 – 0,93 (м), 0,91 – 0,81 (м) ч./млн. ¹⁹F ЯМР (375 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,78 – -60,96 (м), -61,03, -69,27 – -69,46 (м), -69,68 (т, J = 8,5 Гц), -69,75 – -69,94 (м), -75,04, -79,72 – -79,87 (м), -79,95 – -80,13 (м), -80,39 – -80,54 (м), -80,62 – -80,80 (м), -102,84 – -102,92 (м), -103,02 – -103,11 (м), -103,19 – -103,28 (м), -103,51 – -103,60 (м), -103,70 – -103,78 (м), -103,87 – -103,95 (м), -110,51 – -110,61 (м), -110,62 – -110,80 (м), -110,89 – -110,96 (м), -111,14 – -111,22 (м) ч./млн. МС (*m/z*) 1082,11 [M+H]⁺.

Пример 27.



[0423] Синтез бензил-4-бромбутаноата (27A): К раствору 4-бромбутаноилхлорида (27,8 ммоль) в 60 мл ДХМ добавляли бензиловый спирт (28,7 ммоль, 1,05 эквив.) и K_2CO_3 (30,2 ммоль 1,1 эквив.). Реакционную смесь оставляли перемешиваться всю ночь при к. т. После того, как завершение реакции было определено с помощью ТСХ, реакционную смесь переносили в делительную воронку с использованием ДХМ (100 мл) и промывали последовательно водой и солевым раствором (100 мл каждого). Органическую фракцию собирали, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 27A, которое использовали без дополнительной очистки. МС (m/z): 257,12 $[M+H]^+$.

[0424] Синтез бензил-4-((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)бутаноата (27B): К раствору 27A (18,3 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли ди-трет-бутилфосфат калия (55,1 ммоль, 3,05 эквив.). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 60°C всю ночь. После того, как завершение реакции было определено с помощью ТСХ, реакционную смесь переносили в делительную воронку с использованием EtOAc (400 мл) и промывали последовательно водой и солевым раствором (3 x 200 мл каждого). Органическую фракцию собирали, сушили над Na_2SO_4 и очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке

соединения 27В. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,36 – 7,33 (м, 5 Н), 5,12 (с, 2 Н), 3,99 (к, $J = 6,8$ Гц 2 Н), 2,51 (т, $J = 7,2$ Гц, 2 Н), 2,00 (т, $J = 7,2$ Гц, 2 Н), 1,47 (с, 18 Н) ч./млн.

[0425] Синтез 4-((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)бутановой кислоты (27С):

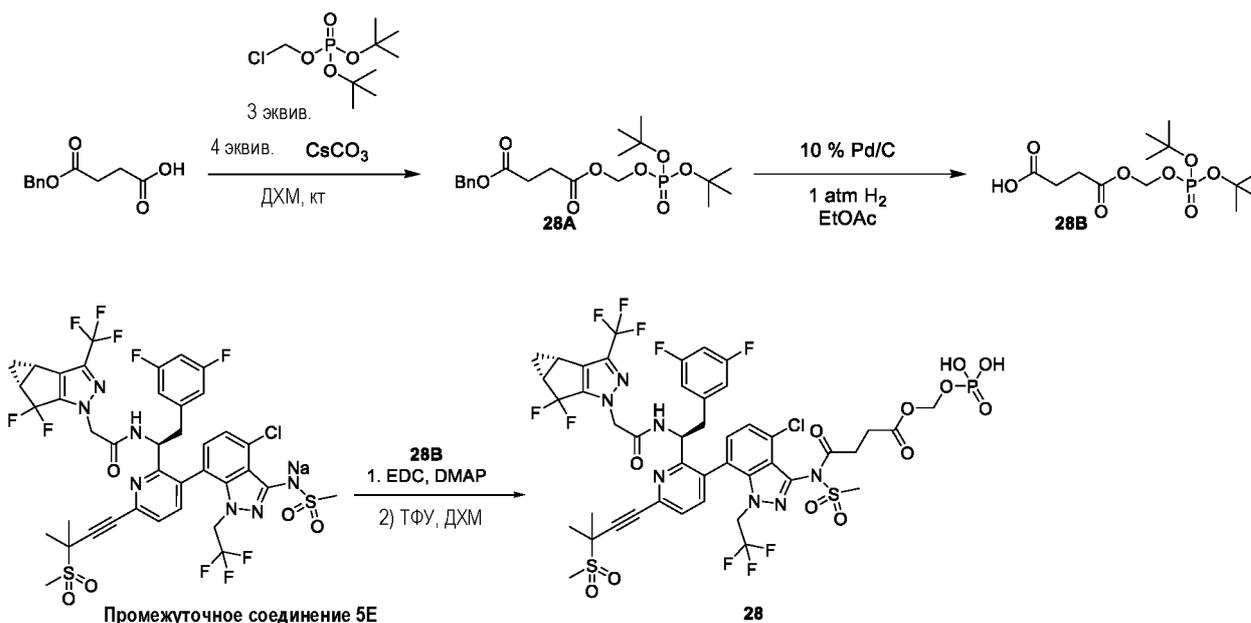
Раствор **27В** (9,59 ммоль) в 30 мл EtOH обрызгивали в течение 5 мин Ag. К раствору затем осторожно добавляли Pd/C (10% Pd на активированном угле, 0,372 ммоль, 0,03 эквив.).

Реакционную смесь затем обрызгивали H_2 в течение 5 мин, затем перемешивали при 1 атм H_2 в течение 2 ч до полного превращения, определяемого с помощью ТСХ. После завершения реакцию смесь разводили 20 мл EtOAc и обрызгивали Ag в течение 5 мин, затем фильтровали через целит. Осадок на фильтре осторожно промывали 3 x 50 мл EtOAc и органический фильтрат концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 27С, которое использовали без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,46 (ушир. с, 1Н), 4,11 - 3,99 (м, 2Н), 2,51 (т, $J = 7,2$ Гц, 2Н), 2,00 (т, $J = 6,4$ Гц, 2Н), 1,46 (с, 18Н) ч./млн. МС (m/z): 296,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0426] 4-(N-(4-Хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетиламино)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамино)-4-

оксобутилдигидрофосфат (27): Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно двухстадийному способу, представленному для синтеза соединения 15 примера 15, с использованием 4-((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)бутановой кислоты вместо 3-трет-бутоксидиметил-4-оксобутановой кислоты и **промежуточного соединения 5Е** вместо **промежуточного соединения 5**. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,16 (дд), 7,83 (ддд), 7,47 (дд), 7,07 – 6,96 (м), 6,80 (д), 6,53 – 6,45 (м), 6,46 – 6,37 (м), 5,00 (д), 4,93 – 4,72 (м), 4,69 (д), 4,61 (дд), 4,20 (дт), 3,97 (дк), 3,79 – 3,59 (м), 3,28 (д), 3,09 – 3,00 (м), 3,04 – 2,87 (м), 2,30 (т), 2,14 – 2,05 (м), 1,88 – 1,72 (м), 1,59 (дт), 1,41 (к), 0,99 (с) ч./млн. ^{19}F ЯМР (375 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,92 (д), -69,41 – -69,74 (м), -69,98 (т), -75,15, -79,78 (д), -80,10 (д), -80,46 (д), -80,78 (д), -102,87 (д), -103,22 (д), -103,55 (д), -103,90 (д), -110,61 (д), -110,69 – -110,86 (м), -110,99 ч./млн. МС (m/z) 1135,255 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 28.



[0427] Синтез бензил(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метил)сукцината

(28A): К раствору монобензилового сложного эфира янтарной кислоты (1 эквив., 1,92 ммоль) в 2 мл сухого DMF добавляли последовательно карбонат цезия (4 эквив., 7,78 ммоль) и ди-трет-бутилхлорметилфосфат (3 эквив., 5,76 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали и оставляли перемешиваться в течение 20 ч при к. т. По окончании этого времени содержимое реакции переносили в делительную воронку с использованием 50 мл дихлорметана и 10 мл H_2O . Органический слой промывали 1 М водным HCl (3 x 50 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при сниженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **28A**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,42 – 7,32 (м, 5H), 5,61 (д, $J = 12,9$ Гц, 2H), 5,16 (с, 2H), 2,74 (д, $J = 1,9$ Гц, 4H), 1,51 (с, 18H) ч./млн.

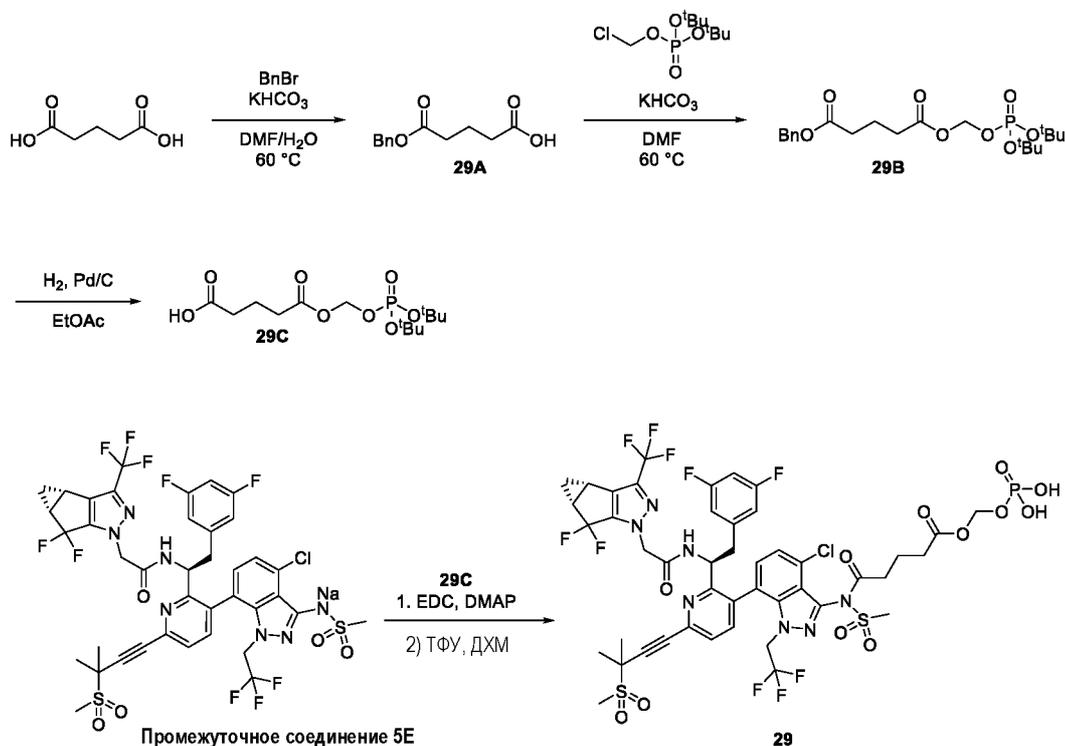
[0428] Синтез 4-(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метокси)-4-оксобутановой

кислоты (28B): К раствору бензил(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метил)сукцината (0,279 ммоль, 1 эквив.) в 2 мл EtOAc обрызгивали в течение 5 мин Ag. К раствору затем осторожно добавляли Pd/C (10% Pd на активированном угле, 0,028 ммоль, 0,1 эквив.). Реакционную смесь затем обрызгивали H_2 в течение 5 мин, затем перемешивали при 1 атм H_2 в течение 2 ч до полного превращения **2**, наблюдаемого с помощью ТСХ (30% EtOAc/гексаны). После завершения реакцию смесь разводили 10 мл EtOAc и обрызгивали Ag в течение 5 мин, затем фильтровали через Celite®. Осадок на фильтре осторожно промывали 3 x 10 мл EtOAc и органический фильтрат концентрировали при

сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **28В**, которое использовали без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,42 – 7,32 (м, 5H), 5,61 (д, $J = 12,9$ Гц, 2H), 5,16 (с, 2H), 2,74 (д, $J = 1,9$ Гц, 4H), 1,51 (с, 18H) ч./млн.

[0429] Синтез (фосфонокси)метил-4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетиамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-4-оксобутаноата (**28**): Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно двухстадийному способу, представленному для синтеза соединения **15** примера 15, с использованием **28В** вместо 3-трет-бутоксидиметил-4-оксобутановой кислоты и промежуточного соединения **5E** вместо промежуточного соединения **5**. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,17 (дд), 8,01 – 7,88 (м), 7,88 – 7,73 (м), 7,49 (т), 7,07 – 6,98 (м), 6,88 (д), 6,45 (дд), 5,51 – 5,40 (м), 4,97 (д), 4,91 – 4,67 (м), 4,62 (дд), 3,27 (д), 3,06 – 2,90 (м), 2,35 – 2,16 (м), 1,75 (д), 1,40 (д), 0,97 (с). ^{19}F ЯМР (375 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -60,74 – -60,88 (м), -60,99, -69,43 – -69,57 (м), -69,66 (т), -69,91 (т), -74,71, -79,77 (д), -79,88 (д), -80,45 (д), -80,55 (д), -103,22, -103,30 (д), -103,89 (д), -103,97 (д), -110,58 (т), -110,82 (т), -111,19 ч./млн. МС (m/z) 1178,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 29.



[0430] Синтез 5-бензилокси-5-оксопентановой кислоты (29A): В колбу добавляли глутаровую кислоту (22,7 ммоль), бикарбонат калия (17,0 ммоль), бензилбромид (17 ммоль) и 1:9 H₂O/DMF (23 мл). Реакционную смесь герметично закрывали, нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 часов. После завершения реакцию смесь разводили 0,1 М HCl (230 мл). Реакционную смесь переносили в делительную воронку и экстрагировали 3х с помощью EtOAc (100 мл). Органическую фракцию собирали, промывали 5% LiCl (110 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **29A**. МС (*m/z*) 223,20 [M+H]⁺.

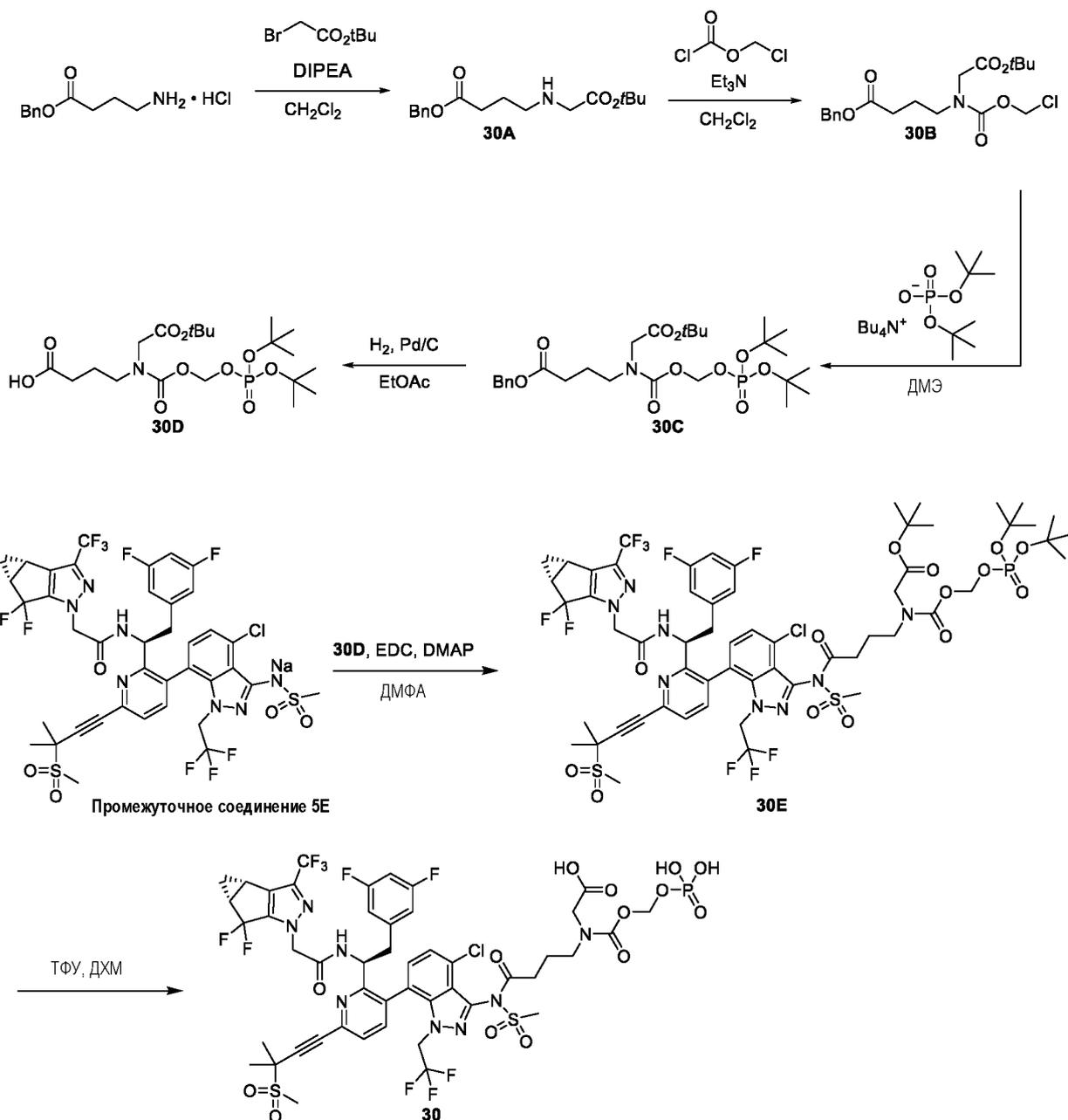
[0431] Синтез бензил(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метил)глутарата (29B): В колбу добавляли **29A** (2,7 ммоль), бикарбонат калия (4,0 ммоль), дитрет-бутилхлорметилфосфат (5,4 ммоль) и DMF (3,2 мл). Реакционную смесь герметично закрывали, нагревали до 40°C и перемешивали в течение 16 часов. После завершения реакцию смесь разводили EtOAc (50 мл). Реакционную смесь переносили в делительную воронку и промывали 0,1 М HCl (50 мл), а затем 5% LiCl (50 мл). Органическую фракцию собирали, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **29B**. МС (*m/z*) 467,20 [M+Na]⁺.

[0432] Синтез 5-(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метокси)-5-оксопентановой кислоты (29C): В колбу добавляли **29B** (2,14 ммоль), палладиевый катализатор на углеродном носителе (0,21 ммоль) и EtOAc (7,1 мл). Реакционную смесь герметично закрывали, продували аргоном в течение 15 минут, продували H₂ и перемешивали в атмосфере H₂ в течение 2 часов. После завершения реакцию смесь продували аргоном в течение 15 минут, разводили целитом 545 (230 мг) и EtOAc (7,1 мл) и фильтровали. Реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **29C**. МС (*m/z*): 377,20 [M+Na]⁺.

[0433] Синтез (фосфонокси)метил-5-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-1-ил)ацетиламино)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамида)-5-оксопентаноата (29): Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно двухстадийному способу, представленному для

синтеза соединения **15** примера 15, с использованием **29С** вместо 3-трет-бутоксидиметил-4-оксобутановой кислоты и **промежуточного соединения 5E** вместо **промежуточного соединения 5**. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 8,96 (с), 7,83 (дд), 7,71 (д), 7,60 (д), 7,50 (д), 7,30 (дд), 6,80 – 6,67 (м), 6,56 (д), 6,34 (дд), 6,28 – 6,21 (м), 5,55 – 5,44 (м), 4,85 – 4,60 (м), 4,20 – 3,92 (м), 3,47 (д), 3,16 (д), 3,06 – 2,84 (м), 2,54 – 2,40 (м), 2,34 – 2,00 (м), 1,77 (д), 1,37 (к), 1,06 – 0,95 (м). ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -60,95 (д), -68,74 – -70,93 (м), -75,53, -79,23 – -81,77 (м), -103,33 (ддд), -110,17 – -111,09 (м). МС (m/z): 1192,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 30.



[0434] Синтез бензил-4-((2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)амино)бутаноата (30А):

К перемешанной суспензии бензил-4-аминобутаноата гидрохлорида (113,2 ммоль) в CH_2Cl_2 (560 мл) добавляли ДИПЭА (249 ммоль), затем реакционную смесь охлаждали до 0°C . По каплям добавляли *m*-бутилбромацетат (56,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (25 мл) с помощью шприцевого насоса (1 мл/мин). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем нагревали до к. т. После перемешивания еще в течение 1,5 ч смесь промывали 0,5 М водн. раствором HCl (~300 мл), водой (~200 мл) и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали на колоночной хроматографии (0%-10% MeOH в CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке соединения 30А. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,45 (с, 1H), 7,40 – 7,29 (м, 5H), 5,13 (с, 2H), 3,77 (т, $J = 5,4$ Гц, 2H), 3,28 – 3,19 (м, 2H), 2,61 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,24 (п, $J = 6,9$ Гц, 2H), 1,50 (с, 9H) ч./млн. МС (m/z) 308,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0435] Синтез бензил-4-((2-(трет-бутокси)-2-

оксоэтил)((хлорметокси)карбонил)амино)бутаноата (30В): К перемешанному раствору 30А (23,4 ммоль) в CH_2Cl_2 (234 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (59 ммоль). Затем добавляли хлорметилхлорформиат (35 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C и наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакционную смесь промывали нас. водн. раствором NH_4Cl и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 30В, которое использовали без очистки. МС (m/z) 401,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0436] Синтез бензил-4-((2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)(((ди-трет-

бутокси)фосфорил)окси)метокси)карбонил)амино)бутаноата (30С): 30В (21 ммоль) растворяли в диметоксиэтаноле (87 мл), затем добавляли тетрабутиламмонийную соль ди-*m*-бутилфосфата (35 ммоль) и смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный материал растворяли в EtOAc и промывали водой (3х), соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали на колоночной хроматографии (30%-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения 30С. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,40 – 7,28 (м, 5H), 5,59 (т, $J = 12,5$ Гц, 2H), 5,11 (с, 2H), 3,88 (д, $J = 2,4$ Гц, 2H), 3,41 – 3,35 (м, 2H), 2,41 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,89 (м, 2H), 1,46 (д, $J = 10,0$ Гц, 27H). МС (m/z) 574,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

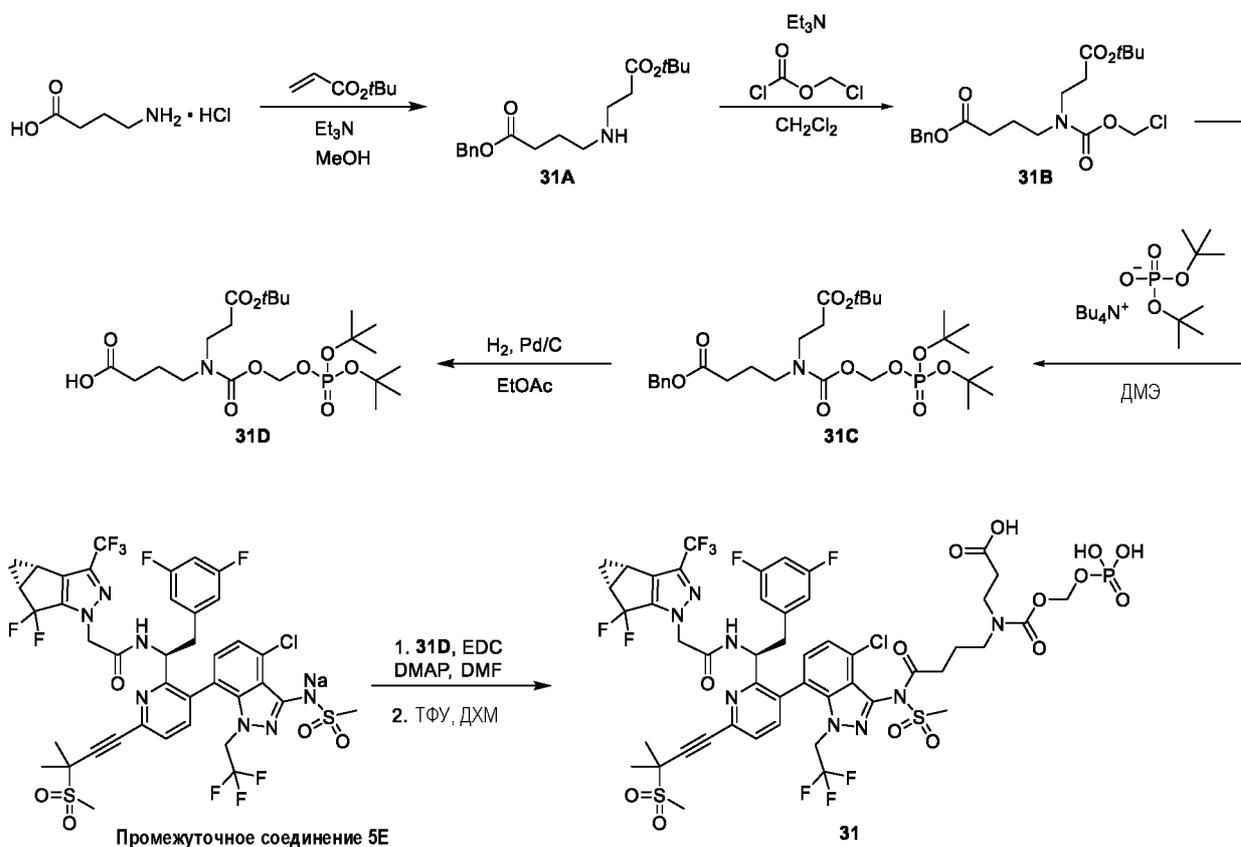
[0437] Синтез 4-((2-(*т*-бутокси)-2-оксоэтил)(((ди-*т*-бутоксифосфорил)окси)метокси)карбонил)амино)бутановой кислоты **30D**: **30C** (22 ммоль) растворяли в EtOAc, затем добавляли палладиевый катализатор на углеродном носителе (4,3 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч в атмосфере газообразного водорода (1 атм) наблюдали образование продукта. Неочищенный продукт выделяли после фильтрации через слой Celite®. Продукт очищали на колоночной хроматографии (0%-10% MeOH в CH₂Cl₂) с получением указанного в заголовке соединения **30D**. МС (*m/z*) 484,8 [M+H]⁺.

[0438] Синтез трет-бутил-N-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((*S*)-1-(2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3*b*,4,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-4-оксобутил)-N-(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метокси)карбонил)глицината (**30E**): К раствору промежуточного соединения **5E** (0,404 ммоль), **30D** (1,21 ммоль, 3 эквив.) и DMAP (0,808 ммоль, 2 эквив.) в DMF (4 мл) добавляли EDC (0,310 ммоль, 3 эквив.). После завершения реакции смесь разделяли между EtOAc и водой. Органическую фракцию промывали 1 н HCl и соевым раствором, затем собирали, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением атропоизомерной смеси указанного в заголовке соединения **30E**, которую использовали без очистки. МС (*m/z*) 1455,40 [M+Na]⁺.

[0439] Синтез N-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((*S*)-1-(2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3*b*,4,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-4-оксобутил)-N-(((фосфоноокси)метокси)карбонил)глицина (**30**): К раствору **30E** (0,54 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (17 ммоль, 31 эквив.) с перемешиванием. При полном превращении реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **30** в виде смеси атропоизомеров. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,24 – 9,09 (м), 7,99 – 7,86 (м), 7,85 – 7,71 (м), 7,57 – 7,39 (м), 7,09 – 6,94 (м), 6,77 (дд), 6,55 – 6,34 (м), 5,54 – 5,26 (м), 5,02 (д), 4,96 – 4,57 (м), 4,04 – 3,78 (м), 3,65 – 3,47 (м), 3,28 (д), 3,20 – 2,86 (м), 2,28 – 2,14 (м), 2,04 – 1,94 (м), 1,75 (д), 1,59 – 1,47 (м), 1,44 – 1,33 (м), 0,98 (с) ч./млн. ¹⁹F ЯМР

(376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,60 – -61,12 (м), -69,53 – -69,64 (м), -69,83 – -70,08 (м), -79,20 – -81,57 (м), -101,61 – -104,49 (м), -109,63 – -111,23 (м) ч./млн. МС (*m/z*) 1266,895 [M+H]⁺.

Пример 31.



[0440] Синтез бензил-4-((3-(трет-бутокси)-3-оксopропил)амино)бутаноата (31A): К раствору бензил-4-аминобутаноата гидрохлорида (30 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли *m*-бутилакрилат (20 ммоль), а затем триэтиламин (30 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч под контролем ЖХМС. После завершения реакцию смесь разводили EtOAc и промывали нас. водн. раствором NH₄Cl и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали на колоночной хроматографии (0%-10% MeOH в CH₂Cl₂) с получением указанного в заголовке соединения **31A**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,66 (с, 1H), 7,41 – 7,31 (м, 5H), 5,13 (с, 2H), 3,25 – 3,17 (м, 2H), 3,13 – 3,05 (м, 2H), 2,95 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,57 (т, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,25 – 2,18 (м, 2H), 1,47 (с, 9H). МС (*m/z*): 322,5 [M+H]⁺.

[0441] Синтез бензил-4-((3-(трет-бутокси)-3-оксopропил)((хлорметокси)карбонил)амино)бутаноата (31B): К перемешанному раствору **31A** (4,0 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (10 ммоль).

Затем добавляли хлорметилхлорформат (6,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C и наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакционную смесь промывали нас. водн. раствором NH₄Cl и солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **31B**, которое использовали без очистки. МС (*m/z*): 437,0 [M+Na]⁺.

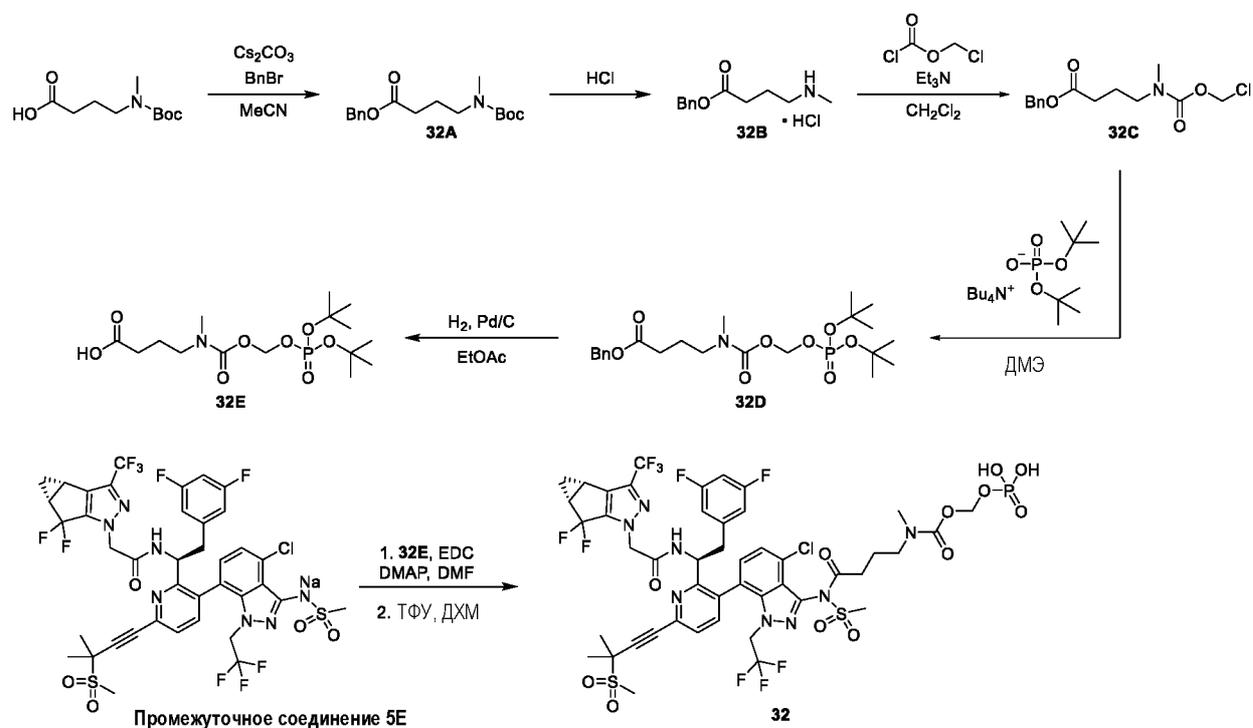
[0442] Синтез бензил-4-((3-(трет-бутокси)-3-оксопропил)(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метокси)карбонил)амино)бутаноата (31C): 31B (4,0 ммоль) растворяли в диметоксиэтаноле (17 мл), затем добавляли тетрабутиламмонийную соль ди-*m*-бутилфосфата (6,8 ммоль) и смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный материал растворяли в EtOAc и промывали водой (3х), солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **31C**, которое использовали без очистки. МС (*m/z*): 610,7 [M+Na]⁺.

[0443] Синтез 4-((3-(трет-бутокси)-3-оксопропил)(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метокси)карбонил)амино)бутановой кислоты (31D): 31C (4,0 ммоль) растворяли в EtOAc (20 мл), затем добавляли палладиевый катализатор на углеродном носителе (0,21 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч в атмосфере газообразного водорода (1 атм) наблюдали образование продукта. Неочищенный продукт выделяли после фильтрации через слой Celite® и концентрировали. Неочищенную смесь очищали на колоночной хроматографии (0%-10% MeOH в CH₂Cl₂) с получением 1,0 г указанного в заголовке соединения **31D**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 5,67 – 5,57 (м, 2H), 3,56 – 3,50 (м, 2H), 3,44 – 3,30 (м, 2H), 2,58 – 2,49 (м, 2H), 2,45 – 2,37 (м, 2H), 1,99 – 1,87 (м, 2H), 1,51 (д, *J* = 3,3 Гц, 18H), 1,46 (с, 9H). МС (*m/z*): 498,5 [M+H]⁺.

[0444] Синтез 3-((4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-4-оксобутил)(((фосфоноокси)метокси)карбонил)амино)пропановой кислоты (31): Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **30** примера 30, с использованием **31D** вместо **30D**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,36 – 8,99 (м), 7,99 – 7,67 (м), 7,47 (дд), 7,42 – 7,22 (м), 7,17 – 6,94 (м), 6,91 – 6,77 (м), 6,70 – 6,24 (м), 5,54 – 5,23 (м), 5,09 – 4,53 (м), 4,30 –

4,13 (м), 4,11 – 3,93 (м), 3,62 – 3,49 (м), 3,28 (д), 3,16 – 2,92 (м), 2,21 – 1,89 (м), 1,75 (д), 1,59 – 1,47 (м), 1,41 (к), 0,98 (с). ^{19}F ЯМР (375 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,93 (д), -68,70 – -71,51 (м), -80,26 (ддд), -101,74 – -104,76 (м), -109,37 – -112,19 (м). МС (m/z): 1280,208 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 32.



[0445] Синтез бензил-4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)бутаноата (32A): К раствору 4-[*m*-бутоксикарбонил(метил)амино]бутановой кислоты (23 ммоль) в MeCN (76 мл) добавляли карбонат цезия (46 ммоль) и бензилбромид (35 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре и наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой Celite^\circledR и концентрировали. Неочищенную смесь очищали на колоночной хроматографии (0%-30% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения **32A**. МС (m/z): 308,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0446] Синтез бензил-4-(метиламино)бутаноата гидрохлорида (32B): **32A** (23 ммоль) обрабатывали HCl (15 мл, 4 н в диоксане) при комнатной температуре и за реакцией наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **32B**, которое использовали без дополнительной очистки. МС (m/z): 208,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0447] Синтез бензил-4-(((хлорметокси)карбонил)(метил)амино)бутаноата (32C): К перемешанному раствору **32B** (8,2 ммоль) в CH_2Cl_2 (82 мл) при 0°C добавляли

триэтиламин (21 ммоль). Затем добавляли хлорметилхлорформиат (11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C и наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакционную смесь промывали нас. водн. раствором NH₄Cl и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **32C**, которое использовали без очистки. МС (*m/z*): 322,8 [M+Na]⁺.

[0448] Синтез бензил-4-((((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метокси)карбонил)(метил)амино)бутаноата (32D): 32C

(8,2 ммоль) растворяли в диметоксиэтаноле (41 мл), затем добавляли тетрабутиламмонийную соль ди-*m*-бутилфосфата (14 ммоль) и смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный материал растворяли в EtOAc и промывали водой (3х), соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали на колоночной хроматографии (10%-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения **32D**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,42 – 7,31 (м, 5H), 5,64 – 5,58 (м, 2H), 5,14 (с, 2H), 3,38 – 3,31 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,40 (к, *J* = 7,4 Гц, 2H), 1,91 (п, *J* = 7,4 Гц, 2H), 1,50 (с, 18H). МС (*m/z*): 496,5 [M+Na]⁺.

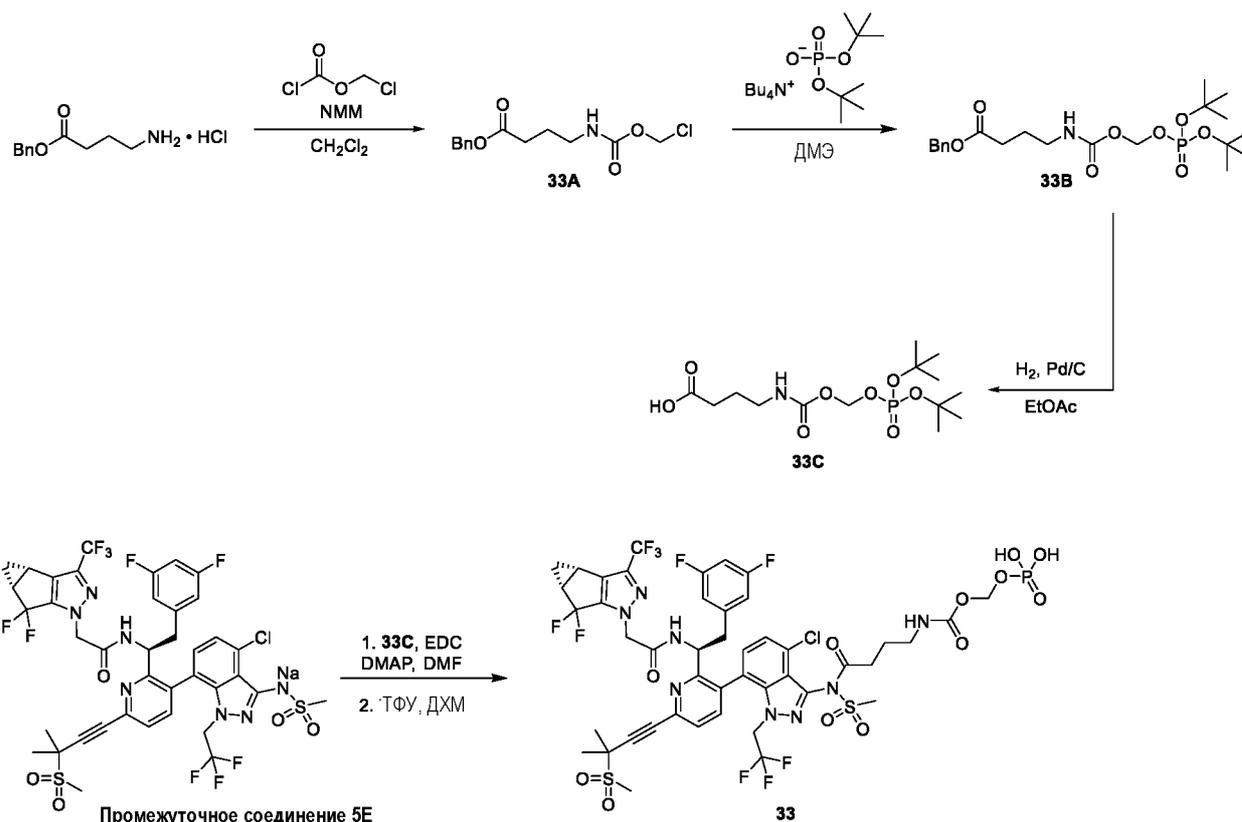
[0449] Синтез 4-((((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метокси)карбонил)(метил)амино)бутановой кислоты (32E): 32D

(2,1 ммоль) растворяли в EtOAc (8 мл), затем добавляли палладиевый катализатор на углеродном носителе (0,21 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч в атмосфере газообразного водорода (1 атм) наблюдали образование продукта. Неочищенный продукт выделяли после фильтрации через слой Celite®. Маточную жидкость концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **32E**, которое сразу же использовали на следующей стадии без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 5,62 (дд, *J* = 14,3, 2,4 Гц, 2H), 3,44 – 3,34 (м, 2H), 2,95 (д, *J* = 3,9 Гц, 3H), 2,46 – 2,37 (м, 2H), 1,98 – 1,87 (м, 2H), 1,51 (с, 18H). МС (*m/z*): 406,4 [M+Na]⁺.

[0450] Синтез (фосфонокси)метил(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-4-оксобутил)(метил)карбамата (32): Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно способу, представленному для

синтеза соединения **30** примера 30, с использованием **32E** вместо **30D**. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,25 – 8,97 (м), 7,94 (д), 7,80 (дд), 7,56 – 7,43 (м), 7,40 – 7,24 (м), 7,10 – 6,86 (м), 6,68 – 6,27 (м), 5,48 – 5,24 (м), 5,02 (д), 4,95 – 4,54 (м), 4,26 – 3,87 (м), 3,65 – 3,46 (м), 3,27 (д), 3,21 – 2,91 (м), 2,87 – 2,69 (м), 1,97 – 1,87 (м), 1,75 (д), 1,68 – 1,56 (м), 1,55 – 1,35 (м), 0,98 (с). ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -59,18 – -62,34 (м), -68,87 – -70,91 (м), -79,67 – -81,32 (м), -101,88 – -104,50 (м), -109,59 – -111,57 (м). МС (m/z): 1222,060 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 33.



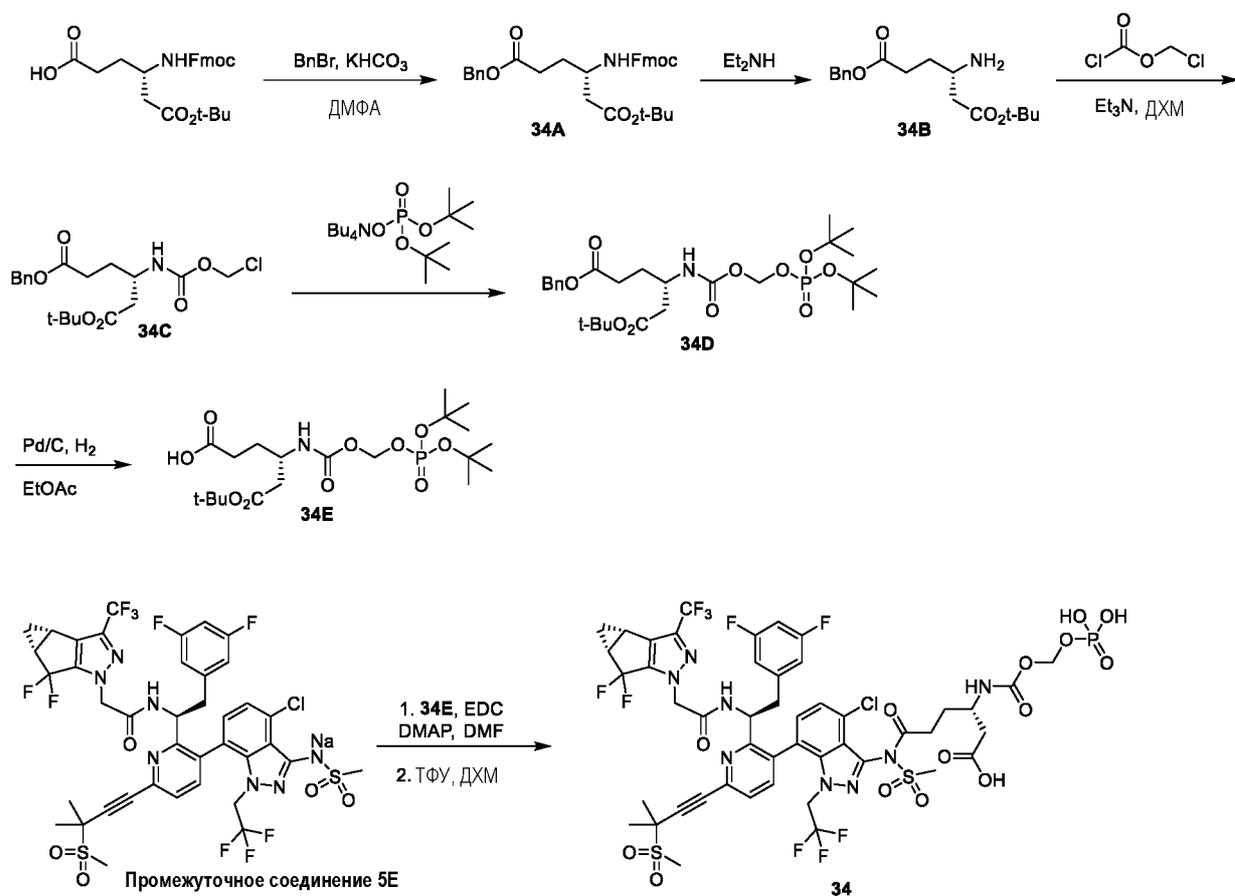
[0451] Синтез бензил-4-(((хлорметокси)карбонил)амино)бутаноата (33A): К перемешанному раствору бензил-4-аминобутаноата гидрохлорида (51,7 ммоль) в CH_2Cl_2 (70 мл) при 0°C добавляли *N*-метилморфолин (129 ммоль). Затем добавляли хлорметилхлорформиат (51,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C и наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь промывали нас. водн. раствором NH_4Cl и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали на колоночной хроматографии (10%-50% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения **33A**. МС (m/z) 286,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0452] Синтез бензил-4-((((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метокси)карбонил)амино)бутаноата (33В): **33А** (10,5 ммоль) растворяли в диметоксиэтаноле (165 мл), затем добавляли тетрабутиламмонийную соль ди-*m*-бутилфосфат (15,7 ммоль) и смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный материал растворяли в EtOAc и промывали водой (3х), солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали на колоночной хроматографии (10%-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения **33В**. МС (*m/z*) 482,0 [M+Na].

[0453] Синтез 4-((((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метокси)карбонил)амино)бутановой кислоты (33С): **33В** (7,6 ммоль) растворяли в EtOAc (21 мл), затем добавляли палладиевый катализатор на углеродном носителе (0,76 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч в атмосфере газообразного водорода (1 атм) наблюдали образование продукта. Неочищенный продукт выделяли после фильтрации через слой Celite®. Продукт очищали на колоночной хроматографии (0%-10% MeOH в CH₂Cl₂) с получением указанного в заголовке соединения **33С**. ¹H ЯМР (MeOD-*d*₄ 400 МГц): δ 5,53 (д, *J* = 12,8 Гц, 2H), 3,17 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,33 (т, *J* = 8,4 Гц, 2H), 1,81-1,77 (м, 2H), 1,49 (с, 18H).

[0454] Синтез (фосфоноокси)метил(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-4-оксобутил)карбамата (33): Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно способу, представленному для синтеза соединения 30 примера 30, с использованием **33С** вместо **30D**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,27 – 9,02 (м), 8,00 – 7,70 (м), 7,57 – 7,23 (м), 7,15 – 6,97 (м), 6,83 (д), 6,62 – 6,27 (м), 5,52 – 5,23 (м), 5,00 (д), 4,93 – 4,51 (м), 4,26 – 3,91 (м), 3,55 (д), 3,28 (д), 3,10 – 2,85 (м), 2,86 – 2,70 (м), 2,35 – 1,95 (м), 1,84 – 1,70 (м), 1,67 – 1,36 (м), 1,15 – 0,89 (м). ¹⁹F ЯМР (375 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,61 – -61,28 (м), -69,16 – -70,30 (м), -79,08 – -81,65 (м), -102,35 – -104,89 (м), -109,87 – -111,43 (м). МС (*m/z*) 1230,122 [M+Na]⁺.

Пример 34.



[0455] Синтез 6-бензил-1-(трет-бутил) (*S*)-3-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)гександиоата (34A): К раствору (*S*)-4-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-6-(трет-бутоксигексановой кислоты (2,28 ммоль) в 5 мл DMF добавляли последовательно K₂CO₃ (3,41 ммоль, 1,5 эквив.) и BnBr (6,83 ммоль, 3 эквив.) и полученную смесь оставляли перемешиваться при к. т. После завершения содержимое реакции переносили в делительную воронку с использованием ДХМ (100 мл) и 5% раствора LiCl (100 мл). Органический слой экстрагировали дополнительно с помощью 5% раствора LiCl (2 x 100 мл), а затем собирали, сушили над Na₂SO₄, концентрировали при сниженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения 34A. МС (*m/z*) 552,21 [M+Na]⁺.

[0456] Синтез 6-бензил-1-(трет-бутил)(*S*)-3-аминогександиоата (34B): К раствору 34A (2,4 ммоль) в 15 мл ДХМ при 0°C добавляли диэтиламин (24 ммоль, 10 эквив.) с непрерывным перемешиванием. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток переносили в делительную воронку с использованием ДХМ (200 мл) и 1 М водного Na₂CO₃ (100 мл). Органическую фракцию

собирали, сушили над Na₂SO₄ и использовали непосредственно в следующей реакции без концентрирования. МС (*m/z*): 308,20 [M+H]⁺.

[0457] Синтез 6-бензил-1-(трет-бутил)(S)-3-(((хлорметокси)карбонил)амино)гександиоата (34C): Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **30B** примера 30, с использованием **34B** вместо **30A**. МС (*m/z*) 422,11 [M+Na]⁺.

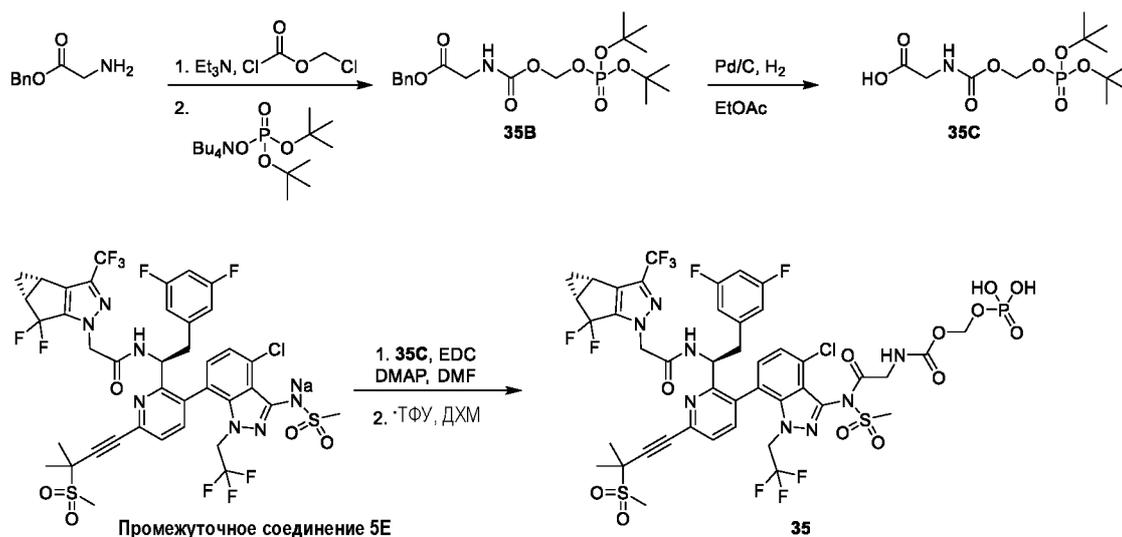
[0458] Синтез 6-бензил-1-(трет-бутил)(S)-3-(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метокси)карбонил)амино)гександиоата (34D): Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **30C** примера 30, с использованием **34C** вместо **30B**. МС (*m/z*) 596,30 [M+H]⁺.

[0459] Синтез (S)-6-(трет-бутокси)-4-(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метокси)карбонил)амино)-6-оксогексановой кислоты (34E): Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **30D** примера 30, с использованием **34D** вместо **30C**. МС (*m/z*) 485,19 [M+H]⁺.

[0460] Синтез (R)-6-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-6-оксо-3-(((фосфоноокси)метокси)карбонил)амино)гексановой кислоты (34):

Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **30** примера 30, с использованием **34E** вместо **30D**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,22 – 9,12 (м), 7,91 – 7,82 (м), 7,85 – 7,72 (м), 7,53 – 7,45 (м), 7,46 – 7,30 (м), 7,34 – 7,19 (м), 7,07 – 6,96 (м), 6,71 – 6,64 (м), 6,53 – 6,44 (м), 6,41 – 6,32 (м), 5,46 – 5,27 (м), 5,28 – 5,15 (м), 5,03 – 4,93 (м), 4,93 – 4,55 (м), 4,28 – 4,13 (м), 4,06 – 3,91 (м), 3,76 – 3,64 (м), 3,55 (с), 3,28 (д, J = 4,3 Гц), 3,09 – 2,85 (м), 2,67 – 2,51 (м), 2,35 – 2,08 (м), 1,82 – 1,68 (м), 1,67 – 1,53 (м), 1,47 – 1,34 (м), 1,21 – 1,05 (м), 1,04 – 0,93 (м). ¹⁹F ЯМР (375 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,66 – -61,06 (м), -69,42 – -69,88 (м), -69,94 – -70,23 (м), -75,24 – -75,61 (м), -75,42, -79,66 – -79,96 (м), -80,33 – -80,64 (м), -102,60 – -102,87 (м), -103,12 – -103,54 (м), -103,77 – -104,03 (м), -110,47 – -110,97 (м) ч./млн. МС (*m/z*) 1265,20 [M+H]⁺.

Пример 35.



[0461] **Синтез бензил((хлорметокси)карбонил)глицината (35A):** Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **30B** примера 30, с использованием гидрохлорида бензильного сложного эфира глицина вместо **30A**. МС (m/z) 280,79 [M+Na]⁺.

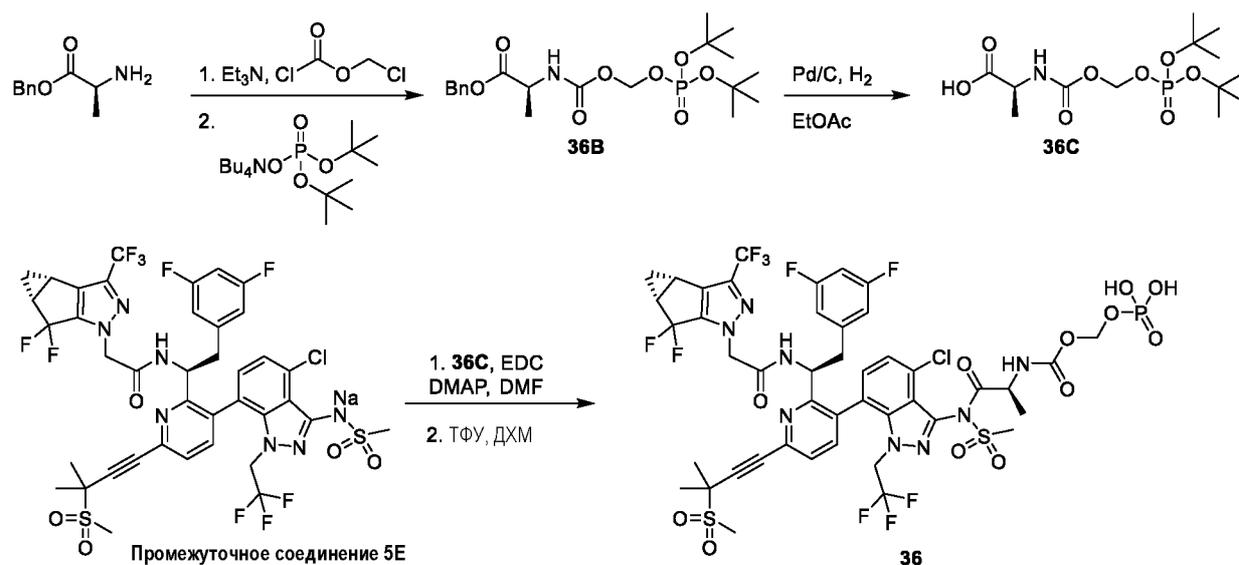
[0462] **Синтез бензил(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метокси)карбонил)глицината (35B):** Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **30C** примера 30, с использованием **35A** вместо **30B**. МС (m/z) 468,30 [M+Na]⁺.

[0463] **Синтез (((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метокси)карбонил)глицина (35C):** Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **30D** примера 30, с использованием **35B** вместо **30C**. МС (m/z) 341,10 [M+H]⁺.

[0464] **Синтез (фосфонокси)метил(2-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-оксоэтил)карбамата (35):** Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **30** примера 30, с использованием **35C** вместо **30D**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,26 – 9,18 (м), 7,92 – 7,79 (м), 7,83 – 7,73 (м), 7,69 – 7,61 (м), 7,54 – 7,38 (м), 7,09 – 7,00 (м), 7,04 – 6,85 (м), 6,83 – 6,76 (м), 6,58 – 6,45 (м), 5,49 – 5,34 (м), 4,95 – 4,80

(м), 4,80 – 4,59 (м), 4,27 – 4,14 (м), 4,10 – 3,95 (м), 3,72 – 3,51 (м), 3,51 – 3,40 (м), 3,30 – 3,25 (м), 3,14 – 2,93 (м), 2,61 – 2,53 (м), 1,79 – 1,72 (м), 1,44 – 1,34 (м), 1,00 – 0,92 (м) ч./млн. ^{19}F ЯМР (375 МГц, ДМСО- d_6) -60,72 – -60,97 (м), -69,39 – -69,57 (м), -69,66 – -69,86 (м), -75,17 – -75,39 (м), -75,28, -79,72 – -79,84 (м), -80,02 – -80,15 (м), -80,39 – -80,52 (м), -80,70 – -80,82 (м), -103,05, -103,23, -103,66 – -103,95 (м), -110,53 – -110,64 (м), -110,62 ч./млн. МС (m/z) 1179,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 36.



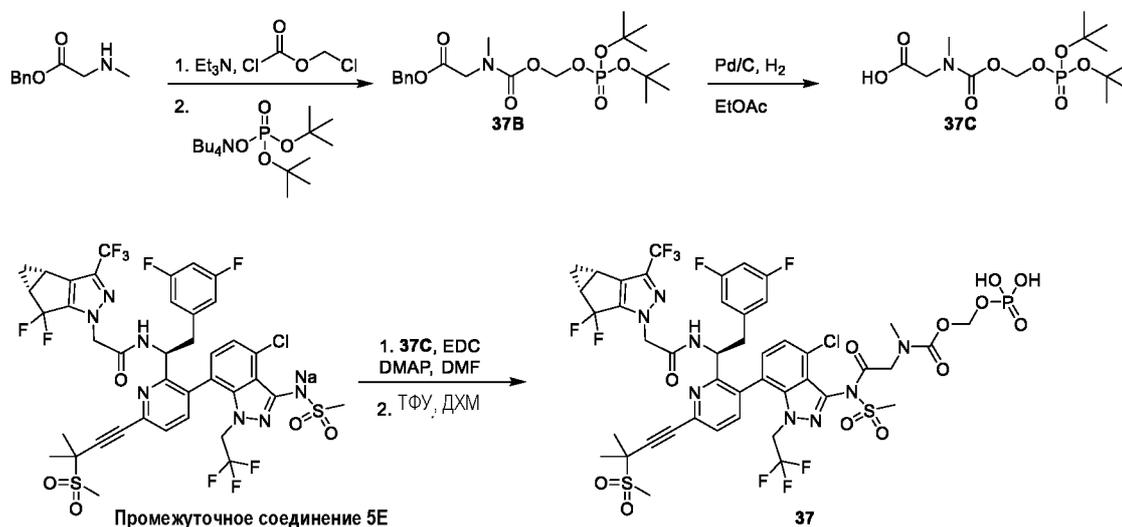
[0465] Синтез бензил((хлорметокси)карбонил)-L-аланитата (36A): Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **30B** примера 30, с использованием гидрохлорида бензильного сложного эфира L-аланина вместо **30A**. МС (m/z) 294,11 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0466] Синтез бензил(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метокси)карбонил)-L-аланитата (36B): Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **30C** примера 30, с использованием **36A** вместо **30B**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,42 – 7,35 (м, 5H), 5,60 (ддд, $J = 30,4, 12,8, 5,3$ Гц, 2H), 5,32 (с, 2H), 5,21 (д, $J = 1,6$ Гц, 2H), 1,51 (с, 18H) ч./млн. МС (m/z) 467,97 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0467] Синтез (((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метокси)карбонил)-L-аланина (36C): Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **30D** примера 30, с использованием **36B** вместо **30C**. МС (m/z) 364,90 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0468] Синтез (фосфонокси)метил((S)-1-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (36): Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **30** примера 30, с использованием **36С** вместо **30D**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,30 – 9,23 (м), 9,20 – 9,13 (м), 8,05 – 7,94 (м), 7,90 – 7,75 (м), 7,78 – 7,68 (м), 7,55 – 7,48 (м), 7,40 – 7,30 (м), 7,11 – 6,98 (м), 6,60 – 6,46 (м), 6,44 – 6,36 (м), 5,49 – 5,36 (м), 5,38 – 5,26 (м), 5,07 – 4,98 (м), 4,89 – 4,59 (м), 4,07 – 3,91 (м), 3,84 (с), 3,62 (с), 3,58 (с), 3,53 (с), 3,14 – 3,02 (м), 3,03 – 2,87 (м), 2,74 (с), 1,76 (с), 1,77 – 1,72 (м), 1,48 – 1,37 (м), 1,24 (с), 1,16 – 0,93 (м) ч./млн. ¹⁹F ЯМР (375 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,75 – -61,09 (м), -69,30 – -69,41 (м), -69,51 – -69,62 (м), -69,90 – -70,05 (м), -74,72, -79,74 – -79,84 (м), -80,42 – -80,52 (м), -102,51 – -102,61 (м), -103,19 – -103,29 (м), -110,47 – -110,59 (м), -110,60 – -110,69 (м), -110,84 ч./млн. МС (*m/z*) 1193,96 [M+H]⁺.

Пример 37.



[0469] Синтез бензил-N-((хлорметокси)карбонил)-N-метилглицината (37A): Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **30B** примера 30, с использованием гидрохлорида бензилового сложного эфира саркозина вместо **30A**. МС (*m/z*) 271,80 [M+H]⁺.

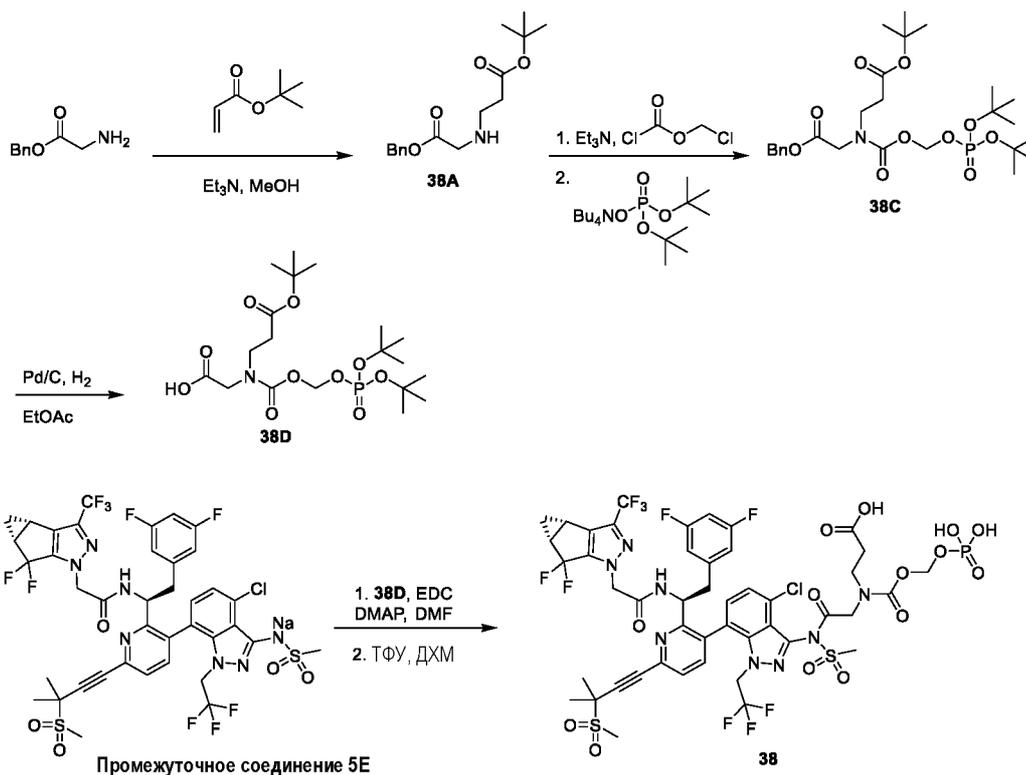
[0470] Синтез бензил-N-(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метокси)карбонил)-N-метилглицината (37B): Указанное в

заголовке соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **30C** примера 30, с использованием **37A** вместо **30B**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,44 – 7,34 (м, 5H), 5,70 – 5,55 (м, 2H), 4,12 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 3,04 (д, J = 5,6 Гц, 3H), 1,50 (д, J = 8,3 Гц, 19H) ч./млн. МС (*m/z*) 468,10 [M+Na]⁺.

[0471] Синтез N-(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метокси)карбонил)-N-метилглицина (**37C**): Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **30D** примера 30, с использованием **37B** вместо **30C**. МС (*m/z*) 355,67 [M+H]⁺.

[0472] Синтез (фосфоноокси)метил(2-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-оксоэтил)(метил)карбамата (**37**): Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **30** примера 30, с использованием **37C** вместо **30D**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,24 – 9,13 (м), 8,01 – 7,89 (м), 7,85 – 7,75 (м), 7,55 – 7,43 (м), 7,08 – 6,97 (м), 6,95 – 6,86 (м), 6,85 – 6,78 (м), 6,62 – 6,47 (м), 6,43 – 6,34 (м), 5,51 – 5,33 (м), 5,05 – 4,95 (м), 4,95 – 4,80 (м), 4,80 – 4,55 (м), 4,30 – 4,16 (м), 4,11 – 3,77 (м), 3,76 – 3,57 (м), 3,30 – 3,25 (м), 3,10 – 2,83 (м), 2,71 (с), 2,68 – 2,56 (м), 2,59 – 2,51 (м), 1,78 – 1,72 (м), 1,45 – 1,35 (м), 1,02 – 0,93 (м) ч./млн. ¹⁹F ЯМР (375 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,65 – -61,16 (м), -69,26 – -70,20 (м), -75,48, -75,34 – -75,81 (м), -79,58 – -81,00 (м), -102,82 – -103,39 (м), -103,49 – -104,07 (м), -110,41 – -111,00 (м), -111,20 ч./млн. МС (*m/z*) 1192,87 [M+H]⁺.

Пример 38.



[0473] Синтез трет-бутил-3-((2-(бензилокси)-2-оксоэтил)амино)пропаноата

(38A): Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **3A** примера 3, с использованием гидрохлорида бензилового сложного эфира глицина вместо [(1S)-3-трет-бутоксикарбонил-3-оксопропил]аммония хлорида. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 7,40 – 7,35 (м, 5H), 5,20 (с, 2H), 3,76 (с, 1H), 3,52 (с, 2H), 2,91 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 2,49 (тд, $J = 6,6, 5,0$ Гц, 3H), 1,47 (с, 9H) ч./млн. МС (m/z) 293,92 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0474] Синтез трет-бутил-3-((2-(бензилокси)-2-

оксоэтил)((хлорметокси)карбонил)амино)пропаноата **(38B)**: Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **30B** примера 30, с использованием **38A** вместо **30A**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,44 – 7,33 (м, 5H), 5,83 (с, 1H), 5,70 (с, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,21 (с, 1H), 4,16 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 3,76 (с, 1H), 3,62 (дт, $J = 11,7, 6,5$ Гц, 3H), 2,60 (дтд, $J = 16,2, 6,5, 2,8$ Гц, 3H), 1,46 (дд, $J = 4,4, 3,4$ Гц, 9H) ч./млн. МС (m/z) 408,20 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0475] Синтез трет-бутил-3-((2-(бензилокси)-2-оксоэтил)(((ди-трет-

бутокси)фосфорил)окси)метокси)карбонил)амино)пропаноата **(38C)**: Указанное в

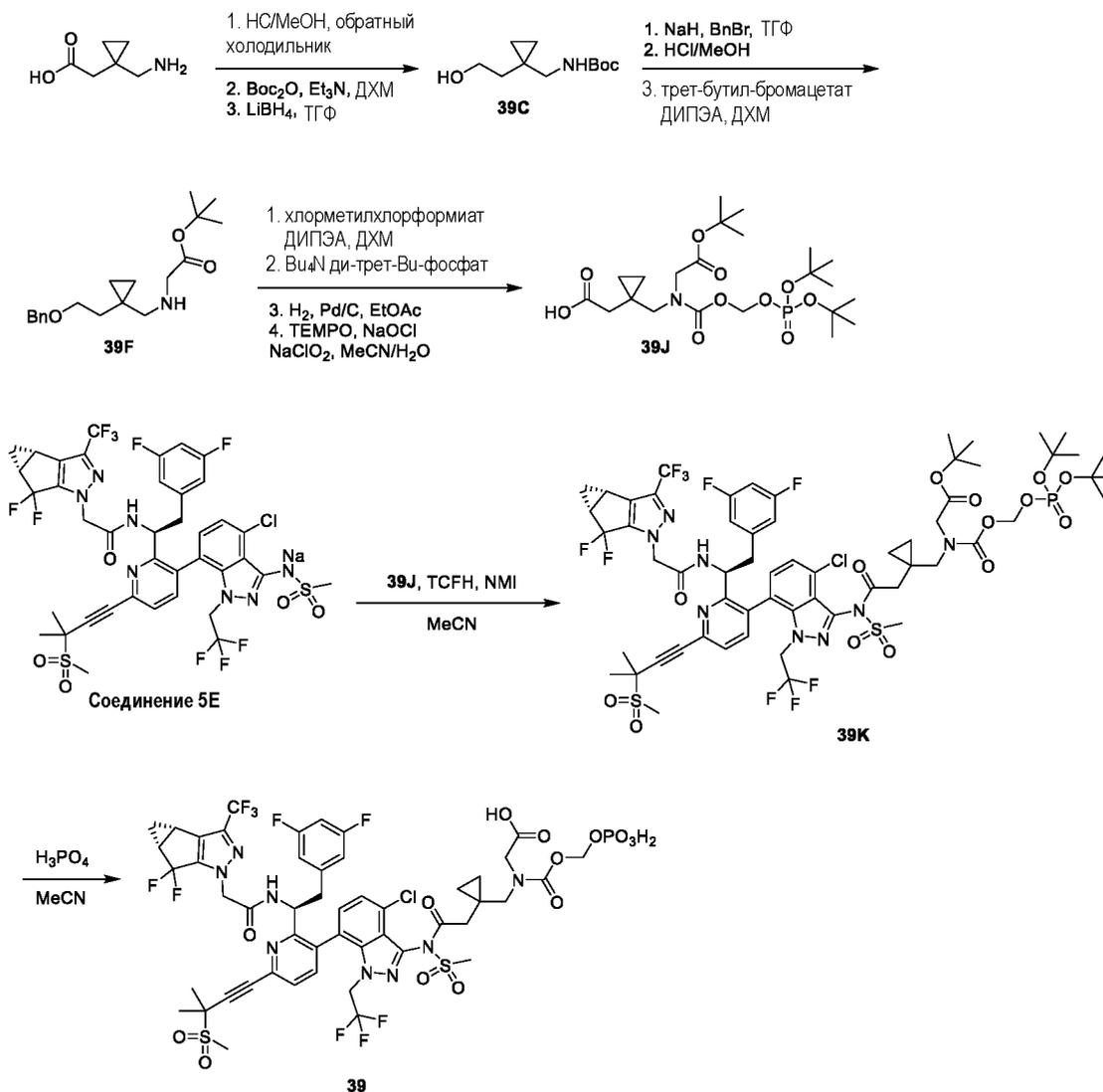
заголовке соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **30С** примера 30, с использованием **38В** вместо **30В**. МС (m/z) 582,48 [M+Na]⁺.

[0476] **Синтез N-(3-(трет-бутокси)-3-оксипропил)-N-(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метокси)карбонил)глицина (38D):** Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **30D** примера 30, с использованием **37С** вместо **30С**. МС (m/z) 492,11 [M+Na]⁺.

[0477] **Синтез трет-бутил-3-((2-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-оксоэтил)(((фосфоноокси)метокси)карбонил)амино)пропаноата (38):**

Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **30** примера 30, с использованием **38D** вместо **30D**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,25 – 9,15 (м), 7,92 – 7,79 (м), 7,83 – 7,73 (м), 7,54 – 7,40 (м), 7,07 – 6,91 (м), 6,89 – 6,83 (м), 6,56 – 6,39 (м), 5,53 – 5,32 (м), 4,96 – 4,80 (м), 4,80 – 4,56 (м), 4,29 – 4,14 (м), 4,15 – 3,81 (м), 3,67 – 3,59 (м), 3,48 – 3,33 (м), 3,30 – 3,18 (м), 3,10 – 2,87 (м), 2,66 – 2,52 (м), 2,51 – 2,40 (м), 1,77 – 1,72 (м), 1,44 – 1,34 (м), 1,02 – 0,93 (м) ч./млн. ¹⁹F ЯМР (375 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,72 – -60,96 (м), -69,36 – -69,60 (м), -69,78 – -70,03 (м), -75,47, -75,39 – -75,61 (м), -79,77 (д, J = 12548,4 Гц), -79,86 – -79,98 (м), -80,37 – -80,66 (м), -103,07 – -103,27 (м), -103,75 – -103,95 (м), -110,55 – -110,71 (м), -110,76 (м), -110,80 – -110,92 (м) ч./млн. МС (m/z) 1251,78 [M+H]⁺.

Пример 39.



[0478] **Синтез метил-2-(1-(аминометил)циклопропил)ацетата (39А):** Раствор 2-(1-(аминометил)циклопропил)уксусной кислоты (35,4 ммоль) в HCl в MeOH (1 М, 50 мл) доводили до температуры образования флегмы. При полном превращении реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении, затем восстанавливали в MeCN, замораживали в бане с сухим льдом и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **39А**, которое использовали без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 3,72 (с, 3H), 3,02 (д, $J = 2,9$ Гц, 2H), 2,53 (д, $J = 9,5$ Гц, 2H), 0,81 – 0,72 (м, 2H), 0,68 – 0,63 (м, 2H) ч./млн.

[0479] **Синтез метил-2-(1-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)циклопропил)ацетата (39В):** К раствору метил-2-(1-(аминометил)циклопропил)ацетата (**39А**, 25,8 ммоль) в 32 мл ДХМ добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (32,3 ммоль, 1,25 эквив.), а затем по каплям добавляли триэтиламин

(36,1 ммоль, 1,4 эквив.) при 0°C. После завершения реакции содержимое переносили в делительную воронку с использованием ДХМ (100 мл) и 0,1 М раствора HCl (100 мл). Органический слой промывали, затем собирали, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **39В**, которое использовали без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 244,14 [M+H]⁺.

[0480] Синтез трет-бутил((1-(2-гидроксиэтил)циклопропил)метил)карбамата (39С): К раствору метил-2-(1-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)циклопропил)ацетата (**39В**, 4,11 ммоль) в 20 мл ТГФ осторожно добавляли раствор LiBH₄ (2 М раствор в ТГФ, 6,17 ммоль). Полученную смесь затем нагревали до 40°C. После завершения реакции остаточный реагент гасили медленным добавлением воды, затем 1 М раствором HCl, после чего содержимое переносили в делительную воронку с использованием ДХМ (100 мл) и воды (100 мл). Органическую фракцию промывали, затем собирали, сушили над Na₂SO₄, концентрировали при сниженном давлении и очищенный с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **39С**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 4,31 (т, J = 5,0 Гц, 1H), 3,54 – 3,43 (м, 2H), 2,86 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 1,38 (с, 1H), 0,37 – 0,27 (м, 2H), 0,27 – 0,20 (м, 2H) ч./млн.

[0481] Синтез трет-бутил((1-(2-(бензилокси)этил)циклопропил)метил)карбамата (39D): К раствору **39С** (17,8 ммоль) в 50 мл ТГФ при 0°C порционно добавляли NaNH (60% дисперсии в минеральном масле, 20,5 ммоль, 1,15 эквив.) и полученную смесь перемешивали в течение 10 минут, затем медленно нагревали до комнатной температуры. Затем добавляли бензилбромид (44,6 ммоль, 2,5 эквив.) и реакционную смесь оставляли перемешиваться всю ночь. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **39D**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,40 – 7,29 (м, 5H), 4,54 (с, 2H), 3,61 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,04 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 1,65 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 1,46 (с, 9H), 0,48 – 0,36 (м, 4H) ч./млн.

[0482] Синтез (1-(2-(бензилокси)этил)циклопропил)метанамина (39E): К раствору трет-бутил((1-(2-(бензилокси)этил)циклопропил)метил)карбамата (**39D**, 2,93 ммоль) в 20 мл ДХМ добавляли HCl в MeOH (3 М раствор, 11,7 ммоль, 4 эквив.). При полном превращении реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **39E**, которое использовали без очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,84 (с, 2H), 7,49 – 7,21 (м, 5H), 4,49 (с, 2H), 3,54 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,73 (с, 2H), 1,66 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 0,69 – 0,33 (м, 4H) ч./млн.

[0483] Синтез трет-бутил((1-(2-(бензилокси)этил)циклопропил)метил)глицината (39F): К раствору (1-(2-(бензилокси)этил)циклопропил)метанамина (**39E**, 3,95 ммоль, 2 эквив.) в 10 мл ДХМ добавляли ДИПЭА (4,34 ммоль, 2,2 эквив.) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Затем по каплям добавляли раствор трет-бутилбромацетата в ДХМ (1,97 ммоль) в течение 10 минут с непрерывным перемешиванием при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакции содержимое переносили в делительную воронку с использованием ДХМ (10 мл) и воды (10 мл). Органическую фракцию промывали, собирали, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при сниженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **39F**. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,39 – 7,23 (м, 5H), 4,44 (с, 2H), 3,53 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 3,17 (с, 2H), 2,35 (с, 2H), 1,60 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H), 0,34 – 0,22 (м, 4H) ч./млн. МС (m/z) 320,28 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0484] Синтез трет-бутил-N-((1-(2-(бензилокси)этил)циклопропил)метил)-N-((хлорметокси)карбонил)глицината (39G): К раствору **39F** (4,02 ммоль) в 100 мл ДХМ при 0°C добавляли триэтиламин (8,05 ммоль, 2 эквив.), а затем по каплям добавляли хлорметилхлорформиат (6,03 ммоль, 1,5 эквив.). После завершения реакции содержимое переносили в делительную воронку с использованием ДХМ (50 мл) и насыщенного раствора хлорида аммония (100 мл). Органическую фракцию промывали, собирали, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **39G**, которое использовали без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,46 – 7,15 (м, 5H), 5,86 (д, J = 5,3 Гц, 2H), 4,44 (д, J = 4,0 Гц, 2H), 3,97 (д, J = 2,5 Гц, 2H), 3,59 – 3,47 (м, 2H), 3,32 (с, 1H), 3,23 (д, J = 3,6 Гц, 2H), 1,56 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 1,41 (д, J = 3,2 Гц, 8H), 0,45 – 0,32 (м, 4H) ч./млн.

[0485] Синтез трет-бутил-N-((1-(2-(бензилокси)этил)циклопропил)метил)-N-(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метокси)карбонил)глицината (39H): К раствору трет-бутил-N-((1-(2-(бензилокси)этил)циклопропил)метил)-N-((хлорметокси)карбонил)глицината (**39G**, 0,255 ммоль) в 1 мл 1,2-диметоксиэтана добавляли тетрабутиламмония ди-трет-бутилфосфат (0,357 ммоль, 1,4 эквив.). После завершения реакции содержимое переносили в делительную воронку с использованием

ДХМ (10 мл) и воды (2 x 10 мл) и солевого раствора (1 x 10 мл). Органическую фракцию промывали, собирали, сушили над Na₂SO₄, концентрировали при сниженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **39H**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,45 – 7,19 (м, 5H), 5,46 (д, J = 12,4 Гц, 2H), 4,44 (д, J = 4,2 Гц, 2H), 4,09 – 3,92 (м, 3H), 3,57 – 3,46 (м, 2H), 3,24 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 2,00 (с, 1H), 1,56 (к, J = 6,6 Гц, 2H), 1,41 (с, 27H), 1,18 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 0,41 – 0,32 (м, 4H) ч./млн. МС (*m/z*) 608,39 [M+Na]⁺.

[0486] Синтез трет-бутил-N-(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метокси)карбонил)-N-((1-(2-гидроксиэтил)циклопропил)метил)глицината (39I): Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **30D** примера 30, с использованием трет-бутил-N-((1-(2-(бензилокси)этил)циклопропил)метил)-N-(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метокси)карбонил)глицината (**39G**) вместо **30C**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 5,56 – 5,38 (м, 2H), 4,08 – 3,91 (м, 3H), 3,49 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,23 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 1,99 (с, 1H), 1,42 (д, J = 3,0 Гц, 27H), 1,18 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 0,41 – 0,26 (м, 4H) ч./млн. МС (*m/z*) 518,30 [M+H]⁺.

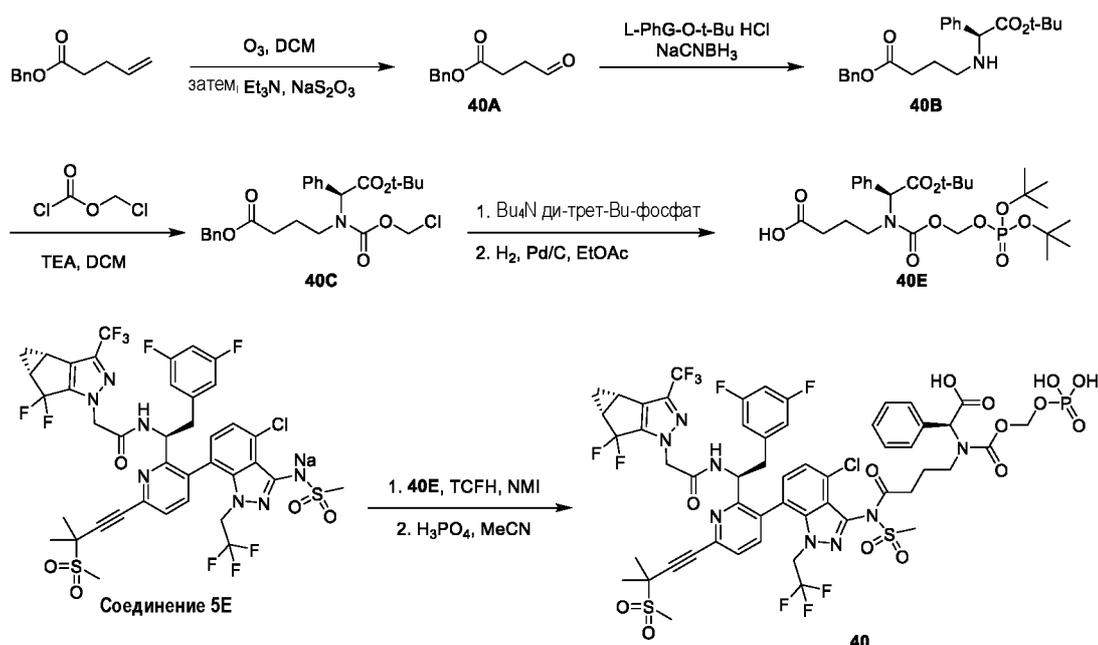
[0487] Синтез 2-(1-(((2-(трет-бутоксифосфорил)окси)метокси)карбонил)амино)метил)циклопропил)уксусной кислоты (39J): К раствору *трет*-бутил-N-(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метокси)карбонил)-N-((1-(2-гидроксиэтил)циклопропил)метил)глицината (**39I**, 3,07 ммоль) в ACN/воде (1:1, 24 мл) добавляли ТЕМРО (0,153 ммоль, 0,05 эквив.), дигидрофосфат калия (1,53 ммоль, 0,5 эквив.) и дикалия гидрофосфат (1,53 ммоль, 0,5 эквив.). Раствор охлаждали до 0 °С. Добавляли хлорит натрия (4,6 ммоль, 1,5 эквив.), а затем гипохлорит натрия (8,25% NaOCl, 3,63 мл). Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение 3,5 часов. Реакционную смесь разводили водой, экстрагировали с помощью EtOAc (3x), объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **39J**, которое использовали без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 5,54 – 5,37 (м, 2H), 4,05 – 3,88 (м, 3H), 3,31 (т, J = 3,0 Гц, 2H), 2,23 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 2,07 (с, 3H), 1,41 (д, J = 1,8 Гц, 27H), 0,52 – 0,35 (м, 4H) ч./млн. МС (*m/z*) 532,30 [M+H]⁺.

[0488] Синтез трет-бутил-N-((1-(2-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-оксоэтил)циклопропил)метил)-N-(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метокси)карбонил)глицината (**39K**): К суспензии промежуточного соединения 5E (3,39 ммоль, 1,2 эквив.), 1-метилимидазола (25,93 ммоль, 2,1 эквив.) и **39J** (2,83 ммоль) в MeCN (12 мл) добавляли TCFH (2,97 ммоль, 1,05 эквив.) и полученную смесь перемешивали при к. т. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **39K** в виде смеси атропоизомеров. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,93 – 7,86 (м), 7,84 – 7,70 (м), 7,51 – 7,38 (м), 7,06 – 6,96 (м), 6,89 – 6,81 (м), 6,43 – 6,34 (м), 5,60 – 5,35 (м), 5,05 – 4,96 (м), 4,74 – 4,65 (м), 4,65 – 4,54 (м), 4,09 – 4,02 (м), 4,05 – 3,98 (м), 4,01 – 3,83 (м), 3,83 (с), 3,63 – 3,50 (м), 3,32 – 3,21 (м), 3,08 – 2,97 (м), 2,98 – 2,82 (м), 2,40 – 2,30 (м), 2,00 (с), 1,78 – 1,64 (м), 1,45 – 1,37 (м), 1,28 (с), 1,30 – 1,09 (м), 1,00 (с), 0,39 – 0,30 (м), 0,25 (с) ч./млн. ¹⁹F ЯМР (375 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,75 – -61,01 (м), -69,56 – -69,76 (м), -69,76 – -69,91 (м), -69,92 – -70,12 (м), -80,03 – -80,16 (м), -80,42 – -80,54 (м), -80,67 – -80,83 (м), -110,49 – -110,78 (м) ч./млн. МС (*m/z*) 1481,4 [M+Na]⁺.

[0489] Синтез N-((1-(2-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-оксоэтил)циклопропил)метил)-N-(((фосфоноокси)метокси)карбонил)глицина (**39**): К раствору **39K** (0,034 ммоль) в 0,1 мл MeCN добавляли 85% водную фосфорную кислоту (0,343 ммоль, 10 эквив.) и полученную суспензию перемешивали всю ночь. При полном превращении реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **39** в виде смеси атропоизомеров. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,21 – 9,04 (м), 7,98 – 7,87 (м), 7,86 – 7,72 (м), 7,51 – 7,39 (м), 7,06 – 6,90 (м), 6,87 – 6,80 (м), 6,53 – 6,46 (м), 6,39 – 6,30 (м), 5,57 – 5,32 (м), 5,06 – 4,80 (м), 4,80 – 4,69 (м), 4,70 – 4,59 (м), 4,63 – 4,45 (м), 4,21 (с), 4,08 – 3,84 (м), 3,85 – 3,75 (м), 3,71 – 3,62 (м), 3,62 – 3,47 (м), 3,35

– 3,24 (м), 3,07 – 2,84 (м), 2,63 – 2,56 (м), 2,30 – 2,16 (м), 1,82 – 1,67 (м), 1,47 – 1,36 (м), 1,41 (с), 1,00 (с), 0,50 (с), 0,37 (с) ч./млн. ^{19}F ЯМР (375 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,71 – -60,99 (м), -69,49 – -69,75 (м), -69,99 – -70,20 (м), -75,32, -75,37 (д), -79,70 – -79,85 (м), -80,03 – -80,25 (м), -80,37 – -80,52 (м), -80,70 – -80,92 (м), -102,46, -103,01 – -103,19 (м), -103,26, -110,55 – -110,78 (м), -110,75, -110,94 ч./млн. МС (m/z) 1291,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 40.



[0490] Синтез бензил-4-оксобутаноата (40А): Раствор бензилпент-4-еноата (2,63 ммоль) в 1:1 смеси ДХМ/МеОН (10 мл) осторожно барботировали газообразным O_3 при -78°C . При полном превращении реакционную смесь обрызгивали газообразным Ag в течение 5 мин, после чего осторожно добавляли Et_3N (5,26 ммоль, 2 эквив.). К полученной смеси затем добавляли 20 мл концентрированного $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и реакционную смесь перемешивали еще 1 ч. По окончании этого времени содержимое реакции переносили в делительную воронку с использованием ДХМ (100 мл) и H_2O (100 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 50 мл) и органические фракции собирали, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **40А**, которое переносили далее без дополнительной очистки. МС (m/z) 191,161 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0491] Синтез бензил(S)-4-((2-(трет-бутоксид)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)бутаноата (40В): К раствору **40А** (2,63 ммоль) в 44 мл МеОН добавляли последовательно гидрохлорид L-трет-бутилового сложного эфира фенилглицина (5,25 ммоль, 2 эквив.) и цианоборогидрид натрия (5,78 ммоль, 2,2 эквив.).

При полном превращении реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и переносили в делительную воронку с использованием ДХМ (25 мл) и насыщенного водного NaHCO_3 (25 мл). Водный слой экстрагировали с помощью дополнительного количества ДХМ (2 x 10 мл) и органические фракции объединяли, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при сниженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **40В**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,43 – 7,32 (м, 10H), 5,11 (с, 2H), 2,70 (дт, $J = 11,5, 6,7$ Гц, 1H), 2,57 (дт, $J = 11,6, 7,1$ Гц, 1H), 2,46 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H), 1,90 (п, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,41 (с, 9H) ч./млн. МС (m/z): 384,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0492] Синтез бензил(S)-4-((2-(трет-бутокси)-2-оксо-1-фенилэтил)((хлорметокси)карбонил)амино)бутаноата (40С): Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **30В** примера 30, с использованием бензила **40В** вместо **30А**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,45 – 7,29 (м, 10H), 5,85 (дд, $J = 15,6, 5,0$ Гц, 1H), 5,74 – 5,64 (м, 1H), 5,07 (с, 2H), 3,41 – 3,27 (м, 1H), 3,23 – 3,08 (м, 1H), 2,94 – 2,80 (м, 1H), 2,23 – 2,11 (м, 2H), 1,77 – 1,63 (м, 1H), 1,52 (с, 9H) ч./млн. МС (m/z): 498,20 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

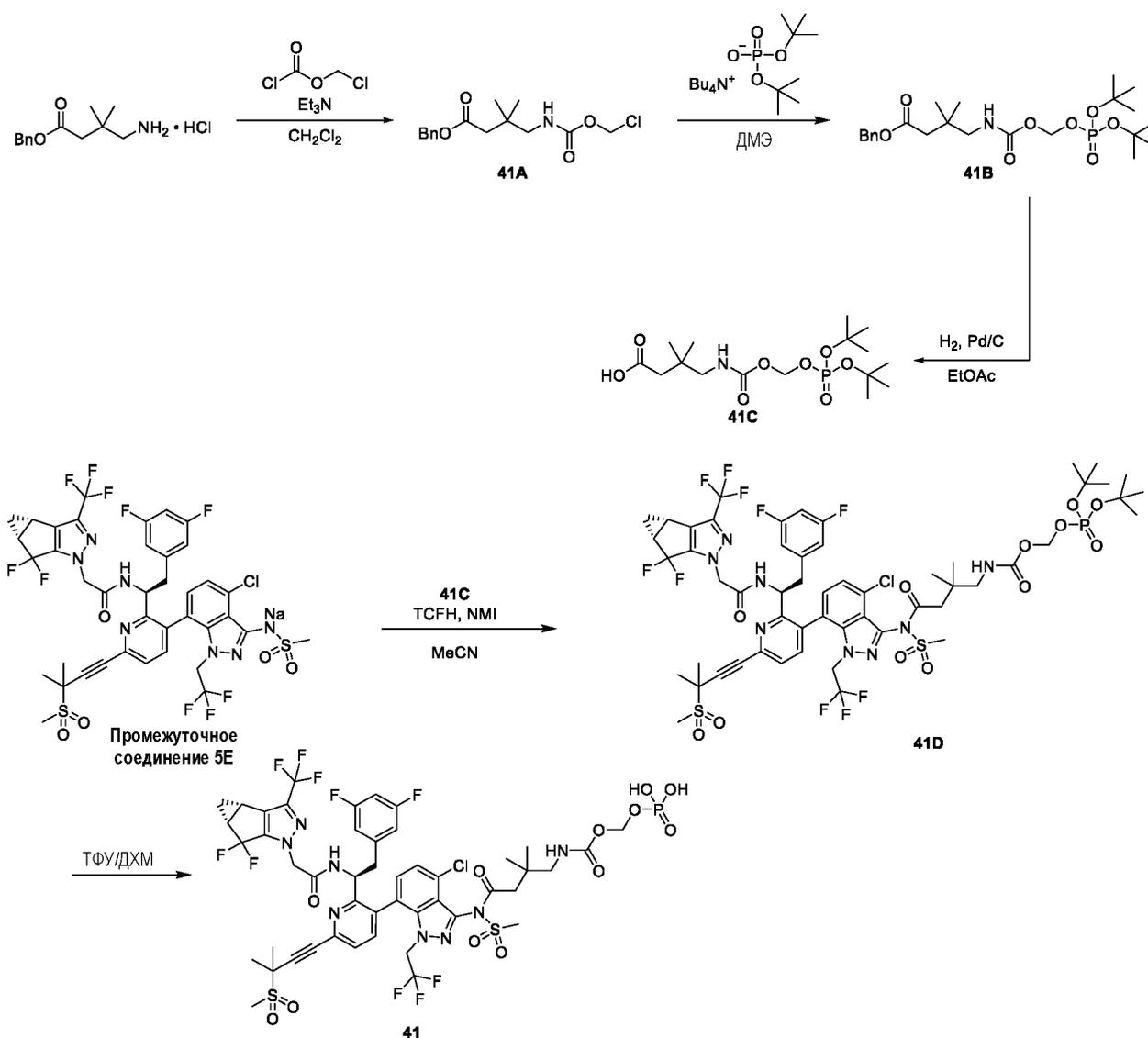
[0493] Синтез бензил(S)-4-((2-(трет-бутокси)-2-оксо-1-фенилэтил)(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метокси)карбонил)амино)бутаноата (40D): Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **30С** примера 30, с использованием бензила **40С** вместо **30В**. МС (m/z): 672,40 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0494] Синтез (S)-4-((2-(трет-бутокси)-2-оксо-1-фенилэтил)(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метокси)карбонил)амино)бутановой кислоты (40E): Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **30D** примера 30, с использованием бензил(S)-4-((2-(трет-бутокси)-2-оксо-1-фенилэтил)(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метокси)карбонил)амино)бутаноата (**40D**) вместо **30С**. МС (m/z) 582,30 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0495] Синтез (S)-2-((4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-4-оксобутил)(((фосфоноокси)метокси)карбонил)амино)-2-фенилуксусной кислоты (40): Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно способу,

представленному для синтеза соединения **39** примера 39, с использованием **40E** вместо **39J**. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,22 – 9,08 (м), 7,90 – 7,73 (м), 7,53 – 7,40 (м), 7,30 – 7,21 (м), 7,08 – 6,97 (м), 6,90 – 6,77 (м), 6,51 – 6,39 (м), 5,74 (с), 5,64 – 5,44 (м), 5,39 (с), 5,02 – 4,93 (м), 4,90 – 4,68 (м), 4,71 – 4,59 (м), 4,20 (с), 3,60 – 3,43 (м), 3,15 – 3,05 (м), 3,06 – 2,87 (м), 1,98 (с), 1,94 – 1,85 (м), 1,78 – 1,72 (м), 1,68 (с), 1,40 (с), 1,30 (с), 0,97 (с) ч./млн. ^{19}F ЯМР (375 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,70 – -61,07 (м), -69,52 – -69,70 (м), -69,81 – -69,98 (м), -74,69, -79,79 (м), -80,38 – -80,54 (м), -102,73, -103,25, -103,41, -103,92, -110,56 – -110,72 (м) ч./млн. МС (m/z) 1341,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 41.



[0496] Синтез бензил-4-(((хлорметокси)карбонил)амино)-3,3-диметилбутаноата (41A): К перемешанному раствору бензил-4-амино-3,3-диметилбутаноата гидрохлорида (7,4 ммоль) в CH_2Cl_2 (74 мл) при 0°C добавляли

триэтиламин (24,0 ммоль). Затем добавляли хлорметилхлорформиат (11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C и наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакционную смесь промывали нас. водн. раствором NH₄Cl и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при сниженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюировали 0 – 25% EtOAc в гексанах). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **41A**. МС (*m/z*) 336,2 [M+Na]⁺.

[0497] Синтез бензил-4-((((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метокси)карбонил)амино)-3,3-диметилбутаноата (41B):

Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **30C** примера 30, с использованием **41A** вместо **30B**. МС (*m/z*) 510,3 [M+Na]⁺.

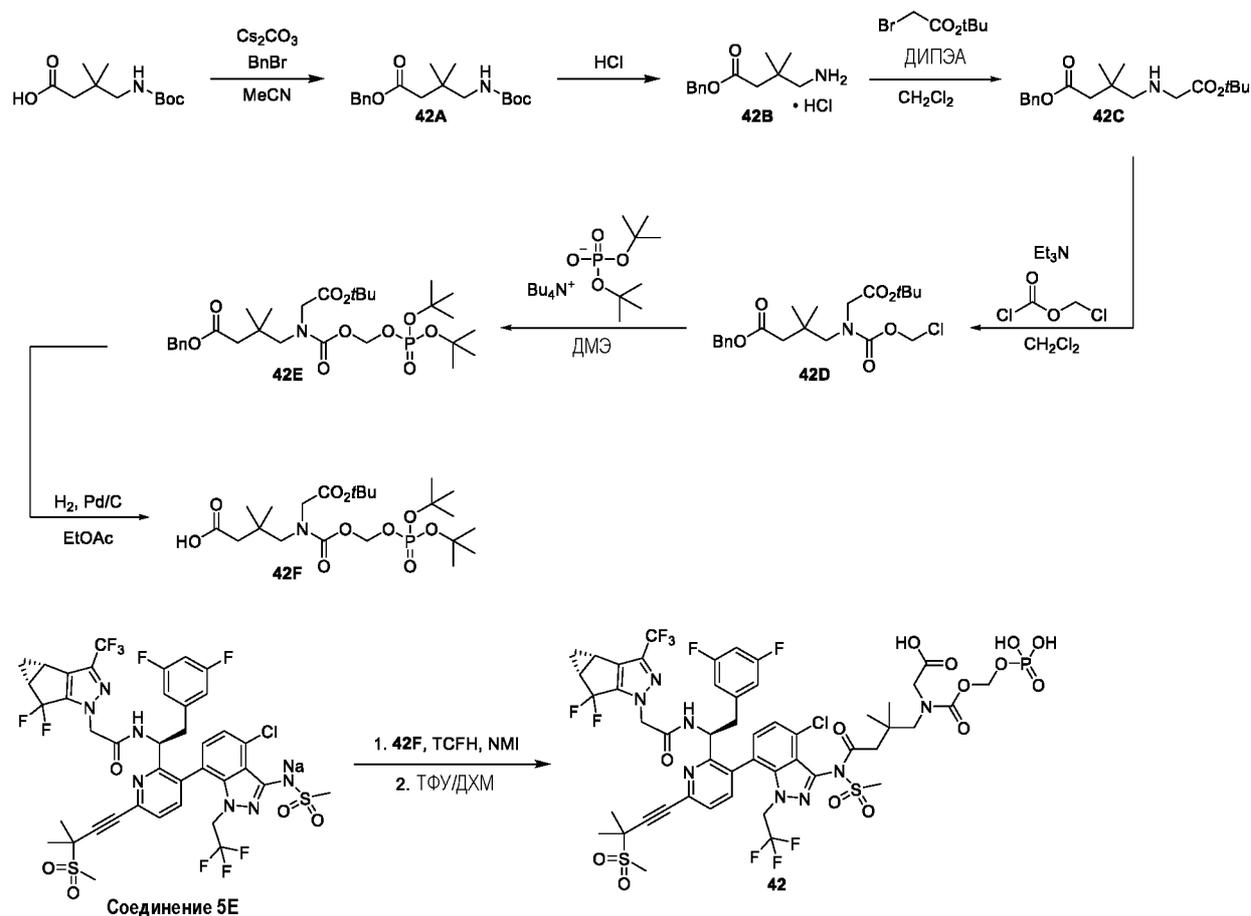
[0498] Синтез 4-((((ди-*m*-бутоксифосфорил)окси)метокси)карбонил)амино)-3,3-диметилбутановой кислоты (41C): Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **30D** примера 30, с использованием **41B** вместо **30C**. МС (*m/z*) 420,2 [M+Na]⁺.

[0499] Синтез ((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метил(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2,2-диметил-4-оксобутил)карбамата (41D): К суспензии промежуточного соединения **5E** (3,76 ммоль, 1,3 эквив.), 1-метилимидазола (10,1 ммоль, 3,5 эквив.) и **41C** (2,83 ммоль) в MeCN (12 мл) добавляли TCFH (3,47 ммоль, 1,20 эквив.) и полученную смесь перемешивали при к. т. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **41D** в виде смеси атропоизомеров. МС (*m/z*) 1369,39 [M+Na]⁺.

[0500] Синтез (фосфоноокси)метил(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-

ил)метилсульфонамидо)-2,2-диметил-4-оксобутил)карбамата (**41**): К раствору **41D** (2,2 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли TFA (5,1 мл). После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **41** в виде смеси атропоизомеров. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,17 (д), 7,92 (д), 7,86 – 7,73 (м), 7,53 – 7,39 (м), 7,12 (т), 7,08 – 6,93 (м), 6,87 (д), 6,53 – 6,45 (м), 6,39 – 6,32 (м), 5,45 – 5,26 (м), 5,01 (д), 4,91 – 4,82 (м), 4,84 – 4,72 (м), 4,71 – 4,57 (м), 4,26 – 4,14 (м), 4,05 – 3,92 (м), 3,55 (д), 3,28 (д), 3,02 – 2,87 (м), 2,08 – 1,80 (м), 1,76 (с), 1,47 – 1,35 (м), 0,99 (с), 0,88 (д), 0,68 (с), 0,60 (с) ч./млн. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,90 (д), -69,94 (д), -78,30 – -81,85 (м), -100,97 – -106,03 (м), -110,77 (д) ч./млн. МС (*m/z*): 1236,300 [M+H]⁺.

Пример 42.



[0501] **Синтез бензил-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноата (**42A**):** 4-(*m*-бутоксикарбониламино)-3,3-диметилбутановую кислоту (8,6 ммоль) растворяли в MeCN (72 мл). Карбонат цезия (10 ммоль) и BnBr (10 ммоль) добавляли последовательно и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 15 ч и наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения смесь фильтровали через слой Celite®. Отфильтрованную реакционную смесь концентрировали при сниженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **42А**. ¹Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,42 – 7,31 (м, 5Н), 5,13 (с, 2Н), 3,04 (д, *J* = 6,7 Гц, 2Н), 2,29 (с, 2Н), 1,46 (с, 9Н), 1,00 (с, 6Н) ч./млн. МС (*m/z*): 322,5 [M+H]⁺.

[0502] Синтез бензил-4-амино-3,3-диметилбутаноата гидрохлорида (42В): **42А** (7,8 ммоль) обрабатывали хлористоводородной кислотой (31 мл, 4 н в диоксане). После перемешивания в течение 4 ч реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **42В**, которое использовали без очистки. ¹Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,47 (с, 2Н), 7,38 – 7,28 (м, 5Н), 5,11 (с, 2Н), 3,02 (с, 2Н), 2,49 (с, 2Н), 1,15 (с, 6Н). МС (*m/z*): 222,4 [M+H]⁺.

[0503] Синтез бензил-4-((2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)амино)-3,3-диметилбутаноата (42С): К перемешанной суспензии **42В** (7,8 ммоль) в CH₂Cl₂ (90 мл) добавляли ДИПЭА (23 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°С. По каплям добавляли *m*-бутилбромацетат (3,9 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) с помощью шприцевого насоса (1 мл/мин). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 1 ч, затем нагревали до к. т. После перемешивания еще в течение 24 ч смесь промывали 0,5 М водн. раствором HCl (~75 мл), водой (~50 мл) и солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колоночной хроматографии (0%-10% MeOH в CH₂Cl₂) с получением указанного в заголовке соединения **42С**. ¹Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,38 – 7,34 (м, 5Н), 5,10 (с, 2Н), 3,32 (с, 2Н), 2,52 (с, 2Н), 2,38 (с, 2Н), 1,47 (с, 9Н), 1,03 (с, 6Н). МС (*m/z*) 336,3 [M+H]⁺.

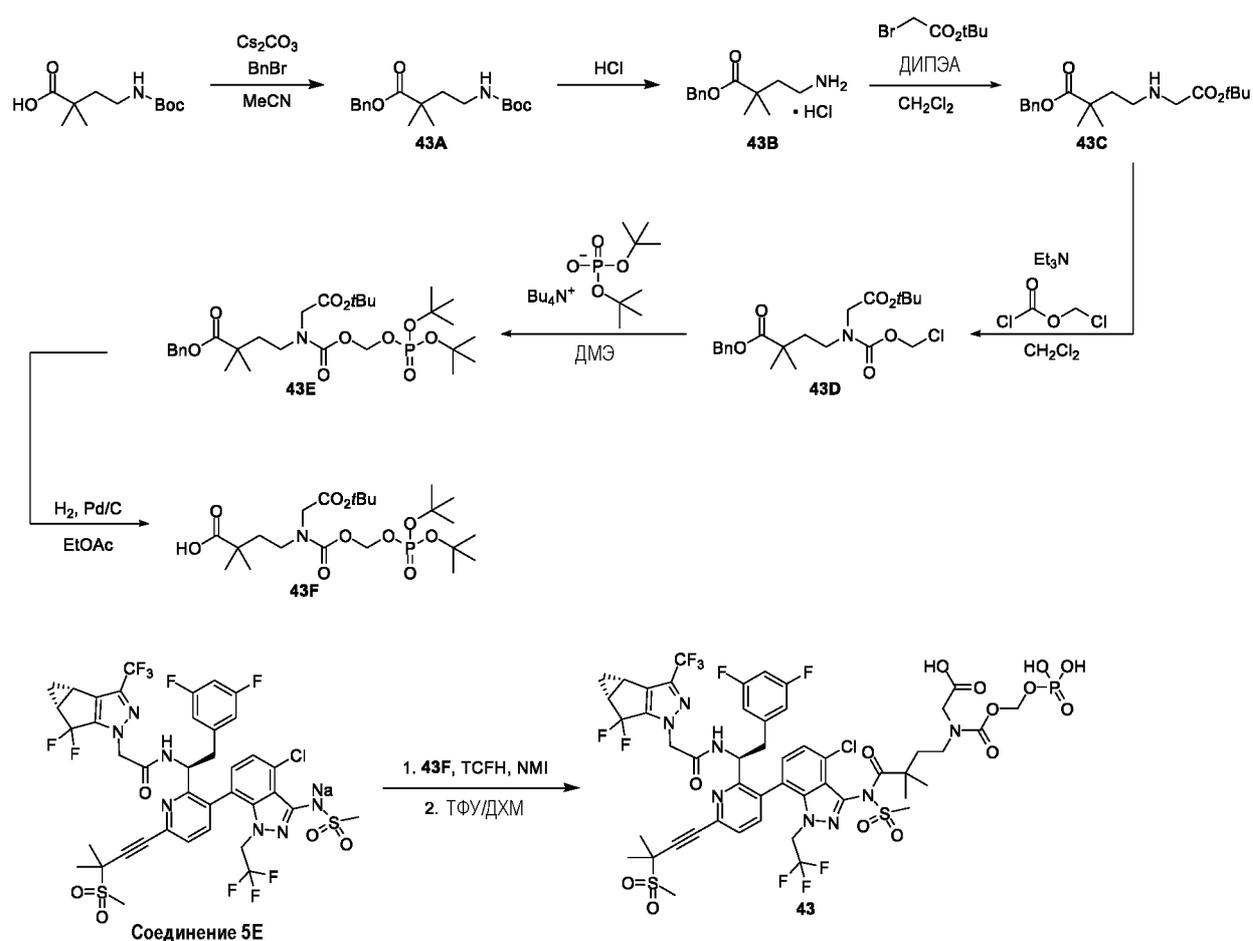
[0504] Синтез бензил-4-((2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)((хлорметокси)карбонил)амино)-3,3-диметилбутаноата (42D): К перемешанному раствору **42С** (2,7 ммоль) в CH₂Cl₂ (18 мл) при 0°С добавляли триэтиламин (5,9 ммоль). Затем добавляли хлорметилхлорформиат (2,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°С и наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакционную смесь промывали нас. водн. раствором NH₄Cl и солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **42D**, которое использовали без очистки. МС (*m/z*) 450,2 [M+Na]⁺.

[0505] Синтез бензил-4-((2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)(((ди-трет-бутокси)фосфорил)окси)метокси)карбонил)амино)-3,3-диметилбутаноата (42E): 42D (1,3 ммоль) растворяли в диметоксиэтаноле (4,6 мл), затем добавляли тетрабутиламмонийную соль ди-*m*-бутилфосфата (1,9 ммоль) и смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный материал растворяли в EtOAc и промывали водой (3х), солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **42E**, которое использовали без дополнительной очистки.

[0506] Синтез 4-((2-(*t*-бутокси)-2-оксоэтил)(((ди-*t*-бутокси)фосфорил)окси)метокси)карбонил)амино)-3,3-диметилбутановой кислоты (42F): 42E (1,3 ммоль) растворяли в EtOAc (30 мл) и добавляли палладиевый катализатор на углеродном носителе (0,27 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч в атмосфере газообразного водорода (1 атм) наблюдали образование продукта. Неочищенный продукт выделяли после фильтрации через слой Celite®. После концентрирования неочищенный продукт очищали на колоночной хроматографии (0%-10% MeOH в CH₂Cl₂) с получением указанного в заголовке соединения **42F**. MS (*m/z*) 534,3 [M+Na]⁺.

[0507] Синтез N-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2,2-диметил-4-оксобутил)-N-(((фосфоноокси)метокси)карбонил)глицина (42): Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, представленному для синтеза **41** примера 41, с использованием **42F** вместо **41C**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,28 – 9,10 (м), 8,00 – 7,68 (м), 7,59 – 7,37 (м), 7,13 – 6,95 (м), 6,79 (дд), 6,55 – 6,46 (м), 6,46 – 6,24 (м), 5,50 – 5,33 (м), 5,25 (дд), 5,03 (дд), 4,96 – 4,76 (м), 4,74 – 4,47 (м), 4,04 – 3,64 (м), 3,55 (д), 3,28 (д), 3,23 – 3,08 (м), 3,07 – 2,85 (м), 2,20 – 1,99 (м), 1,90 (д), 1,46 – 1,34 (м), 1,09 – 0,94 (м), 0,91 (с), 0,78 (д), 0,62 (д) ч./млн. ¹⁹F ЯМР (375 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -59,74 – -62,28 (м), -69,07 – -70,40 (м), -79,59 – -81,05 (м), -101,60 – -104,56 (м), -110,72 (д) ч./млн. MS (*m/z*): 1294,30 [M+H]⁺.

Пример 43.



[0508] Синтез бензил-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2,2-диметилбутаноата

(43A): 4-(*m*-бутоксикарбониламино)-2,2-диметилбутановую кислоту (22 ммоль)

растворяли в MeCN (72 мл). Карбонат цезия (26 ммоль) и BnBr (26 ммоль) добавляли последовательно и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч и наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения смесь фильтровали через слой Celite®. Отфильтрованную реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии с получением указанного в заголовке соединения **43A**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,42 – 7,31 (м, 5H), 5,13 (с, 2H), 3,14 (с, 2H), 1,83 – 1,76 (м, 2H), 1,45 (с, 10H), 1,25 (с, 6H) ч./млн.

[0509] Синтез бензил-4-амино-2,2-диметилбутаноата гидрохлорида (43B):

43A (20 ммоль) растворяли в диоксане (20 мл) и обрабатывали хлористоводородной кислотой (20 мл, 4 н в диоксане). После перемешивания в течение 4 ч реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **43B**, которое использовали без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 222,3 [M+H]⁺.

[0510] Синтез бензил-4-((2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)амино)-2,2-диметилбутаноата (43С): К перемешанной суспензии **43В** (20 ммоль) в CH_2Cl_2 (200 мл) добавляли ДИПЭА (11 мл, 60 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C . По каплям добавляли *m*-бутилбромацетат (10 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) с помощью шприцевого насоса (1 мл/мин). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем нагревали до комнатной температуры. После перемешивания еще в течение 24 ч смесь затем промывали 0,5 М водн. раствором HCl (~150 мл), водой (~100 мл) и затем соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали на колоночной хроматографии (0%-10% MeOH в CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке соединения **43С**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,42 – 7,31 (м, 5H), 5,15 (с, 2H), 3,67 (с, 2H), 3,14 (с, 2H), 2,20 – 2,12 (м, 2H), 1,52 (с, 9H), 1,28 (с, 6H). МС (*m/z*) 336,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0511] Синтез бензил-4-((2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)((хлорметокси)карбонил)амино)-2,2-диметилбутаноата (43D): К перемешанному раствору **43С** (9,5 ммоль) в CH_2Cl_2 (95 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (3,3 мл, 24 ммоль). Затем добавляли хлорметилхлорформиат (1,3 мл, 14 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C и наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакционную смесь промывали нас. водн. раствором NH_4Cl и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **43D**, которое использовали без очистки. МС (*m/z*) 450,9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

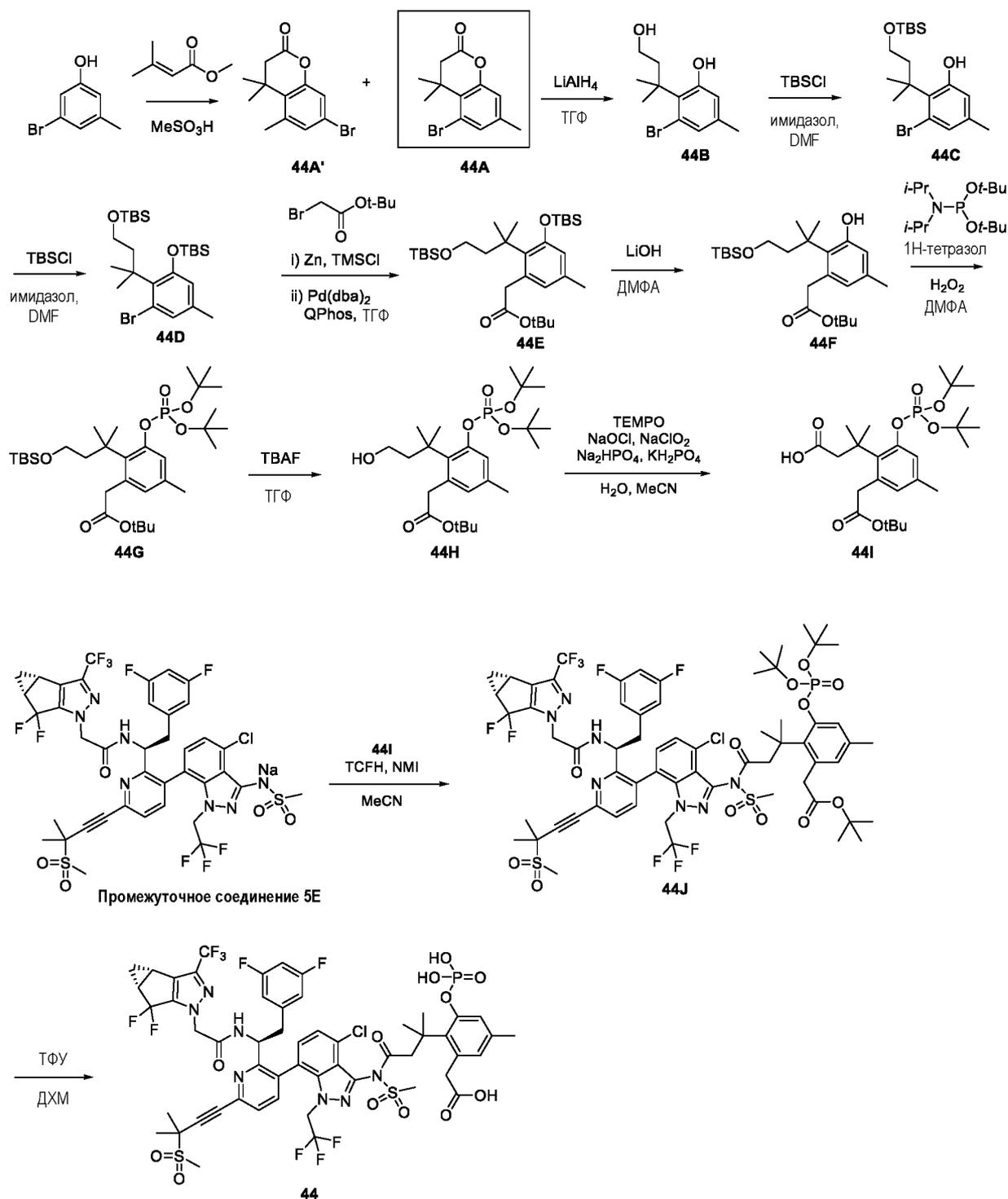
[0512] Синтез бензил-4-((2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)(((ди-трет-бутокси)фосфорил)окси)метокси)карбонил)амино)-2,2-диметилбутаноата (43Е): **43D** (5,8 ммоль) растворяли в диметоксиэтаноле (20 мл), затем добавляли тетрабутиламмонийную соль ди-*m*-бутилфосфата (8,2 ммоль) и смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный материал растворяли в EtOAc и промывали водой (3х), соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **43Е**, которое использовали без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 602,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0513] Синтез 4-((2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)(((ди-трет-бутокси)фосфорил)окси)метокси)карбонил)амино)-2,2-диметилбутановой кислоты (43F): **43Е** (4,8 ммоль) растворяли в EtOAc (30 мл), затем добавляли палладиевый катализатор на углеродном носителе (1,2 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч в

атмосфере газообразного водорода (1 атм) наблюдали образование продукта. Неочищенный продукт выделяли после фильтрации через слой Celite®. После концентрирования неочищенный продукт очищали на колоночной хроматографии (0%-10% MeOH в CH₂Cl₂) с получением указанного в заголовке соединения **43F**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 5,60 (дд, *J* = 30,6, 15,2 Гц, 2H), 3,88 (д, *J* = 31,2 Гц, 2H), 3,48 (т, *J* = 6,5 Гц, 1H), 3,37 – 3,31 (м, 1H), 1,92 – 1,86 (м, 2H), 1,54 – 1,50 (м, 18H), 1,47 (д, *J* = 7,6 Гц, 9H), 1,24 (д, *J* = 17,5 Гц, 6H). МС (*m/z*) 534,5 [M+Na]⁺.

[0514] Синтез N-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-3,3-диметил-4-оксобутил)-N-(((фосфоноокси)метокси)карбонил)глицина (43): Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **41** примера 41, с использованием **43F** вместо **41D**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,34 – 9,14 (м), 7,98 – 7,91 (м), 7,91 – 7,66 (м), 7,61 – 7,39 (м), 7,10 – 6,93 (м), 6,86 (дд), 6,48 – 6,20 (м), 5,59 – 5,27 (м), 4,96 (дд), 4,87 – 4,40 (м), 4,17 – 3,64 (м), 3,47 (д), 3,34 (д), 3,28 (с), 1,75 (с), 1,54 – 1,35 (м), 1,02 – 0,92 (м), 0,84 – 0,70 (м), 0,66 (с), 0,55 (с). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -60,97 (д), -69,48 – -70,36 (м), -79,25 – -81,30 (м), -102,61 – -103,97 (м), -110,18 – -111,26 (м). МС (*m/z*): 1253,032 [M+H]⁺.

Пример 44.



[0515] **Синтез 5-бром-4,4,7-триметилхроман-2-она (44A):** Колбу заполняли 3-бром-5-метилфенолом (26,7 ммоль) и метансульфоновой кислотой (53,5 ммоль) в атмосфере азота. Добавляли метил-3-метилбут-2-еноат (29,4 ммоль), колбу оснащали обратным холодильником и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 30 минут, при 120°C в течение 30 минут и при 150°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до к. т., помещали в баню с ледяной водой и разводили водой (150 мл). Водный слой экстрагировали

с помощью EtOAc (2 x 200 мл), промывали нас. NaHCO₃ (2 x 100 мл), промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **44A**. МС (*m/z*) 269,02 / 270,95 [M+H]⁺.

[0516] Синтез 3-бром-2-(4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)-5-метилфенола (44B): Колбу заполняли раствором ЛАН (2,0М в ТГФ, 8,17 ммоль) и ТГФ (10 мл). Раствор охлаждали до 0°C. По каплям добавляли раствор **44A** (7,43 ммоль) в ТГФ (20 мл). Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до 5°C. Медленно добавляли воду (310 мкл), а затем 15% NaOH_(водн.) (310 мкл), затем снова воду (930 мкл). Смесь нагревали до к. т. и перемешивали всю ночь. Смесь разводили EtOAc, добавляли MgSO₄ и смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **44B**. МС (*m/z*) 271,15 / 273,03 [M-H]⁻.

[0517] Синтез 3-бром-2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-5-метилфенола (44C): Колбу заполняли **44B** (6,55 ммоль), DMF (15,0 мл) и имидазолом (16,4 ммоль) в атмосфере азота. Раствор охлаждали до 0°C, добавляли одну часть TBSCl (8,51 ммоль), ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 часов, а затем охлаждали до 0°C. Реакционную смесь разводили водой (75 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3x), промывали 5% LiCl_(водн.), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **44C**. МС (*m/z*) 385,31 / 386,9 [M-H]⁻.

[0518] Синтез (3-бром-2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-5-метилфенокси)(трет-бутил)диметилсилана (44D): Колбу заполняли **44C** (2,55 ммоль), DMF (12,0 мл) и имидазолом (6,37 ммоль) в атмосфере азота. Добавляли одну часть TBSCl (3,31 ммоль) и колбу оснащали обратным холодильником. Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 8 часов. Реакционную смесь концентрировали, разводили водой, экстрагировали с помощью EtOAc (3x), промывали 5% LiCl_(водн.), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **44D**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,04 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,53 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H),

3,52 – 3,43 (м, 2H), 2,29 – 2,20 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,60 (с, 6H), 1,00 (с, 9H), 0,83 (с, 9H), 0,29 (с, 6H), 0,03 (с, 6H) ч./млн.

[0519] Синтез трет-бутил-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-5-метилфенил)ацетата (44E): Колбу заполняли цинковой пылью (< 10 мкм, 9,00 ммоль) и ТГФ (3,6 мл) в атмосфере азота. Колбу оснащали зондом внутренней температуры. Добавляли хлортриметилсилан (0,60 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 минут (регистрировали экзотерму 1-2°C). Осторожно добавляли раствор трет-бутил-2-бромацетата (6,00 ммоль) в ТГФ (2,66 мл). Смесь перемешивали о тех пор, пока она не охладилась до к. т., а затем перемешивание останавливали. Супернатант титровали с помощью I₂ в 0,5 М растворе LiCl в ТГФ. Определенная концентрация цинкорганического соединения 2-трет-бутокси-2-оксоэтилцинкбромида составляла 0,63М. Отдельную колбу заполняли **44D** (1,35 ммоль), Pd(dba)₂ (0,068 ммоль) и QPhos (0,068 ммоль). Колбу продували азотом. Добавляли ТГФ (4,7 мл), а затем 2-трет-бутокси-2-оксоэтилцинкбромид (1,62 ммоль). Колбу оснащали обратным холодильником и реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 15-30 минут. Реакционную смесь охлаждали до к. т., гасили нас. NH₄Cl (водн.), экстрагировали с помощью EtOAc (3х), промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **44E**. МС (*m/z*) 559,13 [M+Na]⁺.

[0520] Синтез трет-бутил-2-(2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-3-гидрокси-5-метилфенил)ацетата (44F): К раствору **44E** (5,14 ммоль) в DMF (4,0 мл) добавляли LiOH (5,14 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при к. т. в течение 18 часов. Реакционную смесь разводили водой, экстрагировали с помощью EtOAc (3х), объединенные органические слои последовательно промывали 5% водным LiCl и солевым раствором, затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **44F**. МС (*m/z*) 421,16 [M-H]⁻.

[0521] Синтез трет-бутил-2-(2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-3-((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)-5-метилфенил)ацетата (44G): К раствору **44F** (0,821 ммоль) в DMF (3,0 мл) добавляли ди-трет-бутил-*N,N*-диизопропилфосфорамидит (2,46 ммоль), а затем 1H-тетразол (2,87 ммоль). Раствор нагревали при 50°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли 30%

H₂O₂ (водн.) (3,28 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, затем оставляли нагреваться до к. т. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали с помощью 25% EtOAc/гексанов (3x). Объединенные органические слои промывали 5% LiCl (водн.), затем нас. водным Na₂S₂O₃, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **44G**. МС (*m/z*) 637,05 [M+Na]⁺.

[0522] Синтез *трет*-бутил-2-(3-((ди-*трет*-бутоксифосфорил)окси)-2-(4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)-5-метилфенил)ацетата (**44H**): Раствор **44G** (0,569 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли TBAF (1,0 М в ТГФ, 1,14 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов, постепенно нагревали до к. т. Реакционную смесь концентрировали и разводили EtOAc. Органический слой промывали водой (2x) и солевым раствором, сушили над MgSO₄, затем фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **44H**. МС (*m/z*) 522,95 [M+Na]⁺.

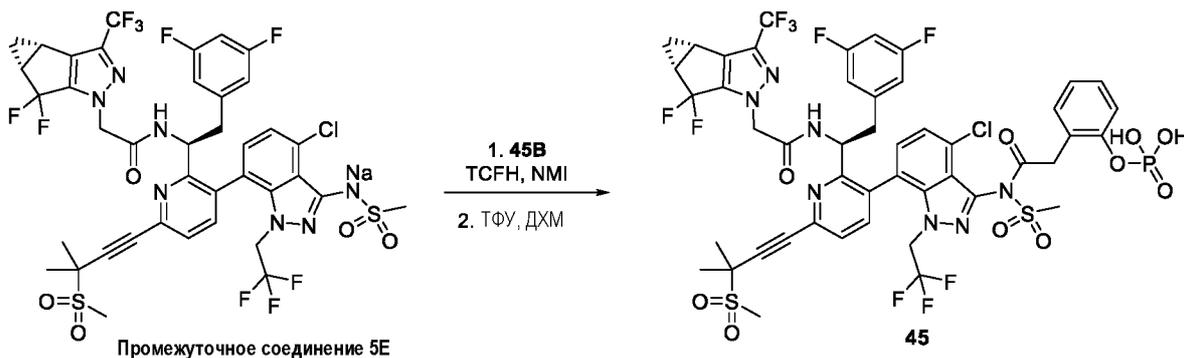
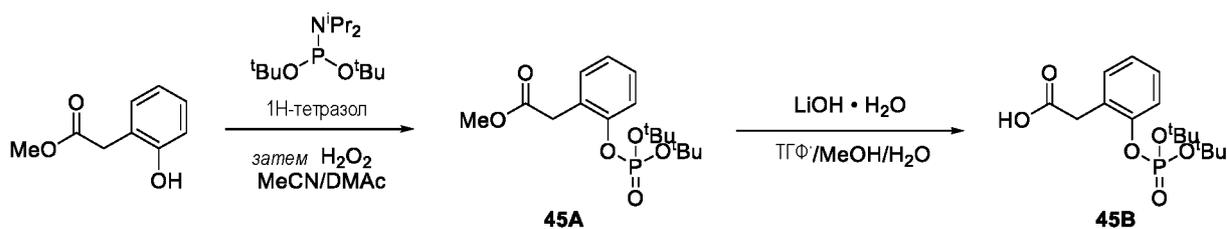
[0523] Синтез 3-(2-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-6-((ди-*трет*-бутоксифосфорил)окси)-4-метилфенил)-3-метилбутановой кислоты (**44I**): К раствору **44H** (0,356 ммоль) в ACN/воде (1:1, 3,0 мл) добавляли TEMPO (0,018 ммоль), дигидрофосфат калия (0,178 ммоль) и динатрия гидрофосфат (0,178 ммоль). Раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли хлорит натрия (0,533 ммоль), а затем гипохлорит натрия (8,25% NaOCl, 266 мкл). Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение 3,5 часов. Реакционную смесь разводили водой, экстрагировали с помощью EtOAc (3x), объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **44I**, которое использовали без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 536,85 [M+Na]⁺.

[0524] Синтез *трет*-бутил-2-(2-(4-(*N*-(4-хлор-7-(2-((1*S*)-1-(2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3*b*,4,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пиррол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-3-((ди-*трет*-бутоксифосфорил)окси)-5-метилфенил)ацетата (**44J**): К раствору неочищенного **44I** (0,361 ммоль) в ACN (3,6 мл) добавляли *N*-метилимидазол (1,27 ммоль), промежуточное соединение **5E** (0,361 ммоль) и TCFH (0,361 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 часов. Реакцию

гасили нас. водным NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли и концентрировали с получением атропоизомерной смеси указанного в заголовке соединения **44J**. МС (m/z) 1486,07 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0525] Синтез 2-(2-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((1S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиррол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-5-метил-3-(фосфонокси)фенил)уксусной кислоты (44): 44J (0,128 ммоль) растворяли в ДХМ / TFA (3:1, 4,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. до завершения реакции (2-4 часа) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью ОФ хроматографии (60-100% ACN/вода с 0,1% TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением атропоизомерной смеси указанного в заголовке соединения **44**. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,01 (ушир. с), 9,17 (т), 9,00 (д), 8,87 (д), 8,00 – 7,91 (м), 7,90 – 7,71 (м), 7,47 – 7,40 (м), 7,39 – 7,32 (м), 7,31-7,25 (м), 7,14 (ушир. с), 7,07 – 6,97 (м), 6,96 – 6,84 (м), 6,70 – 6,58 (м), 6,57 – 6,52 (м), 6,52 – 6,42 (м), 6,41 – 6,36 (м), 4,97 – 4,58 (м), 4,58 – 4,41 (м), 4,40 – 4,30 (м), 4,30 – 4,15 (м), 4,14 – 3,93 (м), 3,88 (д), 3,84 (д), 3,80 – 3,67 (м), 3,66 – 3,54 (м), 3,52 (д), 3,47 (д), 3,27 (д), 3,24 – 3,16 (м), 3,16 – 2,85 (м), 2,81 – 2,65 (м), 2,63 – 2,47 (м), 2,17 (с), 1,74 (ушир. с), 1,50 – 1,11 (м), 1,06 – 0,94 (м). ^{19}F ЯМР (377 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60,81 (д), -60,86, -60,92, -69,38 (т), -69,47 – -69,67 (м), -69,83 (т), -79,81 (д), -80,10 – -80,30 (м), -80,48 (д), -80,77 – -80,96 (м), -101,82 – -102,26 (ушир. с), -102,53 – -102,97 (м), -103,11 (д), -103,25 (д), -103,41 – -103,51 (м), -103,79 (д), -103,93 (д), -110,52 (т), -110,62 (т), -110,76 (т), -110,90 (т) ч./млн. МС (m/z) 1295,75 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 45.



[0526] Синтез метил-2-(2-((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)фенил)ацетата

(45A): К раствору метил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (6,9 ммоль), 0,45 М 1Н-тетразола в MeCN (17,3 ммоль) и N,N-димилацетамида (14 мл) добавляли ди-трет-бутил-N,N-диизопропилфосфорамидит (13,8 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и перемешивали в течение 16 часов. Затем к реакционной смеси добавляли 50% H₂O₂ (34,6 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и перемешивали в течение 1 часа. После завершения реакцию смесь разводили водой (100 мл) и гасили нас. Na₂SO₃ (14 мл). Реакционную смесь переносили в делительную воронку и экстрагировали 3х с помощью 1:1 EtOAc/гексанов (90 мл). Органическую фракцию собирали, промывали 0,1 М HCl (120 мл), 5% LiCl (120 мл), нас. NaCl (60 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **45A**. МС (*m/z*): 381,20 [M+Na]⁺.

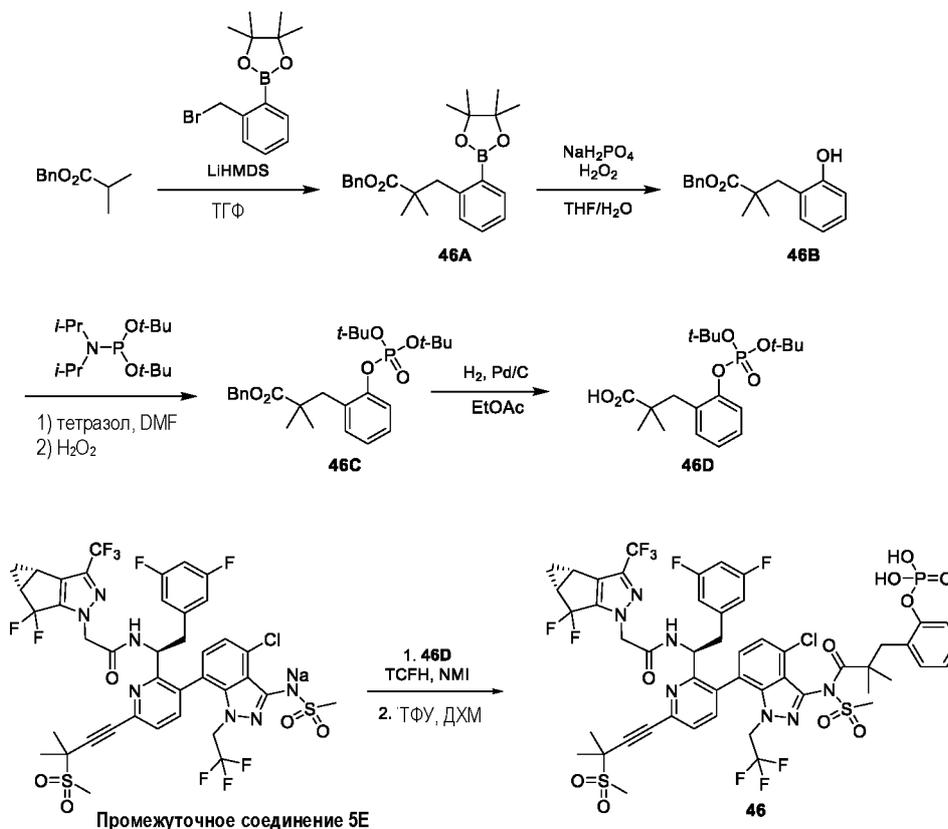
[0527] Синтез 2-(2-((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)фенил)уксусной кислоты

(45B): В колбу добавляли **45A** (5,6 ммоль), моногидрат гидроксида лития (14,0 ммоль) и 2:2:1 ТГФ/MeOH/H₂O (50 мл). Реакционную смесь герметично закрывали и перемешивали в течение 3 часов. После завершения реакцию смесь разводили водой (100 мл) и подкисляли 1 М HCl (13 мл). Реакционную смесь переносили в делительную воронку и экстрагировали 3х с помощью EtOAc (100 мл). Органическую фракцию

собирали, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **45B**. МС (*m/z*): 367,20 [M+Na]⁺.

[0528] Синтез 2-(2-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-оксоэтил)фенилдигидрофосфата (**45**): Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **41** примера 41, с использованием **45B** вместо **41C**. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,98 (с), 7,78 (дд), 7,69 (д), 7,36 (д), 7,32 – 7,13 (м), 6,97 (д), 6,86 – 6,69 (м), 6,53 (дд), 6,35 (дд), 4,87 – 4,62 (м), 4,18 (г), 4,05 (г), 3,74 – 3,62 (м), 3,51 (с), 3,24 (с), 2,99 (с), 2,86 (с), 2,53 – 2,44 (м), 1,82 (с), 1,46 – 1,35 (м), 1,10 – 1,07 (м), 1,05 – 0,97 (м). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, MeOD) δ -63,55 (д), -72,07 (дт), -78,08 – -78,53 (м), -82,67 (дд), -105,48 (ддд), -112,08 (дт). МС (*m/z*) 1182,20 [M+H]⁺.

Пример 46.



[0529] Синтез бензил-2,2-диметил-3-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата (**46A**): К раствору бензил-2-метилпропаноата

(13 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли раствор LiHMDS (13 ммоль, 1,0 М в ТГФ) при -78°C и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли раствор 2-[2-(бромметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (6,7 ммоль) в ТГФ (6,0 мл). Реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 1 ч при -78°C и постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь разводили EtOAc и промывали нас. водн. раствором NH_4Cl и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюировали 0 – 100% EtOAc в гексанах). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **46А**.
МС (m/z): 417,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

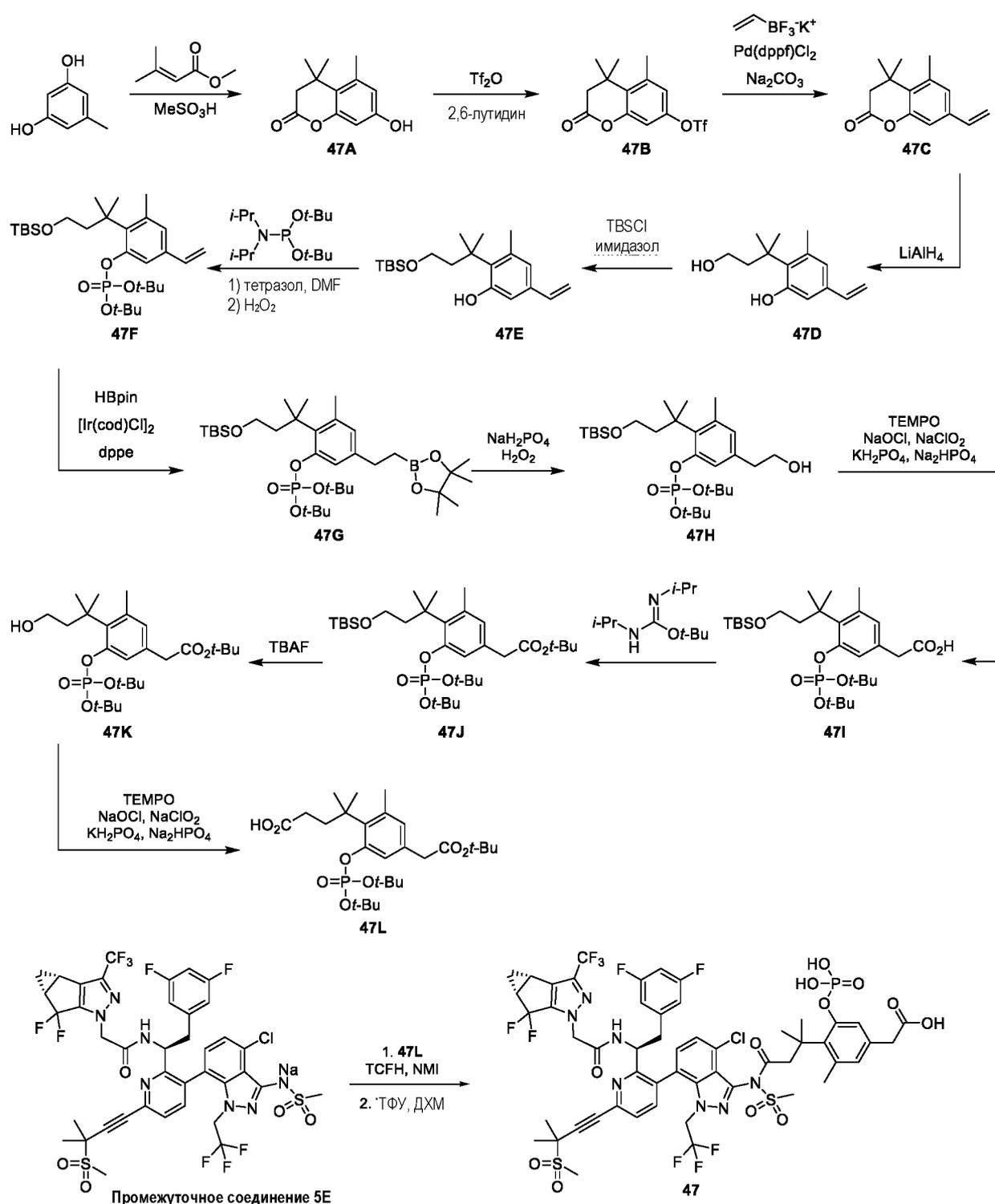
[0530] Синтез бензил-3-(2-гидроксифенил)-2,2-диметилпропаноата (46В): **46А** растворяли в смеси ТГФ/ H_2O (25 мл, 3:1) и обрабатывали дигидрофосфатом натрия (14 ммоль) и водн. раствором H_2O_2 (3 мл, 50 вес. %). После перемешивания в течение 16 ч реакцию смесь обрабатывали нас. водн. раствором тиосульфата натрия и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюировали 0 – 100% EtOAc в гексанах). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **46В**. МС (m/z): 285,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0531] Синтез бензил-3-(2-((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)фенил)-2,2-диметилпропаноата (46С): К перемешанному раствору **46В** (3,5 ммоль) в DMF (34 мл) последовательно добавляли ди-*m*-бутил-*N,N*-диизопропилфосфорамидит (11 ммоль) и 1-*H*-тетразол (14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 2 ч реакцию смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали водн. раствором H_2O_2 (2,5 мл, 30 вес. %). Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали. После завершения реакцию смесь разводили EtOAc и промывали нас. водн. раствором тиосульфата натрия. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали на колоночной хроматографии (0%-60% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения **46С**.
МС (m/z): 499,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0532] **Синтез 3-(2-((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)фенил)-2,2-диметилпропановой кислоты (46D):** 46C (2,3 ммоль) растворяли в EtOAc (12 мл), затем добавляли палладиевый катализатор на углеродном носителе (0,46 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч в атмосфере газообразного водорода (1 атм) наблюдали образование продукта. Указанное в заголовке соединение **46D** выделяли после фильтрации через слой Celite® и использовали непосредственно в последующей реакции без очистки. MS m/z = 409,2 [M+Na]⁺.

[0533] **Синтез 2-(3-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2,2-диметил-3-оксoproпил)фенилдигидрофосфата (46):** Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно способу, представленному для синтеза соединения 41 примера 41, с использованием **46D** вместо **41C**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 9,27 – 9,14 (м), 7,93 – 7,73 (м), 7,39 (д), 7,32 – 6,80 (м), 6,44 – 6,36 (м), 6,34 – 6,26 (м), 4,96 (т), 4,74 (д), 4,69 – 4,55 (м), 4,12 – 3,94 (м), 3,40 (д), 3,27 (д), 2,96 – 2,83 (м), 2,36 – 2,26 (м), 1,75 (с), 1,43 – 1,36 (м), 1,35 – 1,28 (м), 1,21 (с), 1,07 (с), 1,01 (с, 3H), 0,92 – 0,85 (м), 0,80 (с), 0,62 (с). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО-*d*6) δ -60,98 (д), -69,74 (д), -70,16 (т), -79,73 – -81,25 (м) ч./млн. MS (m/z) 1246,20 [M+Na]⁺.

Пример 47.



[0534] **Синтез 7-гидрокси-4,4,5-триметилхроман-2-она (47А):** К перемешанному раствору 3,5-дигидрокситолуола (483 ммоль) в метансульфоновой кислоте (62,8 мл) добавляли метил-3-метилбут-2-еноат (532 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч и наблюдали с помощью ЖХМС. После завершения реакцию смесь разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенные органические слои

сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали на колоночной хроматографии (0%-30% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения **47A**. МС (m/z) 207,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0535] Синтез 4,4,5-триметил-2-оксохроман-7-илтрифторметансульфоната (47B): К перемешиваемому раствору **47A** (249 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли 2,6-лутидин (274 ммоль), а затем трифлатный ангидрид (262 ммоль, 1,05 эквив.), и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч и наблюдали с помощью ЖХМС. После завершения реакцию смесь разводили дихлорметаном, промывали 1 М HCl и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали на колоночной хроматографии (0%-10% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения **47B**. МС (m/z) 339,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0536] Синтез 4,4,5-триметил-7-винилхроман-2-она (47C): К перемешанному раствору **47B** (161 ммоль) в диоксане (130 мл) и воде (15 мл) добавляли винилтрифторборат калия (193 ммоль), карбонат натрия (483 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (16,1 ммоль). Смесь дегазировали и повторно заполняли аргоном (3x) и нагревали до 100°C в течение 2 ч и наблюдали с помощью ЖХМС. После завершения реакцию смесь разводили EtOAc и промывали нас. водн. раствором NH_4Cl и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали на колоночной хроматографии (0%-10% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения **47C**. МС (m/z) 217,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0537] Синтез 2-(4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)-3-метил-5-винилфенола (47D): **47C** (83,2 ммоль) растворяли в ТГФ (121 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали LiAlH_4 (53 мл, 2 М в ТГФ). Реакционную смесь затем постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь гасили ледяной водой, фильтровали через слой Celite® и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **47D**, которое использовали без очистки.

[0538] Синтез 2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-3-метил-5-винилфенола (47E): К раствору **47D** (20,1 ммоль) в DMF (30 мл) последовательно добавляли имидазол (50,2 ммоль) и TBSCl (26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и наблюдали с помощью ЖХМС. После завершения реакцию смесь разводили диэтиловым эфиром и промывали водой. Объединенные

органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали на колоночной хроматографии (0%-10% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения **47E**. МС (*m/z*) 358,1 [M+Na]⁺.

[0539] Синтез ди-трет-бутил(2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-3-метил-5-винилфенил)фосфата (**47F**): К раствору **47E** (18,7 ммоль) в DMF (200 мл) последовательно добавляли ди-*m*-бутил-*N,N*-диизопропилфосфорамидит (56,0 ммоль) и 1-Н-тетразол (7,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре при наблюдении с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 6 ч реакционную смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали водн. раствором H₂O₂ (24 мл, 50 вес. %). Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали. После завершения реакционную смесь разводили EtOAc и промывали нас. водн. раствором тиосульфата натрия. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали на колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения **47F**. МС (*m/z*) 549,2 [M+Na]⁺.

[0540] Синтез ди-трет-бутил(2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-3-метил-5-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)этил)фенил)фосфата (**47G**): Раствор **47F** (2,4 ммоль) в дихлорметане (25 мл) дегазировали и повторно заполняли аргоном (3х). Добавляли бис(1,5-циклооктадиен)диридия (I) дихлорид (0,24 ммоль) и бис(дифенилфосфино)этан (0,48 ммоль) и полученную смесь дегазировали и снова заполняли аргоном (3х). После перемешивания в течение 20 минут смесь охлаждали до 0°C и предварительно дегазированный раствор пинаколборана (3,8 ммоль) в дихлорметане (3,0 мл) добавляли в течение 1 ч с помощью шприцевого насоса. Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь разводили дихлорметаном и промывали нас. водн. раствором NH₄Cl и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **47G**, которое использовали без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 677,5 [M+Na]⁺.

[0541] Синтез ди-трет-бутил(2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-5-(2-гидроксиэтил)-3-метилфенил)фосфата (**47H**): **47G** (2,4 ммоль) растворяли в смеси ТГФ/H₂O (24 мл, 3:1) и обрабатывали дигидрофосфатом натрия (5,3 ммоль) и водн. раствором H₂O₂ (1,15 мл, 50 вес. %). После перемешивания в течение 4 ч реакционную смесь обрабатывали нас. водн. раствором тиосульфата натрия и

экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **47H**, которое использовали без очистки. МС (*m/z*) 567,4 [M+Na]⁺.

[0542] Синтез 2-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-3-((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)-5-метилфенил)уксусной кислоты (47I): К перемешанному раствору **47H** (2,4 ммоль) в MeCN (12 мл) и воде (12 мл) добавляли TEMPO (0,12 ммоль), KH₂PO₄ (1,2 ммоль) и Na₂HPO₄ (1,2 ммоль), затем смесь охлаждали до 0°C. Затем добавляли NaClO (2,9 ммоль, 8 вес. %) и NaClO₂ (3,6 ммоль) и реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и. После завершения реакционную смесь разводили EtOAc и промывали нас. водн. раствором тиосульфата натрия. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **47I**, которое использовали без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 581,4 [M+Na]⁺.

[0543] Синтез трет-бутил-2-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-3-((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)-5-метилфенил)ацетата (47J): К **47I** (2,4 ммоль) в 3 мл дихлорметана медленно добавляли 2-трет-бутил-1,3-диизопропилмочевину (12,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. После завершения реакционную смесь разводили дихлорметаном и фильтровали. Полученный раствор концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (0%-20% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения **47J**. МС (*m/z*) 637,3 [M+Na]⁺.

[0544] Синтез трет-бутил-2-(3-((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)-4-(4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)-5-метилфенил)ацетата (47K): К перемешанному раствору **47J** (1,4 ммоль) в ТГФ (7 мл) при 0°C добавляли TBAF (0,3 мл, 1 М в ТГФ) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь разводили EtOAc и промывали нас. водн. раствором NH₄Cl и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **47K**, которое использовали без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 523,4 [M+Na]⁺.

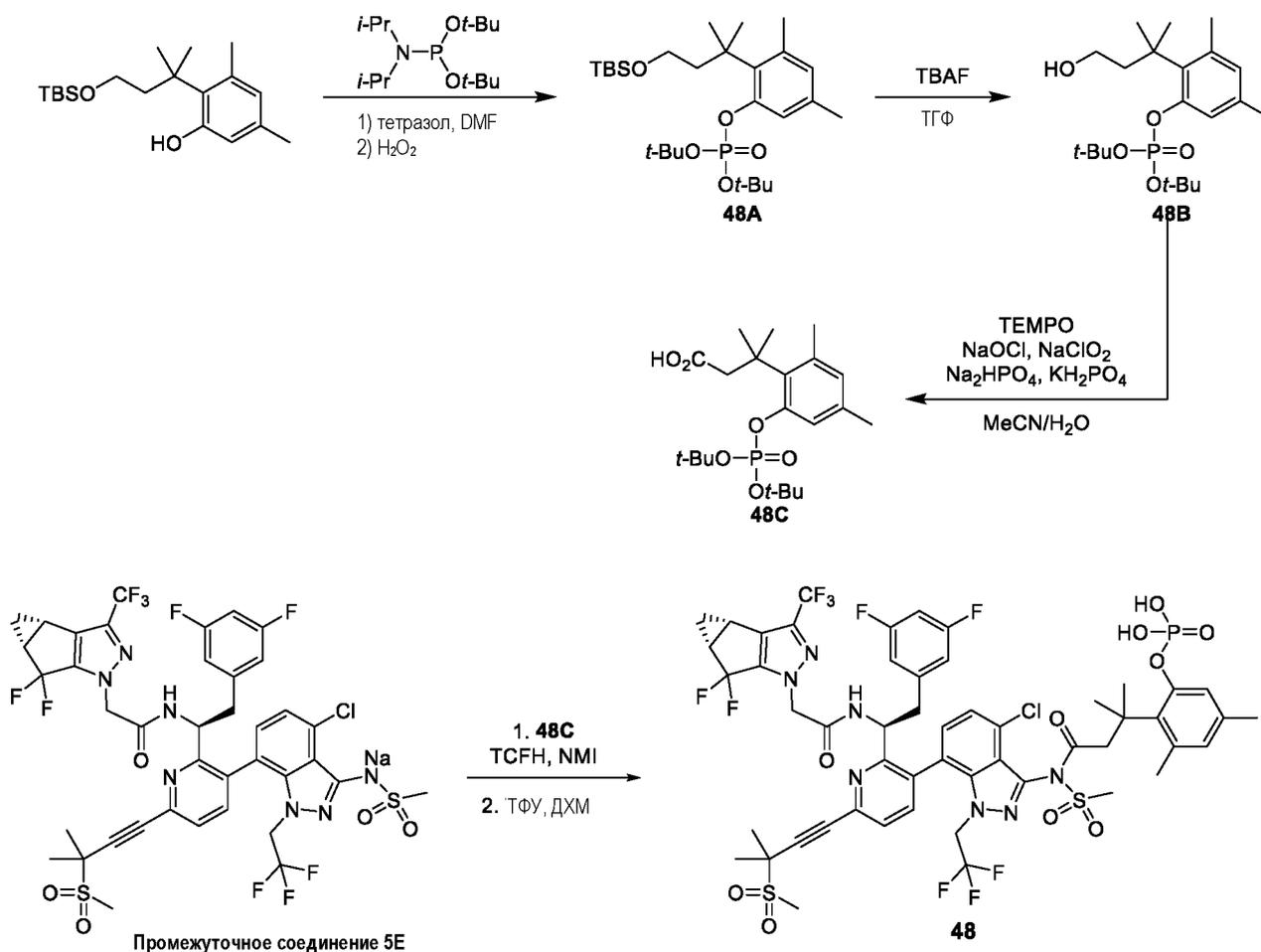
[0545] Синтез 4-(4-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-2-((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)-6-метилфенил)-4-метилпентановой кислоты (47L): К перемешанному раствору **47K** (1,4 ммоль) в MeCN (12 мл) и воде (12 мл) добавляли TEMPO (0,07 ммоль), KH₂PO₄ (0,7 ммоль) и Na₂HPO₄ (0,7 ммоль), затем смесь охлаждали

до 0°C. Затем добавляли NaClO (1,7 ммоль, 8 вес. %) и NaClO₂ (2,1 ммоль) и реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали. После завершения реакционную смесь разводили EtOAc и промывали нас. водн. раствором тиосульфата натрия. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **47L**, которое использовали без дополнительной очистки. MS (*m/z*): 537,3 [M+Na]⁺.

[0546] Синтез 2-(4-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-3-метил-5-(фосфонокси)фенил)уксусной кислоты (47):

Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **41** примера 41, с использованием **47L** вместо **41C**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 9,18 (д), 7,90 (дд), 7,76 (д), 7,46 (дд), 7,17 (с), 7,07 – 6,95 (м), 6,87 (д), 6,69 (дд), 6,53 – 6,46 (м), 6,44 – 6,33 (м), 5,16 – 4,54 (м), 4,27 – 3,97 (м), 3,48 (д), 3,40 (с), 3,28 (д), 3,04 – 2,91 (м), 2,24 (с), 1,75 (дд), 1,54 – 1,33 (м), 1,21 (д), 0,99 (с). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*6) δ -60,91 (д), -69,31 – -70,45 (м), -71,64, -79,20 – -82,23 (м), -102,94 (дд), -110,66 (д). MS (*m/z*): 1297,300 [M+H]⁺.

Пример 48.



[0547] **Синтез ди-трет-бутил(2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-3,5-диметилфенил)фосфата (48A):** К перемешанному раствору 1-Н-тетразола (372 ммоль) в MeCN (843 мл) и ТГФ (123 мл) добавляли 2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-3,5-диметилфенол (62,0 ммоль) и смесь охлаждали до 0°C. Затем добавляли ди-*m*-бутил-*N,N*-диизопропилфосфорамидит (372 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре при наблюдении с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 12 ч реакцию смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали водн. раствором H₂O₂ (60 мл, 30 вес. %). Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали. После завершения реакцию смесь разводили EtOAc и промывали нас. водн. раствором тиосульфата натрия. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали на колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения **48A**. МС (*m/z*) 537,5 [M+Na]⁺.

[0548] **48A** также может быть получено согласно следующему способу: К раствору 2-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-3,5-диметилфенола (0,155 ммоль) в 0,3 мл ТГФ при 0°C добавляли последовательно ди-*трет*-бутилфосфит (0,207 ммоль) и бромформ (0,211 ммоль) и в заключение Cs₂CO₃ (0,225 ммоль). Полученную суспензию постепенно нагревали до к. т. при постоянном помешивании. После завершения реакцию смесь гасили водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Органические фракции объединяли, сушили над Na₂SO₄, концентрировали при сниженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюировали с помощью 0-60% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения **48A**. МС (*m/z*) 537,5 [M+Na]⁺.

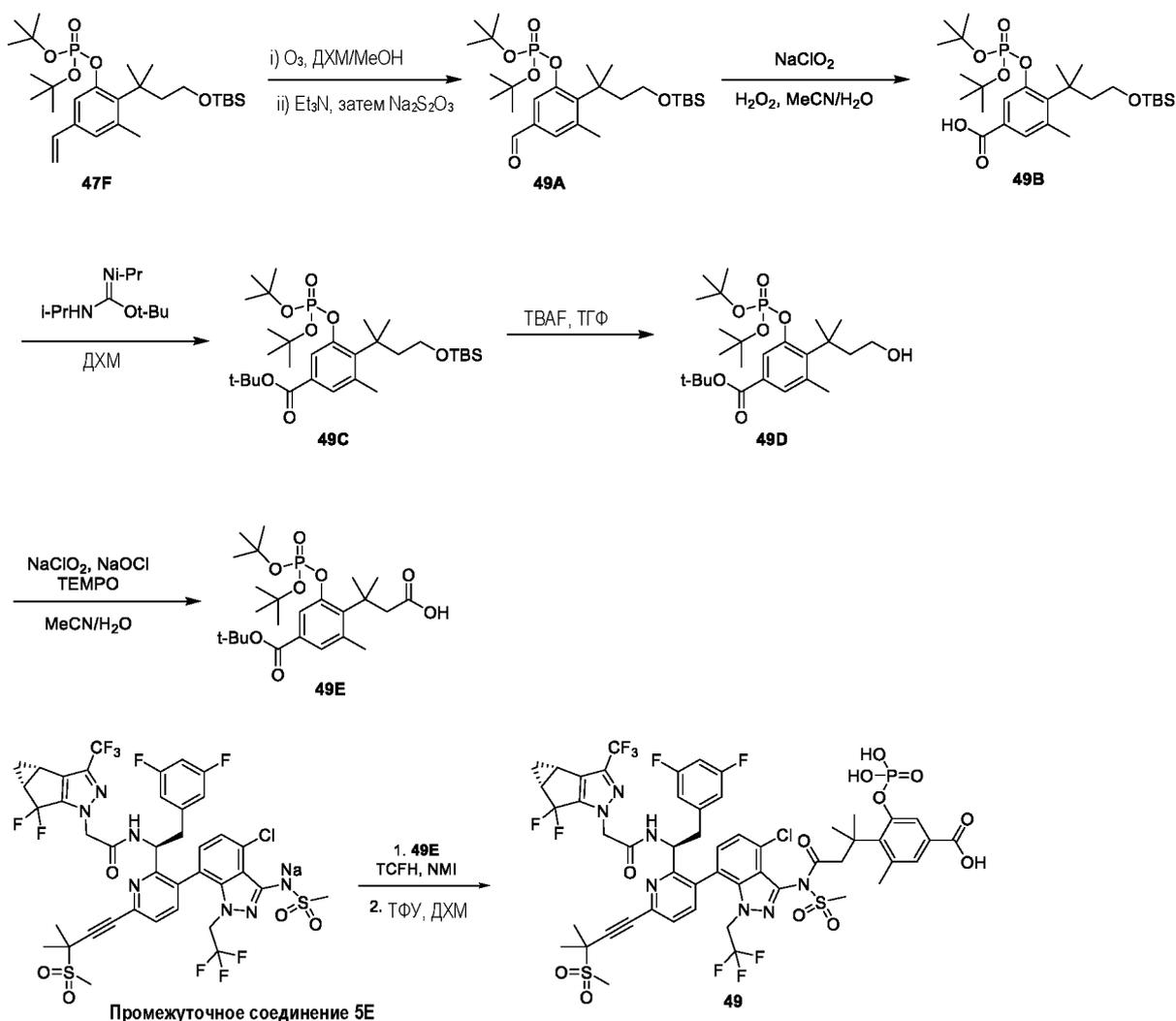
[0549] **Синтез ди-трет-бутил(2-(4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)-3,5-диметилфенил)фосфата (48B):** К перемешанному раствору **48A** (9,7 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0°C добавляли TBAF (20 мл, 1 М в ТГФ) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь разводили EtOAc, промывали нас. водн. раствором NH₄Cl и солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **48B**, которое непосредственно использовали в последующей реакции без очистки.

[0550] **Синтез 3-(2-((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)-4,6-диметилфенил)-3-метилбутановой кислоты (48C):** К перемешанному раствору **48B** (7,11 ммоль) в MeCN (32 мл) и воде (32 мл) добавляли TEMPO (0,36 ммоль), KH₂PO₄ (3,5 ммоль) и Na₂HPO₄ (3,5 ммоль), затем смесь охлаждали до 0°C. Затем добавляли NaClO (8,6 ммоль, 10 вес. %) и NaClO₂ (10,6 ммоль) и реакцию смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали. После завершения реакцию смесь разводили EtOAc и промывали нас. водн. раствором тиосульфата натрия. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали на колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения **48C**. МС (*m/z*) 415,1 [M+H]⁺.

[0551] **Синтез 2-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((*S*)-1-(2-((3*bS*,4*aR*))-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3*b*,4,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-3,5-диметилфенилдигидрофосфата (48):** Атропоизомерную

смесь указанного в заголовке соединения получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **41** примера 41, с использованием **48С** вместо **41С**. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,27 – 9,10 (м), 7,96 – 7,65 (м), 7,55 – 7,40 (м), 7,10 – 6,93 (м), 6,88 (д), 6,70 – 6,26 (м), 5,08 – 4,52 (м), 4,12 (ддд), 3,60 – 3,43 (м), 3,28 (д), 3,10 – 2,83 (м), 2,75 – 2,60 (м), 2,47 – 2,34 (м), 2,18 (д), 1,75 (дд), 1,47 (с), 1,46 – 1,32 (м), 1,22 (д), 1,00 (с). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,52 – -61,19 (м), -69,46 – -69,68 (м), -70,01 (т), -79,32 – -81,66 (м), -101,21 – -105,14 (м), -109,50 – -112,08 (м). МС (m/z) 1253,032 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Пример 49.



[0552] Синтез ди-трет-бутил(2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-5-формил-3-метилфенил)фосфата (49А): Раствор ди-трет-бутил(2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-3-метил-5-винилфенил)фосфата (26,8 ммоль) в 120 мл смеси 1:1 ДХМ/МеОН осторожно барботировали газообразным O_3 при -78°C . При полном превращении реакцию смесь обрызгивали газообразным Ag в течение 5 мин, после чего осторожно добавляли Et_3N (10 мл). К полученной смеси затем добавляли 200 мл

насыщенного $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и реакционную смесь перемешивали дополнительно 1 ч. По окончании этого времени содержимое реакции переносили в делительную воронку с использованием ДХМ (200 мл) и H_2O (200 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 100 мл) и органические фракции собирали, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **49А**, которое использовали без дополнительной очистки. МС (m/z) 551,30 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0553] Синтез 4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-3-((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)-5-метилбензойной кислоты (49В): К раствору **49А** (17,9 ммоль), KH_2PO_4 (7,15 ммоль, 0,4 эквив.), пероксида водорода (30% водного раствора, 26,8 ммоль, 1,5 эквив.) в 75 мл 1:1 MeCN/ H_2O добавляли раствор хлорита натрия (35,7 ммоль, 2 эквив.) при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при этой температуре, затем медленно нагревали до комнатной температуры. После полного превращения реакцию гасили насыщенным раствором сульфита натрия и переносили содержимое в делительную воронку с использованием ДХМ (200 мл) и H_2O (200 мл), где pH осторожно доводили до 2 с помощью 1 М раствора HCl. Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 100 мл) и органические фракции собирали, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **49В**, которое использовали без дополнительной очистки. МС (m/z) 567,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0554] Синтез трет-бутил-4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-3-((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)-5-метилбензоата (49С): К раствору **49В** (23,3 ммоль) в 50 мл ДХМ добавляли 2-трет-бутил-1,3-диизопропилмочевину (117 ммоль, 5 эквив.) при к. т. и полученный раствор оставляли перемешиваться всю ночь. После завершения реакционную смесь разводили ДХМ (100 мл), фильтровали и осадок на фильтре промывали дополнительным количеством ДХМ (3 x 50 мл). Маточную жидкость затем концентрировали при сниженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **49С**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,96 – 7,90 (м, 1H), 7,50 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 3,48 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,38 (дк, $J = 18,7, 6,8$ Гц, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,14 (т, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,57 (с, 16H), 1,51 (с, 18H), 1,46 (с, 8H), 1,21 (д, $J = 6,7$ Гц, 5H), 0,83 (с, 10H), - 0,05 (с, 7H) ч./млн. МС (m/z) 601,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

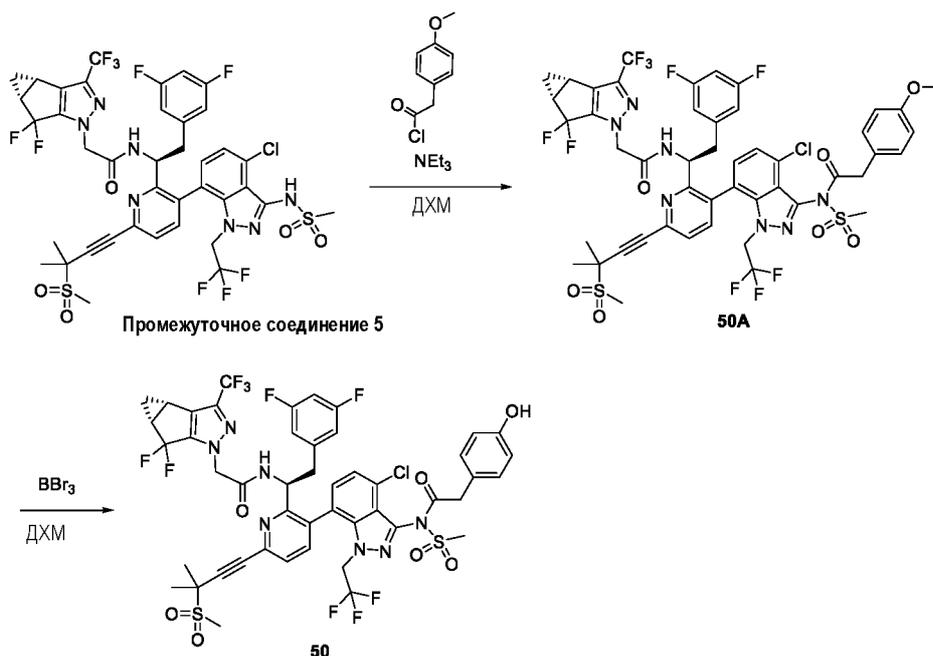
[0555] Синтез трет-бутил-3-((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)-4-(4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)-5-метилбензоата (49D): К раствору **49С** (14,7 ммоль) в 50 мл ТГФ добавляли раствор TBAF (1,0 М в ТГФ, 20 ммоль, 1,5 эквив.). При полном превращении

реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и переносили в делительную воронку с использованием ДХМ (200 мл) и воды (200 мл). Органический слой промывали солевым раствором (4 x 200 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали при сниженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **49D**. МС (*m/z*) 486,21 [M+H]⁺.

[0556] Синтез 3-(4-(трет-бутоксикарбонил)-2-((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)-6-метилфенил)-3-метилбутановой кислоты (49E): К раствору **49D** (9,68 ммоль), ТЕМРО (0,484 ммоль, 0,05 эквив.), КНРО₄ (4,84 ммоль, 0,5 эквив.) и К₂НРО₄ (4,84 ммоль, 0,5 эквив.) в 100 мл Н₂О/MeCN (1:1) при 0°C добавляли последовательно гипохлорит натрия (8,25% водного раствора, 11,8 ммоль, 1,22 эквив.) и хлорит натрия (14,5 ммоль, 1,5 эквив.). Раствор перемешивали в течение 1 ч при 0°C, а затем нагревали до к. т. При полном превращении реакцию гасили насыщенным раствором сульфита натрия и переносили содержимое в делительную воронку с использованием ДХМ (150 мл) и Н₂О (150 мл), где рН осторожно довели до 2 с помощью 1 М раствора HCl. Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 100 мл) и органические фракции собирали, сушили над Na₂SO₄, концентрировали при сниженном давлении. Указанное в заголовке соединение получали путем перекристаллизации из EtOAc/гексанов с получением указанного в заголовке соединения **49E**. МС (*m/z*) 523,29 [M+Na]⁺.

[0557] Синтез 4-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетиамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-3-метил-5-(фосфоноокси)бензойной кислоты (49):
Атропоизомерную смесь указанного в заголовке соединения получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **41** примера 41, с использованием **49E** вместо **41C**.
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,18 (д), 8,02 – 7,73 (м), 7,50 – 7,26 (м), 7,06 – 6,95 (м), 6,99 – 6,86 (м), 6,48 (дд), 6,42 – 6,34 (м), 5,72 (с), 5,01 (д), 4,91 – 4,76 (м), 4,80 – 4,57 (м), 4,21 (дк), 4,03 (дк), 3,56 – 3,44 (м), 3,12 (т), 3,07 – 2,86 (м), 2,76 – 2,64 (м), 2,61 – 2,42 (м), 2,33 (с), 1,75 (дд), 1,50 (с), 1,45 – 1,33 (м), 1,28 (с), 1,18 (с), 1,03 – 0,95 (м) ч./млн. ¹⁹F ЯМР (375 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,48 – -61,19 (м), -69,57 (г), -70,05 (т), -75,49, -75,08 – -76,16 (м), -80,03 – -80,64 (м), -80,71 – -81,24 (м), -102,15, -102,70 (д), -110,65 (д) ч./млн. МС (*m/z*) 1282,30 [M+H]⁺.

Пример 50.

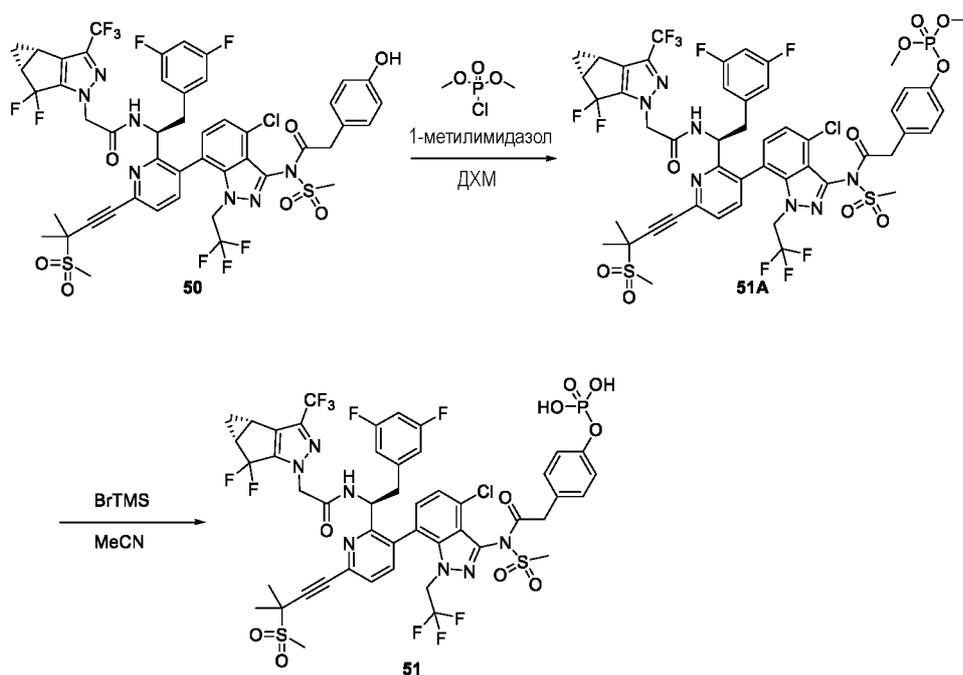


[0558] Синтез N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-2-(4-метоксифенил)-N-(метилсульфонил)ацетида (50A): К раствору промежуточного соединения 5 (0,103 ммоль) в ДХМ добавляли триэтиламин (0,258 ммоль), а затем 2-(4-метоксифенил)ацетилхлорид (0,134 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: гексаны/этилацетат) с получением атропоизомерной смеси указанного в заголовке соединения 50A.

[0559] Синтез N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-2-(4-гидроксифенил)-N-(метилсульфонил)ацетида (50): Колбу, содержащую раствор 50A (0,103 ммоль) в ДХМ (1,0 мл), промывали аргоном, затем по каплям добавляли трибромид бора (1 М в ДХМ, 0,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем разводили ДХМ и гасили водой. Органический слой выделяли, сушили над сульфатом натрия, выделяли вакуумной фильтрацией, концентрировали в вакууме и очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (элюент: вода/ацетонитрил, что

содержит 0,1% об./об. TFA) с получением указанного в заголовке соединения **50** в виде смеси атропоизомеров. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,86 (д), 8,79 (д), 7,81 – 7,74 (м), 7,73 – 7,66 (м), 7,65 – 7,55 (м), 7,29 – 7,17 (м), 7,17 – 7,07 (м), 6,68 (с), 6,66 (с), 6,64 – 6,59 (м), 6,56 – 6,48 (м), 6,46 – 6,42 (м), 6,32 (с), 6,30 (с), 6,24 – 6,16 (м), 4,67 – 4,49 (м), 3,96 – 3,81 (м), 3,46 – 3,41 (м), 3,40 – 3,37 (м), 3,35 (с), 3,16 – 3,13 (м), 3,10 – 3,05 (м), 3,03 (дт), 2,95 – 2,85 (м), 2,45 – 2,31 (м), 1,73 (с), 1,73 (с), 1,72 (с), 1,71 (с), 1,37 – 1,24 (м), 0,98 (с), 0,95 – 0,87 (м). МС (m/z) 1102,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

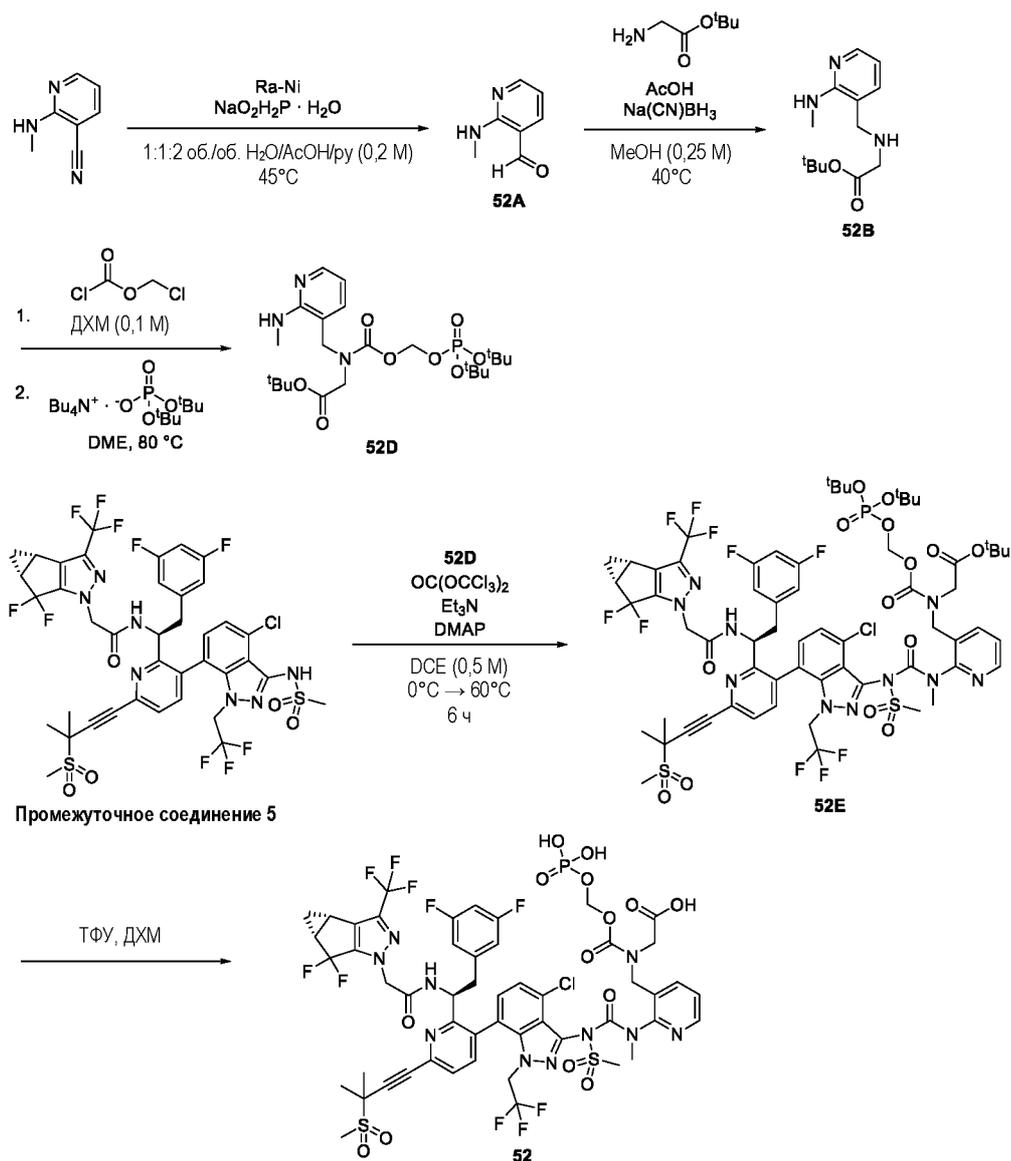
Пример 51.



[0560] Синтез 4-(2-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-оксоэтил)фенилдиметилфосфата (**51A**): К раствору **50** (0,018 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли диметилхлорфосфат (0,022 ммоль), а затем 1-метилимидазол (0,031 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем концентрировали и разделяли между водой и EtOAc. Органический слой выделяли, сушили над сульфатом натрия, выделяли вакуумной фильтрацией, концентрировали в вакууме с получением атропоизомерной смеси указанного в заголовке соединения **51A**, которое использовали без очистки.

[0561] Синтез 4-(2-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-оксоэтил)фенилдигидрофосфата (**51**): К раствору **51A** (0,066 ммоль) в MeCN (8,0 мл) добавляли бромтриметилсилан (0,99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем концентрировали в вакууме и очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (элюент: вода/ацетонитрил, что содержит 0,1% об./об. TFA) с получением указанного в заголовке соединения **51** в виде смеси атропоизомеров. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,97 (д), 7,92 – 7,85 (м), 7,83 (с), 7,81 (с), 7,75 (с), 7,74 (с), 7,72 (с), 7,44 – 7,33 (м), 7,30 – 7,23 (м), 7,13 – 7,03 (м), 7,03 – 6,91 (м), 6,78 – 6,63 (м), 6,59 – 6,54 (м), 6,55 – 6,47 (м), 6,39 – 6,26 (м), 4,71 (с), 4,67 (с), 4,62 – 4,53 (м), 4,05 – 3,92 (м), 3,55 – 3,52 (м), 3,47 (с), 3,46 (с), 3,37 (д), 3,24 (с), 3,24 (д), 3,23 (с), 3,19 – 3,12 (м), 3,00 – 3,00 (м), 2,98 (д), 2,95 (д), 2,55 – 2,38 (м), 1,83 (с), 1,83 (с), 1,82 (с), 1,81 (с), 1,46 – 1,34 (м), 1,12 – 1,06 (м), 1,03 – 0,91 (м). МС (*m/z*) 1182,7 [M+H]⁺.

Пример 52.



[0562] **Синтез 2-(метиламино)пиридин-3-карбальдегида (52A):** К раствору моногидрата гипофосфита натрия (360 ммоль) и никеля Ренея (180 ммоль) в 1:1:2 об./об. $\text{H}_2\text{O}/\text{AcOH}/\text{пиридине}$ (450 мл) добавляли 2-(метиламино)пиридин-3-карбонитрил (180 ммоль). Реакционную смесь затем герметично закрывали, нагревали до 35°C и перемешивали в течение 2 часов. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили последовательно водой (110 мл), NaCl (80 г) и целитом (11 г) и фильтровали. Осадок промывали водой (225 мл) и EtOAc (225 мл). Фильтрат затем переносили в делительную воронку и водный слой экстрагировали 2х с помощью EtOAc (225 мл). Органическую фракцию собирали, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при сниженном давлении с

получением указанного в заголовке соединения **52A**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,80 (с, 1H), 8,35 (дд, $J = 4,9, 1,9$ Гц, 2H), 7,74 (дд, $J = 7,5, 1,9$ Гц, 1H), 6,64 (дд, $J = 7,5, 4,9$ Гц, 1H), 3,11 (д, $J = 4,9$ Гц, 3H) ч./млн.

[0563] Синтез трет-бутил-2-[[2-(метиламино)-3-пиридил]метиламино]ацетата (52B): В колбу добавляли последовательно **52A** (64 ммоль), трет-бутил-2-аминоацетат (192 ммоль), уксусную кислоту (192 ммоль) и MeOH (256 мл). Реакционную смесь затем герметично закрывали, нагревали до 40°C и перемешивали в течение 30 минут. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли одну порцию цианоборогидрида натрия (134 ммоль). Реакционную смесь затем герметично закрывали, доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 90 минут. После завершения реакционную смесь концентрировали и растворяли в нас. NaHCO_3 (250 мл). Реакционную смесь переносили в делительную воронку и экстрагировали 3х с помощью ДХМ (125 мл). Органическую фракцию собирали, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **52B**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,08 (дд, $J = 5,1, 1,8$ Гц, 1H), 7,16 (дд, $J = 7,0, 1,8$ Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 6,45 (дд, $J = 7,1, 5,1$ Гц, 1H), 3,68 (с, 2H), 3,24 (с, 2H), 3,00 (с, 3H), 1,83 (с, 1H), 1,47 (с, 9H). МС (m/z): 252,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0564] Синтез трет-бутил-N-((хлорметокси)карбонил)-N-((2-(метиламино)пиридин-3-ил)метил)глицината (52C): К ледяному раствору **52B** (63 ммоль) в ДХМ (630 мл) добавляли хлорметилхлорформиат (63 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали, охлаждали на льду и перемешивали в течение 15 минут. После завершения реакционную смесь переносили в делительную воронку и промывали нас. NaHCO_3 (315 мл). Органическую фракцию собирали, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **52C**, которое использовали без дополнительной очистки.

[0565] Синтез трет-бутил-2-[дитрет-бутоксифосфорил оксиметоксикарбонил-[[2-(метиламино)-3-пиридил]метил]амино]ацетата (52D): К **52C** (63 ммоль) добавляли тетрабутиламмония ди-трет-бутилфосфат (95 ммоль) и DME (300 мл). Реакционную смесь затем герметично закрывали, нагревали до 80°C и перемешивали в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали и растворяли в 4:1 EtOAc/гексанах (300 мл). Раствор переносили в делительную воронку и промывали последовательно 2х солевым раствором (150 мл), 1х водой (150 мл) и 1х солевым раствором (150 мл).

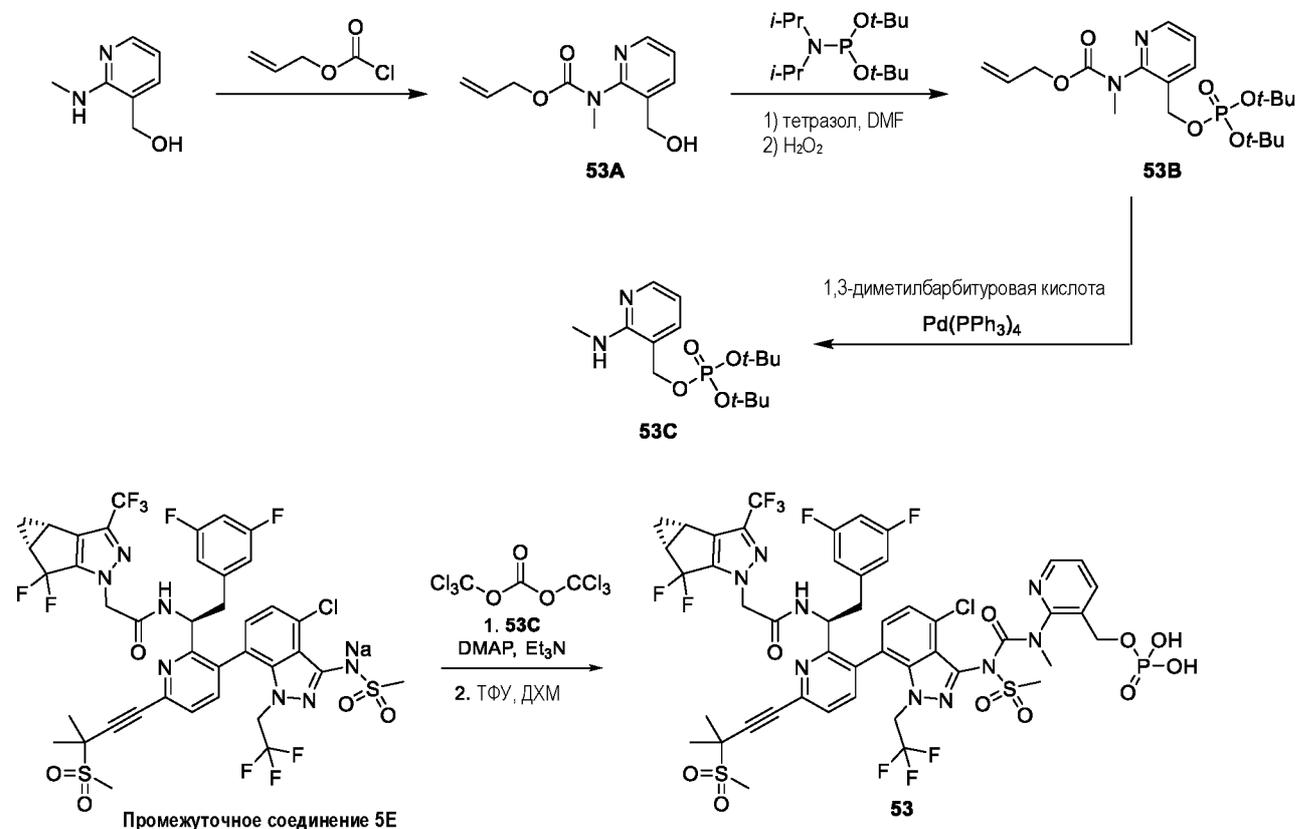
Органическую фракцию собирали, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **52D**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,13 (д, 1H), 7,16 (д, 1H), 6,47 (т, J = 6,3 Гц, 1H), 5,64 (д, 2H), 4,45 (с, 2H), 3,78 (с, 2H), 3,00 (с, 3H), 1,47 (с, 18H), 1,39 (с, 9H). МС (*m/z*): 518,30 [M+H]⁺.

[0566] Синтез трет-бутил-N-((2-(3-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-1-метил-3-(метилсульфонил)уреидо)пиридин-3-ил)метил)-N-(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метокси)карбонил)глицината (**52E**): К ледяному раствору **52D** (14,8 ммоль) и трифосгена (4,9 ммоль) в DCE (30 мл) добавляли триэтиламин (32,6 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали, доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. В колбу добавляли последовательно промежуточное соединение **5** (22,3 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (3,7 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали, нагревали до 60°C и перемешивали в течение 6 часов. После завершения температуру реакционной смеси доводили до комнатной и разводили ДХМ (240 мл). Реакционную смесь переносили в делительную воронку и промывали 1х насыщенным водным NH₄Cl (150 мл). Органическую фракцию собирали, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **52E**. МС (*m/z*): 1455,40 [M-tBu+2H]⁺.

[0567] Синтез N-((2-(3-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-1-метил-3-(метилсульфонил)уреидо)пиридин-3-ил)метил)-N-(((фосфоноокси)метокси)карбонил)глицина (**52**): В колбу добавляли **52E** (3,52 ммоль) и 4:6 TFA/ДХМ (31,5 мл). Реакционную смесь герметично закрывали и перемешивали в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали, разводили в DMF, фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **52** в виде смеси атропоизомеров. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 7,97 (с), 7,75 – 7,61 (м), 7,39 – 6,99 (м), 6,77 (с), 6,35 (с), 5,61 – 5,45 (м), 4,87 – 4,46 (м), 4,15 – 3,94 (м), 3,36 (с), 3,19 – 3,09 (м), 2,94 (с), 2,83 (д), 2,53 – 2,43 (м), 1,78 (с), 1,38 (к), 1,03 (г).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3CN) δ -62,61, -71,01, -77,34, -81,72 (дд), -105,05 (д), -111,92 (д). МС (m/z): 1343,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 53.



[0568] Синтез аллил(3-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)(метил)карбамата (53A): К перемешанной суспензии [2-(метиламино)-3-пиридил]метанола (151 ммоль) в EtOAc (100 мл) и нас. водн. растворе NaHCO_3 (100 мл) добавляли аллилхлороформиат (181 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь разводили EtOAc и промывали водой. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали на колоночной хроматографии (0%-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения **53A**. МС (m/z): 223,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

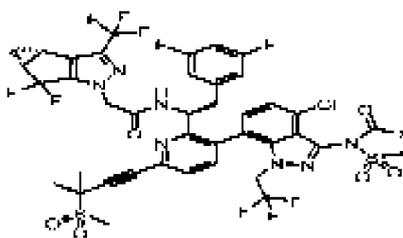
[0569] Синтез аллил(3-(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метил)пиридин-2-ил)(метил)карбамата (53B): К раствору **53A** (13,0 ммоль) в DMF (100 мл) последовательно добавляли ди-*m*-бутил-*N,N*-диизопропилфосфорамидит (39,0 ммоль) и 1-*N*-тетразол (52,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре при наблюдении с помощью ТСХ и ЖХМС. Через 4 ч реакционную смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали водн. раствором H_2O_2 (4,8 мл, 50 вес.%). Реакционную смесь

постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали. После завершения реакцию смесь разводили этиловым эфиром и промывали нас. водн. раствором тиосульфата натрия. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали на колоночной хроматографии (0%-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения **53B**. МС (*m/z*): 437,2 [M+Na]⁺.

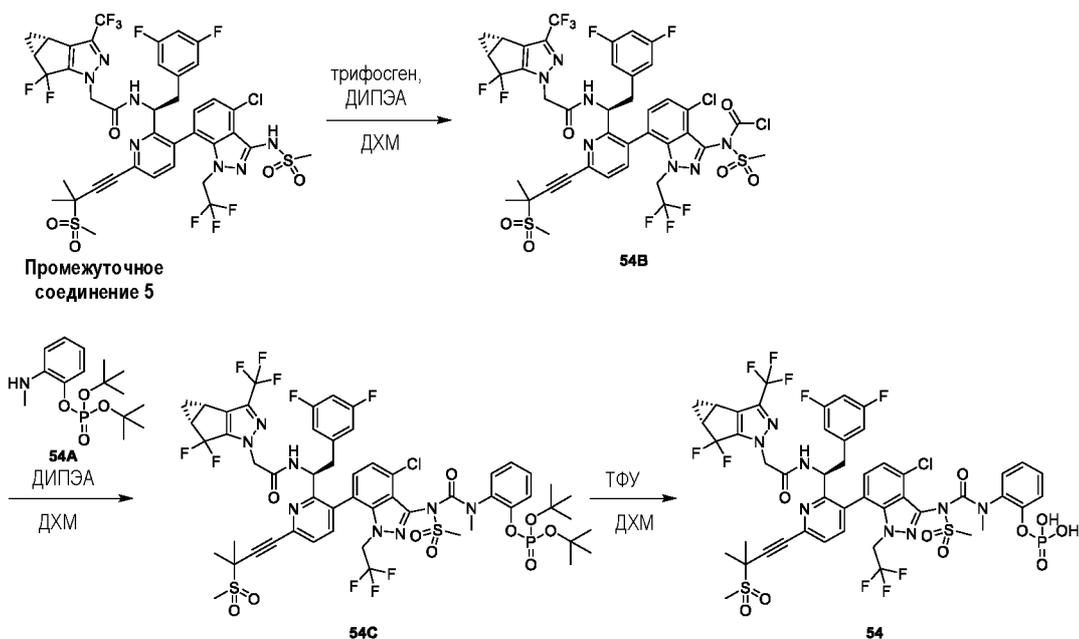
[0570] Синтез ди-трет-бутил((2-(метиламино)пиридин-3-ил)метил)фосфата (53C): К раствору **53B** (6,5 ммоль) в смеси этилацетата и дихлорметана (38 мл, 1:1) добавляли 1,3-диметилбарбитуровую кислоту (8,4 ммоль), а затем тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (0,32 ммоль). Полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре и наблюдали с помощью ЖХМС. После завершения реакцию смесь разводили EtOAc и промывали водой. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали на колоночной хроматографии (0%-5% MeOH в CH₂Cl₂) с получением указанного в заголовке соединения **53C**. МС (*m/z*): 331,2 [M+H]⁺.

[0571] Синтез (2-(3-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетиамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-1-метил-3-(метилсульфонил)уреидо)пиридин-3-ил)метилдигидрофосфата (53): Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, представленному для синтеза соединения **52** примера 52, с использованием **53C** вместо **52D**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,63 – 8,75 (м), 8,13 – 7,49 (м), 7,36 – 6,26 (м), 5,35 – 4,49 (м), 4,40 – 3,96 (м), 3,27 (с), 3,10 (с), 1,96 – 1,53 (м), 1,55 – 1,25 (м), 1,16 – 0,72 (м). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -58,88 – -62,88 (м), -69,36, -80,10 (д), -103,77 (дд), -110,75. МС (*m/z*) 1213,200 [M+H]⁺.

Пример 54.



[0572] **Синтез ди-трет-бутил[2-(метиламино)фенил]фосфата (54A):** К раствору 2-(метиламино)фенола (8,12 ммоль), 0,45 М 1Н-тетразола в MeCN (20,3 ммоль) и N,N-диметилацетамида (16 мл) добавляли ди-трет-бутил-N,N-диизопропилфосфорамидит (16,2 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали, нагревали до 40°C и перемешивали в течение 1 часа. Затем к реакционной смеси добавляли 50% H₂O₂ (40,6 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали, нагревали до 40°C и перемешивали в течение 1 часа. После завершения реакцию смесь разводили водой (120 мл) и гасили нас. Na₂SO₃ (16 мл). Раствор переносили в делительную воронку и экстрагировали 3х с помощью 1:1 EtOAc/гексанов (90 мл). Органическую фракцию собирали, промывали 0,1 М HCl (120 мл), 5% LiCl (120 мл), нас. NaCl (60 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **54A**. МС (*m/z*): 316,20 [M+H]⁺.



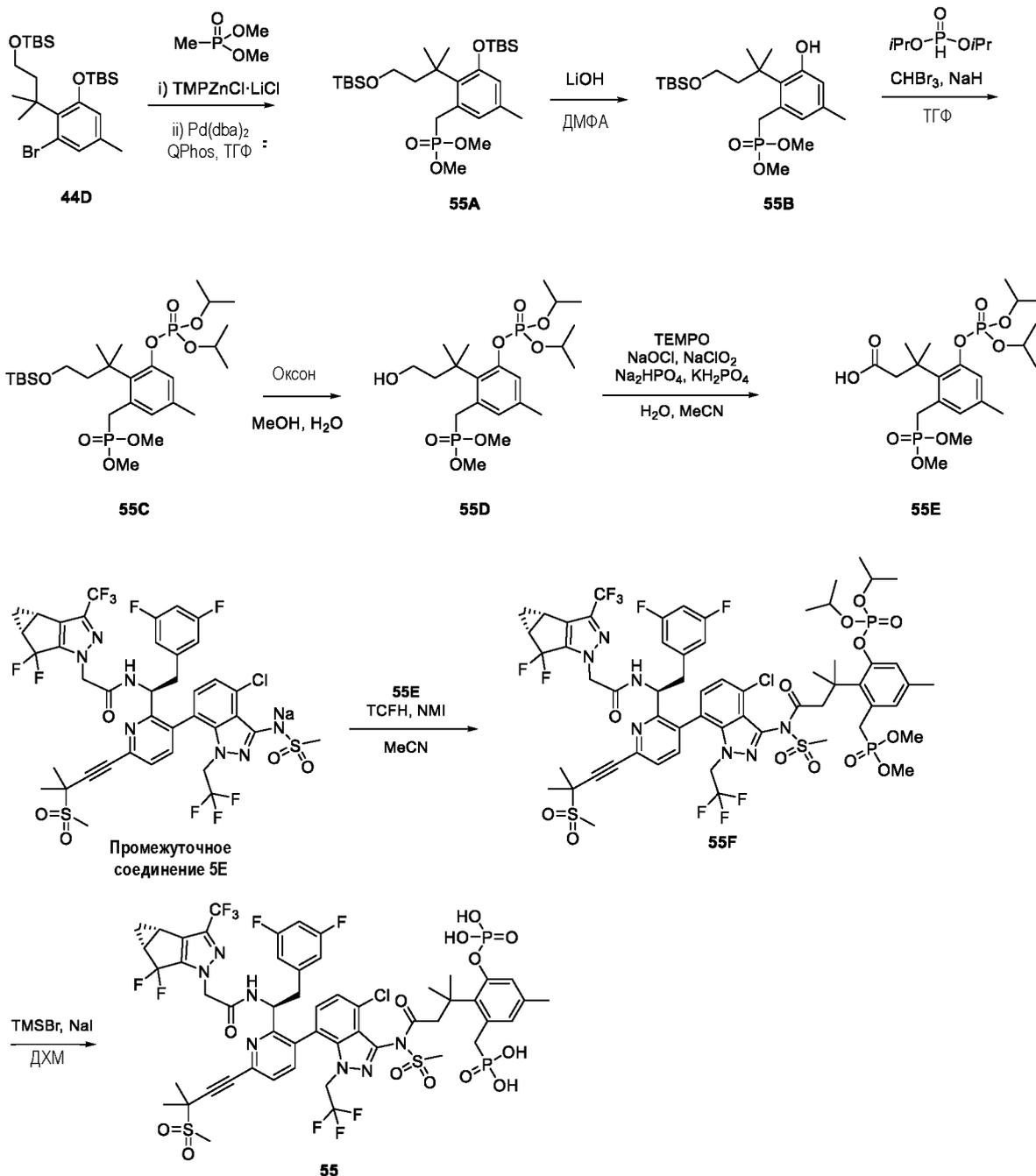
[0573] **Синтез хлорангирида (4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)(метилсульфонил)карбаминовой кислоты 54B:** Во флакон, содержащий промежуточное соединение **5** (0,103 ммоль) и трифосген (0,309 ммоль), добавляли ДХМ (2 мл) и раствор охлаждали до 0°C в ледяной бане. К смеси затем добавляли ДИПЭА (0,309 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с получением

атропоизомерной смеси указанного в заголовке соединения **54B**, которое использовали без дополнительной очистки. МС (m/z) 1030,81 [M+H]⁺.

[0574] Синтез ди-трет-бутил(2-(3-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-1-метил-3-(метилсульфонил)уреидо)фенил)фосфата (**54C**): К раствору **54C** (0,6 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 0°C добавляли **54A** (1,80 ммоль, 3 эквив.) и ДИПЭА (0,72 ммоль, 1,2 эквив.). После завершения реакцию смесь разделяли между ДХМ и водой и органическую фракцию собирали, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при сниженном давлении с получением атропоизомерной смеси указанного в заголовке соединения **54C**, которое использовали без очистки. МС (m/z) 1331,30 [M+Na]⁺.

[0575] Синтез 2-(3-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-1-метил-3-(метилсульфонил)уреидо)фенилдигидрофосфата (**54**): К **54C** добавляли раствор TFA в ДХМ (5,15 мл 10% раствора об./об.). После завершения реакции летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **54** в виде смеси атропоизомеров. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,09 (д), 8,82 (с), 7,98 (с), 7,71 (с), 7,61 (с), 7,36 (д), 6,89 (к), 6,75 (с), 6,61 (с), 6,41 (д), 6,16 (с), 4,70 (с), 4,45 (к), 3,99 (к), 3,40 (с), 3,23 (с), 3,16 (с), 2,99 (с), 2,86 (с), 2,49 (с), 1,94 (с), 1,82 (с), 1,42 (к), 1,01 (с). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, MeOD) δ -63,61, -71,75, -78,17, -82,42 (дд), -105,79 (д), -112,18 (д). МС (m/z): 1197,20 [M+H]⁺.

Пример 55.



[0576] **Синтез диметил(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-5-метилбензил)фосфоната (55A):** Колбу заполняли диметилметилфосфонатом (4,78 ммоль) и ТГФ (4,8 мл) в атмосфере азота. Добавляли $\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$ (5,98 ммоль, 1,0 М в ТГФ) и за реакцией наблюдали с помощью ^{31}P ЯМР. После завершения 1,42 мл (0,598 ммоль) полученного цинкорганического реагента в растворе добавляли в атмосфере азота в колбу, содержащую **44D** (0,498 ммоль), Pd(dba)_2 (0,05 ммоль), QPhos (0,05 ммоль) и ТГФ (2,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 3 часов, гасили нас. NH_4Cl (водн.) и экстрагировали с помощью EtOAc (3x).

Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **55A**. МС (m/z) 544,93 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0577] Синтез диметил(2-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-3-гидрокси-5-метилбензил)фосфоната (**55B**): Колбу заполняли **55A** (0,158 ммоль), безводным LiOH (0,474 ммоль) и DMF (0,8 мл). Смесь нагревали при 60°C в течение 3 часов. Реакционную смесь разводили водой и нас. NH_4Cl (водн.), затем экстрагировали с помощью EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали 5% LiCl (водн.) (2х), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **55B**. МС (m/z) 430,99 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0578] Синтез 2-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-3-((диметоксифосфорил)метил)-5-метилфенилдиизопропилфосфата (**55C**): Колбу, заполненную **55B** (1,31 ммоль) и ТГФ (6,0 мл) в атмосфере азота, охлаждали до 0°C . Добавляли диизопропилфосфит (1,52 ммоль) и бромформ (1,52 ммоль). Раствор перемешивали в течение 5 минут, добавляли одну порцию гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 1,52 ммоль) и смесь постепенно нагревали до к. т. После завершения реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **55C**. МС (m/z) 594,77 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0579] Синтез 3-((диметоксифосфорил)метил)-2-(4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)-5-метилфенилдиизопропилфосфата (**55D**): Колбу, заполненную **55C** (0,193 ммоль), MeOH (1,0 мл) и водой (1,0 мл), охлаждали до 0°C . Добавляли Oxone^\circledR (0,387 ммоль), ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 часа. Реакцию гасили нас. сульфитом натрия (водн.), концентрировали, разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **55D**. МС (m/z) 480,93 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0580] Синтез 3-(2-((диизопропоксифосфорил)окси)-6-((диметоксифосфорил)метил)-4-метилфенил)-3-метилбутановой кислоты (**55E**): К

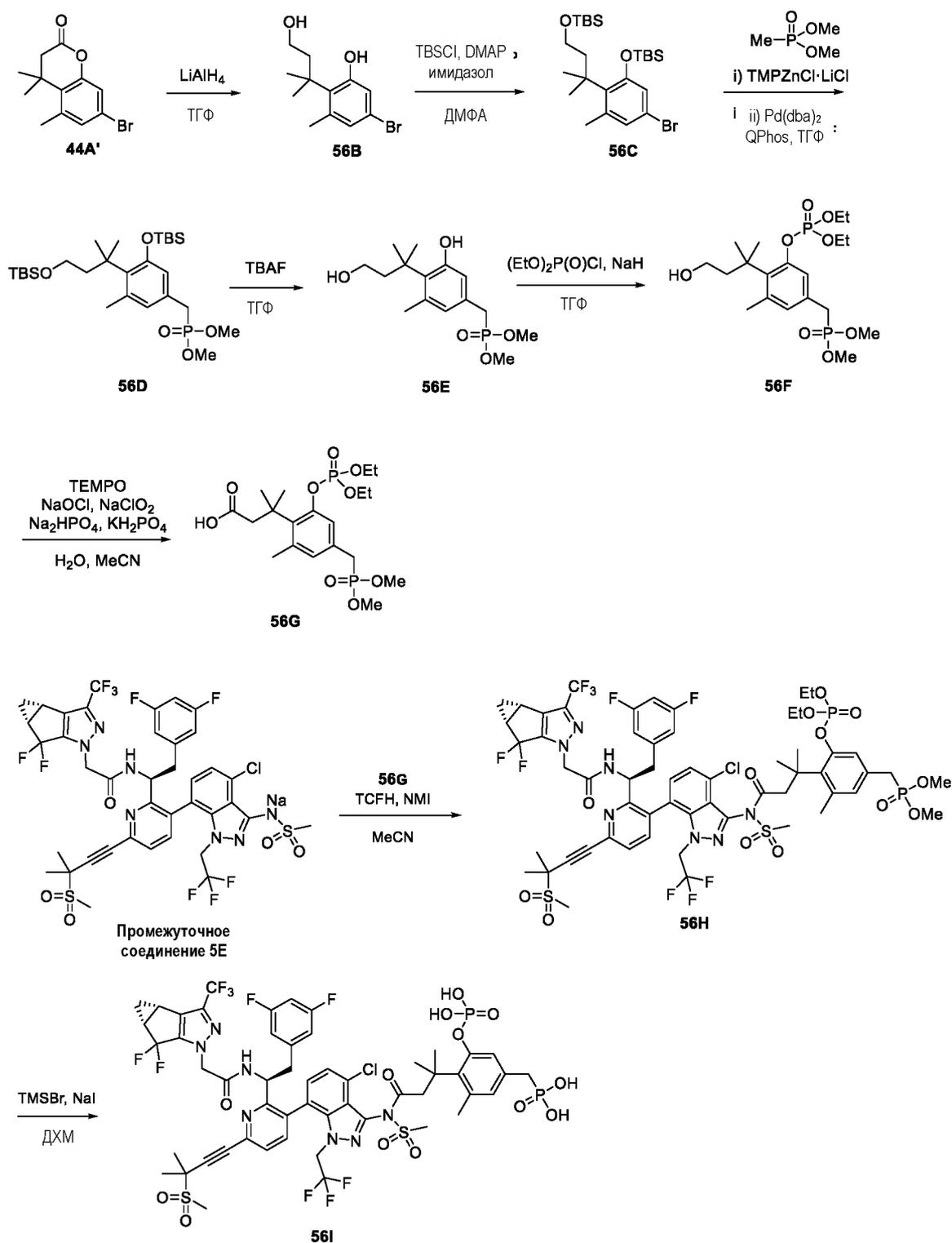
раствору **55D** (2,84 ммоль) в ACN/воде (1:1, 30,0 мл) добавляли TEMPO (0,142 ммоль), дигидрофосфат калия (1,42 ммоль) и динатрия гидрофосфат (1,42 ммоль). Раствор охлаждали до 0 °С. Добавляли хлорит натрия (4,26 ммоль), а затем гипохлорит натрия (8,25% NaOCl (водн.), 3,47 ммоль). Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь разводили водой, гасили нас. сульфитом натрия (водн.) и подкисляли с помощью 1 н HCl (водн.) до pH 2. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **55E**, которое использовали без дополнительной очистки. MS (*m/z*) 493,39 [M-H]⁻.

[0581] Синтез 2-(4-(*N*-(4-хлор-7-(2-((*S*)-1-(2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3*b*,4,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-3-((диметоксифосфорил)метил)-5-метилфенилдиизопропилфосфата (**55F**): К раствору неочищенного **55E** (2,84 ммоль) в ACN (20,0 мл) добавляли *N*-метилимидазол (9,95 ммоль), промежуточное соединение **5E** (2,84 ммоль) и TCFH (2,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl (водн.) и экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли и концентрировали с получением атропоизомерной смеси указанного в заголовке соединения **55F**. MS (*m/z*) 1443,62 [M+H]⁺.

[0582] Синтез 2-(4-(*N*-(4-хлор-7-(2-((*S*)-1-(2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3*b*,4,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-5-метил-3-(фосфонокси)бензил)фосфоновой кислоты (**55**): Колбу, заполненную **55F** (2,35 ммоль), йодидом натрия (0,471 ммоль) и бромтриметилсиланом (18,8 ммоль) в ДХМ (15,0 мл), нагревали в атмосфере азота при 45 °С в течение 6 часов. Реакционную смесь разводили водой, экстрагировали с помощью EtOAc (3x) и объединенные органические слои концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью ОФ хроматографии (50-100% ACN/вода с 0,1% TFA). Фракции,

содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением атропоизомерной смеси указанного в заголовке соединения **55**. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,18 (дд), 9,01 (д), 8,94 (д), 8,00 (д), 7,94 (д), 7,88 (д), 7,83 – 7,71 (м), 7,43 (д), 7,39 – 7,23 (м), 7,11 (с), 7,08 – 6,96 (м), 6,96 – 6,88 (м), 6,77 (д), 6,59 (д), 6,50 (тд), 4,95 – 4,58 (м), 4,30 – 4,13 (м), 4,08 – 3,95 (м), 3,70 – 3,33 (м), 3,26 (д), 3,24 – 2,91 (м), 2,81 – 2,45 (м), 2,16 (с), 1,74 (д), 1,64 – 1,26 (м), 0,99 (д). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,80 (д), -60,86, -60,89, -69,34 (т), -69,51 (т), -69,58 (т), -69,77 (т), -79,80 (д), -80,07 – -80,30 (м), -80,48 (д), -80,75 – -80,96 (м), -102,01 (ушир. с), -102,38 – -103,00 (м), -103,11 (д), -103,25 (д), -103,43 – -103,61 (м), -103,79 (д), -103,93 (д), -110,53 (т), -110,62 (т), -110,74 (т), -110,90 (т) ч./млн. ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО- d_6) δ 21,71 – 21,44 (м), -6,99, -7,09. MS (m/z) 1331,94 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 56.



[0583] Синтез 5-бром-2-(4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)-3-метилфенола (**56B**):

Колбу заполняли раствором ЛАН (2,0 М в ТГФ, 11,1 ммоль) и ТГФ (12 мл). Раствор охлаждали до 0°C. Раствор **44A'** (9,29 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли по каплям. Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до 5°C. Медленно добавляли воду (423 мкл), а затем 15%

NaOH (водн.) (423 мкл), затем снова воду (1269 мкл). Смесь нагревали до к. т. и перемешивали всю ночь. Смесь разводили EtOAc, добавляли MgSO₄ и смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **56B**. МС (*m/z*) 271,39 / 273,23 [M-H]⁻.

[0584] Синтез (3-(4-бром-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-6-метилфенил)-3-метилбутокс)трет-бутилдиметилсилана (56C): Колбу заполняли **56B** (9,23 ммоль), DMF (25,0 мл), имидазолом (46,1 ммоль) и DMAP (0,923 ммоль) в атмосфере азота. Раствор нагревали при 65°C в течение 18 часов. Реакционную смесь разводили водой (75 мл), экстрагировали с помощью 25% EtOAc/гексанов (3х), промывали 5% LiCl (водн.), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **56C**.

[0585] Синтез диметил(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-5-метилбензил)фосфоната (56D): Колбу заполняли диметилметилфосфонатом (13,8 ммоль) и ТГФ (15,0 мл) в атмосфере азота. Добавляли TMPZnCl•LiCl (20,8 ммоль, 1,0 М в ТГФ) и за реакцией наблюдали с помощью ³¹P ЯМР. После завершения полученный раствор цинкорганических соединений добавляли в атмосфере азота в колбу, содержащую **56C** (9,22 ммоль), Pd(dba)₂ (0,461 ммоль), QPhos (0,461 ммоль) и ТГФ (9,0 мл). Реакционную смесь нагревали при 45°C в течение 4 часов, гасили нас. NH₄Cl (водн.) и экстрагировали с помощью EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **56D**. МС (*m/z*) 567,38 [M+Na]⁺.

[0586] Синтез диметил(3-гидрокси-4-(4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)-5-метилбензил)фосфоната (56E): Раствор **56D** (2,31 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли TBAF (1,0 М в ТГФ, 5,78 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при к. т. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, затем фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **56E**. МС (*m/z*) 315,29 [M-H]⁻.

[0587] **Синтез 5-((диметоксифосфорил)метил)-2-(4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)-3-метилфенилдиэтилфосфата (56F):** К раствору **56E** (2,02 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) при 0°C добавляли одну порцию гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 2,63 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 минут. Добавляли диэтилхлорфосфат (2,02 ммоль) и смесь энергично перемешивали при к. т., пока не будет отмечено расходование исходного материала. Реакционную смесь разводили нас. NaHCO₃ (водн.) и экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **56F**. МС (*m/z*) 452,96 [M+H]⁺.

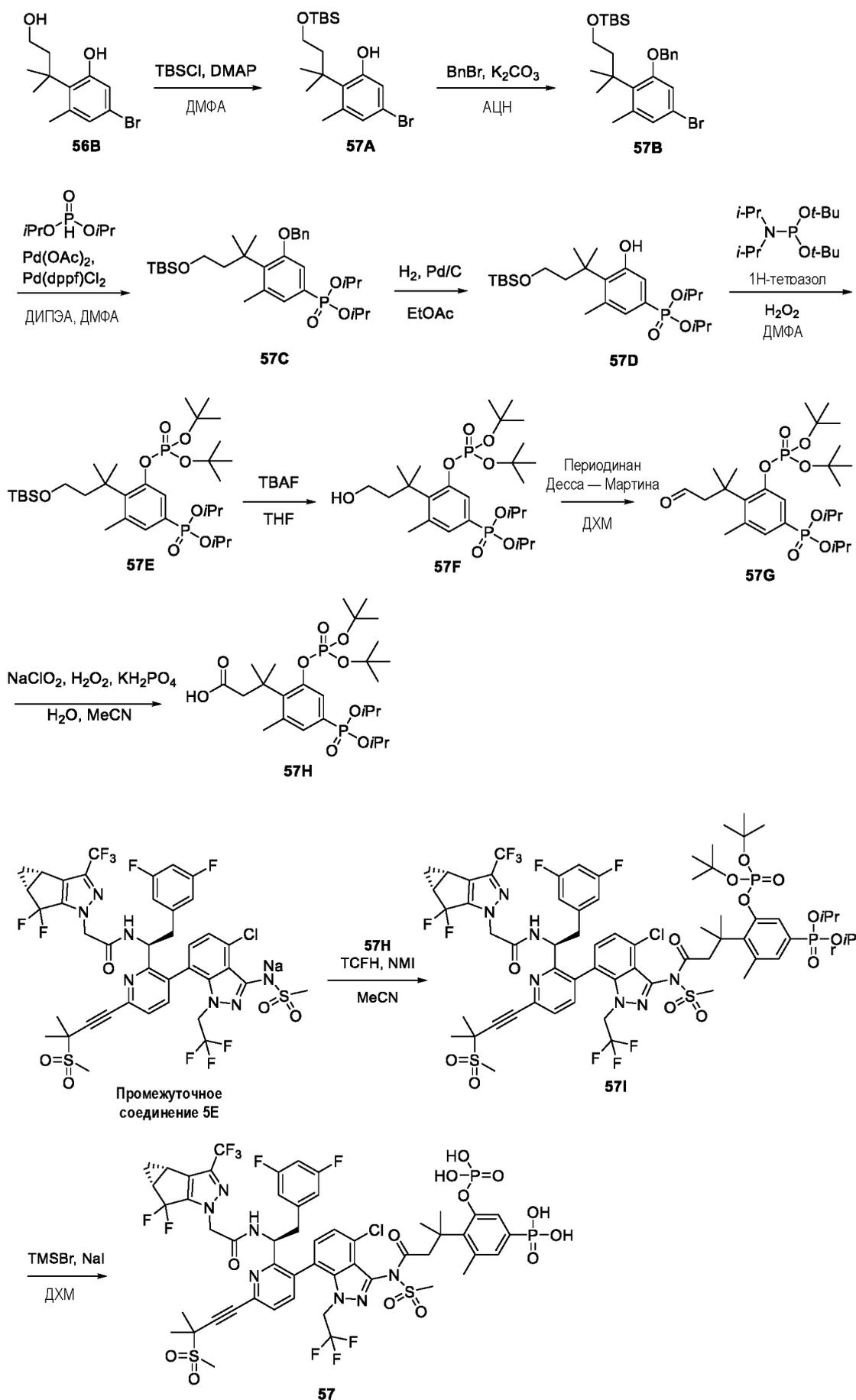
[0588] **Синтез 3-(2-((диэтоксифосфорил)окси)-4-((диметоксифосфорил)метил)-6-метилфенил)-3-метилбутановой кислоты (56G):** К раствору **56F** (1,89 ммоль) в ACN/воде (1:1, 10,0 мл) добавляли TEMPO (0,095 ммоль), дигидрофосфат калия (0,947 ммоль) и динатрия гидрофосфат (0,947 ммоль). Раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли хлорит натрия (2,84 ммоль), а затем гипохлорит натрия (8,25% NaOCl (водн.), 2,31 ммоль). Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь разводили водой, гасили нас. сульфитом натрия (водн.) и подкисляли с помощью 1 н HCl (водн.) до pH 2. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **56G**, которое использовали без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 466,84 [M+H]⁺.

[0589] **Синтез 2-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамида)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-5-((диметоксифосфорил)метил)-3-метилфенилдиэтилфосфата (56H):** К раствору неочищенного **56G** (0,828 ммоль) в ACN (10,0 мл) добавляли *N*-метилимидазол (2,90 ммоль), промежуточное соединение **5E** (0,786 ммоль) и TCFH (0,828 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl (водн.) и экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение,

объединяли и концентрировали с получением атропоизомерной смеси указанного в заголовке соединения **56H**. МС (m/z) 1416,40 $[M+H]^+$.

[0590] Синтез (4-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-3-метил-5-(фосфонокси)бензил)фосфоновой кислоты (**56**): Колбу, заполненную **56H** (0.882 ммоль), йодидом натрия (0,088 ммоль) и бромтриметилсиланом (0,011 ммоль) в ДХМ (5,0 мл), нагревали в атмосфере азота при 45°C в течение 8 часов, затем перемешивали при к. т. всю ночь. Реакционную смесь разводили водой, экстрагировали с помощью EtOAc (3x) и объединенные органические слои концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью ОФ хроматографии (50-100% ACN/вода с 0,1% TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением атропоизомерной смеси указанного в заголовке соединения **56**. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,17 (д), 9,01 (д), 8,79 (д), 7,98 (т), 7,94 – 7,84 (м), 7,84 – 7,78 (м), 7,75 (д), 7,49 – 7,40 (м), 7,40 – 7,32 (м), 7,29 (д), 7,15 (с), 7,06 – 6,80 (м), 6,77 – 6,65 (м), 6,65 – 6,54 (м), 6,48 (д), 6,39 (д), 4,99 (д), 4,91 – 4,54 (м), 4,53 – 4,30 (м), 4,29 – 4,11 (м), 4,11 – 3,93 (м), 3,52 (д), 3,47 (д), 3,27 (д), 3,17 – 2,30 (м), 2,23 (с), 1,75 (ушир. с), 1,52 – 1,31 (м), 1,30 – 1,06 (м), 0,99 (ушир. с). ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,76, -60,81, -60,85, -60,97, -69,45 – -69,62 (м), -70,07 (т), -79,80 (д), -80,13 – -80,36 (дд), -80,47 (д), -80,82 – -81,03 (дд), -81,13 (д), -101,83 (ушир. с), -102,50 (ушир. с), -103,13 (д), -103,24 (д), -103,80 (д), -103,91 (д), -110,54 – -110,77 (м), -110,80 – -110,95 (м). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО- d_6) δ 20,87, 20,81, 20,75, -6,98, -7,01, -7,08. МС (m/z) 1330,90 $[M-H]^-$.

Пример 57.



[0591] Синтез 5-бром-2-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-3-метилфенола (57A): К раствору **56B** (36,6 ммоль) в ДХМ (150 мл) добавляли DMAP (58,5 ммоль) и раствор TBSCl (43,9 ммоль) в ДХМ (50,0 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **57A**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 6,80 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 3,62 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,13 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,54 (с, 6H), 0,89 (с, 9H), 0,05 (с, 6H).

[0592] Синтез (3-(2-(бензилокси)-4-бром-6-метилфенил)-3-метилбутокс)(*трет*-бутил)диметилсилана (57B): К раствору **57A** (43,8 ммоль) в ACN (300 мл) добавляли K₂CO₃ (87,7 ммоль) и бензилбромид (46,0 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в воду (200 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (200 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (200 мл \times 3), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **57B**, которое использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,47 - 7,37 (м, 5H), 6,96 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 3,47 (т, $J = 7,4$ Гц, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,12 (т, $J = 7,5$ Гц, 2H), 1,51 (с, 6H), 0,84 (с, 9H), -0,05 (с, 6H).

[0593] Синтез диизопропил(3-(бензилокси)-4-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-5-метилфенил)фосфоната (57C): Во флакон добавляли **57B** (12,5 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (1,25 ммоль) и Pd(OAc)₂ (1,25 ммоль). Флакон повторно заполняли N₂ 3 раза, затем добавляли диизопропилфосфит (15,0 ммоль), ДИПЭА (16,3 ммоль) и DMF (15,0 мл). Флакон нагревали до 110°C в течение 4 часов. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и остаток очищали с помощью ОФ хроматографии с получением указанного в заголовке соединения **57C**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,47 - 7,32 (м, 5H), 7,18 (дд, $J = 14,3, 19,3$ Гц, 2H), 5,09 (с, 2H), 4,65 (кд, $J = 6,2, 14,1$ Гц, 2H), 3,49 - 3,40 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,20 - 2,12 (м, 2H), 1,54 (с, 6H), 1,36 (д, $J = 6,1$ Гц, 6H), 1,21 (д, $J = 6,1$ Гц, 6H), 0,82 (с, 9H), -0,08 (с, 6H).

[0594] Синтез диизопропил(4-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-3-гидрокси-5-метилфенил)фосфоната (57D): К раствору Pd/C (0,551 ммоль, загрузка 10 вес. %) в EtOAc (60,0 мл) добавляли **57C** (5,51 ммоль) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при сниженном

давлении с получением указанного в заголовке соединения **57D**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,24 (с, 1H), 7,60 (ушир. д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 6,86 (ушир. д, $J = 13,3$ Гц, 1H), 4,73 - 4,60 (м, 2H), 3,50 (ушир. т, $J = 7,3$ Гц, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,22 (ушир. т, $J = 7,3$ Гц, 2H), 1,56 (с, 6H), 1,37 (д, $J = 6,1$ Гц, 6H), 1,22 (д, $J = 6,1$ Гц, 6H), 0,83 (с, 9H), -0,05 (с, 6H).

[0595] Синтез ди-*трет*-бутил(2-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-5-(диизопропоксифосфорил)-3-метилфенил)фосфата (57E): К раствору **57D** (2,75 ммоль) в DMF (15,0 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдиизопропилфосфорамидит (8,26 ммоль), а затем 1H-тетразол (9,63 ммоль). Раствор нагревали при 50°C в течение 2 ч. Добавляли H₂O₂ (11,0 ммоль, 30 вес. % в воде) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 0°C. Реакционную смесь разводили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои промывали 10 мл 5% LiCl (водн.), затем 10 мл нас. тиосульфатом натрия (водн.), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ хроматографии с получением указанного в заголовке соединения **57E**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,73 (д, $J = 14,4$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J = 13,6$ Гц, 1H), 4,75 - 4,64 (м, 2H), 3,47 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,14 (т, $J = 7,3$ Гц, 2H), 1,57 (с, 6H), 1,50 (с, 18H), 1,36 (д, $J = 6,1$ Гц, 6H), 1,27 - 1,25 (м, 6H), 0,83 (с, 9H), -0,06 (с, 6H).

[0596] Синтез ди-*трет*-бутил(5-(диизопропоксифосфорил)-2-(4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)-3-метилфенил)фосфата (57F): К раствору **57E** (1,81 ммоль) в ТГФ (15,0 мл) добавляли TBAF (3,61 ммоль, 1,0 М в ТГФ) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ хроматографии с получением указанного в заголовке соединения **57F**. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 7,71 (д, $J = 14,3$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J = 13,9$ Гц, 1H), 4,73 - 4,61 (м, 2H), 3,44 - 3,36 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,23 - 2,15 (м, 2H), 1,61 (с, 6H), 1,53 (с, 18H), 1,36 (д, $J = 6,2$ Гц, 6H), 1,27 (д, $J = 6,2$ Гц, 6H).

[0597] Синтез ди-*трет*-бутил(5-(диизопропоксифосфорил)-3-метил-2-(2-метил-4-оксобутан-2-ил)фенил)фосфата (57G): К раствору **57F** (0,234 ммоль) в ДХМ (5,0 мл) при 0°C добавляли периодинан Десса-Мартина (0,351 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до к. т. и перемешивали в течение 18 часов. Реакцию гасили нас. тиосульфатом натрия (водн.) и экстрагировали с помощью ДХМ (3х). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **57G**, которое использовали без дополнительной очистки. МС (m/z) 570,96 [M+Na]⁺.

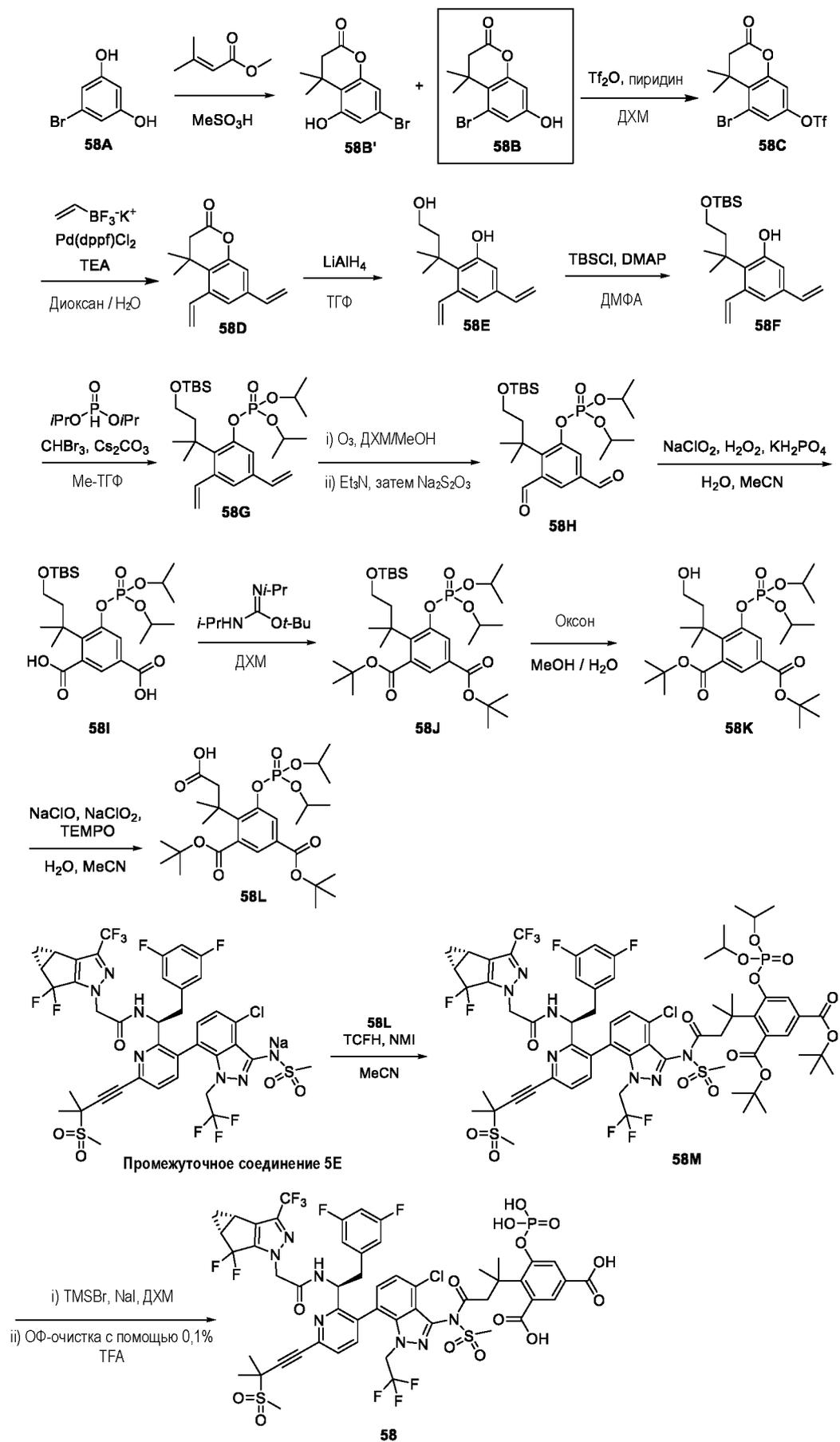
[0598] Синтез 3-(2-((ди-*трет*-бутоксифосфорил)окси)-4-(диизопропоксифосфорил)-6-метилфенил)-3-метилбутановой кислоты (57H): К раствору **57G** (0,089 ммоль), дигидрофосфата калия (0,071 ммоль) и пероксида водорода (0,267 ммоль, 30 вес. % в воде) в ACN/воде (1:1, 5,0 мл) при 0°C добавляли хлорит натрия (0,356 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до к. т. и перемешивали в течение 1 часа. Реакцию гасили нас. сульфитом натрия (водн.) и экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **57H**, которое использовали без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 563,06 [M-H].

[0599] Синтез ди-*трет*-бутил(2-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-5-(диизопропоксифосфорил)-3-метилфенил)фосфата (57I): К раствору неочищенного **57H** (0,257 ммоль) в ACN (3,0 мл) добавляли *N*-метилимидазол (0,899 ммоль), **промежуточное соединение 5E** (0,295 ммоль) и TCFH (0,257 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl (водн.) и экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли и концентрировали с получением атропоизомерной смеси указанного в заголовке соединения **57I**. МС (*m/z*) 1512,27 [M-H].

[0600] Синтез (4-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-3-метил-5-(фосфоноокси)фенил)фосфоновой кислоты (57): Колбу, заполненную **57I** (0,212 ммоль), йодидом натрия (0,021 ммоль) и бромтриметилсиланом (0,170 ммоль) в ДХМ (5,0 мл), нагревали в атмосфере азота при 45°C в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью ОФ хроматографии (40-100% ACN/вода с 0,1% TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением атропоизомерной смеси указанного в

заголовке соединения **57**. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,18 (д), 9,01 (д), 8,77 (д), 8,01 – 7,95 (м), 7,92 (д), 7,87 (д), 7,84 – 7,78 (м), 7,75 (д), 7,62 (д), 7,46 (д), 7,40 – 6,34 (дд), 7,31 – 7,27 (дд), 7,14 – 6,95 (м), 6,89 (д), 6,62 (д), 6,51 – 6,44 (м), 6,42 – 6,35 (м), 5,00 (д), 4,90 – 4,56 (м), 4,27 – 4,16 (м), 4,08 – 3,94 (м), 3,52 (д), 3,47 (д), 3,27 (д), 3,17 – 3,07 (м), 3,07 – 2,71 (м), 2,70 – 2,40 (м), 2,30 (с), 1,74 (дд), 1,52 – 1,32 (м), 1,30 – 1,07 (м), 0,98 (ушир. с). ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,75, -60,81, -60,86, -60,97, -69,50 – -69,65 (м), -70,08 (т), -79,80 (д), -80,36 – -80,53, -80,88 (д), -80,99 (д), -81,10 (д), -101,96 (ушир. с), -102,64 (ушир. с), -103,24 (д), -103,81 (д), -103,92 (д), -110,56 – -110,76 (м), -110,80 – -110,95 (м). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,14, 12,06, 11,98, -7,05, -7,08, -7,14. МС (m/z) 1316,41 [M-H] $^-$.

Пример 58.



[0601] **Синтез 5-бром-7-гидрокси-4,4-диметилхроман-2-она (58B):** Смесь 5-бромбензол-1,3-диола (5,29 ммоль), метил-3-метилбут-2-еноата (5,80 ммоль) и MsOH (11,1 ммоль) перемешивали при 80°C в течение 12 часов. Реакционную смесь выливали в нас. NaHCO₃ (водн.) (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 7-бром-5-гидрокси-4,4-диметилхроман-2-она (**58B'**) и указанного в заголовке соединения **58B**. **58B'**: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,30 (с, 1H), 6,78 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,73 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 2,68 (с, 2H), 1,34 (с, 6H). **58B**: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,14 (с, 1H), 6,84 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 6,47 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 2,74 (с, 2H), 1,43 (с, 6H).

[0602] **Синтез 5-бром-4,4-диметил-2-оксохроман-7-илтрифторметансульфоната (58C):** К раствору **58B** (2,58 ммоль) в ДХМ (10,0 мл) добавляли пиридин (5,16 ммоль) и Tf₂O (2,58 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при к. т. в течение 12 часов. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3x). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **58C**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,35 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 2,70 (с, 2H), 1,61 (с, 6H).

[0603] **Синтез 4,4-диметил-5,7-дивинилхроман-2-она (58D):** К смеси **58C** (37,2 ммоль), трифтор(винил)бората калия (112 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (3,72 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (200 мл), n-BuOH (100 мл) и TEA (112 ммоль) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разводили водой (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл × 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **58D**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,15 - 7,05 (м, 3H), 6,66 (дд, J = 10,9, 17,6 Гц, 1H), 5,80 - 5,73 (м, 1H), 5,50 (дд, J = 1,4, 17,2 Гц, 1H), 5,37 - 5,29 (м, 2H), 2,60 (с, 2H), 1,45 (с, 6H).

[0604] **Синтез 2-(4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)-3,5-дивинилфенола (58E):** К раствору ЛАН (43,8 ммоль) в ТГФ (30,0 мл) добавляли раствор **58D** (21,9 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. К смеси добавляли

водный раствор MgSO_4 (1,7 мл) и MgSO_4 (3 г). Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью ТГФ (50 мл \times 3). Фильтрат сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **58E**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ = 7,22 (дд, J = 10,8, 17,1 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,68 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 6,56 (дд, J = 10,9, 17,6 Гц, 1H), 6,36 (ушир. с, 1H), 5,66 (д, J = 17,5 Гц, 1H), 5,30 - 5,14 (м, 3H), 3,61 (ушир. т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,24 (ушир. т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,53 (с, 6H).

[0605] Синтез 2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-3,5-дивинилфенола (58F): К раствору **58E** (7,75 ммоль) в ДХМ (20,0 мл) добавляли DMAP (12,4 ммоль) и раствор TBSCl (9,30 ммоль) в ДХМ (10,0 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **58F**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,18 (дд, J = 10,8, 17,1 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,59 (дд, J = 10,8, 17,6 Гц, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,69 (д, J = 17,5 Гц, 1H), 5,33 - 5,13 (м, 3H), 3,62 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,12 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 1,54 (с, 6H), 0,88 (с, 9H), 0,03 (с, 6H). MS (ИЭР): m/z = 345,3 [M-H]⁻.

[0606] Синтез 2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-3,5-дивинилфенилдиизопропилфосфата (58G): Флакон, заполненный **58F** (0,271 ммоль) и 2-МеТГФ (1,0 мл) в атмосфере азота, охлаждали до 0°C. Добавляли диизопропилфосфит (0,363 ммоль) и бромформ (0,369 ммоль). Раствор перемешивали в течение 5 минут, добавляли одну порцию карбоната цезия (0,393 ммоль) и флакон герметично закрывали. Смесь нагревали при 60°C в течение 20 часов. Реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl (водн.) и экстрагировали с помощью EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **58G**. MS (m/z) 510,90 [M+H]⁺.

[0607] Синтез 2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-3,5-диформилфенилдиизопропилфосфата (58H): Через раствор **58G** (0,564 ммоль) в ДХМ/MeOH (3:1, 20,0 мл) осторожно барботировали O_3 (г) при -78°C. При полном превращении реакцию смесь обрызгивали O_2 (г) в течение 5 мин, после чего осторожно добавляли Et_3N (4,51 ммоль). Полученную смесь нагревали до к. т., затем добавляли 1,0 мл насыщенного $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (водн.). Реакционную смесь разводили водой и

экстрагировали с помощью ДХМ (2х). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **58H**. МС (m/z) 514,97 $[M+H]^+$.

[0608] Синтез 4-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-5-((диизопропоксифосфорил)окси)изофталевой кислоты (58I): К раствору **58H** (0,563 ммоль), дигидрофосфата калия (0,451 ммоль) и пероксида водорода (1,69 ммоль, 30 вес. % в воде) в ACN/воде (1:1, 6,0 мл) при 0°C добавляли хлорит натрия (2,25 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до к. т. и перемешивали в течение 2 часов. Реакцию гасили нас. сульфитом натрия (водн.), доводили до pH 2 с помощью 1 н HCl (водн.) и экстрагировали с помощью ДХМ (2х). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **58I**, которое использовали без дополнительной очистки. МС (m/z) 545,29 $[M-H]^+$.

[0609] Синтез ди-*трет*-бутил-4-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-5-((диизопропоксифосфорил)окси)изофталата (58J): К раствору **58I** (0,527 ммоль) в ДХМ (6,0 мл) медленно добавляли 2-*трет*-бутил-1,3-диизопропилмочевину (5,27 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь разводили дихлорметаном и фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали и использовали без дополнительной очистки с получением указанного в заголовке соединения **58J**. МС (m/z) 602,98 $[(M-tBu) + 2H]^+$.

[0610] Синтез ди-*трет*-бутил-5-((диизопропоксифосфорил)окси)-4-(4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)изофталата (58K): Колбу, заполненную **58J** (0,527 ммоль), MeOH (2,5 мл) и водой (2,5 мл), охлаждали до 0°C. Добавляли Oxone® (0,527 ммоль), ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 часа. Реакцию гасили нас. сульфитом натрия (водн.), концентрировали, разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **58K**. МС (m/z) 567,03 $[M+Na]^+$.

[0611] Синтез 3-(2,4-бис(*трет*-бутоксикарбонил)-6-((диизопропоксифосфорил)окси)фенил)-3-метилбутановой кислоты (58L): К раствору **58K** (0,465 ммоль) в ACN/воде (1:1, 8,0 мл) добавляли TEMPO (0,023 ммоль), дигидрофосфат

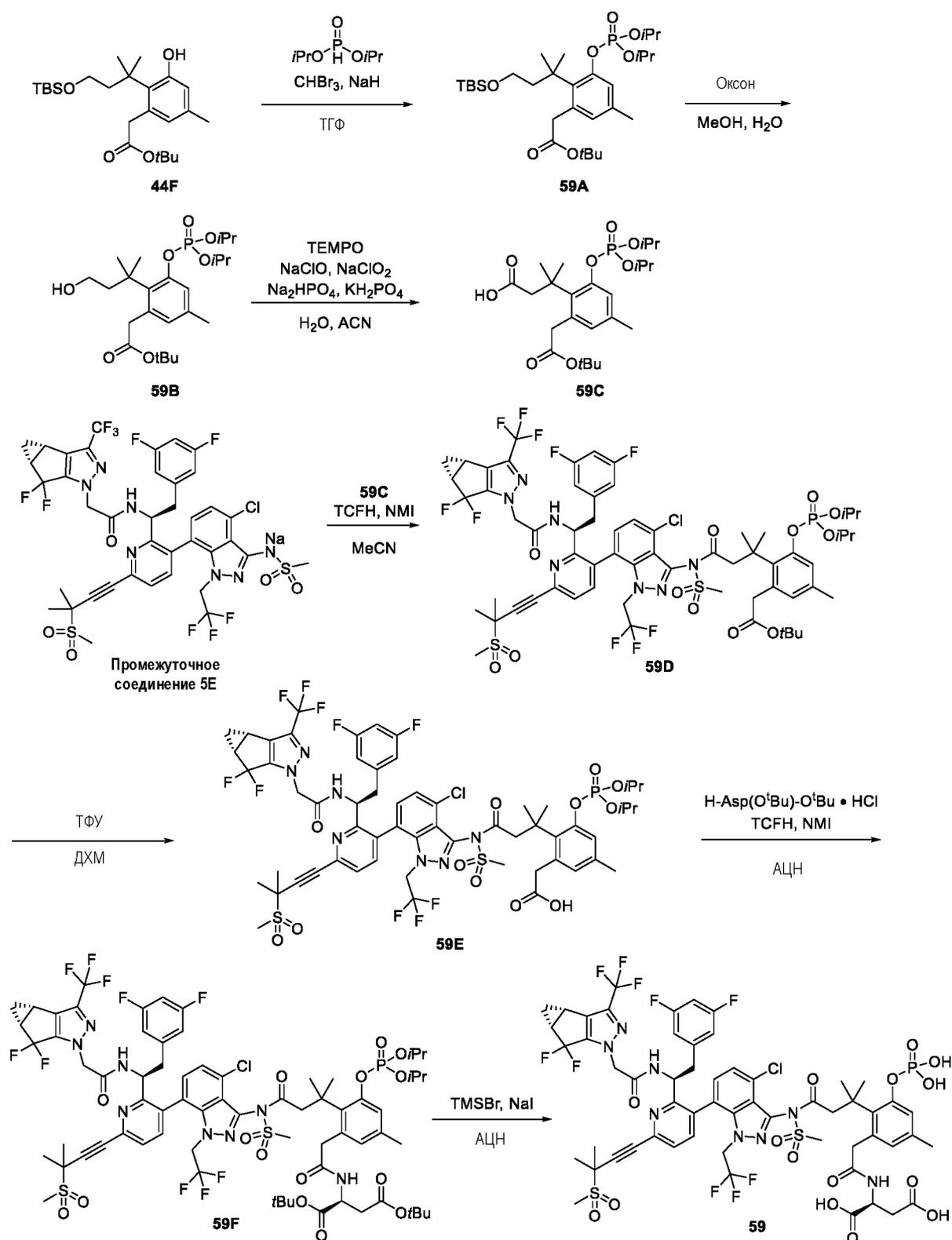
калия (0,232 ммоль) и динатрия гидрофосфат (0,232 ммоль). Раствор охлаждали до 0 °С. Добавляли хлорит натрия (0,697 ммоль), а затем гипохлорит натрия (8,25% NaOCl (водн.), 0,567 ммоль). Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь разводили водой и гасили нас. сульфитом натрия (водн.) и экстрагировали с помощью EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **58L**, которое использовали без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 580,92 [M+Na]⁺.

[0612] Синтез ди-*трет*-бутил-4-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((*S*)-1-(2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3*b*,4,4*a*,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метил (сульфонамидо)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-5-((диизопропоксифосфорил)окси)изофталата (**58M**): К раствору неочищенного **58L** (0,325 ммоль) в ACN (10,0 мл) добавляли *N*-метилимидазол (1,14 ммоль), промежуточное соединение **5E** (0,260 ммоль) и TCFH (0,325 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl (водн.) и экстрагировали с помощью EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли и концентрировали с получением атропоизомерной смеси указанного в заголовке соединения **58M**. МС (*m/z*) 1506,31 [M-H]⁻.

[0613] Синтез 4-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((*S*)-1-(2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3*b*,4,4*a*,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-5-(фосфоноокси)изофталевой кислоты (**58**): Колбу, заполненную **58M** (0,325 ммоль), йодидом натрия (0,033 ммоль) и бромтриметилсиланом (1,95 ммоль) в ДХМ (20,0 мл), нагревали в атмосфере азота при 45 °С в течение 8 часов. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали дважды с помощью ОФ хроматографии (40-100% ACN/вода с 0,1% TFA). Во время концентрирования фракции под пониженным давлением наблюдали снятие защитных групп с *t*Bu-фосфата. После второй очистки фракции, содержащие требуемый

продукт, объединяли и лиофилизировали с получением атропизомерной смеси указанного в заголовке соединения **58**. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,05 (ушир. с), 9,18 (т), 9,00 (д), 8,83 (д), 8,01 (д), 7,96 (д), 7,85 (д), 7,82 – 7,71 (м), 7,47 – 7,39 (м), 7,39 – 7,32 (м), 7,31 – 7,25 (м), 7,06 – 6,96 (м), 6,62 (д), 6,55 (д), 6,52 – 6,43 (м), 4,95 (д), 4,88 – 4,47 (м), 4,29 – 4,14 (м), 4,09 – 3,92 (м), 3,51 (д), 3,46 (д), 3,27 (д), 3,15 – 2,87 (м), 2,63 – 2,46 (м), 1,77 – 1,70 (м), 1,54 – 1,32 (м), 1,32 – 1,06 (м), 1,06 – 0,90 (м). ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,77, -60,81, -60,86, -60,96, -69,43 (т), -69,50 (т), -69,57 (т), -69,88 (т), -79,81 (д), -80,19 (д), -80,37 (ушир. с), -80,49 (д), -80,87 (д), -81,07 (ушир. с), -101,78 (ушир. с), -102,19 – -102,79 (м), -103,12 (д), -103,26 (д), -103,39 (д), -103,79 (д), -103,96 (д), -110,51 (т), -110,62 (т), -110,71 (т), -110,88 (т). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО- d_6) δ -6,75, -6,80, -6,93. МС (m/z) 13 10,83 [M-H] $^-$.

Пример 59.



[0614] Синтез *трет*-бутил-2-(2-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-3-((диизопропоксифосфорил)окси)-5-метилфенил)ацетата (**59A**): В двухгорлую колбу в атмосфере аргона и охлажденную на ледяной бане добавляли **44F** (1,01 ммоль), ТГФ (50,0 мл), диизопропилфосфит (1,36 ммоль) и бромформ (1,36 ммоль).

Добавляли гидрид натрия (60% дисперсию в минеральном масле, 1,31 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакционную смесь разводили ДХМ (150 мл), промывали водой (1 x 50 мл), соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **59А**. МС (*m/z*) 587,40 [M+H]⁺.

[0615] Синтез трет-бутил-2-(3-((диизопропоксифосфорил)окси)-2-(4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)-5-метилфенил)ацетата (59В): К ледяному раствору **59А** (0,256 ммоль) в MeOH/H₂O (1:1, 1,3 мл) добавляли Oxone[®] (0,511 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакционную смесь гасили нас. Na₂SO₃ (водн.) (1 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Оставшийся водный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (5 x 10 мл). Органическую фракцию собирали, промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **59В**. МС (*m/z*) 473,30 [M+H]⁺.

[0616] Синтез 3-(2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-6-((диизопропоксифосфорил)окси)-4-метилфенил)-3-метилбутановой кислоты (59С): К ледяному раствору **59В** (0,635 ммоль), дикалия гидрофосфата (0,317 ммоль), дигидрофосфата калия (0,317 ммоль) и TEMPO (0,032 ммоль) в MeCN/H₂O (1:1, 5,0 мл) добавляли гипохлорит натрия (8,25% NaOCl (водн.), 0,775 ммоль) и хлорит натрия (0,952 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакционную смесь разводили водой (10 мл), гасили нас. Na₂SO₃ (водн.) (1 мл), подкисляли до pH 2 с помощью 1 н HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл). Органическую фракцию собирали, промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **59С** которое использовали без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 509,20 [M+Na]⁺.

[0617] Синтез трет-бутил-2-(2-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-3-

((диизопропоксифосфорил)окси)-5-метилфенил)ацетата (59D): В колбу добавляли **59C** (0,674 ммоль), **промежуточное соединение 5E** (0,640 ммоль), MeCN (7,0 мл), 1-метил-1H-имидазол (2,36 ммоль) и TCFH (0,674 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разводили нас. NH₄Cl (водн.) (7 мл) и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 10 мл). Органическую фракцию сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **59D**, которое использовали без дополнительной очистки. MS (*m/z*) 1436,30 [M+H]⁺.

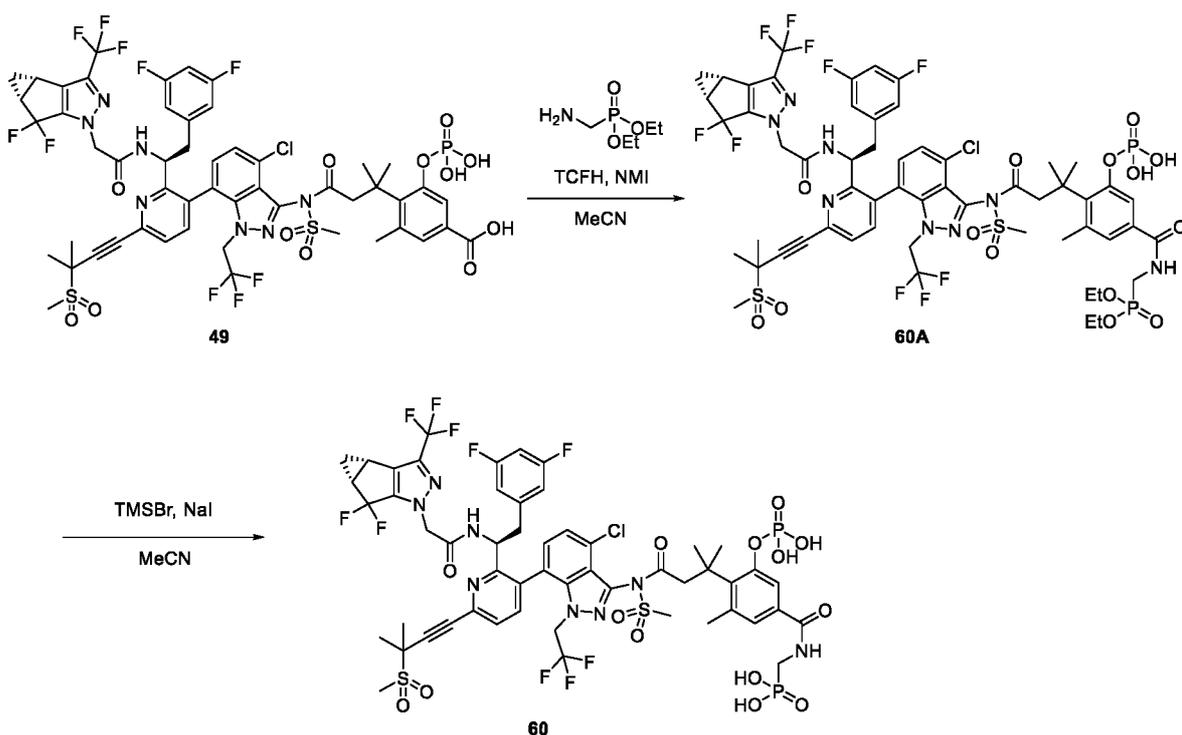
[0618] **Синтез 2-(2-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-3-**

((диизопропоксифосфорил)окси)-5-метилфенил)уксусной кислоты (59E): В колбу добавляли **59D** (0,007 ммоль), ДХМ (0,35 мл) и TFA (6,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении, восстанавливали ацетонитрилом, замораживали на ледяной бане при -78°C и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **59E**. MS (*m/z*) 1380,30 [M+H]⁺.

[0619] **Синтез ди-трет-бутил(2-(2-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-3-((диизопропоксифосфорил)окси)-5-метилфенил)ацетил)-L-аспартата (59F):** В колбу добавляли **59E** (0,072 ммоль), ди-трет-бутил-L-аспартата гидрохлорид (0,109 ммоль), MeCN (0,362 мл), NMI (0,362 ммоль) и TCFH (0,087 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. После завершения реакцию смесь разводили EtOAc и промывали 0,1 н HCl. Органическую фракцию промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением промежуточного соединения **59F**. MS (*m/z*) 1605,45 [M-H]⁻.

[0620] Синтез (2-(2-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-5-метил-3-(фосфонокси)фенил)ацетил)-L-аспарагиновой кислоты (**59**): Колбу, заполненную **59F** (1,40 ммоль), йодидом натрия (2,80 ммоль), MeCN (14,0 мл) и бромтриметилсиланом (14,0 ммоль), перемешивали при 40°C в течение 2 часов. После завершения температуру реакционной смеси доводили до комнатной и гасили несколькими каплями воды. Раствор сразу очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **59** в виде смеси атропоизомеров. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,29 (ушир. с), 9,16 (д), 9,01 (д), 8,92 (д), 8,32 – 8,10 (м), 7,99 (д), 7,93 (д), 7,87 (д), 7,84 – 7,70 (м), 7,43 (д), 7,39 – 7,31 (м), 7,31 – 7,24 (м), 7,12 (с), 7,07 – 6,96 (м), 6,92 (т), 6,69 (д), 6,65 (с), 6,57 – 6,41 (м), 5,30 – 4,97 (м), 4,95 – 4,58 (м), 4,58 – 4,46 (м), 4,46 – 4,38 (м), 4,37 – 4,28 (м), 4,28 – 3,94 (м), 3,93 – 2,86 (м), 2,81 – 2,39 (м), 2,16 (с), 1,74 (с), 1,47 – 1,28 (м), 1,22 (с), 1,06 – 0,93 (м) ч./млн. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,79, -60,80, -60,85, -60,92, -69,34 (т), -69,45 – -69,68 (м), -69,85 (т), -79,81 (д), -79,96 – -80,27 (м), -80,48 (д), -80,65 – -80,92 (м), -102,29 (ушир. с), -102,75 – -103,18 (м), -103,27 (д), -103,79 (д), -103,94 (д), -110,53 (т), -110,61 (т), -110,75 (т), -110,88 (т) ч./млн. ³¹P ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -6,97, -6,99, -7,06, -7,27. MS (*m/z*) 1411,30 [M+H]⁺.

Пример 60.

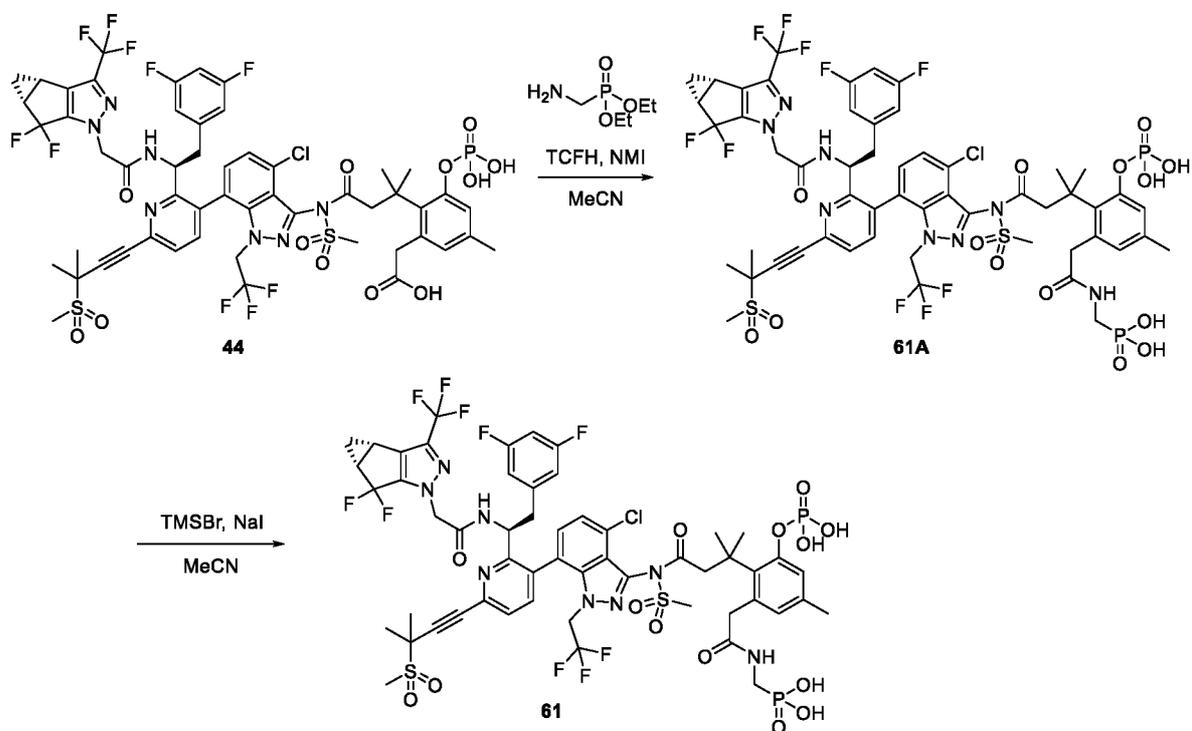


[0621] Синтез 2-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетиамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-5-(((диэтоксифосфорил)метил)карбамоил)-3-метилфенилдигидрофосфата (60A): Во флакон добавляли 49 (0,078 ммоль), диэтил(аминометил)фосфонат (0,156 ммоль), MeCN (780 мкл), NMI (0,195 ммоль) и TCFH (0,094 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 часа. После завершения раствор сразу очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 60A в виде смеси атропоизомеров. МС (m/z) 1431,30 [M+H]⁺.

[0622] Синтез ((4-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетиамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-3-метил-5-(фосфонокси)бензамидо)метил)фосфоновой кислоты (60): Во флакон добавляли 60A (0,045 ммоль), йодид натрия (0,067 ммоль), MeCN (450 мкл) и бромтриметилсилан (0,447 ммоль). Реакционную смесь перемешивали

при 40°C в течение 2 часов. После завершения температуру реакционной смеси довели до комнатной и гасили несколькими каплями воды. Раствор сразу очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 60 в виде смеси атропоизомеров. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 7,82 (д), 7,68 (д), 7,39 – 7,27 (м), 6,74 (т), 6,65 (д), 6,32 (д), 4,96 – 4,66 (м), 4,11 – 4,00 (м), 3,73 (с), 3,37 (с), 3,17 (д), 3,07 (с), 2,58 (с), 2,49 (с), 2,12 – 2,08 (м), 1,81 – 1,75 (м), 1,36 (дд), 1,09 (с), 1,04 (с). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃CN) δ -62,51, -62,64, -71,27, -71,59 (т), -81,60, -82,28, -103,83, -104,52, -111,62, -112,06. MS (*m/z*) 1375,30 [M+H]⁺.

Пример 61.



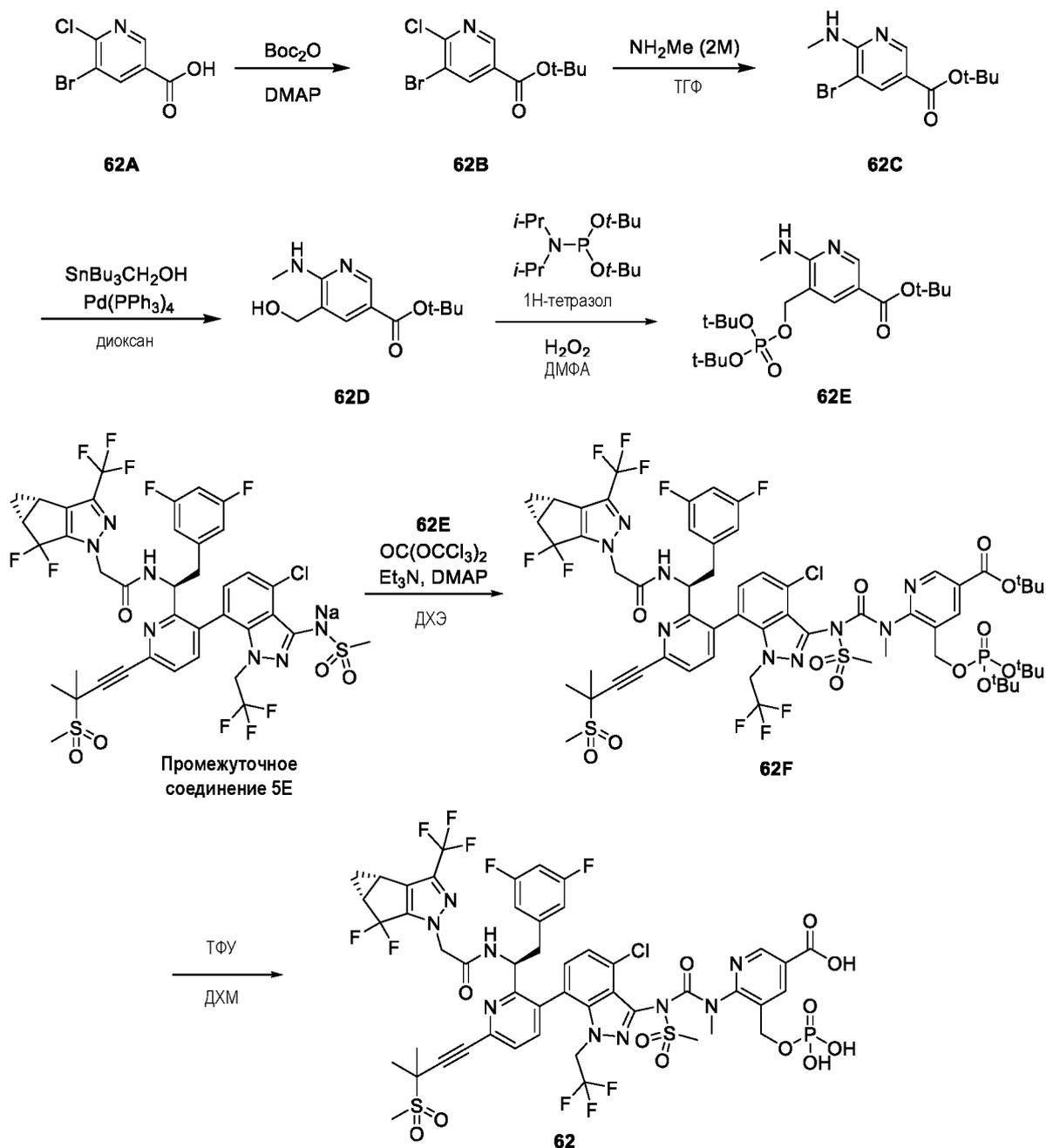
[0623] Синтез ((2-(2-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамида)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-5-метил-3-

(фосфонокси)фенил)ацетида)метил)фосфоновой кислоты (61A): Во флакон добавляли 44 (0,066 ммоль), диэтил(аминометил)фосфонат (0,131 ммоль), MeCN (360 мкл), NMI (0,165 ммоль) и TCFH (0,079 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения раствор сразу очищали с

помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **61A** в виде смеси атропоизомеров. МС (m/z) 1445,30 $[M+H]^+$.

[0624] Синтез ((2-(2-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-5-метил-3-(фосфоноокси)фенил)ацетамидо)метил)фосфоновой кислоты (**61**): Во флакон добавляли **61A** (0,031 ммоль), йодид натрия (0,031 ммоль), MeCN (500 мкл) и бромтриметилсилан (0,311 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения температуру реакционной смеси доводили до комнатной и гасили несколькими каплями воды. Раствор сразу очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **61** в виде смеси атропоизомеров. ^1H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 7,80 (д), 7,67 (д), 7,41 – 7,20 (м), 7,12 (с), 7,08 (с), 7,01 (д), 6,73 (д), 6,64 – 6,47 (м), 6,32 (т), 4,97 – 4,73 (м), 4,71 (с), 4,57 (с), 4,03 (дт), 3,76 (д), 3,63 – 3,28 (м), 3,19 – 3,13 (м), 3,03 – 2,89 (м), 2,73 (с), 2,50 (с), 2,14 (д), 1,88 (с), 1,78 (д), 1,47 – 1,26 (м), 1,11 (с), 1,04 (с). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD₃CN) δ -62,38 – -62,70 (м), -70,36 – -72,10 (м), -81,90 (д), -103,54 – -105,83 (м), -110,97 – -112,50 (м). МС (m/z) 1389,30 $[M+H]^+$.

Пример 62.



[0625] **Синтез *tert*-бутил-5-бром-6-хлорникотината (62B):** К раствору 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты (84,6 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавляли Boc_2O (254 ммоль) и DMAP (8,46 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 12 часов. Реакционную смесь выливали в воду (200 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 200 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (3 x 200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в

заголовке соединения **62В**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,86 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,44 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 1,61 (с, 9H).

[0626] **Синтез трет-бутил-5-бром-6-(метиламино)никотината (62С):** Раствор **62В** (69,0 ммоль) в метиламине (2 М, 393 ммоль) перемешивали при 30°C в течение 12 часов. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **62С**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,73 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 3,12 (д, $J = 4,9$ Гц, 3H), 1,60 (с, 9H).

[0627] **Синтез трет-бутил-5-(гидроксиметил)-6-(метиламино)никотината (62D):** К раствору **62С** (38,3 ммоль) в диоксане (200 мл) добавляли трибутилстаннилметанол (76,6 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3,83 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (3 x 100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **62D**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,65 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 5,95 (ушир. д, $J = 3,9$ Гц, 1H), 4,57 (с, 2H), 3,06 (д, $J = 4,9$ Гц, 3H), 1,56 (с, 9H).

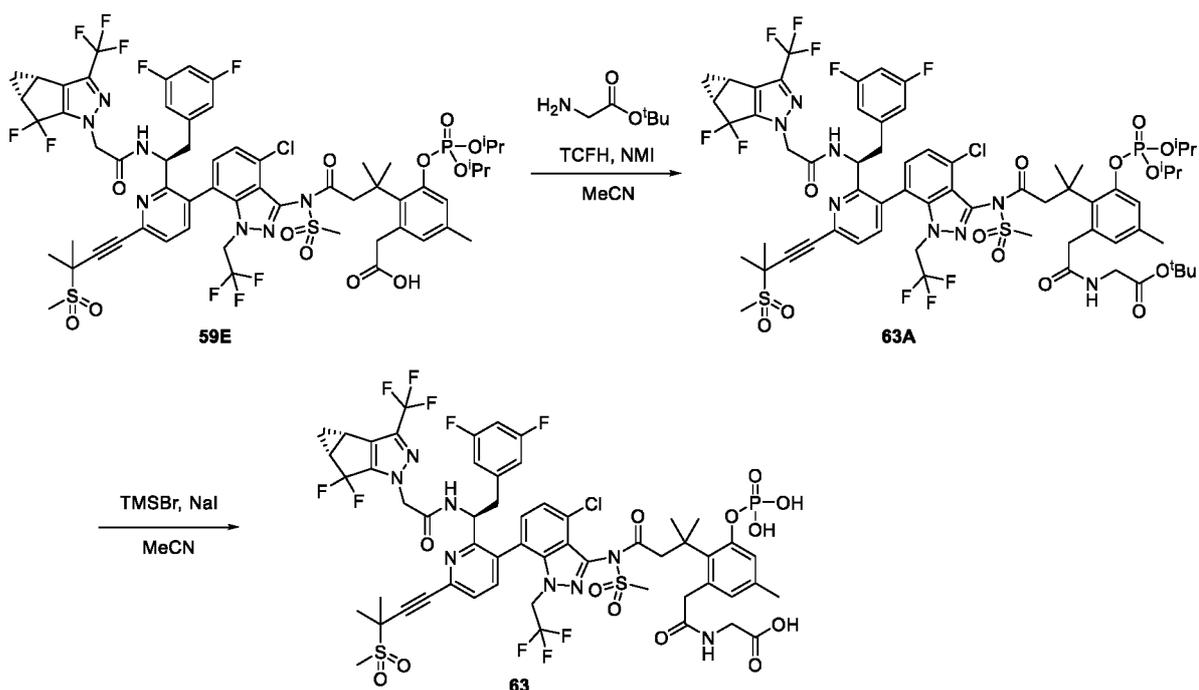
[0628] **Синтез трет-бутил-5-(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метил)-6-(метиламино)никотината (62E):** К раствору **62D** (14,6 ммоль) в DMF (70,0 мл) добавляли ди-трет-бутил-*N,N*-диизопропилфосфорамидит (44,0 ммоль), а затем 1H-тетразол (51,4 ммоль). Раствор нагревали при 50°C в течение 2 ч. Затем добавляли 30% H_2O_2 (водн.) (58,7 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 20°C. Реакционную смесь выливали в нас. Na_2SO_3 (водн.) (100 мл) для гашения избытка H_2O_2 и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ хроматографии с получением указанного в заголовке соединения **62E**. МС (m/z) 431,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0629] **Синтез трет-бутил-6-(3-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-**

ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-1-метил-3-(метилсульфонил)уреидо)-5-(((ди-*трет*-бутоксифосфорил)окси)метил)никотината (**62F**): К ледяному раствору **62E** (0,232 ммоль) и трифосгена (0,232 ммоль) в DCE (460 мкл) добавляли TEA (0,232 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут. После завершения реакцию смесь концентрировали досуха. К реакционной смеси добавляли **промежуточное соединение 5E** (0,348 ммоль), DCE (920 мкл), TEA (0,488 ммоль) и DMAP (0,058 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакцию смесь разводили ДХМ (5 мл), промывали нас. NH₄Cl (водн.), промывали водой, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **62F**. МС (*m/z*) 1446,40 [M+Na]⁺.

[0630] Синтез 6-(3-(4-хлор-7-(2-((*S*)-1-(2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3*b*,4,4*a*,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)-1-метил-3-(метилсульфонил)уреидо)-5-((фосфоокси)метил)никотиновой кислоты (**62**): Во флакон добавляли **62F** (0,133 ммоль), ДХМ (600 мкл) и TFA (13,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакцию смесь концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **62** в виде смеси атропоизомеров. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,71 (с), 8,31 (с), 8,23 – 8,18 (м), 7,74 (с), 7,71 – 7,65 (м), 7,16 (с), 7,00 (с), 6,75 (тт), 6,42 (с), 6,31 (с), 6,09 (с), 5,03 (д), 4,67 (с), 4,42 (с), 4,03 (с), 3,38 (с), 3,17 (с), 3,02 (дд), 2,90 (дд), 2,46 (тт), 1,78 (с), 1,37 (тдд), 1,02 (с). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃CN) δ -62,63, -70,85, -81,80 (д), -105,04 (д), -112,03. ³¹P ЯМР (162 МГц, CD₃CN) δ -0,07 (т). МС (*m/z*) 1256,20 [M+H]⁺.

Пример 63.

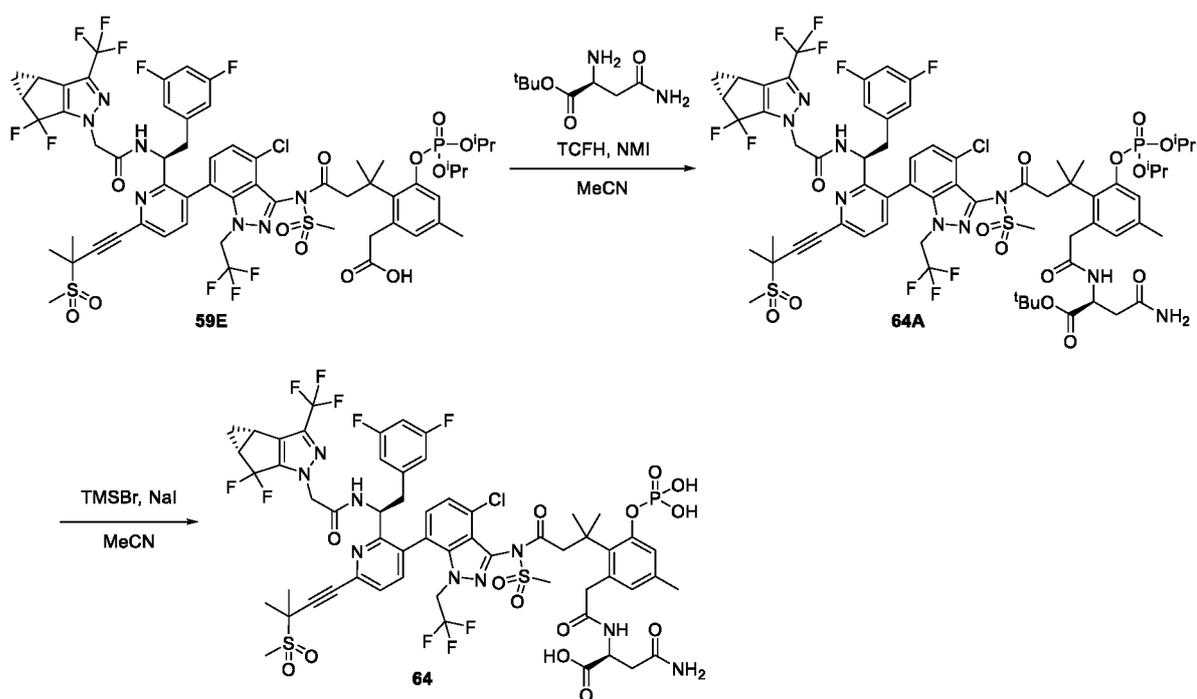


[0631] Синтез *tert*-бутил(2-(2-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((*S*)-1-(2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3*b*,4,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-3-ил)метилсульфонамида)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-3-((диизопропоксифосфорил)окси)-5-метилфенил)ацетил)глицината (63*A*): Во флакон добавляли 59*E* (0,072 ммоль), *tert*-бутилглицинат (0,145 ммоль), MeCN (500 мкл), NMI (0,362 ммоль) и TCFH (0,087 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. После завершения реакцию смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 63*A*. МС (*m/z*) 1493,50 [M+H]⁺.

[0632] Синтез (2-(2-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((*S*)-1-(2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3*b*,4,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-3-ил)метилсульфонамида)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-5-метил-3-(фосфоноокси)фенил)ацетил)глицина (63): Во флакон добавляли 63*A* (0,069 ммоль), йодид натрия (0,069 ммоль), MeCN (700 мкл) и бромтриметилсилан (0,690 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение

2 часов. После завершения температуру реакционной смеси доводили до комнатной и гасили несколькими каплями воды. Раствор сразу очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **63В** в виде смеси атропоизомеров. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 7,82 (д), 7,73 (д), 7,68 (д), 7,63 (т), 7,36 (д), 7,31 (дд), 7,24 (д), 7,17 (с), 6,81 – 6,71 (м), 6,67 (д), 6,63 (т), 6,32 (д), 4,90 (дд), 4,82 (с), 4,78 – 4,65 (м), 4,60 – 4,39 (м), 4,31 – 4,16 (м), 4,05 (дт), 3,96 (с), 3,92 (с), 3,89 – 3,75 (м), 3,38 (с), 3,17 (с), 3,02 (с), 2,62 (д), 2,52 (дд), 2,20 (д), 2,15 – 2,10 (м), 1,78 (дд), 1,45 – 1,37 (м), 1,29 (д). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3CN) δ -62,52, -71,54 (т), -81,95 (дд), -104,24 (дд), -111,64 (т). ^{31}P ЯМР (162 МГц, CD_3CN) δ -7,66. МС (m/z) 1353,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 64.



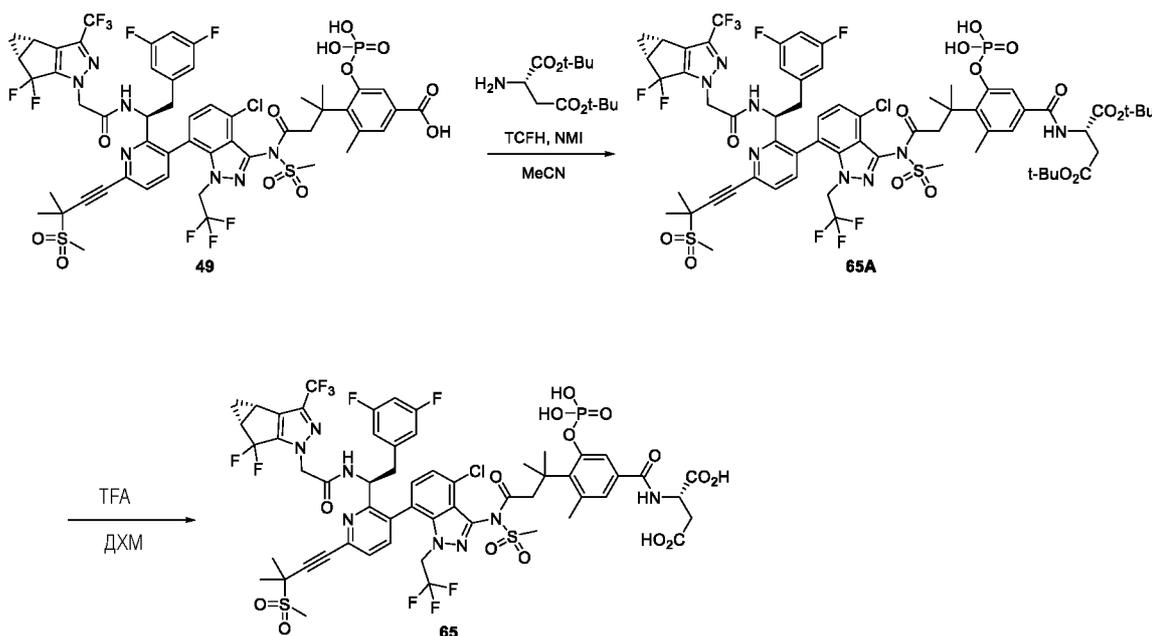
[0633] Синтез *трет*-бутил(2-(2-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((*S*)-1-(2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3*b*,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-3-ил)метилсульфонамида)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-3-((диизопропоксифосфорил)окси)-5-метилфенил)ацетил)-*L*-аспарагината (**64A**): Во флакон, содержащий **59E** (0,054 ммоль), добавляли *трет*-бутил-*L*-аспарагинат (0,109 ммоль), MeCN (500 мкл), NMI (0,272 ммоль) и TCFH (0,065 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. После завершения

реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **64A**. МС (m/z) 1494,40 $[M-^4Bu+2H]^+$.

[0634] Синтез (2-(2-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-5-метил-3-(фосфонокси)фенил)ацетил)-L-аспарагина (64**):**

Во флакон добавляли **64A** (0,039 ммоль), йодид натрия (0,077 ммоль), MeCN (700 мкл) и бромтриметилсилан (0,309 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 часов. После завершения температуру реакционной смеси доводили до комнатной и гасили несколькими каплями воды. Раствор сразу очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **64** в виде смеси атропоизомеров. 1H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 7,81 (д), 7,79 – 7,73 (м), 7,68 (д), 7,64 (дд), 7,43 – 7,22 (м), 7,15 (д), 6,83 – 6,70 (м), 6,63 (д), 6,57 (с), 6,36 – 6,25 (м), 5,00 – 4,84 (м), 4,81 (д), 4,79 – 4,69 (м), 4,65 – 4,48 (м), 4,29 – 4,19 (м), 4,04 (дт), 3,95 (д), 3,79 (д), 3,40 (д), 3,37 (с), 3,16 (д), 2,91 (с), 2,52 (ддд), 2,19 (д), 1,78 (дд), 1,43 (т), 1,31 (д), 1,14 (с), 1,04 (с). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD₃CN) δ -62,51, -62,61 (д), -70,62 – -71,27 (м), -71,55 (т), -81,87 (дд), -104,23 (дд), -111,66 (т), -112,10 (т). ^{31}P ЯМР (162 МГц, CD₃CN) δ -7,27. МС (m/z) 1410,30 $[M+H]^+$.

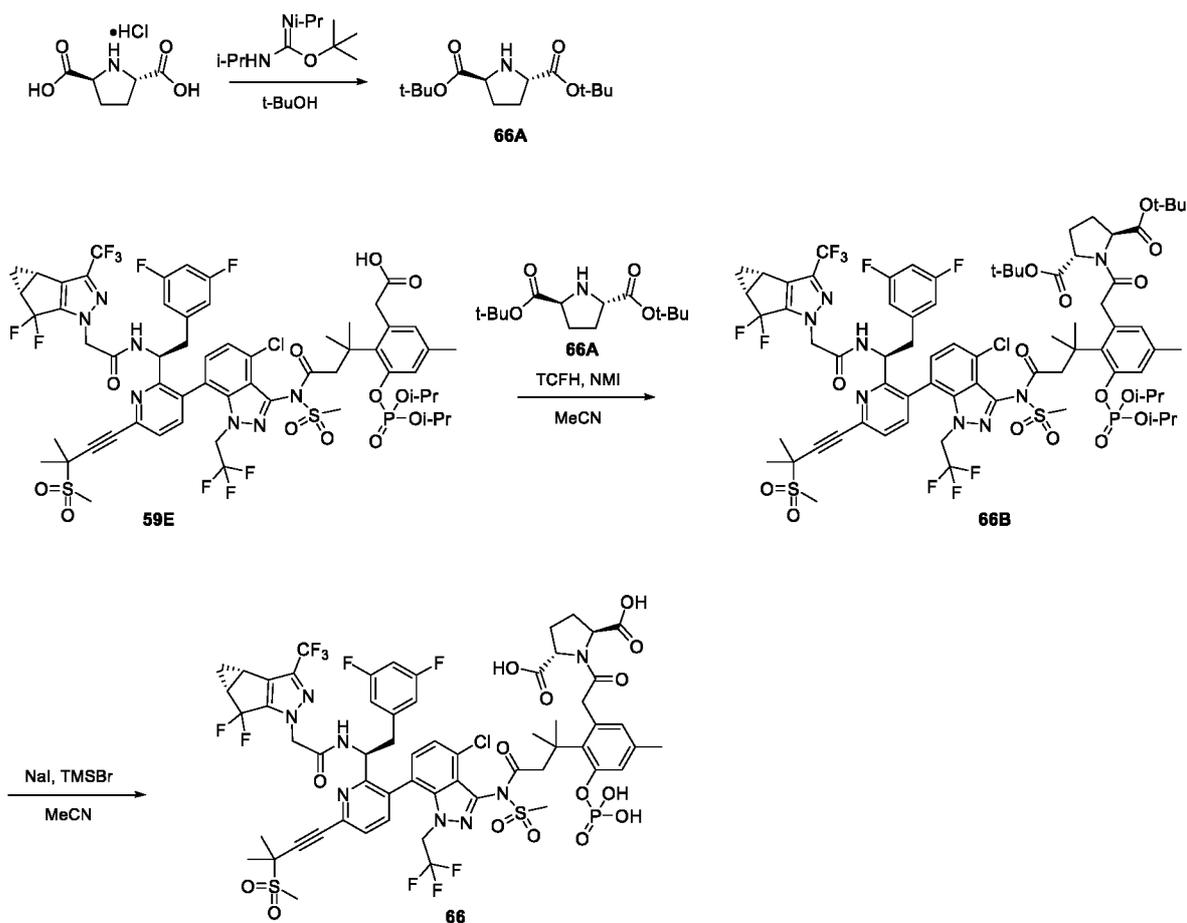
Пример 65.



[0635] Синтез ди-*трет*-бутил(4-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-3-метил-5-(фосфоноокси)бензоил)-L-аспартата (65A): К перемешанному раствору ди-*трет*-бутилового сложного эфира L-аспарагиновой кислоты (0,192 ммоль) и 1-метилимидазола (0,234 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли последовательно **49** (0,094 ммоль) и TCFH (0,112 ммоль). После завершения реакции летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **65A** в виде смеси атропоизомеров. MS (m/z) 1453,40 [M-t-Bu+2H]⁺.

[0636] Синтез (4-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-3-метил-5-(фосфоноокси)бензоил)-L-аспарагиновой кислоты (65): К раствору **65A** (0,940 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (39,2 ммоль). После завершения реакции летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **65** в виде смеси атропоизомеров. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,22 – 9,15 (м), 8,65 – 8,55 (м), 8,01 – 7,77 (м), 7,80 – 7,73 (м), 7,72 (с), 7,50 – 7,38 (м), 7,36 – 7,27 (м), 7,07 – 6,96 (м), 6,93 – 6,86 (м), 6,64 (с), 6,52 – 6,45 (м), 6,43 – 6,35 (м), 5,05 – 4,96 (м), 4,91 – 4,76 (м), 4,79 – 4,71 (м), 4,73 – 4,58 (м), 4,08 – 3,97 (м), 3,55 – 3,44 (м), 3,31 – 3,25 (м), 3,11 (с), 3,03 – 2,91 (м), 2,90 – 2,79 (м), 2,75 – 2,67 (м), 2,33 (с), 1,78 – 1,72 (м), 1,50 (с), 1,44 – 1,34 (м), 1,29 – 1,18 (м), 1,20 – 1,13 (м), 1,00 (с), 0,90 – 0,82 (м) ч./млн. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,64 – -61,07 (м), -69,45 – -69,70 (м), -69,97 – -70,22 (м), -74,99, -76,34, -80,36 – -80,60 (м), -81,18, -102,61, -110,52 – -110,97 (м) ч./млн. MS (m/z) 1397,30 [M+H]⁺.

Пример 66.



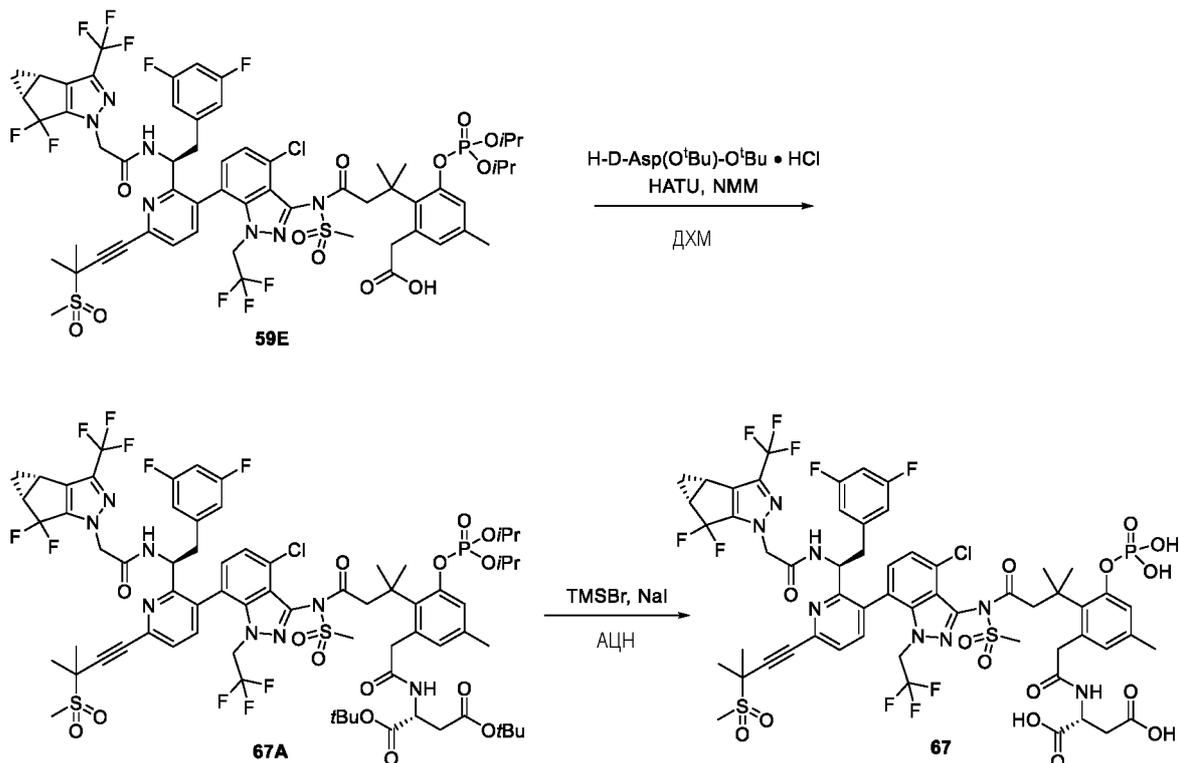
[0637] Синтез ди-*tert*-бутил(2*S*,5*S*)-пирролидин-2,5-дикарбоксилата (66A): К перемешанной суспензии гидрохлорида (2*S*,5*S*)-пирролидин-2,5-дикарбоновой кислоты (0,943 ммоль) в *tert*-бутаноле (4,3 мл) добавляли *O-tert*-бутил-*N,N'*-диизопропилизомочевину (13,3 ммоль). После завершения реакции летучие вещества удаляли при пониженном давлении, фильтровали и осадок на фильтре промывали ДХМ (3 x 20 мл). Маточную жидкость затем концентрировали при сниженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 66A. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,93 – 3,77 (м, 2H), 2,71 (с, 1H), 2,19 – 2,05 (м, 2H), 1,96 – 1,76 (м, 2H), 1,46 (с, 18H) ч./млн. МС (*m/z*) 272,30 [M+H]⁺.

[0638] Синтез ди-*tert*-бутил(2*S*,5*S*)-1-(2-(2-(4-(*N*-(4-хлор-7-(2-((*S*)-1-(2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3*b*,4,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетиамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-метил-4-оксобутан-2-

ил)-3-((диизопропоксифосфорил)окси)-5-метилфенил)ацетил)пирролидин-2,5-дикарбоксилата (66В): К раствору соединения **59Е** (0,087 ммоль), **66А** (0,130 ммоль) и 1-метилимидазола (0,217 ммоль) в MeCN (1,4 мл) добавляли TCFH (0,104 ммоль). После завершения реакции летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **66В** в виде смеси атропоизомеров. МС (m/z) 1581,30 [M-t-Bu+2H]⁺.

[0639] Синтез **(2S,5S)-1-(2-(2-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-3-((диизопропоксифосфорил)окси)-5-метилфенил)ацетил)пирролидин-2,5-дикарбоновой кислоты (66):** К раствору **66В** (0,031 ммоль) в MeCN (1,0 мл) добавляли NaI (0,153 ммоль) и TMSBr (0,612 ммоль) тремя порциями в течение шестичасового периода. После завершения реакции избыток реагентов гасили водой и полученную смесь фильтровали и очищали сразу с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **66** в виде смеси атропоизомеров. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,20 – 9,13 (м), 7,91 – 7,84 (м), 7,84 – 7,71 (м), 7,48 – 7,33 (м), 7,21 (с), 7,17 – 6,96 (м), 6,96 (с), 6,83 – 6,76 (м), 6,68 (с), 6,59 – 6,45 (м), 4,91 – 4,72 (м), 4,71 – 4,58 (м), 4,33 – 4,24 (м), 3,54 – 3,48 (м), 3,29 – 3,24 (м), 2,19 – 2,05 (м), 1,96 – 1,88 (м), 1,78 – 1,72 (м), 1,38 (с), 1,33 – 1,22 (м), 1,04 – 0,94 (м), 0,86 (с) ч./млн. ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,75 – -60,91 (м), -69,49 – -69,65 (м), -69,70 – -69,86 (м), -75,11, -79,76 – -79,90 (м), -80,52, -103,30, -103,97, -110,53 – -110,69 (м) ч./млн. ³¹P ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -6,95 – -7,23 (м) ч./млн. МС (m/z) 1427,30 [M+H]⁺.

Пример 67.

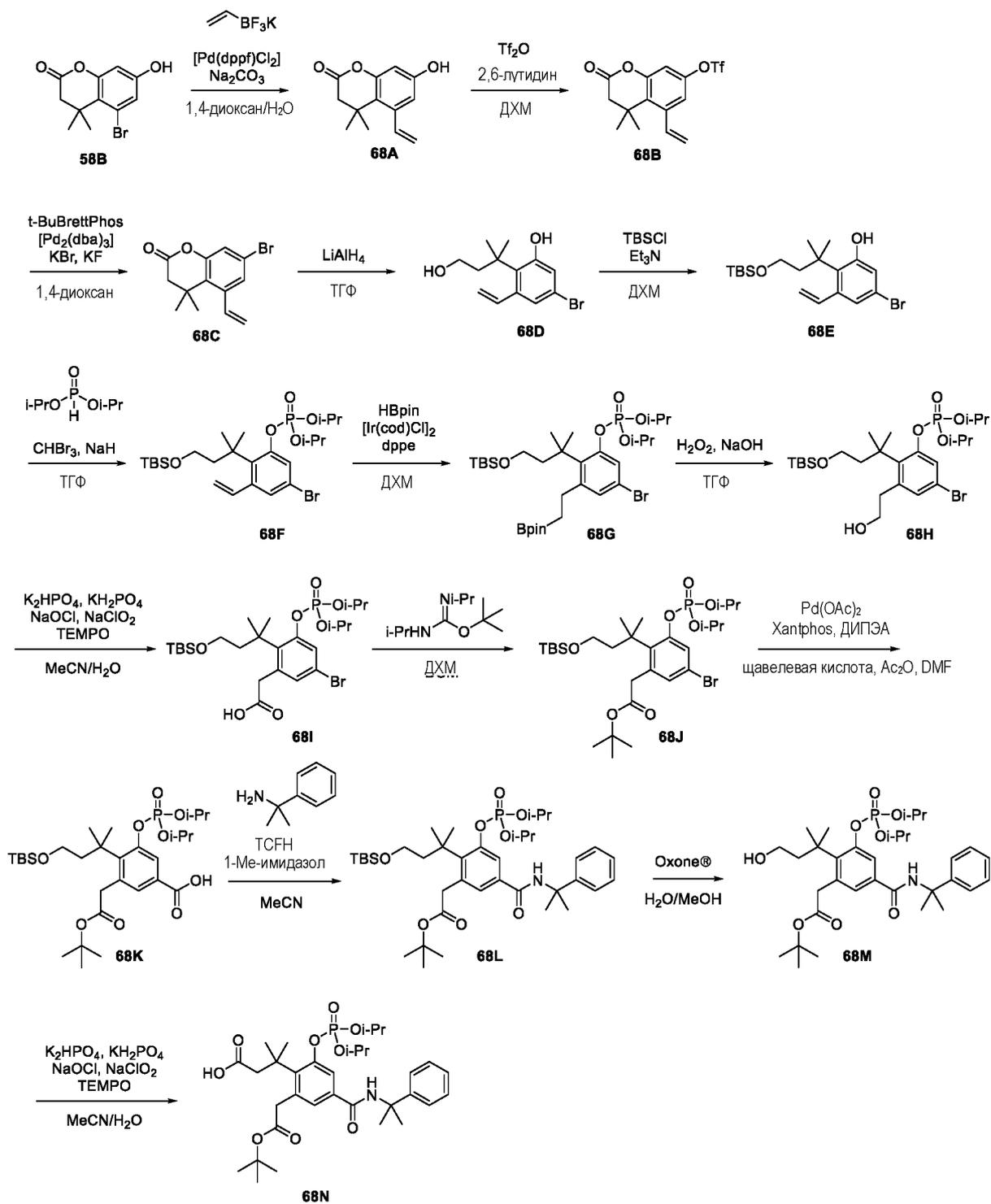


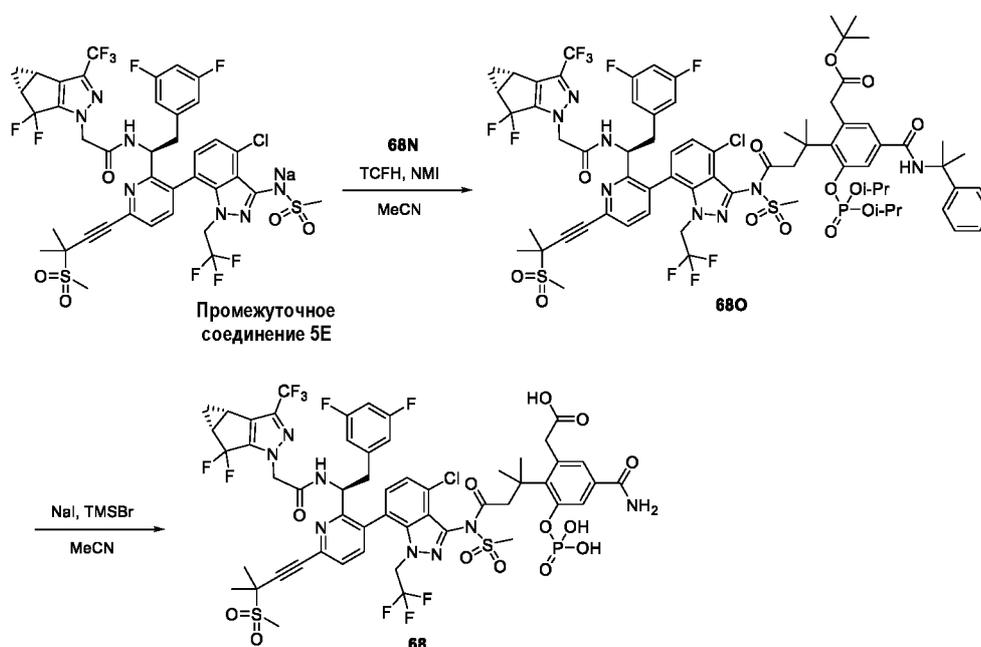
[0640] Синтез ди-трет-бутил(2-(2-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамида)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-3-((дизпропоксифосфорил)окси)-5-метилфенил)ацетил)-D-аспартата (67A): Во флакон добавляли 59E (0,0398 ммоль), ди-трет-бутил-D-аспартата гидрохлорид (0,0558 ммоль), ДХМ (0,330 мл) и HATU (0,0598 ммоль). Затем по каплям добавляли NMM (0,240 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4,5 часов. После завершения реакцию смесь разводили ДХМ и промывали 0,1 М HCl. Водную фракцию экстрагировали дважды EtOAc. Органическую фракцию промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 67A. МС (*m/z*) 1607,81 [M+H]⁺.

[0641] Синтез (2-(2-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамида)-2-

метил-4-оксобутан-2-ил)-5-метил-3-(фосфонокси)фенил)ацетил)-D-аспарагиновой кислоты (67): Колбу, заполненную **67A** (0,0404 ммоль), йодидом натрия (0,0808 ммоль), MeCN (0,391 мл) и бромтриметилсиланом (0,808 ммоль), перемешивали при 40°C в течение 18 часов. После завершения температуру реакционной смеси доводили до комнатной и гасили водой. Слои разделяли и водный слой трижды экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали досуха с помощью ACN три раза с удалением избытка TMSBr. Остаток очищали с использованием обращенно-фазной ВЭЖХ и фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **67** в виде смеси атропоизомеров. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,16 (д), 9,01 (д), 8,15 (м), 8,01 – 7,68 (м), 7,44 (д), 7,40 – 7,24 (м), 7,13 (с), 7,07 – 6,88 (м), 6,73 – 6,62 (м), 6,49 (д), 4,96 – 4,60 (м), 4,54 (дк), 3,27 (д), 3,14 (д), 2,99 (м), 2,75 – 2,67 (м), 2,66 – 2,55 (м), 2,40 (с), 2,17 (д), 1,83 (д), 1,74 (д), 1,44 (д), 1,39 (д), 1,33 (с), 1,24 (с), 1,00 (д). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,70 – -61,02 (м), -69,24 – -69,69 (м), -69,83, -74,91, -103,26, -103,94, -110,41 – -111,00 (м). ³¹P ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -6,98. MS (*m/z*) 1411,30 [M+H]⁺.

Пример 68.





[0642] Синтез 7-гидрокси-4,4-диметил-5-винилхроман-2-она (68A): К перемешанной суспензии **58B** (3,69 ммоль), Na_2CO_3 (11,1 ммоль), винилтрифторбората калия (4,43 ммоль) и $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$ (0,37 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (12,5 мл) и воду (2 мл). Смесь удаляли и повторно заполняли Ag 3x, затем нагревали до 75°C . После завершения реакции смесь разводили EtOAc (50 мл) и промывали нас. водн. раствором NH_4Cl (20 мл) и соевым раствором (20 мл). Органическую фракцию сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при сниженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **68A**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,08 (дд, $J = 17,2, 10,8$ Гц, 1H), 6,63 (дд, $J = 19,2, 2,7$ Гц, 2H), 5,56 (с, 1H), 5,47 (дд, $J = 17,2, 1,4$ Гц, 1H), 5,32 (дд, $J = 10,9, 1,4$ Гц, 1H), 2,60 (с, 2H), 1,44 (с, 6H) ч./млн. МС (m/z) 219,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0643] Синтез 4,4-диметил-2-оксо-5-винилхроман-7-ила трифторметансульфоната (68B): **68A** (0,78 ммоль) разводили ДХМ (5 мл), охлаждали до 0°C и последовательно добавляли трифторметансульфононовый ангидрид (0,93 ммоль) и 2,6-лутидин (1,71 ммоль). После завершения реакцию гасили 10 мл воды и переносили в делительную воронку с дополнительным количеством ДХМ (20 мл) и 1 М HCl (5 мл). Органическую фракцию собирали, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при сниженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **68B**. МС (m/z) 351,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0644] Синтез 7-бром-4,4-диметил-5-винилхроман-2-она (68C): 68B (1,43 ммоль), KBr (2,85 ммоль) и KF (0,71 ммоль) объединяли в сухой колбе с 1,4-диоксаном (10 мл) и осторожно удаляли и повторно заполняли Ar 3x. В отдельной сухой колбе [Pd₂(dba)₃] (0,09 ммоль) и t-BuBrettPhos (0,26 ммоль) разводили 1,4-диоксаном (20 мл), затем удаляли и повторно заполняли 3x Ar перед нагреванием до 120°C в течение 10 мин. Содержимое колбы, содержащей катализатор, охлаждали снова до к. т., затем осторожно канюлировали во вторую колбу под избыточным давлением Ar и полученную смесь перемешивали при 130°C в атмосфере Ar. После завершения смесь охлаждали до к. т., затем фильтровали через слой целита, промывали EtOAc и полученную маточную жидкость концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **68C**. МС (*m/z*) 281,0 [M+H]⁺.

[0645] Синтез 5-бром-2-(4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)-3-винилфенола (68D): К раствору **68C** (5,7 ммоль) в ТГФ (240 мл) по каплям добавляли LiAlH₄ (3,41 мл 2 М раствора ТГФ) в течение 1 часа при 0 °С, затем нагревали до комнатной температуры. После завершения реакцию смесь разводили 100 мл Et₂O, затем гасили последовательным добавлением 0,26 мл H₂O, 0,26 мл 1 М NaOH и 0,75 мл H₂O. Полученную суспензию перемешивали в течение 1 часа с MgSO₄ и целитом перед фильтрацией. Органический фильтрат собирали, концентрировали при сниженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **68D**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,16 (дд, J = 17,1, 10,8 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,79 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,30 – 5,13 (м, 2H), 3,62 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,26 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,51 (с, 6H) ч./млн. МС (*m/z*) 285,1 [M+H]⁺.

[0646] Синтез 5-бром-2-(4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)-3-винилфенола (68E): К раствору **68D** (1,5 ммоль) в 1,2-DCE (7 мл) добавляли TBSCl (1,9 ммоль), а затем Et₃N (3,1 ммоль). После завершения реакцию смесь переносили в делительную воронку с помощью ДХМ (100 мл) и 0,5 М HCl (20 мл). Органическую фракцию собирали, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **68E**. МС (*m/z*) 401,1 [M+H]⁺.

[0647] Синтез 5-бром-2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-3-винилфенилдиизопропилфосфата (68F): К раствору **68E** (0,88 ммоль) в ТГФ (5,2 мл) добавляли последовательно $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br}_3$ (0,1 мл), диизопропилфосфит (1,14 ммоль) и полученную смесь охлаждали до 0°C. Затем добавляли одну порцию NaNH (1,18 ммоль, 60% дисперсию в минеральном масле) с быстрым перемешиванием. После завершения реакцию гасили водой (1 мл), затем переносили в делительную воронку с использованием EtOAc (100 мл) и воды (20 мл). Органическую фракцию собирали, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **68F**. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,50 (дд, $J = 2,3, 1,0$ Гц, 1H), 7,26 (дд, $J = 17,1, 10,9$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 5,39 – 5,18 (м, 2H), 4,70 (дг, $J = 7,2, 6,1$ Гц, 2H), 3,42 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,03 (т, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,46 (с, 6H), 1,28 (дд, $J = 18,8, 6,2$ Гц, 12H), 0,79 (с, 9H), -0,08 (с, 6H) ч./млн. МС (m/z) 565,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0648] Синтез 5-бром-2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-3-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)этил)фенилдиизопропилфосфата (68G): Раствор **68F** (0,09 ммоль) в ТГФ (1 мл) удаляли и повторно заполняли Ag 3х, затем быстро добавляли $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (0,009 ммоль) и dpre (0,018 ммоль) с повторным удалением и повторным заполнением с помощью Ag (3х). Полученную смесь перемешивали в течение 3 мин, затем по каплям добавляли NBpin (0,27 ммоль) при к. т. в атмосфере Ag . После завершения реакцию гасили 1 мл H_2O , затем переносили в делительную воронку с 20 мл EtOAc и 10 мл воды. Органическую фракцию собирали, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **68G**. МС (m/z) 693,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0649] Синтез 5-бром-2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-3-(2-гидроксиэтил)фенилдиизопропилфосфата (68H): К ледяному раствору **68G** (0,035 ммоль) и NaOH (0,17 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли пероксид водорода (0,17 ммоль, 50% водный раствор). После завершения раствор переносили в делительную воронку с EtOAc (10 мл) и промывали насыщенным водн. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Органическую фракцию собирали, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **68H**, которое использовали без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,55 (дд, $J = 2,3, 1,2$ Гц, 1H),

7,15 (дд, J = 2,3, 0,6 Гц, 1H), 4,79 (дп, J = 7,1, 6,2 Гц, 2H), 3,86 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 3,53 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 3,20 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 2,13 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 1,81 (с, 2H), 1,58 (с, 6H), 1,42 – 1,26 (м, 14H), 0,85 (с, 9H) ч./млн. МС (m/z) 605,2 $[M+Na]^+$.

[0650] Синтез 2-(5-бром-2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-3-((диизопропоксифосфорил)окси)фенил)уксусной кислоты (68I): К ледяной смеси **68H** (0,38 ммоль), KH_2PO_4 (0,19 ммоль), K_2HPO_4 (0,19 ммоль) и TEMPO (0,02 ммоль) в воде (3 мл) и MeCN (3 мл) добавляли последовательно NaOCl (0,47 ммоль, 8,25% раствор), затем $NaClO_2$ (0,57 ммоль) и реакционную смесь медленно нагревали до к. т. После завершения смесь разделяли между водой и EtOAc (50 мл) и pH осторожно доводили до 1 с помощью 1 M HCl. Органическую фракцию затем встряхивали с насыщенным тиосульфатом натрия(водн.), которую затем доводили до pH 1 с помощью 1 M HCl при дополнительном взбалтывании. Органическую фракцию собирали, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **68I**, которое использовали без дополнительной очистки. МС (m/z) 597,3 $[M+H]^+$.

[0651] Синтез трет-бутил-2-(5-бром-2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-3-((диизопропоксифосфорил)окси)фенил)ацетата (68J): К раствору **68I** (0,47 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 2-трет-бутил-1,3-диизопропилизомочевину (4,67 ммоль) при к. т. После завершения реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при сниженном давлении и полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **68J**. МС (m/z) 653,3 $[M+H]^+$.

[0652] Синтез 3-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-5-((диизопропоксифосфорил)окси)бензойной кислоты (68K): Суспензию **68J** (0,24 ммоль), ДИПЭА (0,27 ммоль), дигидрата щавелевой кислоты (0,29 ммоль) и уксусного ангидрида (0,27 ммоль) в DMF (2 мл) удаляли и повторно заполняли Ag 3x. К этой смеси быстро добавляли $Pd(OAc)_2$ (0,049 ммоль) и Xantphos (0,049 ммоль) и полученную смесь удаляли и повторно заполняли Ag 3x, затем герметично закрывали и нагревали до 100°C. После завершения реакционную смесь разделяли между ДХМ (20 мл) и 0,5 M HCl (10 мл). Органическую фракцию сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **68K**, которое использовали без дополнительной очистки. МС (m/z) 653,3 $[M+H]^+$.

[0653] Синтез *трет*-бутил-2-(2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-3-((диизопропоксифосфорил)окси)-5-((2-фенилпропан-2-ил)карбамоил)фенил)ацетата (**68L**): К раствору **68K** (0,24 ммоль), 1-метилимидазола (1,22 ммоль) и кумиламина (0,292 ммоль) в MeCN (1,6 мл) добавляли TCFH (0,29 ммоль). После завершения смесь разделяли между 0,5 М HCl (10 мл) и ДХМ (25 мл). Водную фракцию экстрагировали с помощью ДХМ (25 мл) и объединенные органические вещества собирали, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **68L**, которое использовали без дополнительной очистки. МС (m/z) 734,4 $[M+H]^+$.

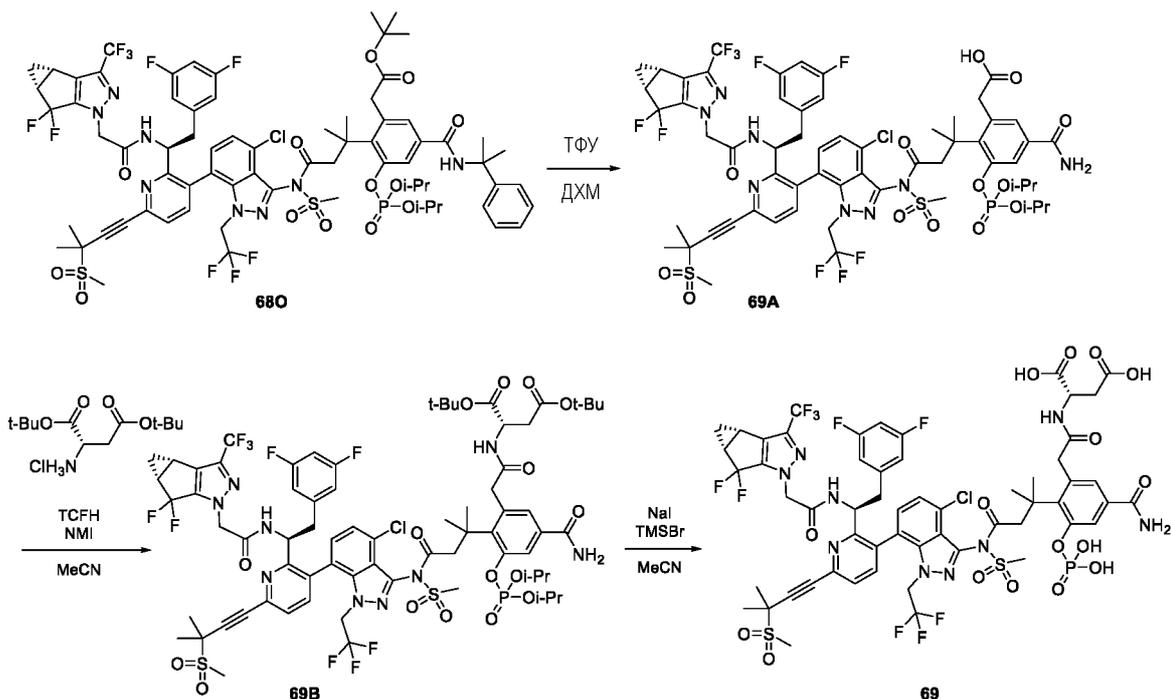
[0654] Синтез *трет*-бутил-2-(3-((диизопропоксифосфорил)окси)-2-(4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)-5-((2-фенилпропан-2-ил)карбамоил)фенил)ацетата (**68M**): К ледяной смеси **68L** (0,12 ммоль), тетрабутиламмония гидросульфата (0,024 ммоль) и 1:1 воды/MeOH (2 мл) и MeCN (1 мл) добавляли твердый Oxone® (0,25 ммоль). После завершения смесь разделяли между соевым раствором (10 мл) и ДХМ (10 мл). Органическую фракцию промывали второй раз соевым раствором (10 мл) затем собирали, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении и полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **68M**. МС (m/z) 620,4 $[M+H]^+$.

[0655] Синтез 3-(2-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-6-((диизопропоксифосфорил)окси)-4-((2-фенилпропан-2-ил)карбамоил)фенил)-3-метилбутановой кислоты (**68N**): К ледяной смеси **68M** (0,12 ммоль), KH₂PO₄ (0,06 ммоль), Na₂HPO₄ (0,06 ммоль) и TEMPO (0,006 ммоль) в воде (0,5 мл) и MeCN (0,5 мл) добавляли последовательно NaOCl (0,15 ммоль, раствор 8,25%), затем NaClO₂ (0,16 ммоль), и реакционную смесь медленно нагревали до к. т. После завершения смесь разделяли между водой и ДХМ (25 мл) и pH осторожно доводили до 1 с помощью 1 М HCl. Органическую фракцию затем встряхивали с насыщенным тиосульфатом натрия (водн.), которую затем доводили до pH 1 с помощью 1 М HCl при дополнительном взбалтывании. Органическую фракцию собирали, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **68N**, которое использовали без дополнительной очистки. МС (m/z) 656,3 $[M+Na]^+$.

[0656] Синтез *трет*-бутил-2-(2-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-3-((диизопропоксифосфорил)окси)-5-((2-фенилпропан-2-ил)карбамоил)фенил)ацетата (**68O**): К раствору **68N** (0,052 ммоль), промежуточного соединения **5E** (0,065 ммоль) и 1-метилимидазола (0,18 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли TCFH (0,062 ммоль). После завершения смесь разделяли между 0,5 М HCl (10 мл) и ДХМ (25 мл). Водную фракцию экстрагировали с помощью ДХМ (25 мл) и объединенные органические вещества собирали, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **68O**, которое использовали без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 1465,4 [M-C₉H₁₂+H]⁺ (обнаружена первичная масса, возникшая в результате фрагментации с потерей кумильной группы).

[0657] Синтез 2-(5-карбамоил-2-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-3-(фосфоноокси)фенил)уксусной кислоты (**68**): К раствору **68O** (0,025 ммоль) в MeCN (0,6 мл) добавляли последовательно NaI (0,051 ммоль) и TMSBr (0,253 ммоль) и полученную смесь нагревали до 45°C. Четырьмя порциями добавляли дополнительное количество NaI (0,253 ммоль) и TMSBr (1,012 ммоль). После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении, разводили DMF (3 мл), фильтровали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением атропоизомерной смеси указанного в заголовке соединения **68**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,38 (с, 2H), 9,23 – 9,13 (м, 2H), 7,90 – 7,81 (м, 2H), 7,84 – 7,72 (м, 6H), 7,48 – 7,41 (м, 1H), 7,41 – 7,29 (м, 5H), 7,08 – 6,96 (м, 3H), 6,65 – 6,58 (м, 1H), 6,53 – 6,43 (м, 4H), 5,01 – 4,92 (м, 1H), 4,89 – 4,58 (м, 5H), 4,30 – 4,18 (м, 1H), 4,07 – 3,90 (м, 3H), 3,86 – 3,77 (м, 1H), 3,73 – 3,64 (м, 1H), 3,55 – 3,44 (м, 6H), 3,12 – 2,91 (м, 3H), 1,78 – 1,72 (м, 12H), 1,47 (с, 3H), 1,44 – 1,37 (м, 1H), 1,37 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 1,24 (с, 1H), 1,19 (с, 3H), 1,06 – 0,95 (м, 2H) ч./млн. ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d₆) δ -60,17 – -63,22 (м), -69,15 – -70,19 (м), -79,52 – -81,62 (м), -102,84 – -104,57 (м), -110,02 – -111,03 (м) ч./млн. ³¹P ЯМР (162 МГц, ДМСО-d₆) δ -6,95 – -7,10 (м) ч./млн. МС (*m/z*) 1325,3 [M+H]⁺.

Пример 69.



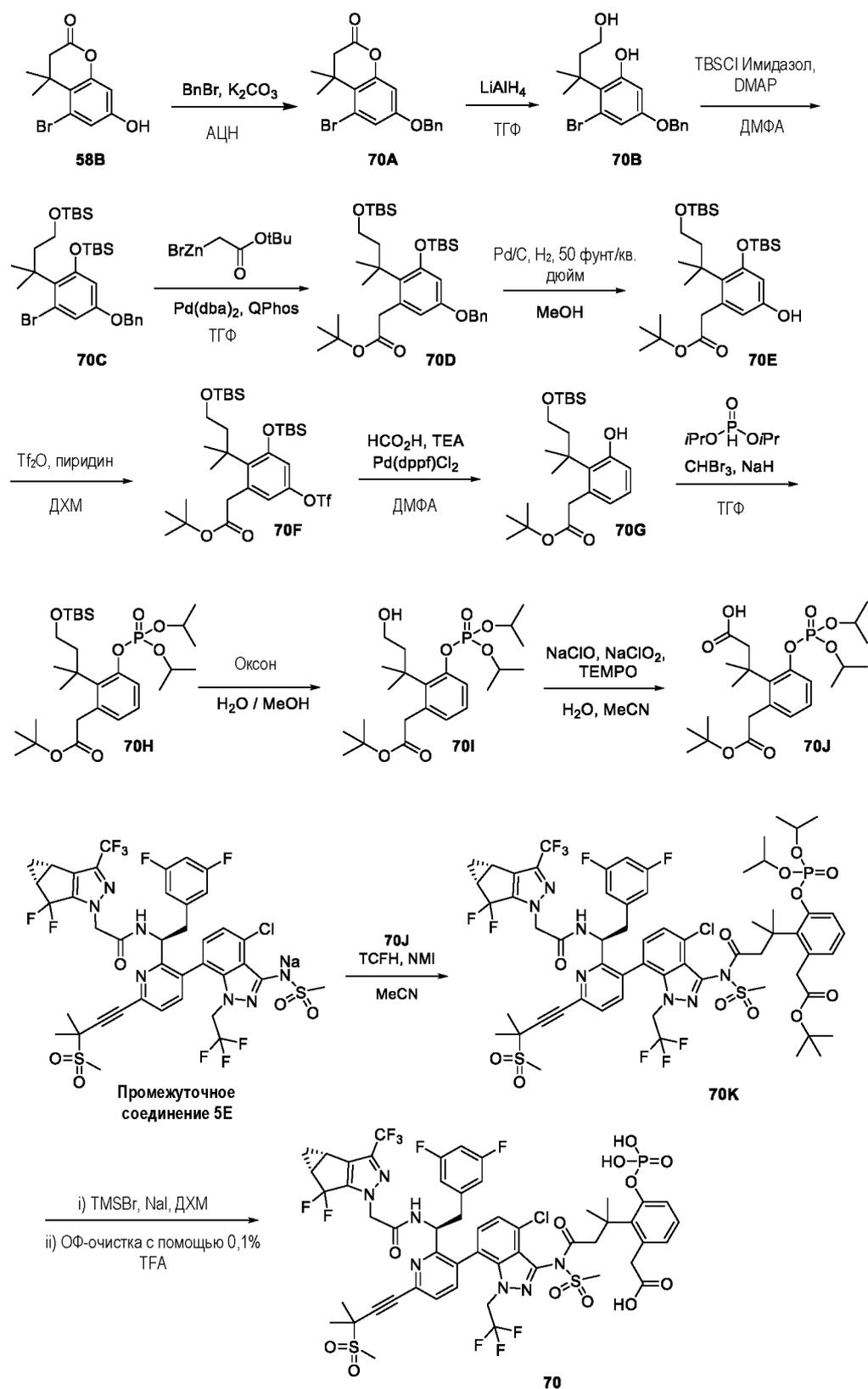
[0658] Синтез 2-(5-карбамоил-2-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетиламино)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамино)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-3-((диизопропоксифосфорил)окси)фенил)уксусной кислоты (69A): К раствору 68O (0,025 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,7 мл). После завершения реакцию смесь дважды концентрировали из толуола, затем разделяли между 0,5 М HCl (10 мл) и EtOAc (10 мл), и органическую фракцию собирали, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 69A, которое использовали без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 1410,4 [M+H]⁺.

[0659] Синтез ди-*tert*-бутил(2-(5-карбамоил-2-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетиламино)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамино)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-3-((диизопропоксифосфорил)окси)фенил)ацетил)-L-аспартата (69B): К смеси 69A (0,025 ммоль), 1-метилимидазола (0,128 ммоль) и гидрохлорида ди-*tert*-бутилового

сложного эфира L-аспарагиновой кислоты (0,031 ммоль) в MeCN (0,5 мл) добавляли TCFH (0,031 ммоль). После завершения реакцию смесь разделяли между ДХМ (10 мл) и 0,5 М HCl (10 мл). Органическую фракцию собирали, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **69B**, которое использовали без дополнительной очистки. MS (*m/z*) 1482,3 [M-2^tBu-ⁱPr+4H]⁺.

[0660] Синтез (2-(5-карбамоил-2-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-3-(фосфоноокси)фенил)ацетил)-L-аспарагиновой кислоты (**69**): К раствору **69B** (0,025 ммоль) в MeCN (0,6 мл) добавляли NaI (0,051 ммоль) и TMSBr (0,257 ммоль) и полученную смесь нагревали до 45°C. Добавляли дополнительное количество NaI (0,102 ммоль) и TMSBr (0,514 ммоль) двумя порциями при непрерывном нагревании. После завершения реакцию гасили H₂O (0,1 мл), концентрировали при сниженном давлении, разводили MeCN (3 мл), фильтровали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением атропизомерной смеси указанного в заголовке соединения **69**. ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ 8,09 – 7,57 (м, 1H), 7,62 – 7,02 (м, 1H), 7,04 – 6,58 (м, 1H), 6,50 – 6,22 (м, 1H), 5,17 – 4,48 (м, 1H), 4,35 – 3,79 (м, 1H), 3,40 (с, 1H), 3,20 (с, 1H), 3,06 – 2,80 (м, 1H), 2,19 – 2,08 (м, 1H), 1,87 – 1,74 (м, 3H), 1,49 – 1,25 (м, 2H) ч./млн. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ -62,22 – -63,39 (м), -70,15 – -72,25 (м), -80,91 – -82,94 (м), -102,55 – -105,95 (м), -110,96 – -112,90 (м) ч./млн. MS (*m/z*) 1441,8 [M+H]⁺.

Пример 70.



[0661] **Синтез 7-(бензилокси)-5-бром-4,4-диметилхроман-2-она (70A):** Колбу заполняли **58B** (1,0 экв.) и ACN (0,7 M). Добавляли карбонат калия (2,0 экв.), затем по каплям добавляли бензилбромид (1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали при 80°C в

течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали, разводили водой и экстрагировали с помощью ДХМ (3х). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **70А**. МС (m/z) 361,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0662] Синтез 5-(бензилокси)-3-бром-2-(4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)фенола (70В): Колбу заполняли LiAlH_4 (1,30 экв.) и ТГФ (0,5 М). Смесь охлаждали до 0°C , добавляли **70А** (1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C , добавляли воду, а затем 1 М HCl . Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3х), объединенные органические слои промывали нас. $\text{NaHCO}_3(\text{водн.})$ (2х) до $\text{pH} = 7-8$. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **70В**, которое использовали без дополнительной очистки. МС (m/z) 363,2 / 365,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[0663] Синтез 3-(4-(бензилокси)-2-бром-6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)фенил)-3-метилбутоксид(трет-бутил)диметилсилана (70С): Колбу заполняли **70В** (1,0 экв.) и DMF (0,5 М). Добавляли имидазол (5,0 экв.), TBSCl (5,2 экв.) и DMAP (0,1 экв.) и смесь нагревали при 65°C в течение 12 часов. Реакционную смесь выливали в смесь воды со льдом и экстрагировали с помощью EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3х), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **70С**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,47 - 7,31 (м, 5H), 6,91 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 6,35 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 3,56 - 3,43 (м, 2H), 2,32 - 2,18 (м, 2H), 1,60 (с, 6H), 0,98 (с, 9H), 0,85 (с, 9H), 0,26 (с, 6H), -0,02 (с, 6H).

[0664] Синтез трет-бутил-2-(5-(бензилокси)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)фенил)ацетата (70D): Колбу заполняли **70С** (1,0 экв.) в ТГФ (0,3 М). К смеси добавляли 2-трет-бутоксид-2-оксоэтилцинк бромид (3,0 экв.), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (0,1 экв.) и XPhos (0,1 экв.) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до к. т., гасили 0,5 М водным раствором лимонной кислоты и экстрагировали с помощью *n*-гептанов. Органический слой промывали насыщ. $\text{NaHCO}_3(\text{водн.})$ до $\text{pH} = 7-8$. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над

Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **70D**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,42 - 7,29 (м, 5H), 6,39 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 6,25 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,40 - 3,33 (м, 2H), 2,07 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 1,44 - 1,35 (м, 15H), 0,95 (с, 9H), 0,79 (с, 9H), 0,22 (с, 6H), -0,09 (с, 6H).

[0665] Синтез трет-бутил-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-5-гидроксифенил)ацетата (70E): Слянку заполняли **70D** (1,0 экв.), MeOH (0,2 М) и Pd/C (0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали в вакууме / водородом (3х). Реакционную смесь нагревали в атмосфере водорода (50 фунтов на кв. дюйм) при 50°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали через слой целита и осадок промывали MeOH (3х). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **70E**.

[0666] Синтез трет-бутил-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-5-(((трифторметил)сульфонил)окси)фенил)ацетата (70F): Колбу, заполненную **70E** (1,00 экв.) и ДХМ (0,5 М), охлаждали до 0°C. Добавляли пиридин (2,00 экв.), а затем Tf₂O (1,25 экв.) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, выливали в воду, экстрагировали с помощью ДХМ (3х), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **70F**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,68 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 6,62 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,43 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,15 (т, 2H), 1,50 (с, 6H), 1,45 (с, 9H), 1,03 (с, 9H), 0,83 (с, 9H), 0,33 (с, 6H), -0,06 (с, 6H).

[0667] Синтез трет-бутил-2-(2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-3-гидроксифенил)ацетата (70G): Флакон заполняли **70F** (1,34 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,02 экв.), DMF (6,0 мл), триэтиламино (4,02 ммоль) и муравьиной кислотой (2,68 ммоль) в атмосфере азота. Смесь нагревали при 60°C в течение 3 часов, затем при к. т. в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl_(водн.) и экстрагировали с помощью EtOAc (2х). Объединенные органические слои промывали 5% водным раствором LiCl (2х), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **70G**. MS (*m/z*) 407,3 [M-H]⁻.

[0668] Синтез трет-бутил-2-(2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбутан-2-ил)-3-((диизопропоксифосфорил)окси)фенил)ацетата (**70H**): К раствору **70G** (0,930 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) при 0°C добавляли диизопропилфосфит (1,26 ммоль) и бромформ (1,26 ммоль). Раствор перемешивали в течение 5 минут. Затем одной порцией добавляли гидрид натрия (60% дисперсию в минеральном масле, 1,26 ммоль). После завершения реакции реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **70H**. MS (*m/z*) 573,1 [M+H]⁺.

[0669] Синтез трет-бутил-2-(3-((диизопропоксифосфорил)окси)-2-(4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)фенил)ацетата (**70I**): К смеси **70H** (0,723 ммоль) в H₂O / MeOH (1:1, 4,0 мл) при 0°C добавляли Oxone® (1,08 ммоль). Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 часов. Реакцию гасили нас. сульфитом натрия(водн.) и экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения **70I**. MS (*m/z*) 458,9 [M+H]⁺.

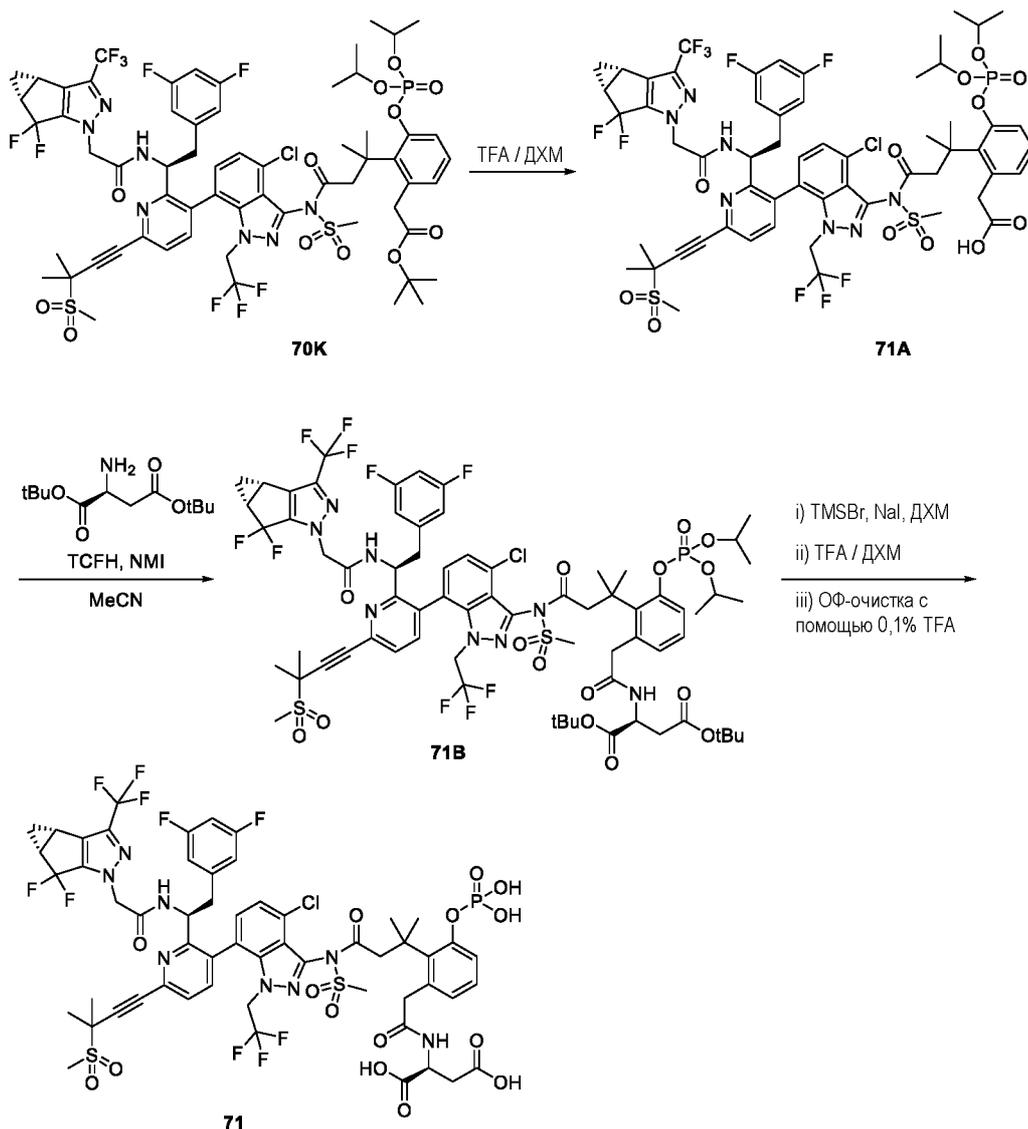
[0670] Синтез 3-(2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-6-((диизопропоксифосфорил)окси)фенил)-3-метилбутановой кислоты (**70J**): К раствору **70I** (0,674 ммоль) в ACN/воде (1:1, 6,0 мл) добавляли TEMPO (0,034 ммоль), дигидрофосфат калия (0,337 ммоль) и динатрия гидрофосфат (0,337 ммоль). Раствор охлаждали до 0 °C. Добавляли хлорит натрия (1,01 ммоль), а затем гипохлорит натрия (8,25% NaOCl (водн.), 0,822 ммоль). Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь разводили водой и гасили нас. сульфитом натрия (водн.). pH доводили до 2 с помощью 1 M HCl (водн.) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **70J**, которое использовали без дополнительной очистки. MS (*m/z*) 471,3 [M-H]⁻.

[0671] Синтез трет-бутил-2-(2-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-

метил-4-оксобутан-2-ил)-3-((диизопропоксифосфорил)окси)фенил)ацетата (70К): К раствору неочищенного **70J** (0,673 ммоль) в ACN (5,0 мл) добавляли *N*-метилимидазол (2,36 ммоль), **промежуточное соединение 5E** (0,639 ммоль) и TCFH (0,673 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl_(водн.) и экстрагировали с помощью EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью ОФ хроматографии. Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли и концентрировали с получением атропоизомерной смеси указанного в заголовке соединения **70К**. МС (*m/z*) 1421,9. [M+H]⁺.

[0672] **Синтез 2-(2-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-3-(фосфоноокси)фенил)уксусной кислоты (70):** Колбу, заполненную **70К** (0,246 ммоль), йодидом натрия (0,011 ммоль) и бромтриметилсиланом (0,197 ммоль) в ДХМ (3,0 мл), нагревали в атмосфере азота при 45°C в течение 8 часов. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью ОФ хроматографии (40-100% ACN/вода с 0,1% TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением атропоизомерной смеси указанного в заголовке соединения **70**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,17 (т), 7,90 – 7,66 (м), 7,44 (д), 7,40 – 7,23 (м), 7,11 – 6,95 (м), 6,88 – 6,78 (м), 6,60 (д), 6,54 – 6,43 (м), 4,98 – 4,57 (м), 4,36 – 4,17 (м), 4,00 – 3,83 (м), 3,78 (д), 3,65 (д), 3,54 – 3,41 (м), 3,27 (д), 3,16 – 2,90 (м), 2,64 – 2,42 (м), 1,86 – 1,80 (м), 1,77 – 1,67 (м), 1,47 (с), 1,43 – 1,11 (м), 1,07 – 0,94 (м). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,86, -60,93, -69,52 (т), -69,83 (т), -79,80 (д), -80,19 (ушир. с), -80,48 (д), -80,77 – -80,94 (м), -101,96 (ушир. с), -102,66 (ушир. с), -103,25 (д), -103,93 (д), -110,51 (т), -110,62 (т). ³¹P ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -6,99 (д). МС (*m/z*) 1281,4 [M-H]⁻.

Пример 71.



[0673] Синтез 2-(2-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамида)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-3-((диизопропоксифосфорил)окси)фенил)уксусной кислоты (71A): Раствор 70K (0,434 ммоль) в ДХМ / TFA (3:1, 6,0 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 часа. Добавляли толуол и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 71A. Остаток использовали без дополнительной очистки. МС (m/z) 1364,9 [M-H]⁻.

[0674] Синтез ди-трет-бутил(2-(2-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-

(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-3-

(диизопропоксифосфорил)окси)фенил)ацетил)-L-аспартата (71B): К раствору неочищенного **71A** (0,144 ммоль) в ACN (3,0 мл) добавляли *N*-метилимидазол (0,865 ммоль), ди-*трет*-бутил-L-аспартата гидрохлорид (0,216 ммоль) и TCFH (0,173 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl_(водн.) и экстрагировали с помощью EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **71B**, которое использовали без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 1591,8 [M-H]⁻.

[0675] Синтез (2-(2-(4-(N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индазол-3-ил)метилсульфонамидо)-2-метил-4-оксобутан-2-ил)-3-

(фосфоноокси)фенил)ацетил)-L-аспарагиновой кислоты (71): Колбу, заполненную неочищенным **71B** (0,156 ммоль), йодидом натрия (0,031 ммоль) и бромтриметилсиланом (0,156 ммоль) в ДХМ (3,0 мл), нагревали в атмосфере азота при 45°C в течение 8 часов. Реакционную смесь концентрировали, восстанавливали в ДХМ / TFA (3:1, 4 мл) и перемешивали при к. т. в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ хроматографии. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением атропоизомерной смеси указанного в заголовке соединения **71**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,15 (д), 9,01 (д), 8,91 (д), 8,16 (дд), 7,99 (д), 7,93 (д), 7,87 (д), 7,84 – 7,71 (м), 7,43 (д), 7,39 – 7,25 (м), 7,08 – 6,96 (м), 6,85 – 6,77 (м), 6,67 (д), 6,56 – 6,45 (м), 4,96 – 4,47 (м), 4,29 – 4,18 (м), 4,10 – 3,98 (м), 3,94 – 3,58 (м), 3,54 – 3,50 (м), 3,48 (д), 3,26 (д), 3,11 – 2,90 (м), 2,74 – 2,52 (м), 1,76 – 1,70 (м), 1,51 – 1,30 (м), 1,25 (ушир. с), 1,05 – 0,92 (м). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,79, -60,81, -60,85, -60,93, -69,35 (т), -69,49 – -69,68 (м), -69,85 (т), -79,81 (д), -79,99 – -80,25 (м), -80,48 (д), -80,67 – -80,92 (м), -102,23 (ушир. с), -102,93 (ушир. с), -103,12 (д), -103,27 (д), -103,79 (д), -103,94 (д), -110,53 (т), -110,63 (т), -110,74 (т), -110,89 (т). ³¹P ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -7,00, -7,08. МС (*m/z*) 1396,2 [M-H]⁻.

Биологические анализы

1. Растворимость в смоделированных кишечных жидкостях

[0676] Для анализа растворимости от приблизительно 1 до 10 мг тестируемого соединения добавляли в полипропиленовые центрифужные пробирки объемом 1,7 мл. Достаточный объем кишечной жидкости, моделируемой в состоянии натощак (FaSSIF), или кишечной жидкости, моделируемой в состоянии сытости (FeSSIF), затем добавляли в каждую пробирку для достижения конечной концентрации приблизительно от 1 до 20 мг/мл. FaSSIF и FeSSIF готовили в соответствии с инструкцией производителя (№ каталога FFF02, Biorelevant, Лондон, Великобритания). Образцы сначала перемешивали вихревым способом в течение приблизительно 10 секунд, чтобы суспендировать твердые частицы в растворе, и сразу же помещали в стоящий на поверхности стола смеситель для пробирок, установленный на 25°C и 1400 об/мин. После предварительно установленного времени инкубации образцы извлекали из смесителя для пробирок и центрифугировали при 15 000 g. Образец супернатанта затем разводили в пробирке для СВЭЖХ и хранили при -20°C до анализа. После отбора проб пробирки перемешивали вихревым способом в течение приблизительно 10 секунд, чтобы повторно суспендировать любые твердые частицы, и возвращали в смеситель для пробирок при 25°C и 1400 об/мин до следующей предварительно установленной точки времени. По завершении исследования образцы извлекали из морозильной камеры, уравнивали до температуры окружающей среды и анализировали с помощью обращенно-фазной СВЭЖХ для определения концентрации соединения в супернатанте в каждой временной точке. Результаты представлены во второй колонке таблицы 1 ниже.

2. Анализ кинетической растворимости (CLND: Определение общего хемилюминесцентного азота)

[0677] Кинетическая растворимость из исходных растворов ДМСО каждого исследуемого соединения: 100-кратные разведения 10 мкМ исходного раствора в ДМСО каждого исследуемого соединения готовили по отдельности путем объединения 3 мкл исходного ДМСО с 297 мкл соответствующей среды (0,1 н HCL (артикул Alfa Aesar 35644-K2) и 1X буфер PBS (pH 7,4)) на фильтровальном планшете для растворимости Millipore с поликарбонатной фильтрующей мембраной 0,45 мкм с использованием системы обработки жидкостей Hamilton Starlet. Конечная концентрация ДМСО составила 1,0%, а максимальная теоретическая концентрация соединения составила 100 мкМ (предполагаемая концентрация исходного раствора 10 мМ). Фильтрационный планшет

герметично запечатали. После 24-часовой инкубации при температуре окружающей среды (21,7–23,8 °С) образцы фильтровали под вакуумом и фильтраты собирали в 96-луночный полипропиленовый планшет для анализа. Планшет укупоривали для анализа.

[0678] Фильтраты вводили в детектор азота для количественного определения на автоматизированной рабочей станции Analiza. Результаты представлены в мкМ.

[0679] Эквимольный азотный отклик детектора калибровали с использованием стандартов, охватывающих динамический диапазон прибора от 0,08 до 4500 мкг/мл азота. Фильтраты количественно определяли по этой калибровочной кривой. Рассчитанные значения растворимости были скорректированы с учетом фонового азота, присутствующего в ДМСО, и среды, использованной для приготовления образцов. По результатам растворимости, представленным в третьей колонке таблицы 1 ниже, предполагали, что образцы не содержат азотсодержащих примесей и стабильны в условиях анализа.

[0680] Буфер 1X PBS (рН 7,4) готовили путем добавления 50 мл фосфатно-солевого буферного раствора 10X, PBS (артикул Fisher Bioreagent BP399-500) приблизительно к 450 мл H₂O класса ВЭЖХ. Затем объем раствора доводили до 500 мл для общего коэффициента разбавления 1:10 и конечной концентрации PBS 1X. Измеряли рН готового раствора, который составил 7,4.

3. РК-образцы пероральной биодоступности

[0681] Пероральную дозу (суспензия или среда-носитель в растворе) исследуемого соединения вводили через желудочный зонд крысам (Sprague Dawley) и собакам (Beagle). Серийные образцы крови собирали через яремную вену в предварительно охлажденный К₂EDTA с 2 мМ дихлорфоса (конечная концентрация) в течение 168 ч. Цельную кровь превращали в плазму путем центрифугирования (3000 об/мин в течение 10 минут при 5С) в течение 30 минут после сбора.

[0682] Образцы плазмы анализировали путем прямого осаждения белков с помощью ацетонитрила и последующего разведения водой перед введением в систему Sciex API 5500 ЖХ/МС/МС для анализа. Концентрацию неизвестных образцов плазмы калибровали с использованием стандартного диапазона 5-10 000 нМ для исследуемого соединения и 1-10 000 нМ для **промежуточного соединения 5**.

[0683] AUC рассчитывали как площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 ч до бесконечности.

[0684] Биодоступность (%F) рассчитывали путем сравнения концентрации в плазме при пероральной дозировке и концентрации в плазме при внутривенной дозировке (внутривенно). $\% F = [(PO\ AUC_{inf} \cdot \text{дозировка внутривенно}) / (IV\ AUC_{inf} \cdot \text{дозировка перорально})] \cdot 100$ и приведены в четвертом и пятом столбцах таблицы 1 ниже.

Концентрации образцов плазмы для исследуемых соединений были ниже предела количественного определения и поэтому не представлены в таблице 1. Значения, приведенные в четвертом и пятом столбцах таблицы 1, основаны на наблюдаемом воздействии **промежуточного соединения 5** в плазме.

[0685] Средой-носителем для суспензии была 0,5% гидроксипропилметилцеллюлоза высокой вязкости и 99,5% воды с конечным pH 2,0. Использовали следующие растворы среды-носителя 1) 5% этанола, 20% пропиленгликоля и 75% воды и 2) 30% 10 мМ HCl, 5% этанола, 45% полиэтиленгликоля 300 и 20% пропиленгликоля.

Таблица 1.

Соединение	FaSSIF/FeSSIF растворимость ^a (мкг/мл)	pH 2 / pH 7 растворимость (мкМ)	Dog F% (раствор)	Dog F% (суспензия)
Промежуточное соединение 5	4,0 / 4,2	0,11 / 0,32	24 ^b , 16 ^c	8
1	321 / 45	1 / 86	---	---
2	810 / 655	1 / 95	27 ^b	---
3	5597 / 517	1 / 65	---	10
4	ND / 6	42 / 1	---	---
5	---	45 / 6	---	---
6	21 / 1	100 / 9	---	---
7	---	1 / 1	---	---
8	---	51 / 1	---	---
9	---	1 / 1	---	---
10	---	1 / 1	---	---
11	---	100 / 43	---	---
12	---	65 / 8	---	---

Соединение	FaSSIF/FeSSIF растворимость ^a (мкг/мл)	pH 2 / pH 7 растворимость (мкМ)	Dog F% (раствор)	Dog F% (суспензия)
13	---	1 / 90	---	---
14	---	7 / 1	---	---
15	---	1 / 1	---	---
16	---	92 / 20	---	---
18	0,5 / 0,4	60 / 1	---	---
19	---	37 / 6	---	---
20	---	69 / 2	---	---
21	---	72 / 2	---	---
22	ND / 0,2	100 / 27	---	---
23	---	14 / 22	---	---
24	---	1 / 14	---	---
25	---	1 / 1	---	---
26	---	1 / 1	---	---
27	190 / 450	1 / 26	---	---
28	555 / 319	1 / 86	51 ^b	---
29	268 / 130	2 / 92	---	---
30	>1100 / 5826	1 / 100	18 ^c	18
31	2928 / 902	1 / 79	---	15
32	194 / 210	1 / 100	31 ^b	---
33	326 / 300	1 / 75	33 ^b	17
34	>2840 / 454	3 / 75	---	---
35	883 / 404	2 / 48	29 ^b	---
36	661 / 486	3 / 100	---	---
37	674 / 333	1 / 79	---	15
38	>1890 / 402	2 / 70	---	16
39	1190 / 3870	1 / 87	---	---
40	---	1 / 100	---	5
41	1145 / 440	1 / 100	---	4
42	---	1 / 100	---	9
43	2904 / >5770	2 / 100	---	23
44	2871 / 460	1 / 100	---	27

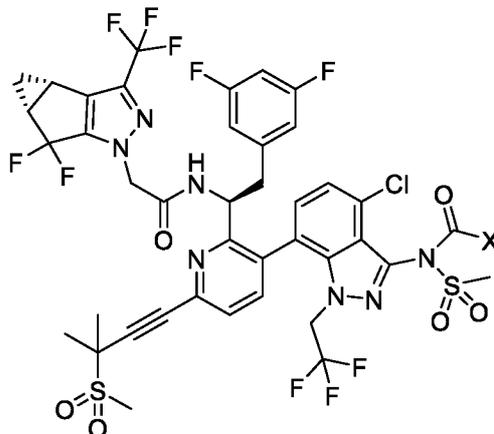
Соединение	FaSSIF/FeSSIF растворимость ^a (мкг/мл)	pH 2 / pH 7 растворимость (мкМ)	Dog F% (раствор)	Dog F% (суспензия)
45	456 / 129	1 / 1	---	---
46	700 / >2150	1 / 66	---	10
47	1421 / 226	4 / 100	---	7
48	777 / 948	83 / 1	60 ^b	16
49	384 / 390	3 / 100	---	20
50	---	2 / 2	---	---
51	1752 / 1450	1 / 100	---	---
52	1369 / >6260	2 / 100	---	24
53	391 / 958	2 / 78	---	5
54	1091 / 561	1 / 63	---	---
55	>10000 / ---	2 / 100	33 ^c	---
56	>10000 / ---	1 / 100	---	---
57	7300 / ---	1 / 100	---	---
58	---	2 / 2	---	---
59	>10000 / ---	6,3 / 100	27 ^c	---
60	>10000 / ---	1 / 64	---	---
61	>10000 / ---	2 / 70	---	---
62	490 / ---	1 / 67	8 ^c	---
63	---	1 / 85	---	---
64	7400 / ---	2 / 69	---	---
65	1100 / ---	7 / 68	---	---
66	511 / ---	6 / 66	---	---
67	---	<1 / 91	---	---
68	---	<1 / 65	---	---
69	---	3 / 75	---	---
70	---	7 / 94	---	---
71	---	2 / 88	---	---

а. FeSSIF = Имитация кишечного сока в состоянии сытости; FaSSIF = Имитация кишечного сока в состоянии натощак. б. Среда-носитель представляет собой 30% 10 мМ HCl, 5% этанола, 45% полиэтиленгликоля 300 и 20% пропиленгликоля. с. Среда-носитель представляет собой 5% этанола, 20% пропиленгликоля и 75% воды.

[0686] Все ссылки, включая публикации, патенты и патентные документы, включены в настоящий документ путем ссылки, как если бы они были включены путем ссылки по отдельности. В настоящем описании представлены ссылки на различные варианты осуществления и методики. Однако следует понимать, что возможны разные варианты и модификации, остающиеся в пределах сущности и объема настоящего описания. Описание выполнено с пониманием того, что его следует рассматривать в качестве примера заявленного объекта изобретения, и оно не предназначено для ограничения прилагаемой формулы изобретения конкретными проиллюстрированными вариантами осуществления.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I,



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль,

где

X представляет собой $-NR^1R^2$, C_{1-10} алкил или C_{2-6} алкенил,

где каждый C_{1-10} алкил и C_{2-6} алкенил независимо замещен 1-3 Y группами; каждый Y независимо представляет собой $-B(OH)_2$, $-CN$, галоген, R^a , R^b , R^c , фенил, нафталенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил,

при этом каждый фенил, нафталенил, 5-6-членный

моноциклический гетероарил и 8-10-членный

конденсированный бициклический гетероарил независимо

замещен 1-5 R^3 группами, или

две группы Y на том же атоме углерода, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} моноциклический циклоалкил;

R^1 представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-CN$, галогена, R^a , R^b и R^c ;

R^2 представляет собой фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, причем каждый фенил и 5-6-членный моноциклический гетероарил независимо необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-CN$, галогена, R^a , R^b , R^c и C_{1-6} алкила,

при этом C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами,

независимо выбранными из $-CN$, галогена, R^a , R^b и R^c ;

каждый R^3 независимо представляет собой R^a , R^b , R^c , C_{1-6} алкил или 5–6-членный моноциклический гетероарил, причем каждый C_{1-6} алкил и 5–6-членный моноциклический гетероарил независимо необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-CN$, галогена, R^a , R^b и R^c ;

каждый R^a независимо представляет собой $-P(O)(OH)_2$ или $-OP(O)(OH)_2$;

каждый R^b независимо представляет собой $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-C(O)C(O)OR^4$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)_2NR^5R^5$ или $-S(O)_2OR^4$;

каждый R^c независимо представляет собой $-OR^4$, $-OC(O)R^4$, $-OC(O)C(O)OR^4$, $-(O(C_{1-4} \text{ алкил}))_nOR^4$, $-NR^5R^5$, $-N^+R^5R^5R^{5a}$, $-NR^5C(O)R^4$, $-NR^5C(O)NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$, $-NR^5C(O)C(O)OR^4$ или $-NR^5S(O)_2R^4$;

каждый R^4 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-CN$, галогена, R^a , R^d и R^e ;

каждый R^5 независимо представляет собой H , R^d , C_{1-6} алкил или 5–6-членный моноциклический гетероарил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-CN$, галогена, $=NR^{5a}$, R^a , R^d , R^e , фенила, нафталинила и 8-10-членного конденсированного бициклического гетероарила, при этом 5-6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-CN$, галогена, R^a , R^d и R^e ;

каждый R^{5a} независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил;

каждый R^d независимо представляет собой $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^7$, $-C(O)C(O)OR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^7R^7$ или $-S(O)_2OR^6$;

каждый R^e независимо представляет собой $-OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-OC(O)C(O)OR^6$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^6$, $-NR^7C(O)C(O)OR^6$ или $-NR^7S(O)_2R^6$;

каждый R^6 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из CN , галогена, R^a , R^f и R^g ;

каждый R^7 независимо представляет собой H , R^f или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-CN$, галогена, R^a , R^f и R^g ;

каждый R^f независимо представляет собой $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^8$, $-C(O)C(O)OR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2NR^8R^8$ или $-S(O)_2OR^8$;

каждый R^8 независимо представляет собой $-OR^8$, $-OC(O)R^8$, $-OC(O)C(O)OR^8$, $-NR^8R^8$, $-NR^8C(O)R^8$, $-NR^8C(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)C(O)OR^8$ или $-NR^8S(O)_2R^8$;

каждый R^8 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-OH$, CN , галогена, $-C(O)OH$ и R^a ;

n равно 1, 2, 3, 4 или 5; и

при этом каждый 5-6-членный моноциклический гетероарил и 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил независимо содержит 1-4 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

X представляет собой $-NR^1R^2$, C_{1-10} алкил или C_{2-6} алкенил,

где каждый C_{1-10} алкил и C_{2-6} алкенил независимо замещен 1-3 Y группами; каждый Y независимо представляет собой $-CN$, галоген, R^a , R^b , R^c , фенил или нафталенил,

при этом каждый фенил и нафталенил независимо замещен 1-5

R^3 группами, или

две группы Y на том же атоме углерода, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} моноциклический циклоалкил;

R^1 представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-OH$, $-CN$, галогена, $-C(O)OH$ и R^a ;

R^2 представляет собой фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, причем каждый фенил и 5-6-членный моноциклический гетероарил независимо необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-CN$, галогена, R^a , R^b , R^c и C_{1-6} алкила,

при этом C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами,

независимо выбранными из $-CN$, галогена, R^a , R^b и R^c ;

каждый R^3 независимо представляет собой R^a , R^b , R^c или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-CN$, галогена, R^a , R^b и R^c ;

каждый R^a независимо представляет собой $-P(O)(OH)_2$ или $-OP(O)(OH)_2$;

каждый R^b независимо представляет собой $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-C(O)C(O)OR^4$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)_2NR^5R^5$ или $-S(O)_2OR^4$;

каждый R^c независимо представляет собой $-OR^4$, $-OC(O)R^4$, $-OC(O)C(O)OR^4$, $-(O(C_{1-4} \text{ алкил}))_nOR^4$, $-NR^5R^5$, $-N^+R^5R^5R^{5a}$, $-NR^5C(O)R^4$, $-NR^5C(O)NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$, $-NR^5C(O)C(O)OR^4$ или $-NR^5S(O)_2R^4$;

каждый R^4 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-CN$, галогена, R^a , R^d и R^e ;

каждый R^5 независимо представляет собой H, R^d или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-CN$, галогена, $=NR^{5a}$, R^a , R^d , R^e , фенила и нафталинила;

каждый R^{5a} независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил;

каждый R^d независимо представляет собой $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^7$, $-C(O)C(O)OR^6$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^7R^7$ или $-S(O)_2OR^6$;

каждый R^e независимо представляет собой $-OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-OC(O)C(O)OR^6$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^6$, $-NR^7C(O)C(O)OR^6$ или $-NR^7S(O)_2R^6$;

каждый R^6 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-OH$, CN , галогена, $-C(O)OH$ и R^a ;

каждый R^7 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-OH$, $-CN$, галогена, $-C(O)OH$ и R^a ;

n равно 1, 2, 3, 4 или 5; и

при этом каждый 5-6-членный моноциклический гетероарил и 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил независимо содержит 1-4 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

3. Соединение по любому из пп. 1-2 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой $-NR^1R^2$, C_{1-10} алкил или C_{2-4} алкенил,

причем каждый C_{1-10} алкил и C_{2-4} алкенил независимо замещен 1-3 Y группами;

каждый Y независимо представляет собой $-OH$, $-CN$, галоген, R^a , $-NR^5R^5$, $-N^+R^5R^5R^{5a}$, $-C(O)NR^5R^5$, $-C(O)OR^4$, $-OC(O)R^4$, $-(O(C_{1-4} \text{ алкил}))_nOR^4$ или фенил,

причем фенил замещен 1-5 R^3 группами, или

две группы Y на том же атоме углерода, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₅ моноциклический циклоалкил;

R¹ представляет собой H или C₁₋₄ алкил, причем C₁₋₄ алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH и R^a;

R² представляет собой фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, причем каждый фенил и 5-6-членный моноциклический гетероарил независимо необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH, R^a и C₁₋₆ алкила,

причем C₁₋₆ алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH, -NR⁵R⁵ и R^a;

каждый R³ независимо представляет собой -OH, R^a, R^b или C₁₋₆ алкил, причем C₁₋₆ алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH, R^a и R^b;

каждый R^a независимо представляет собой -P(O)(OH)₂ или -OP(O)(OH)₂;

каждый R^b независимо представляет собой -C(O)OR⁴ или -C(O)NR⁵R⁵;

каждый R⁴ независимо представляет собой H или C₁₋₆ алкил, причем C₁₋₆ алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH, -NR⁷R⁷ и R^a;

каждый R⁵ независимо представляет собой H, -C(O)OR⁶, -C(O)C(O)OR⁶ или C₁₋₆ алкил, причем C₁₋₆ алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OR⁶, =NR^{5a}, -NR⁷R⁷, R^a, R^b и фенила;

каждый R^{5a} независимо представляет собой H или C₁₋₃ алкил;

каждый R⁶ независимо представляет собой H или C₁₋₆ алкил, причем C₁₋₆ алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, CN, галогена, -C(O)OH и R^a;

каждый R⁷ независимо представляет собой H или C₁₋₃ алкил, причем C₁₋₃ алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, -C(O)OH и R^a;

n равно 1, 2, 3, 4 или 5; и

при этом каждый 5-6-членный моноциклический гетероарил и 8-10-членный конденсированный бициклический гетероарил независимо содержит 1-4 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой $-NR^1R^2$.
5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой C_{1-3} алкил, причем C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-COOH$ и R^a .
6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой метил, причем метил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-COOH$ и R^a .
7. Соединение по любому из пп. 1-2 и 4-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой фенил, причем фенил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-CN$, галогена, R^a , R^b , R^c и C_{1-6} алкила, при этом C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-OH$, $-CN$, галогена, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$ и R^a .
8. Соединение по любому из пп. 1-2 и 4-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой фенил, причем фенил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-OH$, $-CN$, галогена, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NR^5C(O)R^4$, $-NR^5C(O)NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$, $-NR^5S(O)_2R^4$, R^a и C_{1-6} алкила, при этом C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-OH$, $-CN$, галогена, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$ и R^a .
9. Соединение по любому из пп. 1-2 и 4-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой фенил, где фенил
- замещен C_{1-4} алкилом, где C_{1-4} алкил замещен одной группой, выбранной из R^a и $-NR^5C(O)OR^4$, и
 - необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из $-OH$, $-CN$, галогена, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NR^5C(O)R^4$, $-NR^5C(O)NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$, $-NR^5S(O)_2R^4$, R^a и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-OH$, $-CN$, галогена, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$ и R^a .
10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой фенил, где фенил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из $-C(O)OH$ и R^a .

11. Соединение по любому из пп. 1-2 и 4-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, где 6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NR^5C(O)R^4$, $-NR^5C(O)NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$, $-NR^5S(O)_2R^4$, R^a и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$ и R^a .

12. Соединение по любому из пп. 1-2, 4-6 и 11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, где 6-членный моноциклический гетероарил

- i) замещен C_{1-4} алкилом, где C_{1-4} алкил замещен одной группой, выбранной из R^a и $-NR^5C(O)OR^4$, и
- ii) необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NR^5C(O)R^4$, $-NR^5C(O)NR^5R^5$, $-NR^5C(O)OR^4$, $-NR^5S(O)_2R^4$, R^a и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-NR^5R^5$ и R^a .

13. Соединение по любому из пп. 1-2, 4-6 и 11-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой пиридинил, где пиридинил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из $-C(O)OH$, R^a и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-C(O)OH$, $-NR^5R^5$ и R^a .

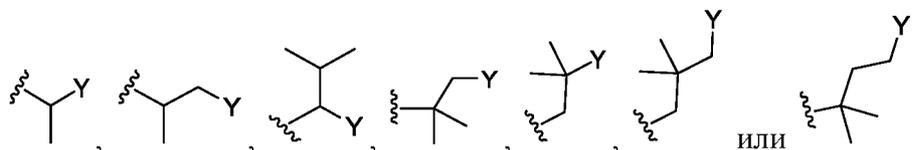
14. Соединение по любому из пп. 1-2, 4-6 и 11-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой пиридинил, где пиридинил замещен C_{1-3} алкилом, где C_{1-3} алкил замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -CN, галогена, $-C(O)OH$, $-NR^5R^5$ и R^a .

15. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой C_{1-10} алкил, где C_{1-10} алкил замещен 1-3 Y группами.

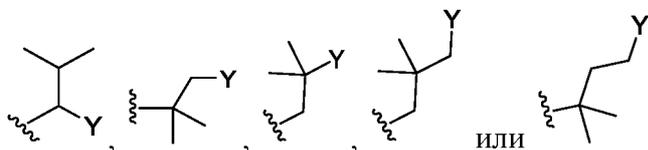
16. Соединение по любому из пп. 1-3 и 15 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой C_{1-8} алкил, где C_{1-8} алкил замещен 1-2 Y группами.

17. Соединение по любому из пп. 1-3 и 15-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой C₁₋₆ алкил, где C₁₋₆ алкил замещен одной Y группой.

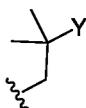
18. Соединение по любому из пп. 1-3 и 15-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где X, замещенный Y, представляет собой -CH₂Y, -CH₂CH₂Y, -CH₂CH₂CH₂Y, -CH₂CH₂CH₂CH₂Y,



19. Соединение по любому из пп. 1-3 и 15-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где X, замещенный Y, представляет собой



20. Соединение по любому из пп. 1-3 и 15-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где X, замещенный Y, представляет собой



21. Соединение по любому из пп. 1-3 и 15-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где один Y представляет собой -C(O)OH, -NH₂ или -N(CH₃)₂, а другой Y представляет собой -NR⁵R⁵.

22. Соединение по любому из пп. 1-3 и 15-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где X замещен тремя Y группами, где две из трех Y групп находятся на том же атоме углерода и где две Y группы на том же атоме углерода, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил.

23. Соединение по любому из пп. 1-3, 15-17 и 22 или его фармацевтически приемлемая соль, где X, замещенный тремя Y группами, представляет собой:



24. Соединение по любому из пп. 1-3, 15-17 и 22-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где одна Y группа представляет собой -NR⁵R⁵.

25. Соединение по любому из пп. 1-3 и 15-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый Y независимо представляет собой $-B(OH)_2$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-OC(O)R^4$, $-(O(C_{1-4} \text{ алкил}))_nOR^4$, $-NR^5R^5$, $-N^+R^5R^5R^{5a}$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NR^5C(O)R^4$, $-NR^5C(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^4$, R^a , 5–6-членный моноциклический гетероарил или 8–10-членный конденсированный бициклический гетероарил,

где каждый 5–6-членный моноциклический гетероарил и 8–10-членный

конденсированный бициклический гетероарил независимо замещен 1–

3 группами, независимо выбранными из $-OH$, $-CN$, галогена, $-C(O)OR^4$, $-$

$C(O)NR^5R^5$ и R^a .

26. Соединение по любому из пп. 1-3, 15-20 и 25 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый Y независимо представляет собой R^a , $-NR^5R^5$, $-N^+R^5R^5R^{5a}$, $-C(O)OR^4$, $-OC(O)R^4$ или $-(O(C_{1-4} \text{ алкил}))_nOR^4$.

27. Соединение по любому из пп. 1-3, 15-20 и 25-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 1, 2, 3 или 4, а R^4 представляет собой метил.

28. Соединение по любому из пп. 1-3 и 15-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где один Y представляет собой фенил, где фенил замещен 1-5 R^3 группами.

29. Соединение по любому из пп. 1-3, 15-20 и 28 или его фармацевтически приемлемая соль, где один Y представляет собой фенил, где фенил замещен 1-3 R^3 группами.

30. Соединение по любому из пп. 1-3, 15-20 и 28-29 или его фармацевтически приемлемая соль, где один Y представляет собой фенил, где фенил замещен 3 R^3 группами.

31. Соединение по любому из пп. 1-2, 15-20 и 28-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 независимо представляет собой $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$, $-S(O)_2R^4$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NR^5C(O)R^4$, $-NR^5C(O)NR^5R^5$, $-NR^5S(O)_2R^4$, R^a или C_{1-6} алкил,

где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-$

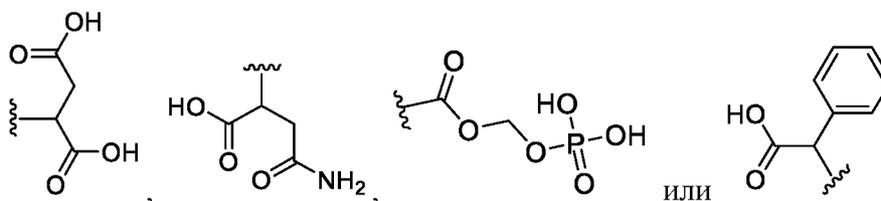
OH , $-CN$, галогена, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^5$ и R^a .

32. Соединение по любому из пп. 1-3, 15-20 и 28-31 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 независимо представляет собой $-OH$, $-C(O)OH$, $-C(O)NR^5R^5$, R^a или C_{1-3} алкил, где C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-OH$, $-CN$, галогена, $-C(O)OH$, $-C(O)NR^5R^5$ и R^a .

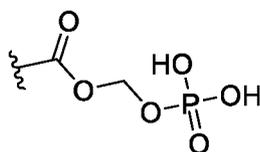
33. Соединение по любому из пп. 1-3, 15-20 и 28-32 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^3 независимо представляет собой $-OH$, $-C(O)OH$, $-C(O)NR^5R^5$, R^a , метил, $-CH_2P(O)(OH)_2$, $-CH_2C(O)OH$ или $-CH_2C(O)NR^5R^5$.
34. Соединение по любому из пп. 1-3, 15-20 и 28-33 или его фармацевтически приемлемая соль, где один R^3 представляет собой $-OP(O)(OH)_2$ и 1-2 R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, где C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-C(O)OH$, $-C(O)NR^5R^5$ и R^a .
35. Соединение по любому из пп. 1-3, 15-20 и 28-34 или его фармацевтически приемлемая соль, где один Y представляет собой фенил, где фенил замещен метилом, $-OP(O)(OH)_2$ и $-CH_2C(O)OH$.
36. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой C_{2-4} алкенил, где C_{2-4} алкенил замещен 1-3 Y группами.
37. Соединение по любому из пп. 1-3 и 36 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой C_{2-4} алкенил, где C_{2-4} алкенил замещен одной Y группой.
38. Соединение по любому из пп. 1-3 и 36-37 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой C_2 алкенил, где C_2 алкенил замещен одной Y группой.
39. Соединение по любому из пп. 1-3 и 36-38 или его фармацевтически приемлемая соль, где один Y представляет собой $-C(O)NR^5R^5$.
40. Соединение по любому из пп. 1-12, 15-20, 22-23, 25-26, 28-31 и 36-38 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^4 независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из $-C(O)OH$, $-NR^7R^7$ и R^a .
41. Соединение по любому из пп. 1-12, 15-20, 22-23, 25-26, 28-31, 36-40 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^4 независимо представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен одной группой, выбранной из $-C(O)OH$, $-NR^7R^7$ и R^a .
42. Соединение по любому из пп. 1-31 и 36-41 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^5 независимо представляет собой H , $-C(O)OR^6$, $-C(O)C(O)OR^6$ или C_{1-4} алкил,

где C₁₋₄ алкил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из -C(O)OH, -C(O)NH₂, =NR^{5a}, -NR⁷R⁷, R^a и фенила.

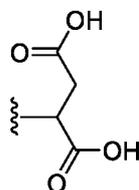
43. Соединение по любому из пп. 1-31 и 36-42 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R⁵ независимо представляет собой H, метил, -CH₂CO₂H, -CH₂P(O)(OH)₂, -CH₂CH₂CO₂H, -C(O)OCH₃, -C(=NH)NH₂, -C(O)C(O)OH,



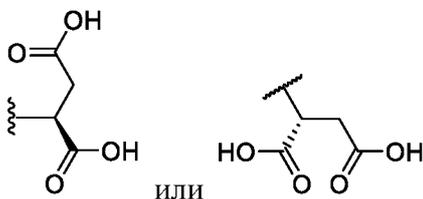
44. Соединение по любому из пп. 1-31 и 36-43 или его фармацевтически приемлемая соль, где один R⁵ представляет собой



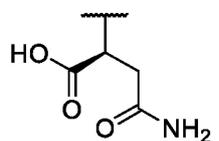
45. Соединение по любому из пп. 1-31 и 36-43 или его фармацевтически приемлемая соль, где один R⁵ представляет собой



46. Соединение по любому из пп. 1-31, 36-43 и 45 или его фармацевтически приемлемая соль, где один R⁵ представляет собой



47. Соединение по любому из пп. 1-31 и 36-43 или его фармацевтически приемлемая соль, где один R⁵ представляет собой

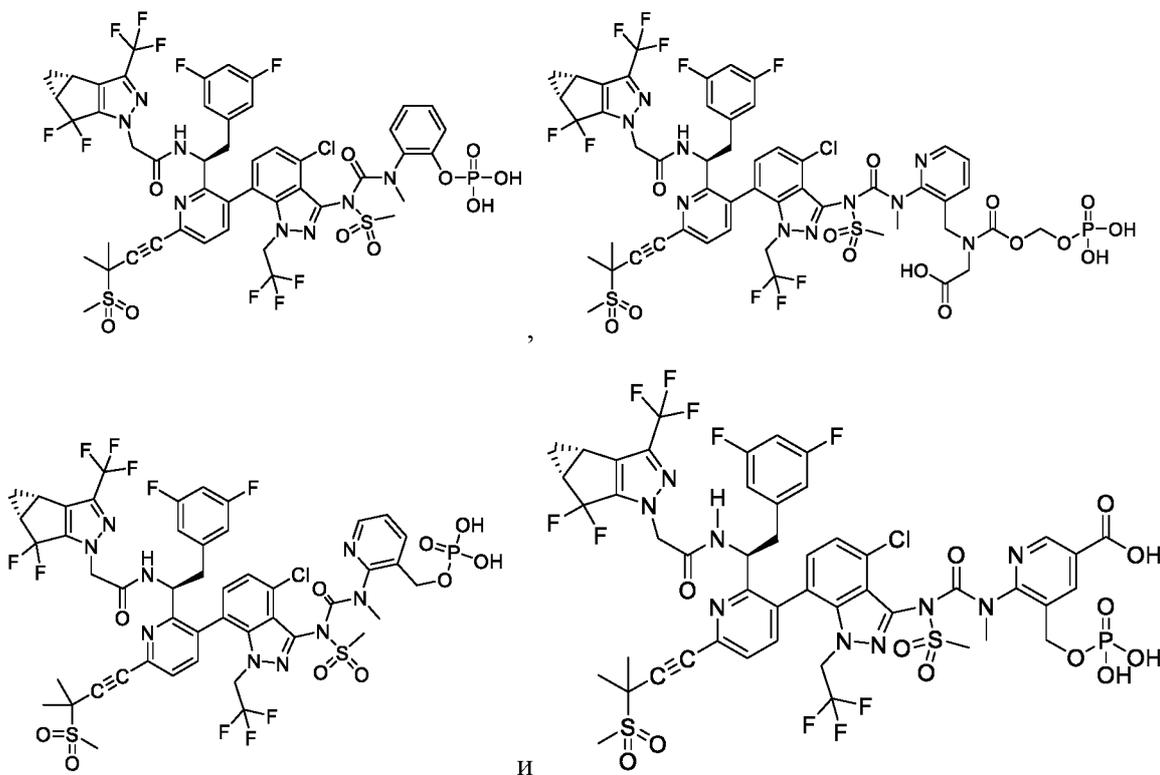


48. Соединение по любому из пп. 1-31 и 36-42 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{5a} независимо представляет собой H или метил.

49. Соединение по любому из пп. 1-31 и 36-42 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^6 независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил, где C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-2 R^a группами.

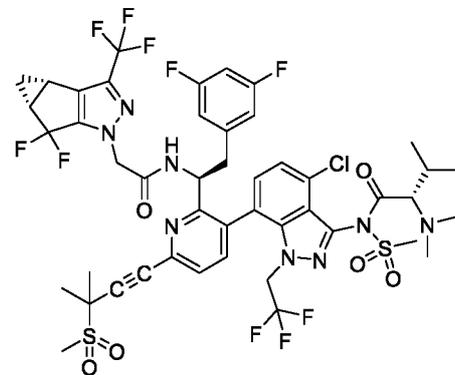
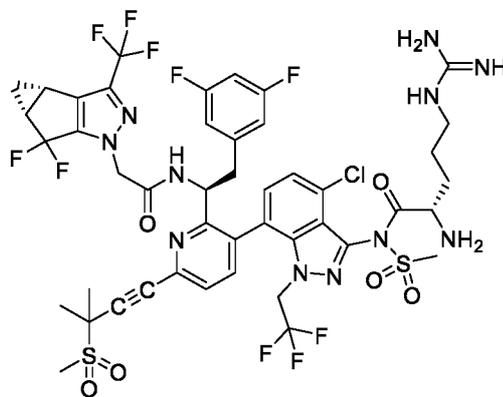
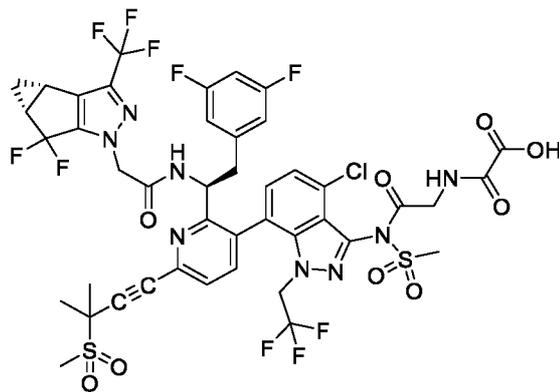
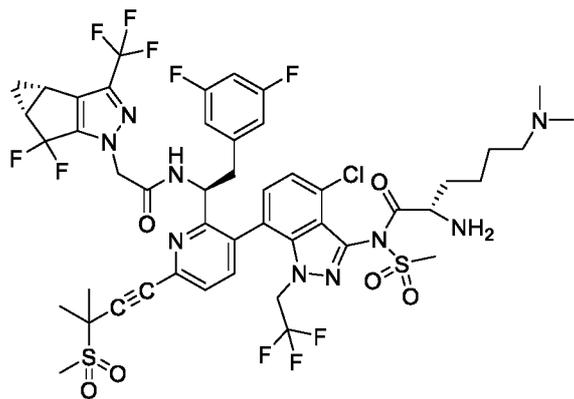
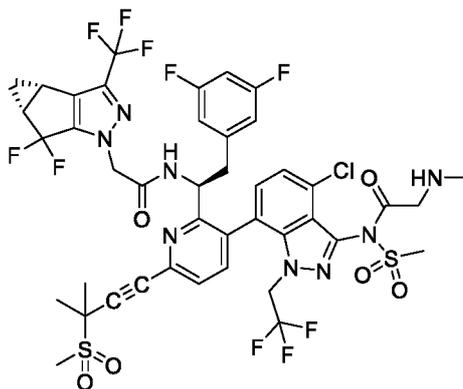
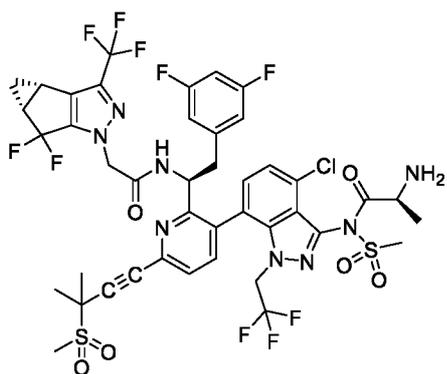
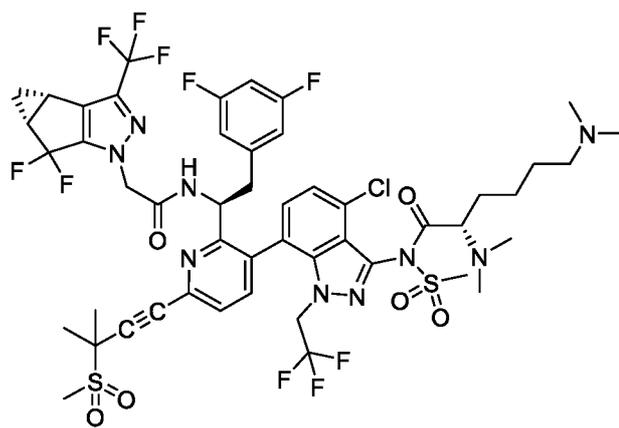
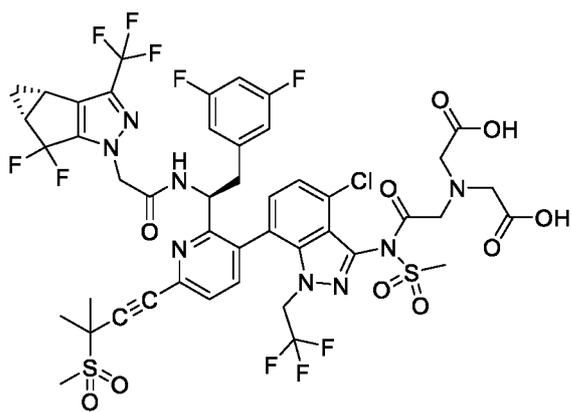
50. Соединение по любому из пп. 1-31 и 36-42 или его фармацевтически приемлемая соль, где один R^7 представляет собой H.

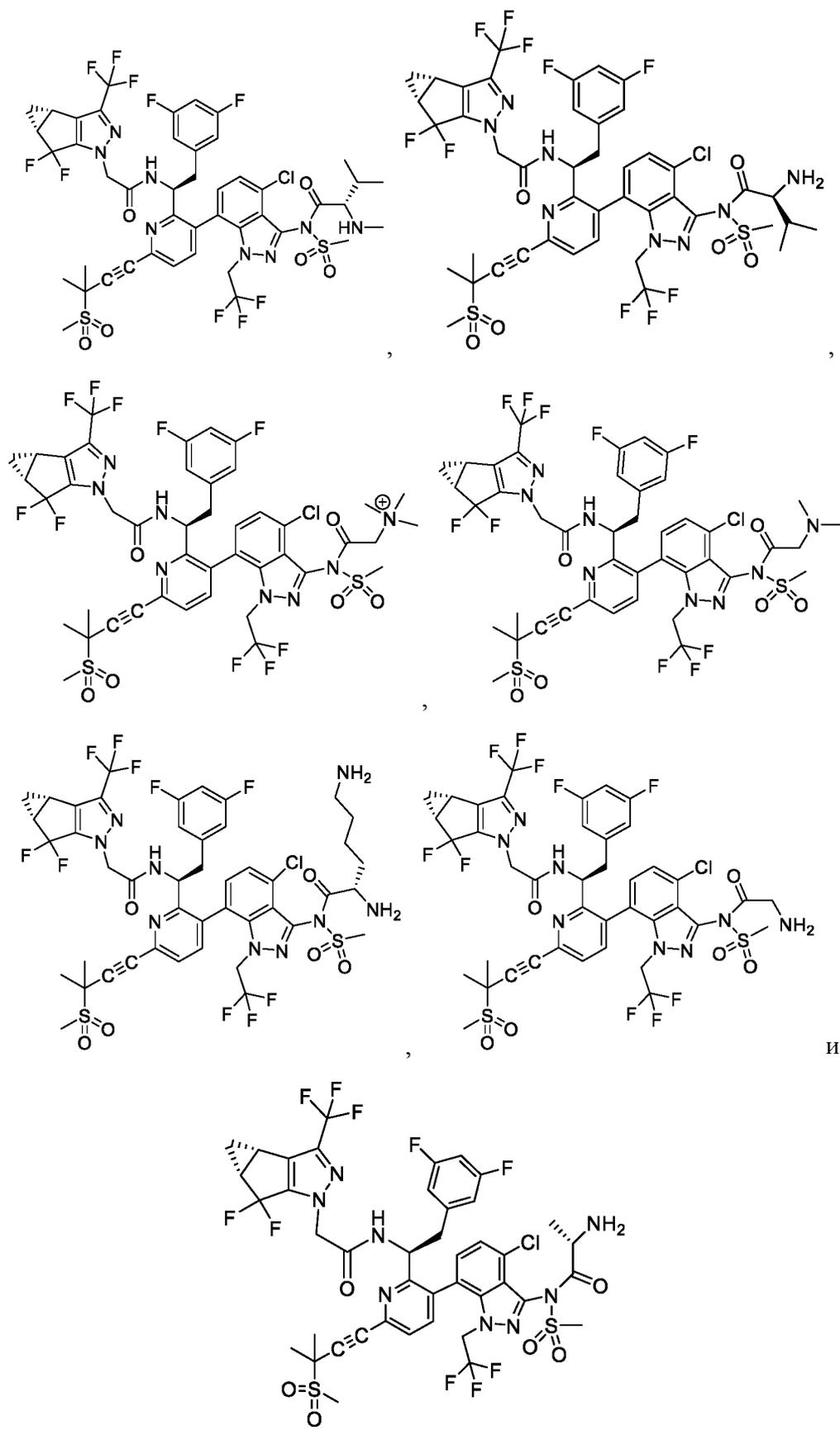
51. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:



или его фармацевтически приемлемая соль.

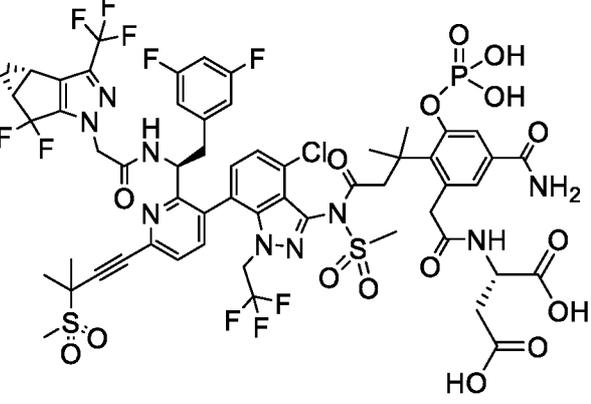
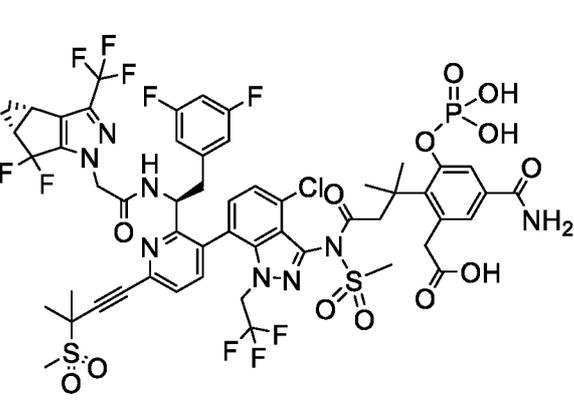
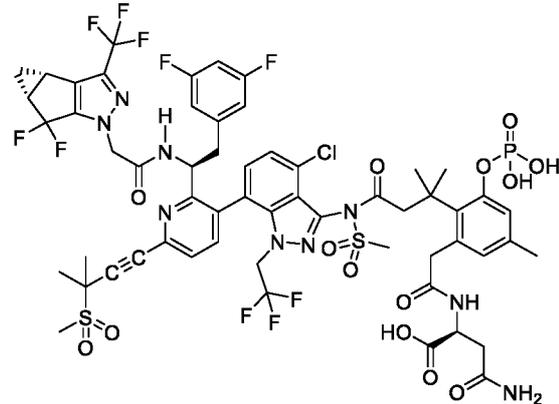
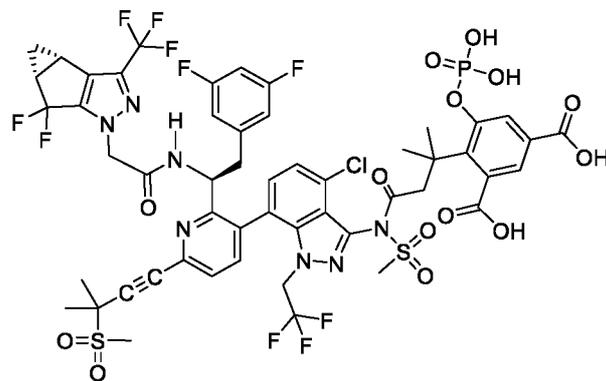
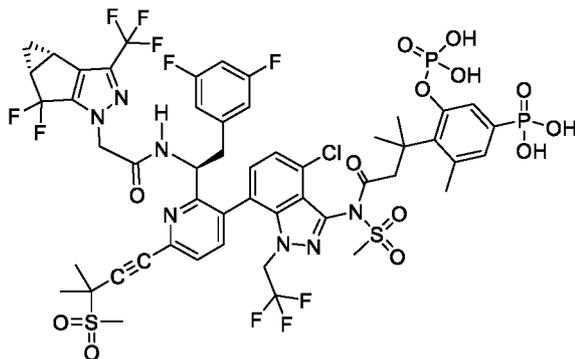
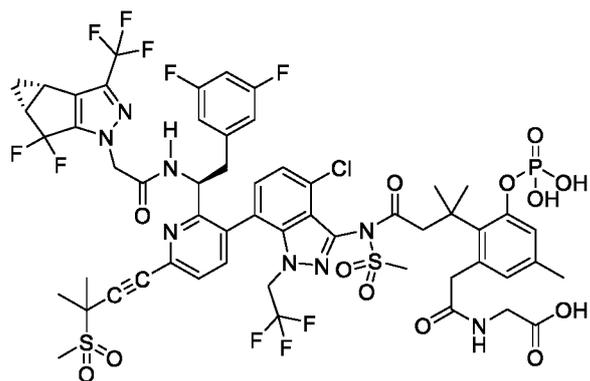
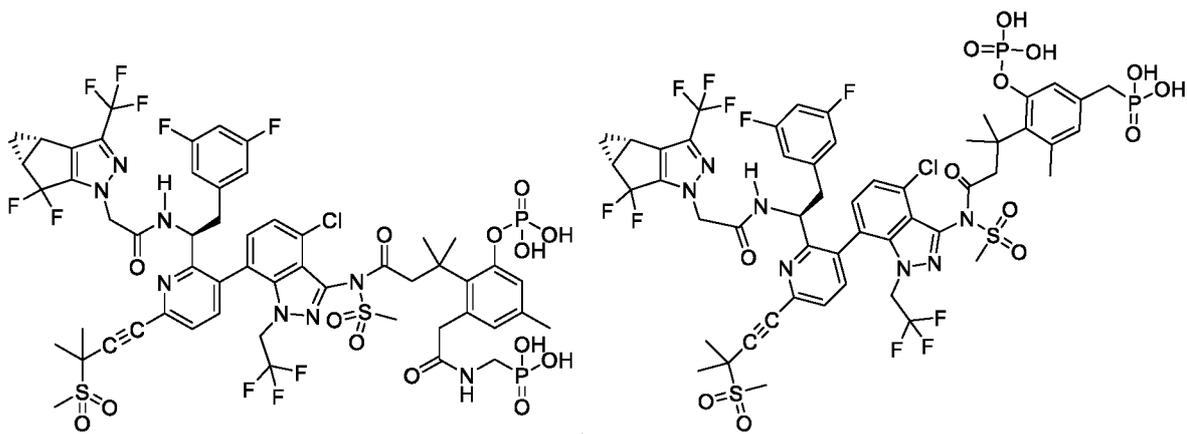
52. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

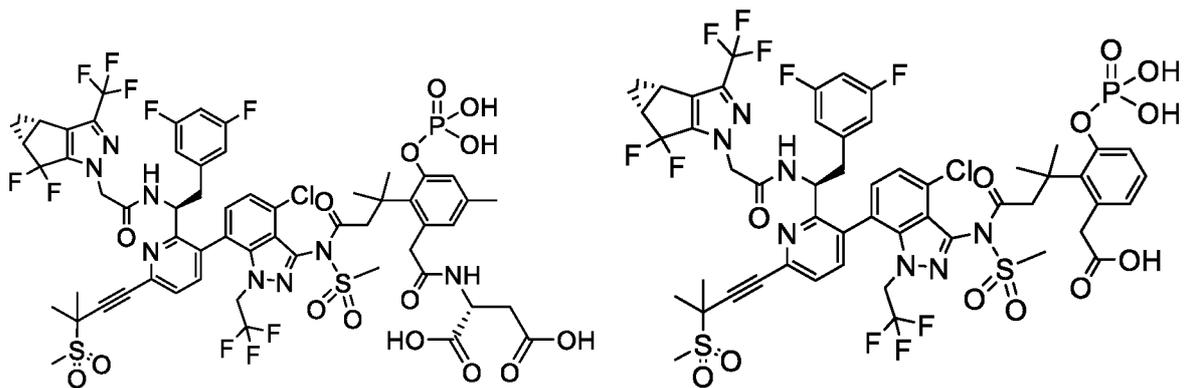




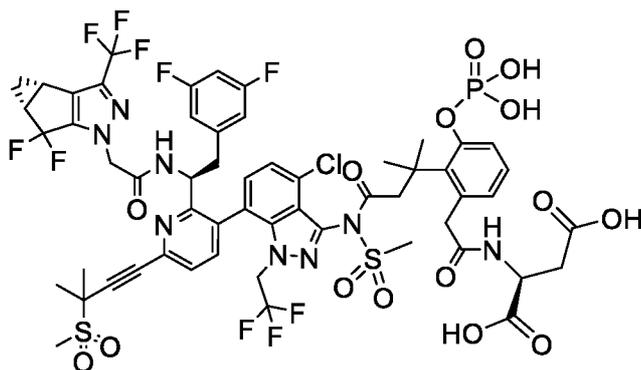
И

или его фармацевтически приемлемая соль.



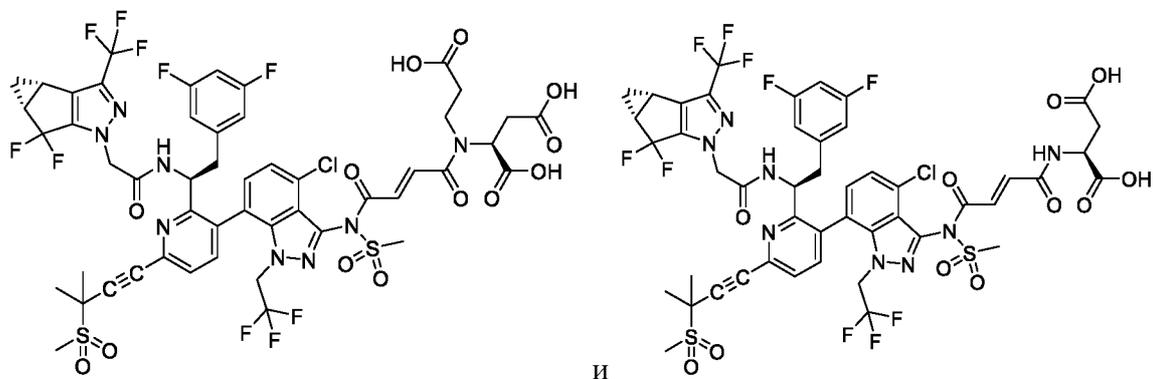


и



или его фармацевтически приемлемая соль.

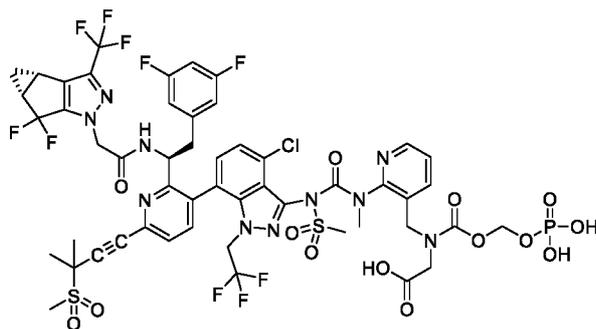
55. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:



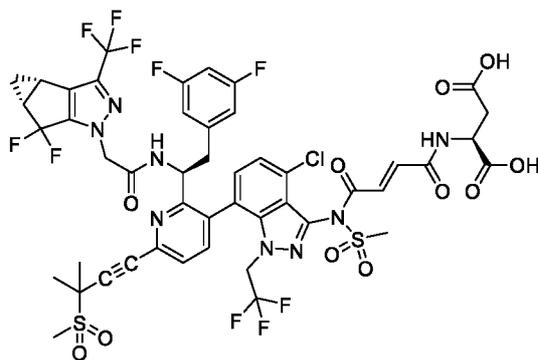
и

или его фармацевтически приемлемая соль.

56. Соединение, которое представляет собой

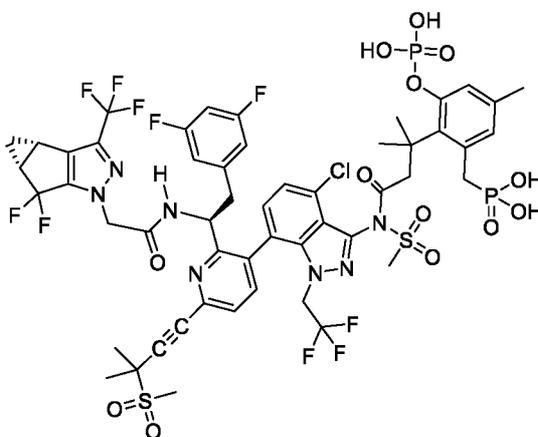


60. Соединение, которое представляет собой



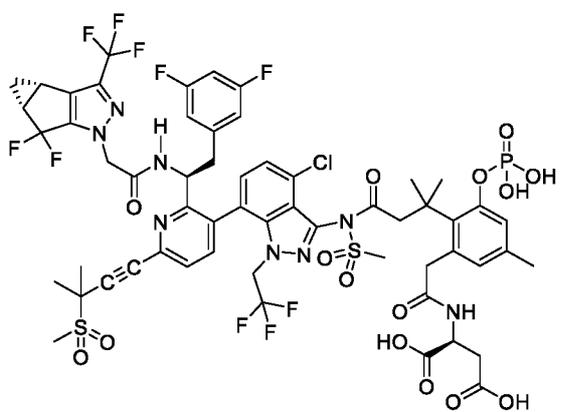
или его фармацевтически приемлемая соль.

61. Соединение, которое представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

62. Соединение, которое представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

модуляторов пептидил-пролил-цис-транс-изомеразы А, ингибиторов протеиндисульфидизомеразы, антагонистов рецептора комплемента С5а, ингибитора ДНК-метилтрансферазы, ингибитора синтазы жирных кислот, модуляторов гена vif ВИЧ, антагонистов димеризации Vif, ингибиторов фактора инфекционности ВИЧ-1, модуляторов Nef ВИЧ-1, ингибиторов альфа-лиганда TNF, ингибиторов Nef ВИЧ, модуляторов тирозинкиназы Hck, ингибиторов киназы смешанного происхождения-3 (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, антагонистов интегрин, ингибиторов нуклеопротеинов, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов СОММ-домена, содержащего белок 1, ингибиторов рибонуклеазы Н ВИЧ, антагонистов IFN, модуляторов ретроциклина, антагонистов CD3, ингибиторов CDK-4, ингибиторов CDK-6, ингибиторов CDK-9, ингибиторов цитохрома P450 3, модуляторов CXCR4, специфических в отношении дендритных клеток неинтегриновых ингибиторов 1 захвата ICAM-3, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора системы комплемента Н, ингибиторов убиквитинлигазы, ингибиторов дезоксицитидинкиназы, ингибиторов циклинзависимой киназы, ингибиторов НРК1 (MAP4K1), стимуляторов пропротеинконвертазы РС9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-хеликазы DDX3X, ингибиторов праймирующих комплексов обратной транскриптазы, ингибиторов G6PD и NADH-оксидазы, ингибиторов комплекса mTOR 1, ингибиторов комплекса mTOR 2, модуляторов Р-гликопротеина, модуляторов РНК-полимеразы, ингибиторов белка TAT, ингибиторов пролилендопептидазы, ингибиторов фосфолипазы А2, фармакокинетических усилителей, генной терапии ВИЧ, вакцин против ВИЧ и пептидов, направленных против ВИЧ, или любых их комбинаций.

67. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 65-66, где дополнительные терапевтические средства выбраны из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств, направленных против ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического (или аллостерического) сайта интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения (слияния) ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, средств реверсирования латентности, ингибиторов капсида, иммунной терапии, ингибиторов РІЗК, антител к ВИЧ, биспецифических антител, «антителоподобных» терапевтических белков или любых их комбинаций.

68. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 65-67, где дополнительные терапевтические средства выбраны из группы, состоящей из долутегавира, каботегавира, дарунавира, биктегавира, элсульфавирина, рилпивира, абакавира

сульфата, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила fumarата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата или их фармацевтически приемлемой соли.

69. Способ лечения или профилактики инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-63, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по любому из пп. 64-68.

70. Способ лечения инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) у пациента, ранее получавшего интенсивное лечение, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-63, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по любому из пп. 64-68.

71. Способ по любому из пп. 69-70, при этом способ дополнительно включает введение терапевтически эффективного количества одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических средств или их фармацевтически приемлемой соли.

72. Способ по п. 71, где один, два, три или четыре дополнительных терапевтических средства выбраны из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств, направленных против ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического (или аллостерического) сайта интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, ингибиторов капсида ВИЧ, ингибиторов нуклеокапсидного белка 7 (NCp7), ингибиторов Tat или Rev ВИЧ, ингибиторов Tat-TAR-P-TEFb, иммуномодуляторов, иммунотерапевтических средств, конъюгатов антитело-лекарственное средство, модификаторов генов, редакторов генов (таких как CRISPR/Cas9, цинк-пальцевые нуклеазы, хоминг-нуклеазы, синтетические нуклеазы, TALEN), клеточной терапии (такой как терапия на основе Т-клеток с химерным антигенным рецептором, CAR-T и сконструированных Т-клеточных рецепторов, TCR-T, аутологичных Т-клеток, сконструированных В-клеток, НК клеток), средств реверсирования латентности, иммунной терапии, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антител к ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков, ингибиторов матричного белка p17 ВИЧ, антагонистов IL-13,

модуляторов пептидил-пролил-цис-транс-изомеразы А, ингибиторов протеиндисульфидизомеразы, антагонистов рецептора комплемента С5а, ингибитора ДНК-метилтрансферазы, ингибитора синтазы жирных кислот, модуляторов гена vif ВИЧ, антагонистов димеризации Vif, ингибиторов фактора инфекционности ВИЧ-1, модуляторов Nef ВИЧ-1, ингибиторов альфа-лиганда TNF, ингибиторов Nef ВИЧ, модуляторов тирозинкиназы Hck, ингибиторов киназы смешанного происхождения-3 (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, антагонистов интегрин, ингибиторов нуклеопротеинов, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов СОММ-домена, содержащего белок 1, ингибиторов рибонуклеазы Н ВИЧ, антагонистов IFN, модуляторов ретроциклина, антагонистов CD3, ингибиторов CDK-4, ингибиторов CDK-6, ингибиторов CDK-9, ингибиторов цитохрома P450 3, модуляторов CXCR4, специфических в отношении дендритных клеток неинтегриновых ингибиторов 1 захвата ICAM-3, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора системы комплемента Н, ингибиторов убиквитинлигазы, ингибиторов дезоксицитидинкиназы, ингибиторов циклинзависимой киназы, ингибиторов НРК1 (MAP4K1), стимуляторов пропротеинконвертазы РС9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-хеликазы DDX3X, ингибиторов праймирующих комплексов обратной транскриптазы, ингибиторов G6PD и NADH-оксидазы, ингибиторов комплекса mTOR 1, ингибиторов комплекса mTOR 2, модуляторов Р-гликопротеина, модуляторов РНК-полимеразы, ингибиторов белка TAT, ингибиторов пролилэндопептидазы, ингибиторов фосфолипазы А2, фармакокинетических усилителей, генной терапии ВИЧ, вакцин против ВИЧ и пептидов, направленных против ВИЧ, или любых их комбинаций.

73. Способ по любому из пп. 71-72, где один, два, три или четыре дополнительных терапевтических средства выбраны из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств, направленных против ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического (или аллостерического) сайта интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения (слияния) ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, средств реверсирования латентности, ингибиторов капсида, иммунной терапии, ингибиторов РІЗК, антител к ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков или любых их комбинаций.

74. Способ по любому из пп. 71-73, где один, два, три или четыре дополнительных терапевтических средства выбраны из группы, состоящей из долутегравира, каботегравира, дарунавира, биктегравира, элсульфавирина, рилпивирина, абакавира

сульфата, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата или их фармацевтически приемлемой соли.

75. Способ по любому из пп. 69-74, в котором пациентом является человек.

76. Терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1–63 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по любому из пп. 64–68 для применения в терапии.

77. Соединение по любому из пп. 1-63 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по любому из пп. 64–68 для применения в способе лечения или профилактики инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) у нуждающегося в этом пациента, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

78. Соединение по любому из пп. 1-63 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по любому из пп. 64–68 для применения в способе лечения инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) у пациента, ранее получавшего интенсивное лечение, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

79. Применение по любому из пп. 77-78, при этом способ дополнительно включает введение терапевтически эффективного количества одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических средств или их фармацевтически приемлемой соли.

80. Применение по п. 79, где один, два, три или четыре дополнительных терапевтических средства выбраны из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств, направленных против ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического (или аллостерического) сайта интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, ингибиторов капсида ВИЧ, ингибиторов нуклеокапсидного белка 7 (NCp7), ингибиторов Tat или Rev ВИЧ,

ингибиторов Tat-TAR-P-TEFb, иммуномодуляторов, иммунотерапевтических средств, конъюгатов антитело-лекарственное средство, модификаторов генов, редакторов генов (таких как CRISPR/Cas9, цинк-пальцевые нуклеазы, хоминг-нуклеазы, синтетические нуклеазы, TALEN), клеточной терапии (такой как терапия на основе Т-клеток с химерным антигенным рецептором, CAR-T и сконструированных Т-клеточных рецепторов, TCR-T, аутологичных Т-клеток, сконструированных В-клеток, НК клеток), средств реверсирования латентности, иммунной терапии, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антител к ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков, ингибиторов матричного белка p17 ВИЧ, антагонистов IL-13, модуляторов пептидил-пролил-цис-транс-изомеразы А, ингибиторов протеиндисульфидизомеразы, антагонистов рецептора комплемента C5a, ингибитора ДНК-метилтрансферазы, ингибитора синтазы жирных кислот, модуляторов гена vif ВИЧ, антагонистов димеризации Vif, ингибиторов фактора инфекционности ВИЧ-1, модуляторов Nef ВИЧ-1, ингибиторов альфа-лиганда TNF, ингибиторов Nef ВИЧ, модуляторов тирозинкиназы Hck, ингибиторов киназы смешанного происхождения-3 (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, антагонистов интегрина, ингибиторов нуклеопротеинов, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов СОММ-домена, содержащего белок 1, ингибиторов рибонуклеазы Н ВИЧ, антагонистов IFN, модуляторов ретроциклина, антагонистов CD3, ингибиторов CDK-4, ингибиторов CDK-6, ингибиторов CDK-9, ингибиторов цитохрома P450 3, модуляторов CXCR4, специфических в отношении дендритных клеток неинтегриновых ингибиторов 1 захвата ICAM-3, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора системы комплемента H, ингибиторов убиквитинлигазы, ингибиторов дезоксицитидинкиназы, ингибиторов циклинзависимой киназы, ингибиторов НРК1 (MAP4K1), стимуляторов пропротеинконвертазы РС9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-хеликазы DDX3X, ингибиторов праймирующих комплексов обратной транскриптазы, ингибиторов G6PD и NADH-оксидазы, ингибиторов комплекса mTOR 1, ингибиторов комплекса mTOR 2, модуляторов Р-гликопротеина, модуляторов РНК-полимеразы, ингибиторов белка ТАТ, ингибиторов пролилэндопептидазы, ингибиторов фосфолипазы А2, фармакокинетических усилителей, генной терапии ВИЧ, вакцин против ВИЧ и пептидов, направленных против ВИЧ, или любых их комбинаций.

81. Применение по любому из пп. 79-80, где один, два, три или четыре дополнительных терапевтических средства выбраны из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств, направленных против ВИЧ, других

лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического (или аллостерического) сайта интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения (слияния) ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, средств реверсирования латентности, ингибиторов капсида, иммунной терапии, ингибиторов РІЗК, антител к ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков или любых их комбинаций.

82. Применение по любому из пп. 79-81, где один, два, три или четыре дополнительных терапевтических средства выбраны из группы, состоящей из долутегавира, каботегавира, дарунавира, биктегавира, элсульфавирина, рилпивирина, абакавира сульфата, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата, или их фармацевтически приемлемой соли.

83. Применение по любому из пп. 77-82, в котором пациентом является человек.