(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201992303 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.04.01

(22) Дата подачи заявки
2018.03.28

(51) Int. Cl. ***C07D 498/08*** (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ, КОТОРЫЕ ИНГИБИРУЮТ БЕЛОК Mcl-1

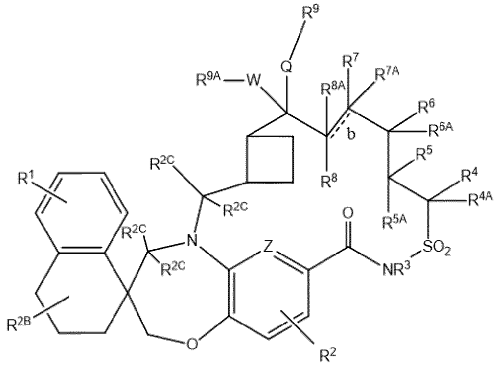
(31) **62/479,171; 62/479,230**
(32) **2017.03.30**
(33) **US**
(86) **PCT/US2018/024723**
(87) **WO 2018/183418 2018.10.04**

(71) Заявитель:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Харрингтон Пол Е., Эштон Кейт, Браун Шон П., Кэллер Мэттью Р., Кон Тодд Дж., Лэнмэн Брайан Алан, Ли Кэсюэ, Ли Юньсяо, Лоу Джонатан Д., Минатти Ана Елена, Пикрелл Александер Дж., Стек Маркиан М., Тейджерли Джошуа (US)

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

(57) В данном документе предусмотрены ингибиторы белка 1 клеток миелоидного лейкоза (Mcl-1), способы их получения, соответствующие фармацевтические композиции и способы их применения. Например, в данном документе предусмотрены соединения формулы (I)



(I)

или их стереоизомер и их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции, содержащие данные соединения. Соединения и композиции, предусмотренные в данном документе, могут применяться, например, в лечении заболеваний или состояний, таких как рак.

201992303 A1

201992303 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420–559195EA/011

СОЕДИНЕНИЯ, КОТОРЫЕ ИНГИБИРУЮТ БЕЛОК MCL–1

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/479171, поданной 30 марта 2017 г., и предварительной заявке на патент США № 62/479230, поданной 30 марта 2017 г., обе из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте и для всех целей, как если бы они полностью были изложены в данном документе.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые ингибируют белок 1 клеток миелоидного лейкоза (Mcl–1, также сокращенно MCl–1, MCL–1 или MCL1); способам лечения заболеваний или состояний, таких как рак, с применением соединений; и фармацевтическим композициям, содержащим данные соединения.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Одной общей характеристикой рака человека является сверхэкспрессия Mcl–1. Сверхэкспрессия Mcl–1 предотвращает подвергание раковых клеток запрограммированной гибели клеток (апоптозу), позволяя клеткам выживать, несмотря на обширные генетические повреждения.

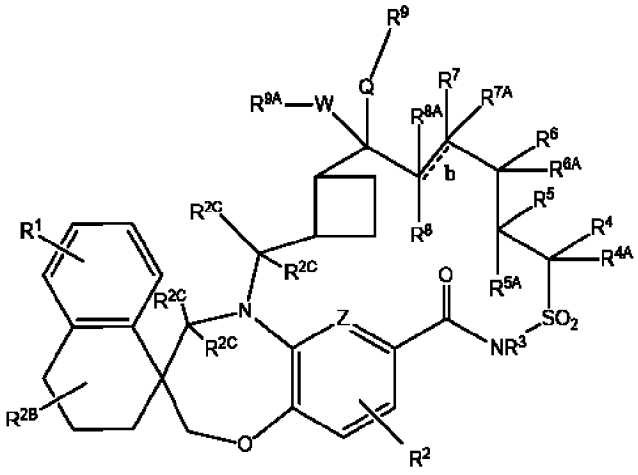
Mcl–1 является представителем семейства белков Bcl–2. Семейство Bcl–2 включает проапоптических представителей (таких как BAX и BAK), которые при активации образуют гомоолигомер во внешней митохондриальной мембране, что приводит к образованию пор и выходу содержимого митохондрий, стадии при запуске апоптоза. Антиапоптические представители семейства Bcl–2 (такие как Bcl–2, Bcl–XL и Mcl–1) блокируют активность BAX и BAK. Другие белки (такие как BID, BIM, BIK и BAD) проявляют дополнительные регуляторные функции.

При изучении было показано, что ингибиторы Mcl–1 могут быть применимы для лечения видов рака. MCl–1 сверхэкспрессируется в многочисленных видах рака. См. Beroukhim et al. (2010) Nature 463, 899–90. Раковые клетки, содержащие амплификации, окружающие антиапоптотические гены Mcl–1 и Bcl–2–l–1, зависят от экспрессии этих генов в отношении выживания. Beroukhim et al. Mcl–1 представляет собой надлежащую мишень для повторной инициации апоптоза во многих раковых клетках. См. G. Lessene, P. Czabotar and P. Colman, Nat. Rev. Drug. Discov., 2008, 7, 989–1000; C. Akgul Cell. Mol. Life Sci. Vol. 66, 2009; и Arthur M. Mandelin II, Richard M. Pope, Expert Opin. Ther. Targets (2007) 11(3):363–373.

Были бы полезны новые композиции и способы получения и составления ингибиторов Mcl–1.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы I:



(I);

его стереоизомер, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемую соль его стереоизомера,

где:

Z представляет собой C или N;

Q представляет собой O, S, $CR^{WA}R^{WB}$ или NR^aR^b;

W представляет собой $CR^{WA}R^{WB}$, –C=O или отсутствует;

R^{WA} и R^{WB} независимо выбраны из H, $–C_{1–3}$алкила, $–C_{2–3}$алкенила, $–C_{2–3}$алкинила, галогена, –OH или $–O–C_{1–3}$алкила;

b, представленный символом ------ , представляет собой одинарную или двойную химическую связь, которая может быть цис или транс;

R^1 независимо выбран из H, галогена, $C_{1–6}$алкилгалогена, $C_{1–6}$алкила, $C_{2–6}$алкенила, $–(CH_2CH_2O)_nR^a$, $–SO_2R^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$ или $–C(=O)NR^aR^b$;

R^2 выбран из H, галогена, $C_{1–6}$галогеналкила, $C_{1–6}$алкила, $O–C_{1–6}$алкила, $C_{2–6}$алкенила, $C_{1–6}$алкенилена, $–C_{1–6}$алкил–$O–C_{1–6}$алкила, $–(CH_2CH_2O)_nR^a$, $–SO_2R^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$, $–OC(=O)R^a$, $–C(=O)NR^aR^b$, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, или 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной, или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная или гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

R^3 выбран из H, $–C_{1–6}$алкилгалогена, $–C_{1–6}$алкила, $–C_{2–6}$алкенила, $–(CH_2CH_2O)_nR^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$ или $–C(=O)NR^aR^b$;

каждый из R^{2B}, R^{2C}, R^4, R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо выбран из H, галогена, $–C_{1–6}$галогеналкила, $–C_{1–6}$алкила, $–O–C_{1–6}$алкила, $–C_{2–6}$алкенила, $–C_{1–6}$алкил–$O–C_{1–6}$алкила, $–(CH_2CH_2O)_nR^a$, $–SO_2R^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$, $–OC(=O)R^a$, $–C(=O)NR^aR^b$, 6–12–членной

арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

в качестве альтернативы R^3 и R^4 вместе с атомами, с которыми они связаны, могут образовывать 5–12–членное кольцо, необязательно содержащее гетероатом, выбранный из атома N, O или S, в дополнение к атомам S и N, присутствующим в кольце, где кольцо необязательно может содержать по меньшей мере одну двойную связь; и при этом кольцо может быть замещено 0, 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой R^{3A};

где R^{3A} выбран из H, галогена, –OH, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}алкила, O–C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, –C_{1-6}алкил–O–C_{1-6}алкила, $–(CH_2CH_2O)_nR^a$, $–SO_2R^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$, $–OC(=O)R^a$ или $–C(=O)NR^aR^b$;

каждый из R^{4A}, R^{5A}, R^{6A}, R^{7A} и R^{8A} независимо выбран из H, OH, галогена или –C_{1-6}алкила;

R^{7A} и R^{8A} отсутствуют, если b представляет собой двойную химическую связь;

в качестве альтернативы R^7 и R^8 вместе с атомами, с которыми они связаны, могут образовывать 3–12–членное кольцо, где кольцо необязательно может содержать по меньшей мере одну двойную связь;

R^9 независимо выбран из H, OH, –(=O), –C_{1-6}галогеналкила, –C_{1-6}алкила, –C_{1-6}алкенилена, $–(CH_2CH_2O)_nR^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$, $–C(=O)NR^aR^b$, –C_{1-6}алкил–O–C_{1-6}алкила, циано, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная или гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, и при этом циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

R^{9A} независимо выбран из H, –OH, галогена, циано, –C_{1-6}галогеналкила, –C_{1-6}алкила, –C_2–C_6алкенила, –C_2–C_6алкинила, –C_{1-6}алкенилена, $–(CH_2CH_2O)_nR^a$, $–P(=O)OR^aOR^b$, $–CSR^a$, $–CS(=O)R^a$, $–SR^a$, $–SOR^a$, $–OSO_2R^a$, $–SO_2R^a$, $–(CH_2CH_2O)_nCH_3$, –(=O), –C(=O), $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$, $–C(=O)NR^aR^b$, $–CH_2–NR^aR^b$, $–NR^aR^b$, –C_{1-6}алкил–O–C_{1-6}алкила, –OC_{1-6}алкила, –O–C_{1-6}алкил–O–C_{1-6}алкила, фенила, 6–12–членной арильной, 6–

12–членной гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут содержать двойную связь и могут содержать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

где R^{9A} не представляет собой H, если W отсутствует;

где арильная, гетероарильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, спироциклоалкильная и спирогетероциклоалкильная группы заместителя, представляющего собой R^{9A}, могут быть незамещенными или замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, представляющими собой R^{10}, независимо выбранными из OH, галогена, $–NR^cR^d$, $–C_{1–6}$алкила, $–C_2–C_6$алкенила, $–C_2–C_6$алкинила, $–OC_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$алкил–OH, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, $C_{1–6}$галогеналкила, –O–галоген$C_{1–6}$алкила, $–SO_2R^c$, –CN, $–C(=O)NR^cR^d$, $–C(=O)R^c$, $–OC(=O)R^a$, $–C(=O)OR^c$, 6–12–членной арильной, 6–12–членной гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 0, 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

в качестве альтернативы R^7 и R^{9A} вместе с атомами, с которыми они связаны, могут образовывать 3–12–членное кольцо, где кольцо необязательно может содержать по меньшей мере одну двойную связь;

в качестве альтернативы R^9 и R^{9A} вместе с Q, W и C, с которым связаны W и Q, могут образовывать 3–12–членное моноциклическое или бициклическое кольцо, необязательно содержащее гетероатом в дополнение к Q, который выбран из N, O или S, где кольцо может содержать двойную связь, где кольцо необязательно может включать группу C=O, и при этом дополнительно кольцо необязательно может быть замещенным 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой R^{11};

R^{11} независимо выбран из H, –OH, галогена, $–C_{1–6}$алкила, $–OC_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$алкил–OH, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$галогеналкила, –O–галоген$C_{1–6}$алкила, $–SO_2R^c$, –CN, $–NR^cR^d$, $–C(=O)NR^cR^d$, $–C(=O)R^c$, $–OC(=O)R^c$, $–C(=O)OR^c$, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или

спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать двойную связь, и где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

где C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил и $–OC_{1-6}$алкил в любом из заместителей, представляющих собой R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{4A}, R^{5A}, R^{6A}, R^{7A}, R^{8A}, R^{9A}, R^{WA} и R^{WB}, являются незамещенными или замещенными 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой R^{12}, независимо выбранными из OH, $–OC_{1-6}$алкила, $–C_{1-6}$алкил–O–C_{1-6}алкила, галогена, –O–галогенC_{1-6}алкила, –CN, $–NR^aR^b$, $–(NR^aR^bR^c)_n$, $–OSO_2R^a$, $–SO_2R^a$, $–(CH_2CH_2O)_nCH_3$, –(=O), –C(=O), $–C(=O)R^a$, $–OC(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$, $–C(=O)NR^aR^b$, $–O–SiR^aR^bR^c$, $–SiR^aR^bR^c$, –O–(3–10–членный гетероциклоалкил), 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

где арильная, гетероарильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, спироциклоалкильная и спирогетероциклоалкильная группа в любом из заместителей, представляющих собой R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{9A}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{WA} и R^{WB}, может быть незамещенной или замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями, представляющими собой R^{13}, независимо выбранными из OH, галогена, $–NR^cR^d$, $–C_{1-6}$алкила, $–OC_{1-6}$алкила, $–C_{1-6}$алкил–OH, $–C_{1-6}$алкил–O–C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, –O–галогенC_{1-6}алкила, $–SO_2R^c$, –CN, $–C(=O)NR^cR^d$, $–C(=O)R^c$, $–OC(=O)R^a$, $–C(=O)OR^c$, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы R^{13} содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная и спирогетероциклоалкильная группы R^{13} или гетероциклоалкильная группа R^{13} могут

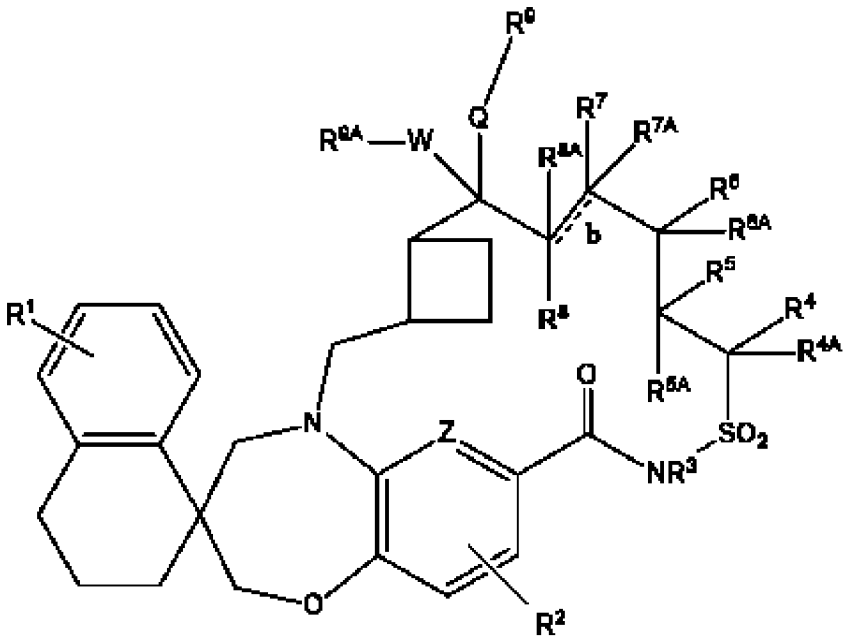
включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

где каждый из R^a, R^b, R^c и R^d независимо представляет собой водород, OH, $–C_{1–6}$алкил, $–C_{2–6}$алкенил, $–C_{2–6}$алкинил, $–C_{1–6}$алкил$–NR^{14}R^{14}$, $–NR^{14}R^{14}$, $–SO_2R^{14}$, $–(CH_2CH_2O)_nCH_3$, –(=O), $–C(=O)R^{14}$, $–OC(=O)R^{14}$, $–C(=O)OR^{14}$, $–C(=O)NR^{14}R^{14}$, $–C_{1–6}$галогеналкил, –O–галоген$C_{1–6}$алкил, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкил, бензил, фенил, $–C_{1–6}$алкил–C(=O)OH, $–C_{1–6}$алкил–C(=O)–O–$C_{1–6}$алкил, $–C_{1–6}$алкилциклоалкил, $–C_{1–6}$алкилгетероциклоалкил, $–C_{1–6}$алкил–6–10–членный арил, $–C_{1–6}$алкил–6–10–членный гетероарил, 6–12–членную арильную или гетероарильную, 5–12–членную спироциклоалкильную или спирогетероциклоалкильную, или 3–12–членную циклоалкенильную, 3–12–членную моноциклическую или бициклическую циклоалкильную, или 3–12–членную моноциклическую или бициклическую гетероциклоалкильную группу, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная, гетероциклоалкильная группа или $–C_{1–6}$алкилгетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, и при этом циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная, гетероциклоалкильная группы R^a, R^b, R^c и R^d, или гетероциклоалкильная группа, или $–C_{1–6}$алкилгетероциклоалкильная группа могут включать двойную связь и могут содержать группу C=O, и спирогетероциклоалкил или гетероциклоалкил могут включать S=O или SO_2;

при этом алкильная, арильная, гетероарильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная, циклоалкильная или гетероциклоалкильная группы R^a, R^b, R^c и R^d и гетероциклоалкильная группа $–C_{1–6}$алкилгетероциклоалкильной группы R^a, R^b, R^c и R^d могут быть незамещенными или замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, представляющими собой R^{14}, где каждый из R^{14} независимо выбран из H, –OH, –N=N=N, галогена, $–C_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$галогеналкила, $–OC_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$галогеналкила, –O–галоген$C_{1–6}$алкила, фенила, толила, $–C(=O)C_{1–6}$алкила, $–C(=O)O–C_{1–6}$алкила, $N(CH_3)_2$ или $–SO_2–N(CH_3)_2$; и

где n в каждом случае независимо представляет собой целое число, равное 1, 2, 3 или 4.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы I':



(I');

его стереоизомер, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемую соль его стереоизомера,

где:

Z представляет собой C или N;

Q представляет собой O или S;

W представляет собой $CR^{WA}R^{WB}$ или C=O;

R^{WA} и R^{WB} независимо выбраны из H, C_{1-3}алкила, галогена, –OH или –O–C_{1-3}алкила;

b, представленный символом ------ , представляет собой одинарную или двойную химическую связь, которая может быть цис или транс;

R^1 независимо выбран из H, галогена, C_{1-6}алкилгалогена, C_{1-6}алкила, –$(CH_2CH_2O)_nR^a$, –SO_2R^a, –C(=O)R^a, –C(=O)OR^a или –C(=O)NR^aR^b;

R^2 выбран из H, галогена, –C_{1-6}галогеналкила, –C_{1-6}алкила, –O–C_{1-6}алкила, –C_{2-6}алкенила, –C_{1-6}алкил–O–C_{1-6}алкила, –$(CH_2CH_2O)_nR^a$, –SO_2R^a, –C(=O)R^a, –C(=O)OR^a, –OC(=O)R^a или –C(=O)NR^aR^b,

R^3 независимо выбран из H, –C_{1-6}алкилгалогена, –C_{1-6}алкила, –C_{2-6}алкенила, –$(CH_2CH_2O)_nR^a$, –C(=O)R^a, –C(=O)OR^a или –C(=O)NR^aR^b;

каждый из R^4, R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо выбран из H, галогена, –C_{1-6}галогеналкила, –C_{1-6}алкила, –O–C_{1-6}алкила, –C_{2-6}алкенила, –C_{1-6}алкил–O–C_{1-6}алкила, –$(CH_2CH_2O)_nR^a$, –SO_2R^a, –C(=O)R^a, –C(=O)OR^a, –OC(=O)R^a, –C(=O)NR^aR^b, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная,

спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

в качестве альтернативы R^3 и R^4 вместе с атомами, с которыми они связаны, могут образовывать 5–12–членное кольцо, необязательно содержащее гетероатом, выбранный из атома N, O или S, в дополнение к атомам S и N, присутствующим в кольце, где кольцо необязательно может содержать по меньшей мере одну двойную связь; и при этом кольцо может быть замещено 0, 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой R^{3A};

R^{3A} независимо выбран из H, галогена, –OH, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}алкила, O–C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, –C_{1-6}алкил–O–C_{1-6}алкила, $-(CH_2CH_2O)_nR^a$, $-SO_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aR^b$;

каждый из R^{4A}, R^{5A}, R^{6A}, R^{7A} и R^{8A} независимо выбран из H, OH, галогена, –C_{1-6}алкила;

R^{7A} и R^{8A} отсутствуют, если b представляет собой двойную химическую связь;

R^9 независимо выбран из H, –C_{1-6}галогеналкила, –C_{1-6}алкила, –C_{2-6}алкенила, –C_{2-6}алкинила, $-(CH_2CH_2O)_nR^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^b$, –C_{1-6}алкил–O–C_{1-6}алкила, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

R^{9A} независимо выбран из H, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}алкила, –C_{2-6}алкенила, –C_{2-6}алкинила, $-(CH_2CH_2O)_nR^a$, $-SO_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, –N=N=N, –C_{1-6}алкил–O–C_{1-6}алкила, 6–12–членной арильной, 6–12–членной гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

где арильная, гетероарильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, спироциклоалкильная и спирогетероциклоалкильная группы заместителя,

представляющего собой R^{9A}, могут быть незамещенными или замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, представляющими собой R^{10}, независимо выбранными из OH, галогена, $–NR^cR^d$, $–C_{1–6}$алкила, $–C_2–C_6$алкенила, $–C_2–C_6$алкинила, $–OC_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$алкил–OH, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, $C_{1–6}$галогеналкила, –O–галоген$C_{1–6}$алкила, $–SO_2R^c$, –CN, $–C(=O)NR^cR^d$, $–C(=O)R^c$, $–OC(=O)R^a$, $–C(=O)OR^c$, 6–12–членной арильной, 6–12–членной гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 0, 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

в качестве альтернативы R^9 и R^{9A} вместе с Q, W и C, с которым связаны W и Q, могут образовывать 3–12–членное моноциклическое или бициклическое кольцо, необязательно содержащее гетероатом в дополнение к Q, который выбран из N, O или S, где кольцо может содержать двойную связь, где кольцо необязательно может включать группу C=O, и при этом дополнительно кольцо необязательно может быть замещенным 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой R^{11};

R^{11} независимо выбран из OH, галогена, $–NR^cR^d$, $–C_{1–6}$алкила, $–OC_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$алкил–OH, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, $C_{1–6}$галогеналкила, –O–галоген$C_{1–6}$алкила, $–SO_2R^c$, –CN, $–C(=O)NR^cR^d$, $–C(=O)R^c$, $–OC(=O)R^a$, $–C(=O)OR^c$, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 6–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

где $–C_{1–6}$алкил в любом из заместителей, представляющих собой R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{4A}, R^{5A}, R^{6A}, R^{7A}, R^{8A} и R^{9A}, является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой R^{12}, независимо выбранными из OH, $–OC_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, галогена, –O–галоген$C_{1–6}$алкила, –CN, $–NR^aR^b$, $–(NR^aR^bR^c)_n$, $–SO_2R^a$, $–(CH_2CH_2O)_nCH_3$, (=O), –C(=O), $–C(=O)R^a$, $–OC(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$, $–C(=O)NR^aR^b$, $–O–SiR^aR^bR^c$, –O–(3–12–членный гетероциклоалкил), фенила, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной

циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

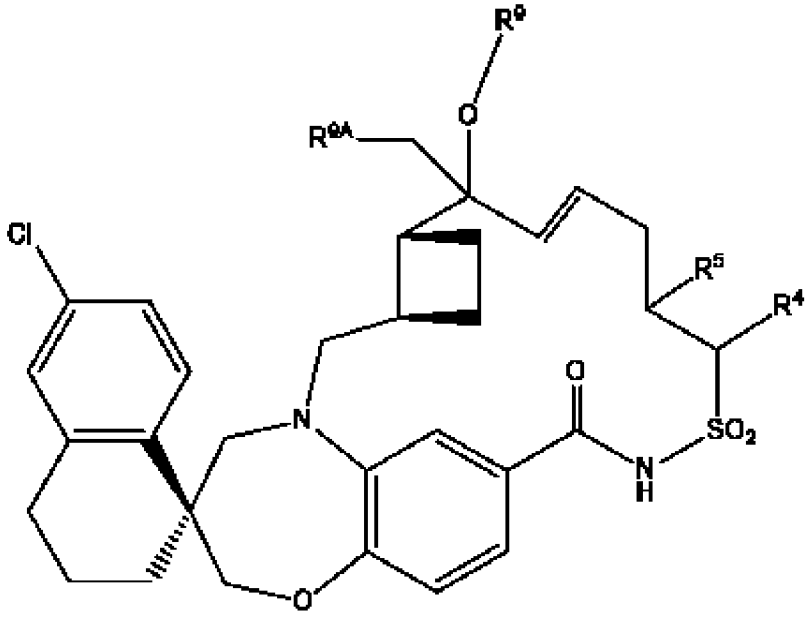
где арильная, гетероарильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, спироциклоалкильная и спирогетероциклоалкильная группы в любом из заместителей, представляющих собой R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} и R^{12}, могут быть незамещенными или замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, представляющими собой R^{13}, независимо выбранными из OH, галогена, $–C_{1–6}$алкила, $–OC_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$алкил–OH, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, $C_{1–6}$галогеналкила, –O–галоген$C_{1–6}$алкила, $–SO_2R^c$, $–NR^cR^d$, –CN, $–C(=O)NR^cR^d$, $–C(=O)R^c$, $–OC(=O)R^a$, $–C(=O)OR^c$, $–B(OH)_2$, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

где каждый из R^a, R^b, R^c и R^d независимо представляет собой H, OH, $–C_{1–6}$алкил, $–C_{1–6}$алкенил, $–C_{2–6}$алкинил, $–C_{1–6}$алкил–$NR^{14}R^{14}$, $NR^{14}R^{14}$, $–SO_2R^{14}$, $–(CH_2CH_2O)_nCH_3$, (=O), $–C(=O)R^{14}$, $–OC(=O)R^{14}$, $–C(=O)OR^{14}$, $–C(=O)NR^{14}R^{14}$, $C_{1–6}$галогеналкил, –O–галоген$C_{1–6}$алкил, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкил, $–C_{1–6}$алкил–OH, бензил, фенил, $–C_{1–6}$алкил–3–12–членную гетероциклоалкильную, 6–12–членную арильную или гетероарильную, 5–12–членную спироциклоалкильную или спирогетероциклоалкильную, 3–12–членную циклоалкенильную, 3–12–членную моноциклическую или бициклическую циклоалкильную, или 3–12–членную моноциклическую или бициклическую гетероциклоалкильную группу, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы и гетероциклоалкильная группа $–C_{1–6}$алкилгетероциклоалкильной группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная, гетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы $–C_{1–6}$алкилгетероциклоалкильной группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

при этом алкильная, арильная, гетероарильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы $-C_{1-6}$алкилгетероциклоалкильной группы R^a, R^b, R^c и R^d могут быть незамещенными или замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, представляющими собой R^{14}, независимо выбранными из H, OH, –N=N=N, галогена, $-C_{1-6}$алкила, $-OC_{1-6}$алкила, C_{1-6}галогеналкила, –O–галогенC_{1-6}алкила, фенила, толила, $-C(O)C_{1-6}$алкила, $-C(O)OCH_3$, SO_2–фенила или $-SO_2-N(CH_3)_2$; и

при этом n в каждом случае независимо представляет собой целое число, равное 1, 2, 3 или 4.

В другом аспекте соединение формулы I' характеризуется формулой II'a:



(II'a),

или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение согласно любому из вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ лечения рака. Такие способы включают введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых таких способах рак представляет собой гемобластоз. В некоторых таких способах рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, колоректального рака, рака кожи, меланомы, рака яичника, рака почки, рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, лимфомы, неходжкинской лимфомы, миеломы, множественной миеломы, лейкоза и острого миелогенного лейкоза. В некоторых других таких способах рак представляет собой множественную миелому. В некоторых других таких способах рак представляет собой острый миелогенный лейкоз. В некоторых других таких способах рак представляет собой неходжкинскую лимфому. В

другом аспекте способ дополнительно включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества дополнительного фармацевтически активного соединения. Например, в некоторых таких способах дополнительное фармацевтически активное соединение представляет собой карфилзомиб. В других дополнительное фармацевтически активное соединение представляет собой венетоклакс. В еще одних таких способах дополнительное фармацевтически активное соединение представляет собой цитарабин.

Если не указано иное, все применяемые в данном документе технические и научные термины имеют то же значение, которое обычно понимает рядовой специалист в данной области техники, к которой принадлежит данное изобретение. В данном документе описаны способы и материалы для применения в настоящем изобретении; можно также применять другие подходящие способы и материалы, известные из уровня техники. Материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения. Все публикации, заявки на патенты, патенты, последовательности, значения в базе данных и другие ссылки, упомянутые в данном документе, включены посредством ссылки во всей своей полноте. В случае противоречия настоящее описание, включая определения, будет иметь преимущественную силу.

Другие признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидны из следующего подробного описания и фигур и из формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фигуре 1 продемонстрирована превосходная эффективность in vivo примера 1 относительно эталонного соединения 1 в модели исследования PD в отношении опухоли. Дозу обоих соединений вводили перорально самкам бестимусных мышей, которые не имеют волос, которым инокулировали клетки OPM–2 Luc.

На фигуре 2 продемонстрирована превосходная эффективность in vivo примера 2 и примера 3 относительно эталонного соединения 1 в модели исследования PD в отношении опухоли. Дозу обоих соединений вводили перорально самкам бестимусных мышей, которые не имеют волос, которым инокулировали клетки OPM–2 Luc.

На фигуре 3 продемонстрирована превосходная эффективность in vivo примера 4 относительно эталонного соединения 1 в модели исследования PD в отношении опухоли. Дозу обоих соединений вводили перорально самкам бестимусных мышей, которые не имеют волос, которым инокулировали клетки OPM–2 Luc.

На фигуре 4 продемонстрирована превосходная эффективность in vivo примера 10 относительно эталонного соединения 1 в модели исследования PD в отношении опухоли. Дозу обоих соединений вводили перорально самкам бестимусных мышей, которые не имеют волос, которым инокулировали клетки OPM–2 Luc.

На фигуре 5 продемонстрирована превосходная эффективность in vivo примера 11 относительно эталонного соединения 1 в модели исследования PD в отношении опухоли. Дозу обоих соединений вводили перорально самкам бестимусных мышей, которые не имеют волос, которым инокулировали клетки OPM–2 Luc.

На фигуре 6 продемонстрирована превосходная эффективность in vivo примера 13 и примера 14 относительно эталонного соединения 1 в модели исследования PD в отношении опухоли. Дозу обоих соединений вводили перорально самкам бестимусных мышей, которые не имеют волос, которым инокулировали клетки OPM–2 Luc.

На фигуре 7 продемонстрирована превосходная эффективность in vivo примера 18 относительно эталонного соединения 1 в модели исследования PD в отношении опухоли. Дозу обоих соединений вводили перорально самкам бестимусных мышей, которые не имеют волос, которым инокулировали клетки OPM–2 Luc.

На фигуре 8 продемонстрирована эффективность in vivo примера 1 в ксенотрансплантатной модели эффективности OPM–2. Дозу примера 1 вводили перорально самкам бестимусных мышей, которые не имеют волос, которым инокулировали клетки OPM–2 Luc.

На фигуре 9 продемонстрирована эффективность in vivo примера 4 в ксенотрансплантатной модели эффективности OPM–2. Дозу примера 1 вводили перорально самкам бестимусных мышей, которые не имеют волос, которым инокулировали клетки OPM–2 Luc.

На фигуре 10 продемонстрирована эффективность in vivo примера 10 в ксенотрансплантатной модели эффективности OPM–2. Дозу примера 1 вводили перорально самкам бестимусных мышей, которые не имеют волос, которым инокулировали клетки OPM–2 Luc.

На фигуре 11 продемонстрирована эффективность in vivo примера 11 в ксенотрансплантатной модели эффективности OPM–2. Дозу примера 1 вводили перорально самкам бестимусных мышей, которые не имеют волос, которым инокулировали клетки OPM–2 Luc.

На фигуре 12 продемонстрирована эффективность in vivo примера 13 в ксенотрансплантатной модели эффективности OPM–2. Дозу примера 1 вводили перорально самкам бестимусных мышей, которые не имеют волос, которым инокулировали клетки OPM–2 Luc.

На фигуре 13 продемонстрирована эффективность in vivo примера 18 в ксенотрансплантатной модели эффективности OPM–2. Дозу примера 1 вводили перорально самкам бестимусных мышей, которые не имеют волос, которым инокулировали клетки OPM–2 Luc.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Символ "–" представляет ковалентную связь, а также может применяться в радикальной группе для обозначения точки присоединения к другой группе. В химических структурах символ "–" обычно применяется для представления метильной группы в молекуле.

При использовании в данном документе подразумевается, что химические структуры, которые содержат один или несколько стереоцентров, изображенных с прерывистыми и жирными связями (т. е.  и ), обозначают абсолютную

стереохимию стереоцентра(–ов), присутствующего(–их) в химической структуре. При использовании в данном документе связи, символически обозначенные простой линией, не указывают на стереоконфигурацию. Если не указано иное в противоположном смысле, химические структуры, которые включают один или несколько стереоцентров, которые проиллюстрированы в данном документе без указания абсолютной или относительной стереохимии, охватывают все возможные стереоизомерные формы соединения (например, диастереомеры, энантиомеры) и их смеси. Структуры с одной жирной или прерывистой линией и по меньшей мере одной дополнительной простой линией охватывают ряды отдельных энантиомеров всех возможных диастереомеров.

Используемый в данном документе термин "приблизительно" предназначен для учета изменений, возникающих из–за экспериментальной ошибки. Считается, что все измерения, указанные в данном документе, модифицированы термином "приблизительно", независимо от того, применяется ли термин явно или нет, если в контексте явно не указано иное. В контексте настоящего документа формы существительного единственного числа также обозначают формы множественного числа, если в контексте явно не обозначено иное.

Термин "алкил" означает прямую или разветвленную углеводородную цепь. Иллюстративные примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет–бутил, втор–бутил, пентил и гексил. Типичные алкильные группы представляют собой алкильные группы, имеющие от 1 до 8 атомов углерода, при этом данные группы обычно представлены в виде C_{1-8}алкила.

Подразумевается, что термин "соединение", используемый в данном документе, включает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы изображенных структур. Предполагается, что соединения в данном документе, идентифицированные по названию или структуре как одна конкретная таутомерная форма, включают другие таутомерные формы, если не указано иное.

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут находиться вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (например, гидраты и сольваты).

Термин "циклоалкил" означает циклический, неароматический углеводород. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. Циклоалкильная группа может содержать одну или несколько двойных связей. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп, которые содержат двойные связи, включают циклопентенил, циклогексенил, циклогексадиенил и циклобутадиенил. Обычные циклоалкильные группы представляют собой C_{3-8}циклоалкильные группы.

Термин "вспомогательное вещество", используемый в данном документе, означает любые фармацевтически приемлемую добавку, носитель, разбавитель, адъювант или другой ингредиент, отличный от активного фармацевтического ингредиента (API), которые, как правило, включают для составления и/или введения пациенту. Handbook of

Pharmaceutical Excipients, 5th Edition, R.C. Rowe , P.J. Sheskey, и S.C. Owen, editors, Pharmaceutical Press, 2005, Hardback, 928, 0853696187.

Считается, что термины "например" и "такой как" и их грамматические эквиваленты соответствуют фразе "и без ограничения", если явно не указано иное.

Термин "галоген" или "галогено" означает F, Cl, Br или I.

Термин "пациент" означает субъектов, в том числе животных, таких как собаки, кошки, коровы, лошади, овцы и люди. Конкретными пациентами являются млекопитающие. Термин пациент включает самцов и самок.

Термин "нуждающийся пациент" означает пациента, у которого имеется одно или несколько заболеваний или состояний, в которых участвует белок Mcl–1, таких как виды рака, или имеется риск их возникновения. Идентификация нуждающегося пациента может зависеть от решения субъекта или специалиста в области здравоохранения и может быть субъективной (например, по мнению) или объективной (например, измеряемой с помощью теста или диагностического способа).

Фразы "парентеральное введение" и "введенный парентерально", используемые в данном документе, означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно с помощью инъекции, и включают без ограничения внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрикапсульную, внутриглазничную, внутрисердечную, интрадермальную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и интрастернальную инъекцию и инфузию.

Композиции, подходящие для парентеральной инъекции, могут предусматривать физиологически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии и стерильные порошки для восстановления в стерильные инъекционные растворы или дисперсии. Примеры подходящих водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или сред–носителей включают воду, этанол, полиолы (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин и т. п.), их подходящие смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем применения покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем применения поверхностно–активных веществ.

Термин "фармацевтически приемлемый" при использовании в данном документе относится к тем лигандам, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые, в пределах взвешенного медицинского решения, подходят для введения пациенту, соотносятся с разумным соотношением польза/риск.

Фраза "фармацевтически приемлемый носитель", используемая в данном документе, означает фармацевтически приемлемые материал, композицию или среду–носитель, такую как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал. Используемое в данном документе выражение "фармацевтически приемлемый носитель" включает буфер,

стерильную воду для инъекций, растворители, дисперсионную среду, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические средства и средства, замедляющие абсорбцию, и т. п., совместимые с фармацевтическим введением. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в отношении совместимости с другими ингредиентами состава и не наносить вреда пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) виды крахмала, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал и замещенный или незамещенный β–циклодекстрин; (3) целлюлозу и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетилцеллюлоза; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и виды воска для суппозиториев; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновая кислота; (16) апирогенная вода; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатно–буферные растворы и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических составах. В некоторых пунктах формулы изобретения фармацевтические композиции, предусмотренные в данном документе, являются непирогенными, т. е. не вызывают значительных повышений температуры при введении пациенту.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к относительно нетоксичным солям соединения, предусмотренного в данном документе, представляющим собой соли присоединения неорганических и органических кислот. Такие соли могут быть получены *in situ* в ходе заключительного выделения и очистки соединения, предусмотренного в данном документе, или посредством отдельного осуществления реакции соединения в форме его свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой и выделения полученной таким образом соли. Иллюстративные соли включают соли, представляющие собой гидробромид, гидрохлорид, сульфат, бисульфат, фосфат, нитрат, ацетат, валерат, олеат, пальмитат, стеарат, лаурат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтилат, мезилат, глюкогептаноат, лактобионат, лаурилсульфонат, и соли аминокислот и т. п. (См., например, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci*. 66: 1–19).

Фразы "системное введение", "введенный системно", "периферическое введение" и "введенный периферически", используемые в данном документе, означают введение лиганда, лекарственного средства или другого материала иначе, чем непосредственно в центральную нервную систему, в результате чего они попадают в систему пациента и, таким образом, подвергаются метаболизму и другим подобным процессам, например,

подкожное введение.

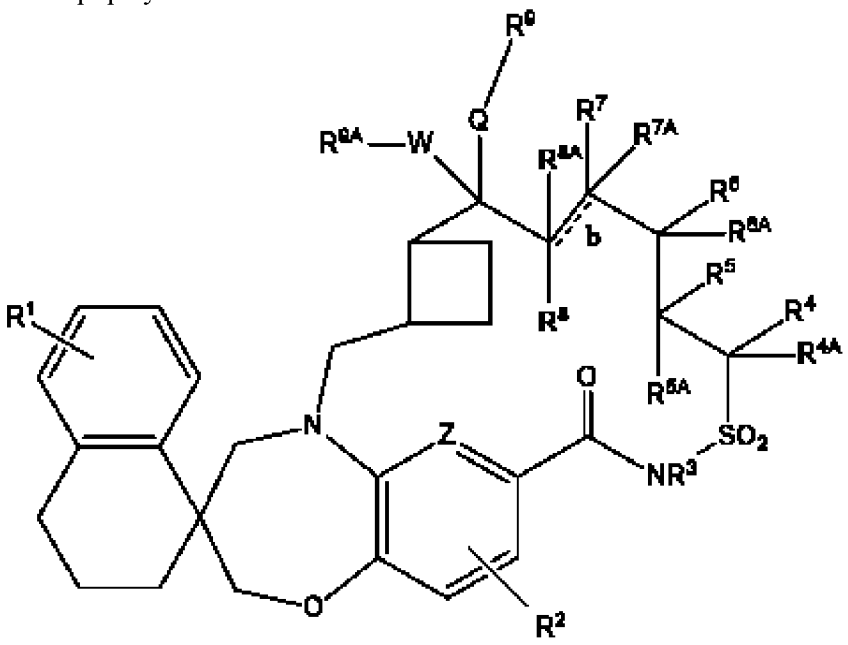
Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения, которое обеспечивает уменьшение тяжести, облегчение или устранение одного или нескольких симптомов конкретного заболевания или состояния, или предупреждение или задержку возникновения одного или нескольких симптомов конкретного заболевания или состояния.

Термины "лечение", "лечить" или "осуществление лечения" и т. п. включают предупреждающее (например, профилактическое) и паллиативное лечение.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ А

Варианты осуществления, перечисленные ниже, представлены в пронумерованной форме для удобства и для легкости и ясности ссылки в случае обратной ссылки на множество вариантов осуществления.

В первом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы I':



(I');

его стереоизомер, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемую соль его стереоизомера,

где:

Z представляет собой C или N;

Q представляет собой O или S;

W представляет собой $CR^{WA}R^{WB}$ или C=O;

R^{WA} и R^{WB} независимо выбраны из H, C_{1-3}алкила, галогена, –OH или –O–C_{1-3}алкила;

b, представленный символом ------ , представляет собой одинарную или двойную химическую связь, которая может быть цис или транс;

R^1 независимо выбран из H, галогена, C_{1-6}алкилгалогена, C_{1-6}алкила, $-(CH_2CH_2O)_nR^a$, $-SO_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$ или $-C(=O)NR^aR^b$;

R^2 выбран из H, галогена, –C_{1-6}галогеналкила, –C_{1-6}алкила, –O–C_{1-6}алкила, –C_{2-6}алкенила, –C_{1-6}алкил–O–C_{1-6}алкила, –$(CH_2CH_2O)_nR^a$, –SO_2R^a, –C(=O)R^a, –C(=O)OR^a, –OC(=O)R^a или –C(=O)NR^aR^b,

R^3 независимо выбран из H, –C_{1-6}алкилгалогена, –C_{1-6}алкила, –C_{2-6}алкенила, –$(CH_2CH_2O)_nR^a$, –C(=O)R^a, –C(=O)OR^a или –C(=O)NR^aR^b;

каждый из R^4, R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо выбран из H, галогена, –C_{1-6}галогеналкила, –C_{1-6}алкила, –O–C_{1-6}алкила, –C_{2-6}алкенила, –C_{1-6}алкил–O–C_{1-6}алкила, –$(CH_2CH_2O)_nR^a$, –SO_2R^a, –C(=O)R^a, –C(=O)OR^a, –OC(=O)R^a, –C(=O)NR^aR^b, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

в качестве альтернативы R^3 и R^4 вместе с атомами, с которыми они связаны, могут образовывать 5–12–членное кольцо, необязательно содержащее гетероатом, выбранный из атома N, O или S, в дополнение к атомам S и N, присутствующим в кольце, где кольцо необязательно может содержать по меньшей мере одну двойную связь; и при этом кольцо может быть замещено 0, 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой R^{3A};

R^{3A} независимо выбран из H, галогена, –OH, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}алкила, O–C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, –C_{1-6}алкил–O–C_{1-6}алкила, –$(CH_2CH_2O)_nR^a$, –SO_2R^a, –C(=O)R^a, –C(=O)OR^a, –OC(=O)R^a, –C(=O)NR^aR^b;

каждый из R^{4A}, R^{5A}, R^{6A}, R^{7A} и R^{8A} независимо выбран из H, OH, галогена, –C_{1-6}алкила;

R^{7A} и R^{8A} отсутствуют, если b представляет собой двойную химическую связь;

R^9 независимо выбран из H, –C_{1-6}галогеналкила, –C_{1-6}алкила, –C_{2-6}алкенила, –C_{2-6}алкинила, –$(CH_2CH_2O)_nR^a$, –C(=O)R^a, –C(=O)OR^a, –C(=O)NR^aR^b, –C_{1-6}алкил–O–C_{1-6}алкила, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

R^{9A} независимо выбран из H, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}алкила, $-C_{2-6}$алкенила, $-C_{2-6}$алкинила, $-(CH_2CH_2O)_nR^a$, $-SO_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-N=N=N$, $-C_{1-6}$алкил–O–C_{1-6}алкила, 6–12–членной арильной, 6–12–членной гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

где арильная, гетероарильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, спироциклоалкильная и спирогетероциклоалкильная группы заместителя, представляющего собой R^{9A}, могут быть незамещенными или замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, представляющими собой R^{10}, независимо выбранными из OH, галогена, $-NR^cR^d$, $-C_{1-6}$алкила, $-C_2-C_6$алкенила, $-C_2-C_6$алкинила, $-OC_{1-6}$алкила, $-C_{1-6}$алкил–OH, $-C_{1-6}$алкил–O–C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, –O–галогенC_{1-6}алкила, $-SO_2R^c$, –CN, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)R^c$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^c$, 6–12–членной арильной, 6–12–членной гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 0, 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

в качестве альтернативы R^9 и R^{9A} вместе с Q, W и C, с которым связаны W и Q, могут образовывать 3–12–членное моноциклическое или бициклическое кольцо, необязательно содержащее гетероатом в дополнение к Q, который выбран из N, O или S, где кольцо может содержать двойную связь, где кольцо необязательно может включать группу C=O, и при этом дополнительно кольцо необязательно может быть замещенным 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой R^{11};

R^{11} независимо выбран из OH, галогена, $-NR^cR^d$, $-C_{1-6}$алкила, $-OC_{1-6}$алкила, $-C_{1-6}$алкил–OH, $-C_{1-6}$алкил–O–C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, –O–галогенC_{1-6}алкила, $-SO_2R^c$, –CN, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)R^c$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^c$, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 6–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической

гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

где $-C_{1-6}$алкил в любом из заместителей, представляющих собой R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{4A}, R^{5A}, R^{6A}, R^{7A}, R^{8A} и R^{9A}, является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой R^{12}, независимо выбранными из OH, $-OC_{1-6}$алкила, $-C_{1-6}$алкил–O–C_{1-6}алкила, галогена, –O–галогенC_{1-6}алкила, –CN, $-NR^aR^b$, $-(NR^aR^bR^c)_n$, $-SO_2R^a$, $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$, (=O), –C(=O), $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^b$, $-O-SiR^aR^bR^c$, –O–(3–12–членный гетероциклоалкил), фенила, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

где арильная, гетероарильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, спироциклоалкильная и спирогетероциклоалкильная группы в любом из заместителей, представляющих собой R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} и R^{12}, могут быть незамещенными или замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, представляющими собой R^{13}, независимо выбранными из OH, галогена, $-C_{1-6}$алкила, $-OC_{1-6}$алкила, $-C_{1-6}$алкил–OH, $-C_{1-6}$алкил–O–C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, –O–галогенC_{1-6}алкила, $-SO_2R^c$, $-NR^cR^d$, –CN, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)R^c$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^c$, $-B(OH)_2$, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

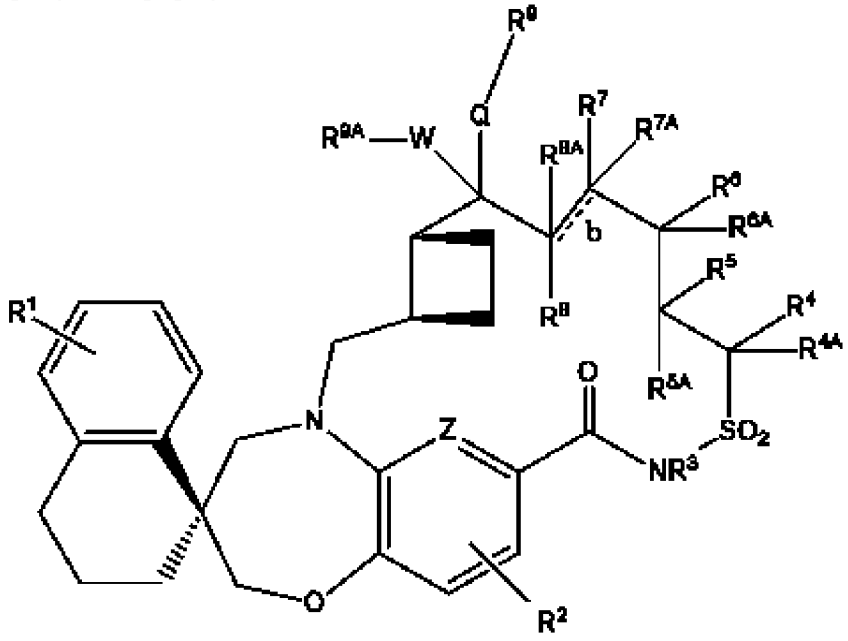
где каждый из R^a, R^b, R^c и R^d независимо представляет собой H, OH, $-C_{1-6}$алкил, $-C_{1-6}$алкенил, $-C_{2-6}$алкинил, $-C_{1-6}$алкил–$NR^{14}R^{14}$, $NR^{14}R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$, (=O),

–C(=O)R^{14}, –OC(=O)R^{14}, –C(=O)OR^{14}, –C(=O)N$R^{14}R^{14}$, C_{1-6}галогеналкил, –O–галогенC_{1-6}алкил, –C_{1-6}алкил–O–C_{1-6}алкил, –C_{1-6}алкил–OH, бензил, фенил, –C_{1-6}алкил–3–12–членную гетероциклоалкильную, 6–12–членную арильную или гетероарильную, 5–12–членную спироциклоалкильную или спирогетероциклоалкильную, 3–12–членную циклоалкенильную, 3–12–членную моноциклическую или бициклическую циклоалкильную или 3–12–членную моноциклическую или бициклическую гетероциклоалкильную группу, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы и гетероциклоалкильная группа –C_{1-6}алкилгетероциклоалкильной группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная, гетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы –C_{1-6}алкилгетероциклоалкильной группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

при этом алкильная, арильная, гетероарильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы –C_{1-6}алкилгетероциклоалкильной группы R^a, R^b, R^c и R^d могут быть незамещенными или замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, представляющими собой R^{14}, независимо выбранными из H, OH, –N=N=N, галогена, –C_{1-6}алкила, –OC_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, –O–галогенC_{1-6}алкила, фенила, толила, –C(O)C_{1-6}алкила, –C(O)OCH_3, SO_2–фенила или –SO_2–N$(CH_3)_2$; и

при этом n в каждом случае независимо представляет собой целое число, равное 1, 2, 3 или 4.

2. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение согласно варианту осуществления 1, где соединение формулы I' характеризуется формулой I'a:



(I'a),

или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера.

3. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1 или 2 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где b представляет собой двойную связь.

4. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1 или 2 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где b представляет собой одинарную связь.

5. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–4 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где Z представляет собой C.

6. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–4 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где Z представляет собой N.

7. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–6 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где Q представляет собой O.

8. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–6 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где Q представляет собой S.

9. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–8 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где W представляет собой C=O.

10. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–8 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где W представляет собой $CR^{WA}R^{WB}$.

11. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–8 и 10 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где как R^{WA}, так и R^{WB} представляют собой H.

12. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–11 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^1 представляет собой галоген.

13. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–12 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^1 представляет собой Cl.

14. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–13 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^2 представляет собой H.

15. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–14 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая

соль его стереоизомера, где R^3 представляет собой H или $–C_{1–6}$алкил.

16. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–15 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^3 представляет собой $–CH_3$.

17. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–15 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^3 представляет собой H.

18. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–17 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 независимо выбран из H, $–C_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$алкилгалогена, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила или $–(CH_2CH_2O)_nR^a$, где $–C_{1–6}$алкил является незамещенным или замещенным –OH, (=O), фенилом, $–O–SiR^aR^bR^c$, $–NR^aR^b$, 3–12–членным циклоалкилом или 3–12–членным моноциклическим или бициклическим гетероциклоалкилом, имеющим 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S.

19. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–18 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 представляет собой H.

20. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–18 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 представляет собой $–C_{1–6}$алкил.

21. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–18 или 20 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 представляет собой $–CH_3$.

22. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–18 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 представляет собой $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкил.

23. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–18 или 22 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 представляет собой $–CH_2CH_2OCH_3$.

24. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–18 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 представляет собой $–C_{1–6}$алкил–OH.

25. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–18 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 представляет собой $–C_{1–6}$алкил=O.

26. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–18 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 представляет собой $–C_{1–6}$алкилфенил.

27. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–18 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая

соль его стереоизомера, где R^4 представляет собой $–C_{1–6}$алкил–O–$SiR^aR^bR^c$.

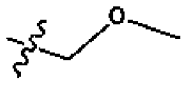
28. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–18 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 представляет собой $–C_{1–6}$алкил–NR^aR^b.

29. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–18 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 представляет собой $–C_{1–6}$алкил–C_3–C_6циклоалкил.

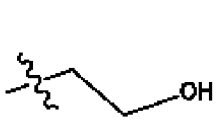
30. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–18 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 представляет собой $–C_{1–6}$алкил–C_3–C_{10}гетероциклоалкил, имеющий 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S.

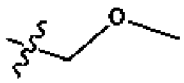
31. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–18 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 представляет собой 

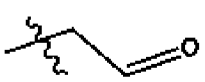
.

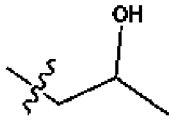
32. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–18 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 представляет собой 

.

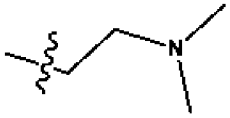
33. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–18 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 независимо выбран из $–CH_3$, $–CH_2CH_2OCH_3$, 

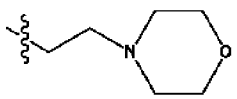
, 

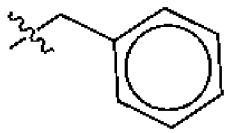
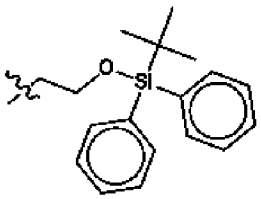
, 

, 

, 

, 

, 

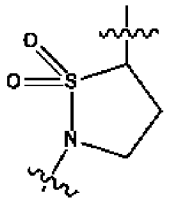
, 
, 
или 

.

34. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–14 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^3 и R^4 вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют 5–12–членное кольцо, необязательно содержащее гетероатом, выбранный из N, O или S, в дополнение к атомам S и N, присутствующим в кольце, где кольцо необязательно может содержать по меньшей мере одну двойную связь; и при этом дополнительно кольцо

замещено 0, 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой R^{3A}.

35. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–14 или 34 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^3 и R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют



.

36. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–35 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^5 представляет собой H или $-C_{1-6}$алкил.

37. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–36 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^5 представляет собой $-CH_3$.

38. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–36 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^5 представляет собой H.

39. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–38 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^6 представляет собой H или $-C_{1-6}$алкил.

40. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–38 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^6 представляет собой $-CH_3$.

41. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–38 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^6 представляет собой H.

42. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–41 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где каждый из R^{4A}, R^{5A}, R^{6A}, R^{7A} и R^{8A} независимо выбран из H, OH, галогена или $-C_{1-6}$алкила.

43. Соединение согласно варианту осуществления 42 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где каждый из R^{4A}, R^{5A}, R^{6A}, R^{7A} и R^{8A} представляет собой H.

44. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 4–43 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где как R^{7A}, так и R^{8A} представляют собой H.

45. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–44 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая

соль его стереоизомера, где как R^7, так и R^8 представляют собой H.

46. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–45 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 независимо выбран из H, $–C_{1–6}$алкила, $–C_{2–6}$алкенила, или $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, или $–C_{1–6}$галогеналкила.

47. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–46 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 представляет собой H.

48. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–46 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 представляет собой $–CH_3$.

49. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–46 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 представляет собой $–CH_2CH_3$.

50. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–46 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 представляет собой $–CH_2CH(CH_3)_2$.

51. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–46 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 представляет собой $–CH_2CH_2OCH_3$.

52. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–46 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 представляет собой $–CF_3$.

53. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–52 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} выбран из H, $C_{1–6}$галогеналкила, $C_{1–6}$алкила, $–C_{2–6}$алкенил–$(CH_2CH_2O)_nR^a$, $–SO_2R^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$, $–C(=O)NR^aR^b$, $–NR^aR^b$, –N=N=N, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, 6–12–членной арильной, 6–12–членной гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2.

54. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–53 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой $–C_{1–6}$алкил.

55. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–53 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой $–C(=O)R^a$.

56. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–53 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой 3–12–членную моноциклическую или бициклическую гетероциклоалкильную группу, где гетероциклоалкильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S.

57. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–53 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой 3–12–членную моноциклическую гетероциклоалкильную группу, где гетероциклоалкильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O или N.

58. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–53, 56 или 57 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где 3–12–членная моноциклическая гетероциклоалкильная группа R^{9A} может быть незамещенной или замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями, представляющими собой R^{10}, независимо выбранными из OH, галогена, $–NR^cR^d$, $–C_{1–6}$алкила, $–C_2–C_6$алкенила, $–C_2–C_6$алкинила, $–OC_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$алкил–OH, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, $C_{1–6}$галогеналкила, –O–галоген$C_{1–6}$алкила, $–SO_2R^c$, –CN, $–C(=O)NR^cR^d$, $–C(=O)R^c$, $–OC(=O)R^a$, $–C(=O)OR^c$, 6–12–членной арильной, 6–12–членной гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная или гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2.

59. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–58 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где 1, 2, 3 или 4 заместителя, представляющих собой R^{10}, независимо выбраны из $–C_{1–6}$алкила или 3–12–членной моноциклической гетероциклоалкильной группы, где гетероциклоалкильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S.

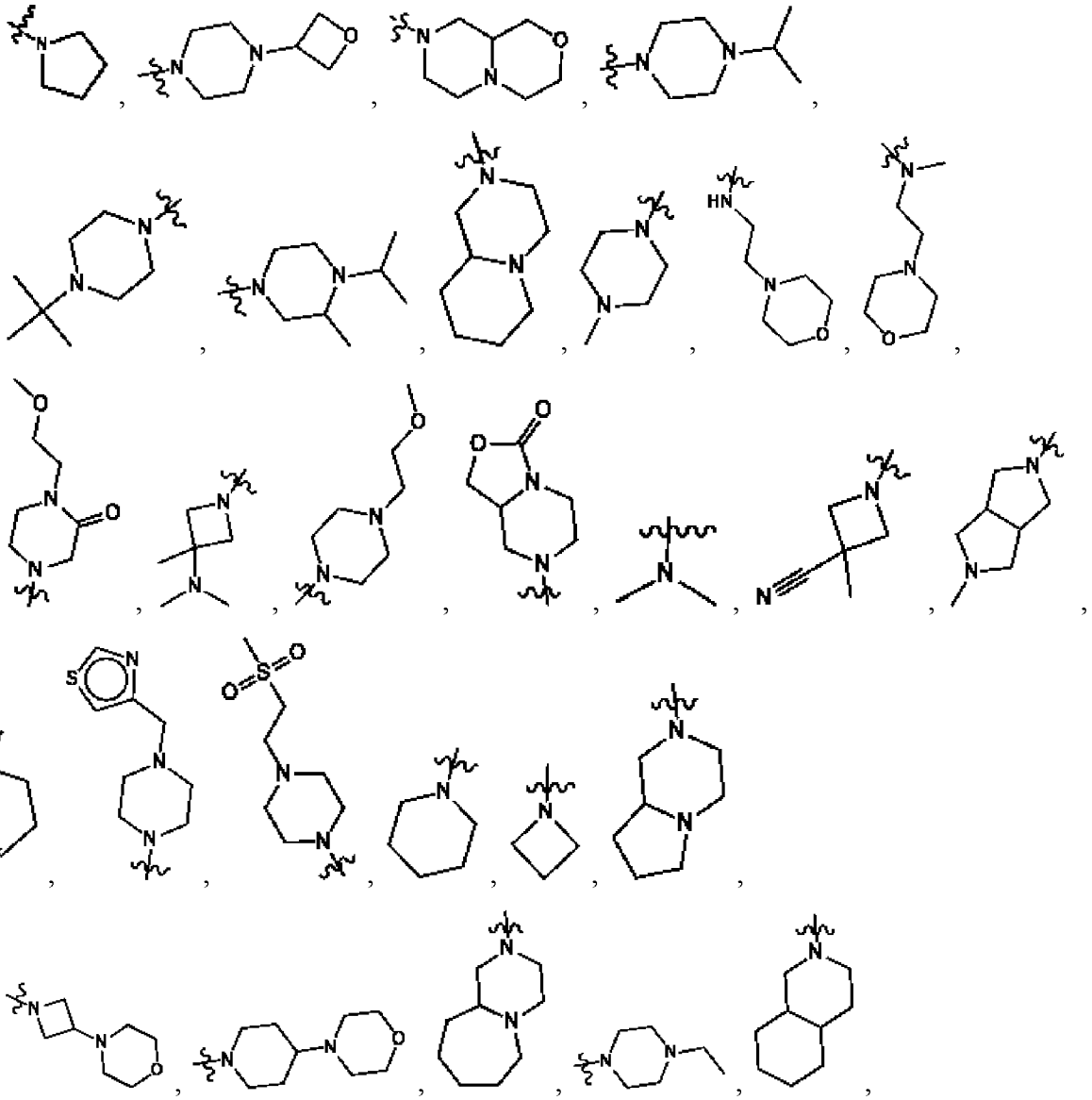
60. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–59 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{10} представляет собой $–C_{1–6}$алкил.

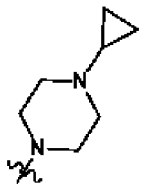
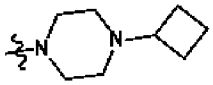
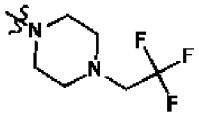
61. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–59 или его

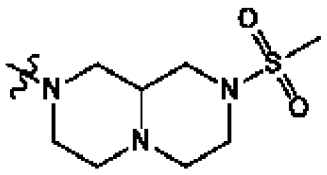
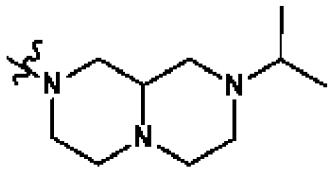
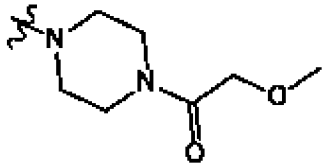
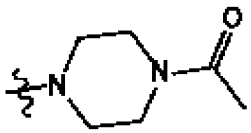
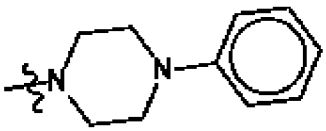
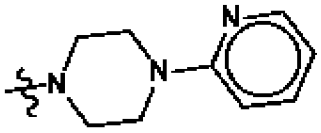
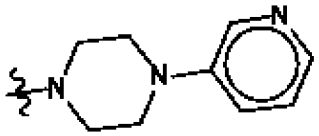
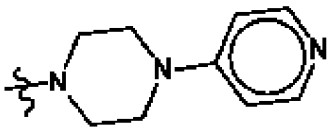
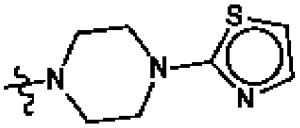
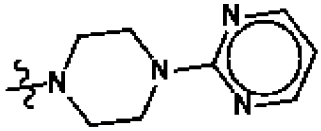
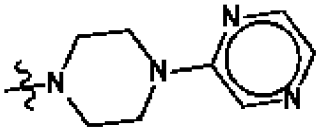
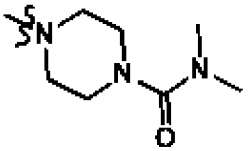
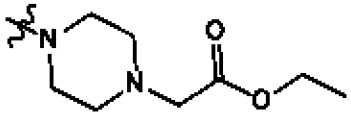
стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{10} представляет собой 3–12–членную моноциклическую гетероциклоалкильную группу, где гетероциклоалкильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S.

62. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–53 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой 5–12–членную бициклическую гетероциклоалкильную группу, где гетероциклоалкильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O или N.

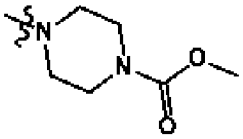
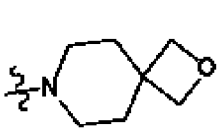
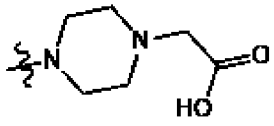
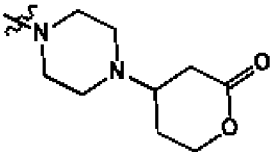
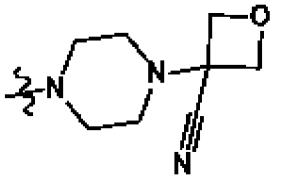
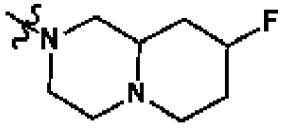
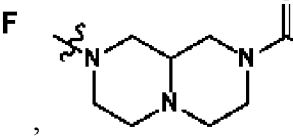
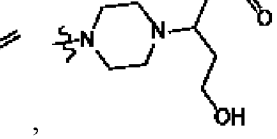
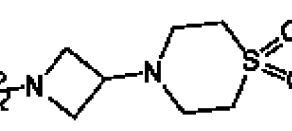
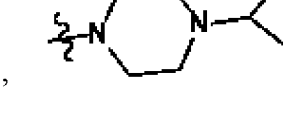
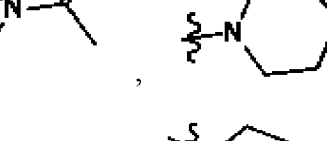
63. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–52 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} независимо выбран из –N=N=N,



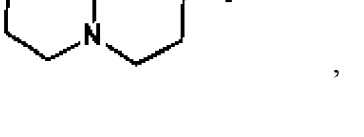
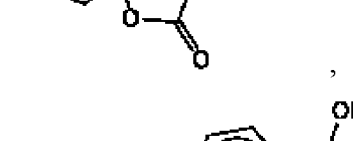
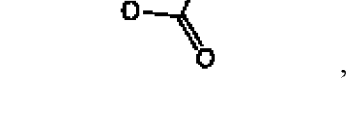
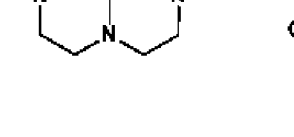




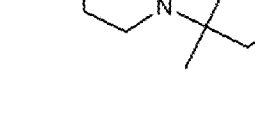

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

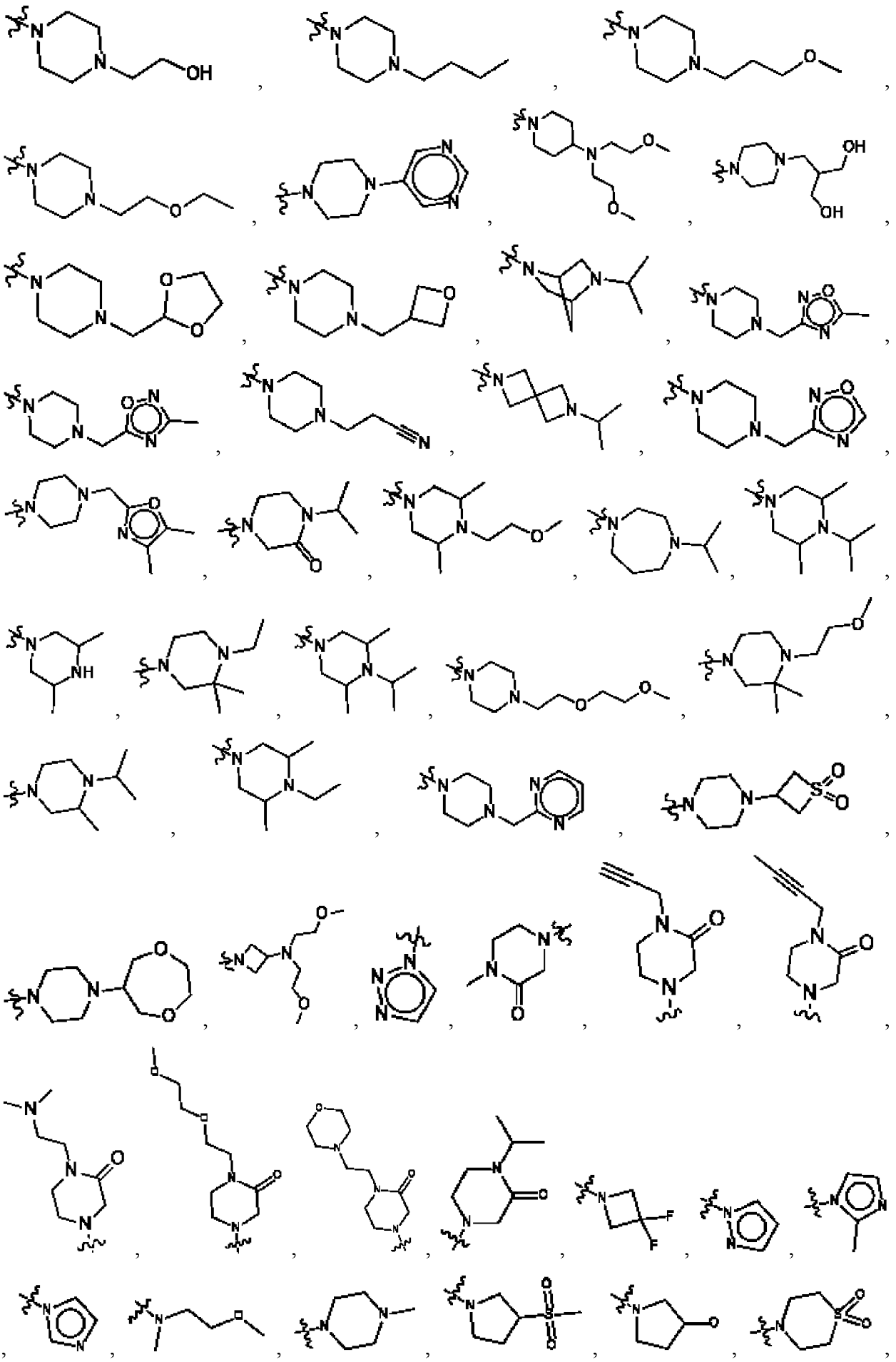
,

,

,

,

,

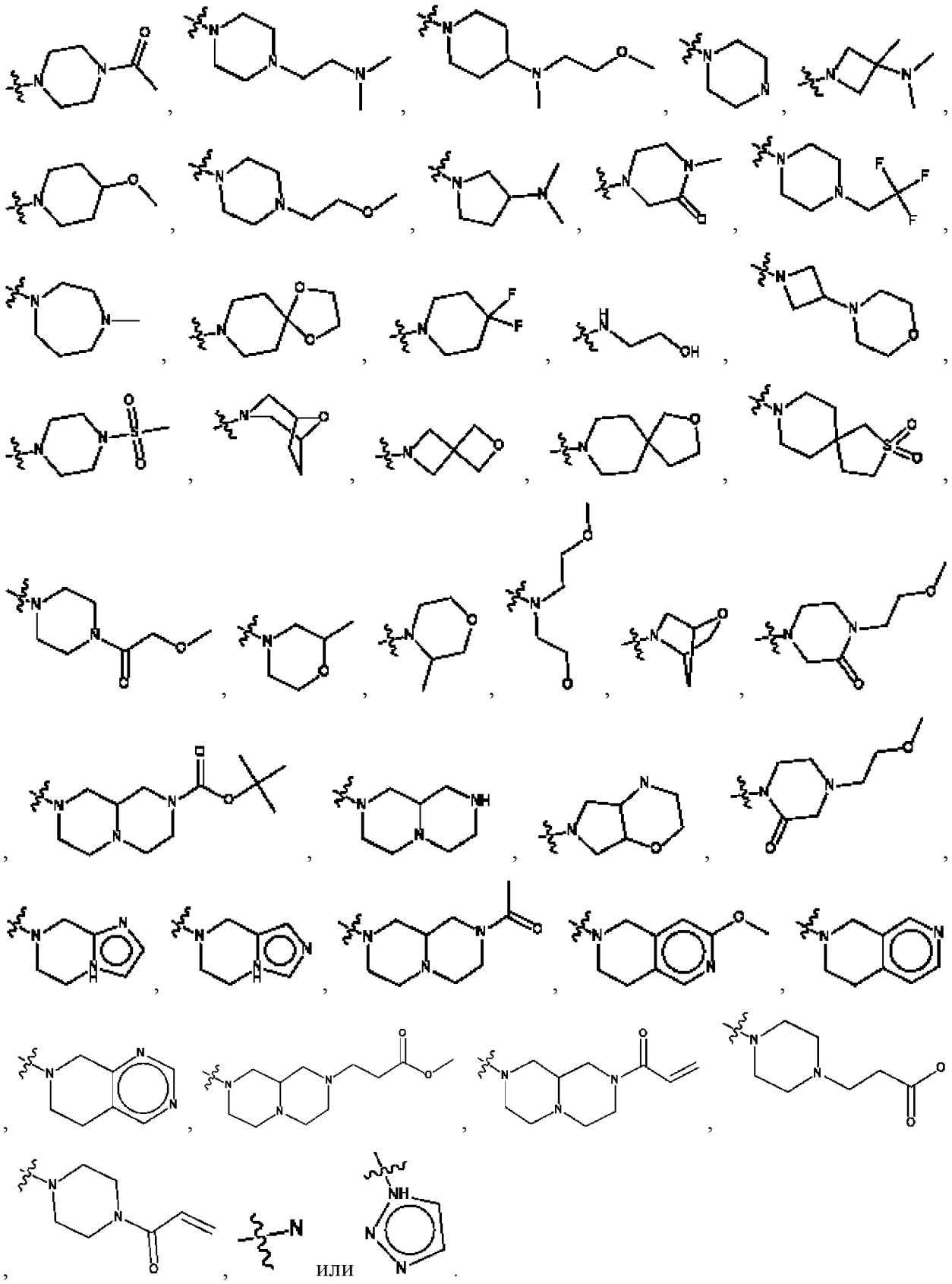
,

,

,

,

,

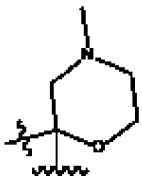
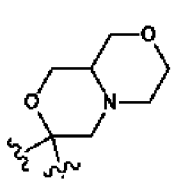
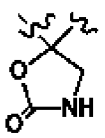
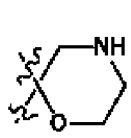
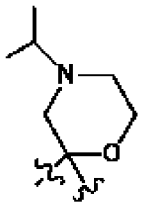
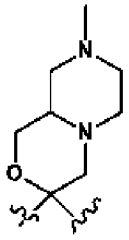
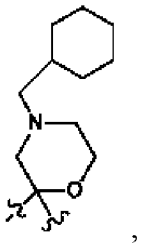
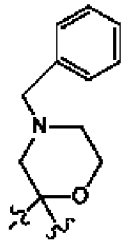
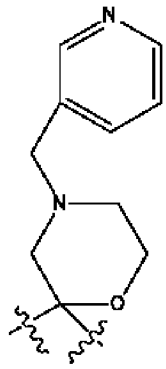
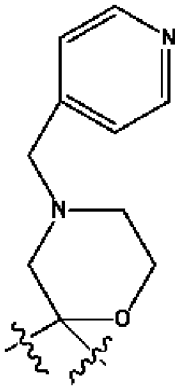
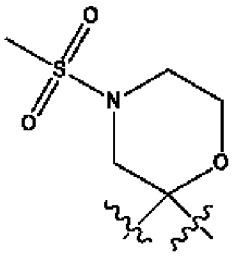
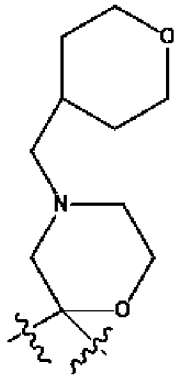
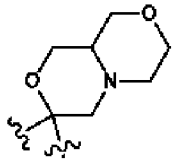
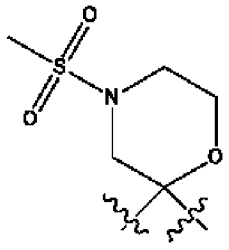




64. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–45 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 и R^{9A} вместе с Q, W и C, с которым связаны W и Q, образуют 3–12–членное моноциклическое или бициклическое кольцо, необязательно

содержащее гетероатом в дополнение к Q, выбранному из N, O или S, где кольцо может содержать двойную связь, где кольцо необязательно может включать группу C=O, и при этом дополнительно кольцо необязательно может быть замещенным 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой R^{11}.

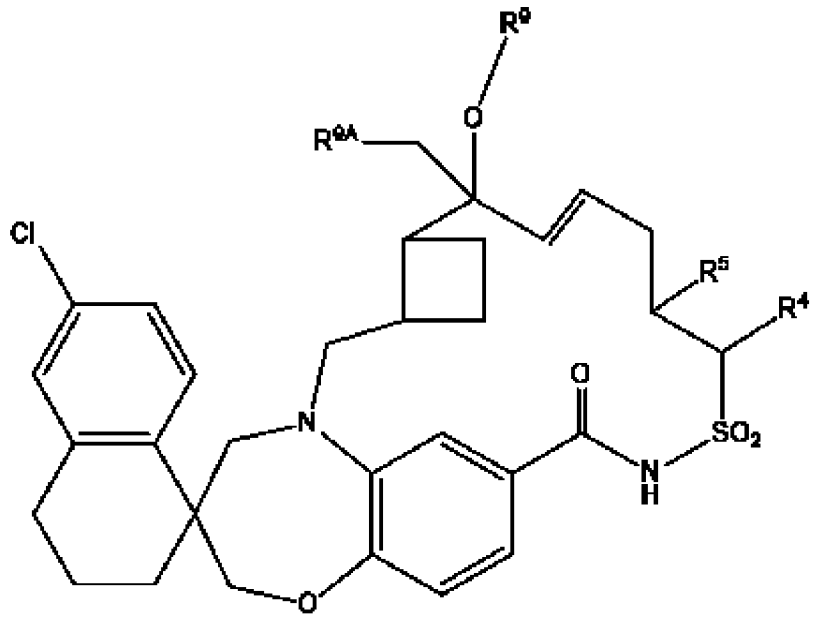
65. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–45 и 64 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 и R^{9A} вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют структуру, выбранную из:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

или

.

66. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–9, 12–52 или 64 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где, если W представляет собой C=O, то R^{9A} представляет собой 
.

67. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–11 или 14–66 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^1 представляет собой H.

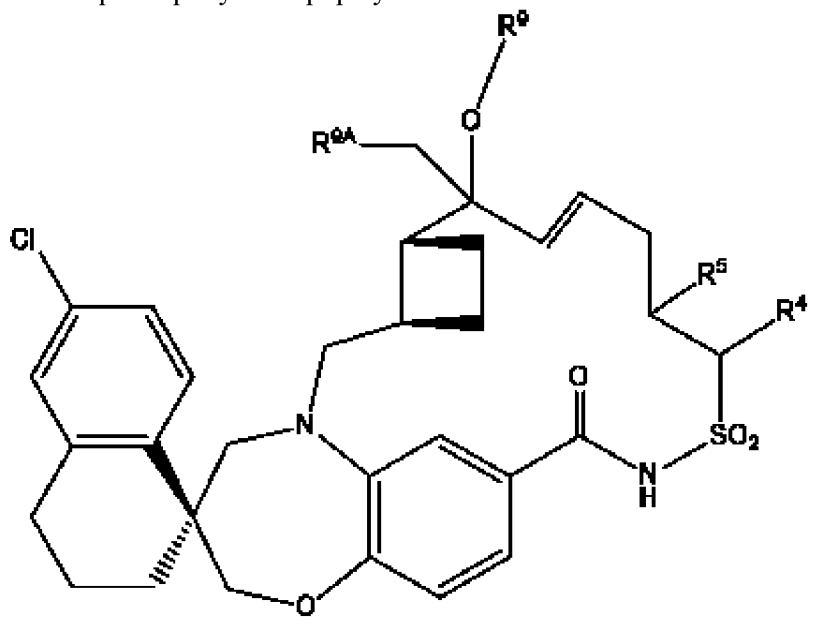
68. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение согласно варианту осуществления 1, где соединение формулы I' характеризуется формулой II':



(II'),

или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера.

69. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 68, где соединение формулы I' характеризуется формулой II'a:



(II'a),

или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера.

70. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 68 или 69 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 независимо выбран из H, $–C_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$алкилгалогена, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила или $–(CH_2CH_2O)_nR^a$, где $–C_{1–6}$алкил является незамещенным или замещенным –OH, (=O), фенилом, $–O–SiR^aR^bR^c$, $–NR^aR^b$, 3–12–членным циклоалкилом или 3–12–членным моноциклическим или бициклическим

гетероциклоалкилом, имеющим 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S.

71. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 68–69 или 70 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 представляет собой $–CH_3$.

72. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 68–69 или 70 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 представляет собой $–CH_2CH_2OCH_3$.

73. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 68–71 или 72 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^5 представляет собой H или $–C_{1–6}$алкил.

74. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 68–71 или 72 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^5 представляет собой $–CH_3$.

75. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 68–71 или 72 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^5 представляет собой H.

76. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 68–74 или 75 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^6 представляет собой H или $–C_{1–6}$алкил.

77. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 68–75 или 76 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^6 представляет собой $–CH_3$.

78. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 68–75 или 76 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^6 представляет собой H.

79. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 68–77 или 78 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 независимо выбран из H, $–C_{1–6}$галогеналкила, $–C_{1–6}$алкила, $–C_{2–6}$алкенила, $–C_{2–6}$алкинила, $–(CH_2CH_2O)_nR^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$, $–C(=O)NR^aR^b$, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2.

80. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 68–78 или 79 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 представляет собой $–CH_3$.

81. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 68–78 или 79 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 представляет собой $–CH_2CH_3$.

82. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 68–80 или 81 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} независимо выбран из H, $C_{1–6}$галогеналкила, $C_{1–6}$алкила, $–C_{2–6}$алкенила, $–C_{2–6}$алкинил–$(CH_2CH_2O)_nR^a$, $–SO_2R^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$, $–C(=O)NR^aR^b$, $–NR^aR^b$, –N=N=N, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, 6–12–членной арильной, 6–12–членной гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2.

83. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 68–81 или 82 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой $–C_{1–6}$алкил.

84. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 68–81 или 82 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой $–C(=O)R^a$.

85. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 68–81 или 82 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой 3–12–членную моноциклическую или бициклическую гетероциклоалкильную группу, где гетероциклоалкильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S.

86. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 68–82 или 85 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой 3–12–членную моноциклическую гетероциклоалкильную группу, где гетероциклоалкильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O или N.

87. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 68–82 или 85–86 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где 3–12–членная моноциклическая

гетероциклоалкильная группа R^{9A} может быть незамещенной или замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями, представляющими собой R^{10}, независимо выбранными из OH, галогена, –NR^cR^d, –C_{1-6}алкила, –C_{2-6}алкенила, –C_{2-6}алкинила, –OC_{1-6}алкила, –C_{1-6}алкил–OH, –C_{1-6}алкил–O–C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, –O–галогенC_{1-6}алкила, –SO_2R^c, –CN, –C(=O)NR^cR^d, –C(=O)R^c, –OC(=O)R^a, –C(=O)OR^c, 6–12–членной арильной, 6–12–членной гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2.

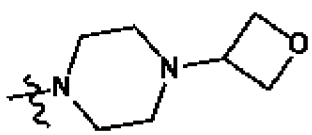
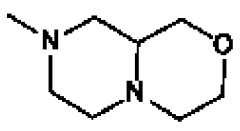
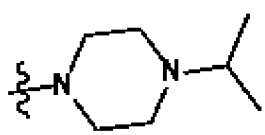
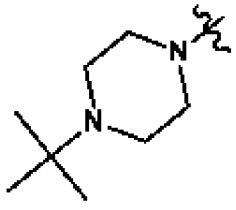
88. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 68–82 или 85–86 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где 1, 2, 3 или 4 заместителя, представляющих собой R^{10}, независимо выбраны из –C_{1-6}алкила или 3–12–членной моноциклической гетероциклоалкильной группы, где гетероциклоалкильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S.

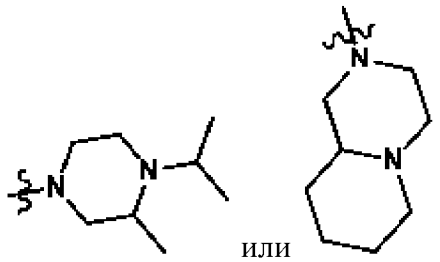
89. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 68–82 или 85–88 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{10} представляет собой –C_{1-6}алкил.

90. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 68–82 или 85–88 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{10} представляет собой 3–12–членную моноциклическую гетероциклоалкильную группу, где гетероциклоалкильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S.

91. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 68–82 или 85 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой 5–12–членную бициклическую гетероциклоалкильную группу, где гетероциклоалкильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O или N.

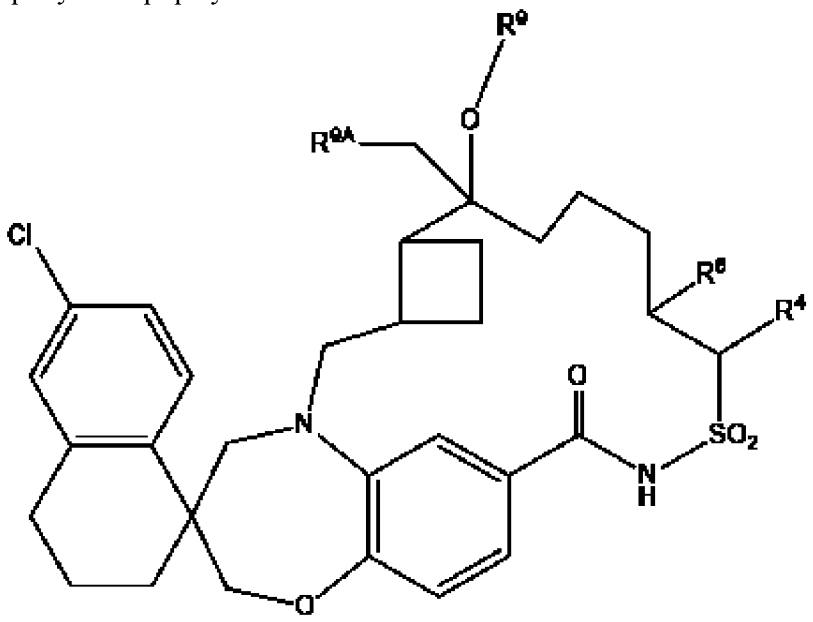
92. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 68–82 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} независимо выбран из:


,

,

,

,



или .

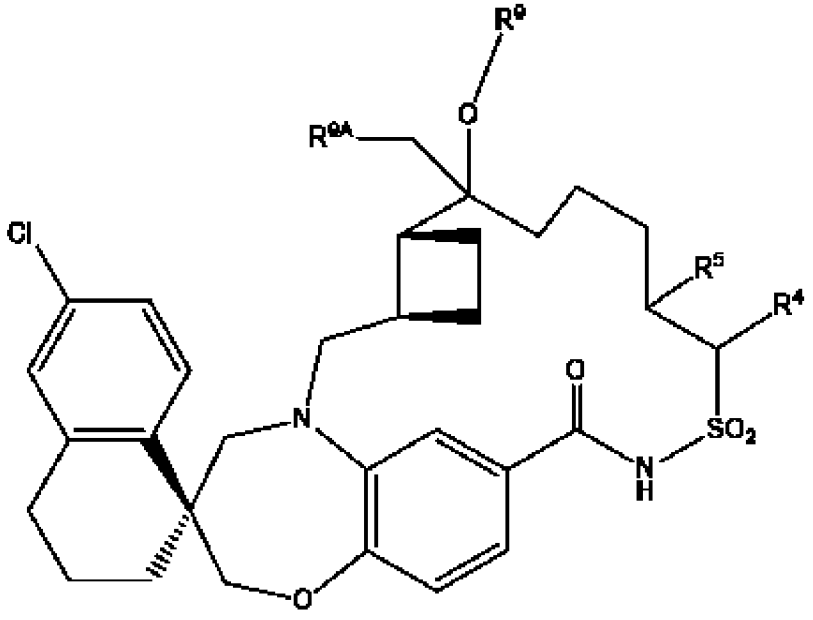
93. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение согласно варианту осуществления 1, где соединение формулы I' характеризуется формулой III':



(III'),

или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4, R^5, R^9 и R^{9A} определены выше.

94. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение согласно варианту осуществления 1, 2 или 93, где соединение формулы I' характеризуется формулой III'a:



(III'a),

или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера.

95. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 93–94 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 независимо выбран из H, $–C_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$алкилгалогена, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила или $–(CH_2CH_2O)_nR^a$, где $–C_{1–6}$алкил является незамещенным или замещенным –OH, –(=O), фенилом, $–O–SiR^aR^bR^c$, $–NR^aR^b$, 3–12–членным циклоалкилом или 3–12–членным моноциклическим или бициклическим гетероциклоалкилом, имеющим 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S.

96. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 93–95 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 представляет собой $–CH_3$.

97. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 93–95 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 представляет собой $–CH_2CH_2OCH_3$.

98. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 93–97 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^5 представляет собой H или $–C_{1–6}$алкил.

99. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 93–98 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^5 представляет собой $–CH_3$.

100. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 93–98 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^5 представляет собой H.

101. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 93–100 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^6 представляет собой H или $–C_{1–6}$алкил.

102. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 93–101 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^6 представляет собой $–CH_3$.

103. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 93–101 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^6 представляет собой H.

104. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 93–103 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 независимо выбран из H, $–C_{1–6}$галогеналкила, $–C_{1–6}$алкила, $–C_{2–6}$алкенила, $–C_{2–6}$алкинила, $–(CH_2CH_2O)_nR^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$, $–C(=O)NR^aR^b$, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной

циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2.

105. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 93–104 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 представляет собой $–CH_3$.

106. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 93–104 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 представляет собой $–CH_2CH_3$.

107. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 93–104 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 представляет собой –H.

108. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 93–107 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} независимо выбран из H, $C_{1–6}$галогеналкила, $C_{1–6}$алкила, $–C_{2–6}$алкенил$–(CH_2CH_2O)_nR^a$, $–SO_2R^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$, $–C(=O)NR^aR^b$, $–NR^aR^b$, –N=N=N, $–C_{1–6}$алкил$–O–C_{1–6}$алкила, 6–12–членной арильной, 6–12–членной гетероарильной, 5–10–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2.

109. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 93–108 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой $–C_{1–6}$алкил.

110. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 93–108 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой $–C(=O)R^a$.

111. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 93–108 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой 3–12–членную

моноциклическую или бициклическую гетероциклоалкильную группу, где гетероциклоалкильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S.

112. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 93–108 или 111 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой 3–12–членную моноциклическую гетероциклоалкильную группу, где гетероциклоалкильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O или N.

113. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 93–108 или 112 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где 3–12–членная моноциклическая гетероциклоалкильная группа R^{9A} может быть незамещенной или замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями, представляющими собой R^{10}, независимо выбранными из OH, галогена, $–NR^cR^d$, $–C_{1–6}$алкила, $–C_{2–6}$алкенила, $–C_2–_6$алкинила, $–OC_1–_6$алкила, $–C_1–_6$алкил–OH, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, $C_{1–6}$галогеналкила, –O–галоген$C_{1–6}$алкила, $–SO_2R^c$, –CN, $–C(=O)NR^cR^d$, $–C(=O)R^c$, $–OC(=O)R^a$, $–C(=O)OR^c$, 6–12–членной арильной, 6–12–членной гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2.

114. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 93–108 или 112–113 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где 1, 2, 3 или 4 заместителя, представляющих собой R^{10}, независимо выбраны из $–C_{1–6}$алкила или 3–12–членной моноциклической гетероциклоалкильной группы, где гетероциклоалкильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S.

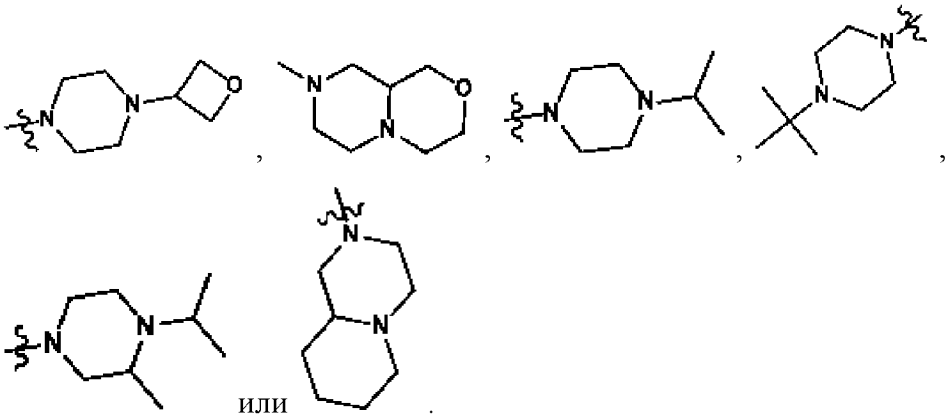
115. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 93–108 и 112–114 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{10} представляет собой $–C_{1–6}$алкил.

116. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 93–108 или 112–113 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{10} представляет собой 3–12–членную моноциклическую гетероциклоалкильную группу, где гетероциклоалкильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S.

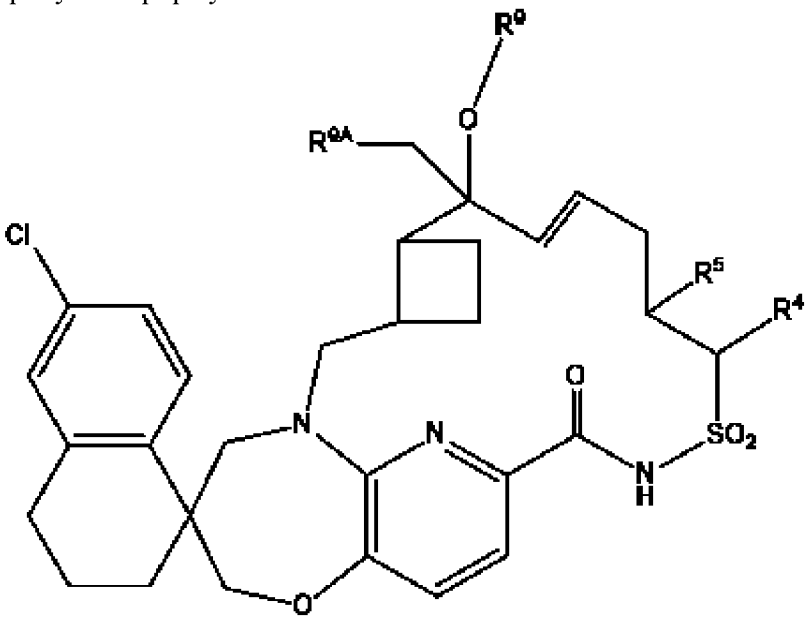
117. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 93–108 или

111 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой 5–12–членную бициклическую гетероциклоалкильную группу, где гетероциклоалкильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O или N.

118. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 93–108 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} независимо выбран из:



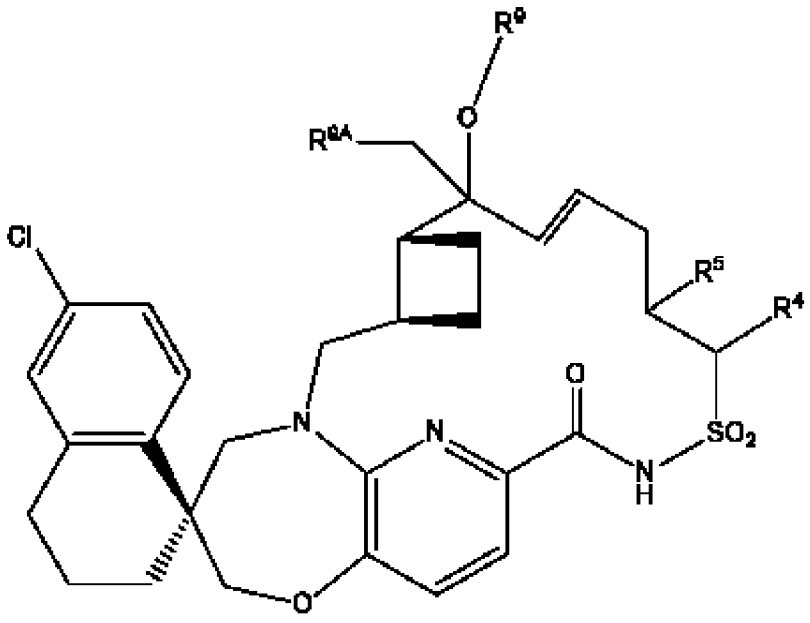
119. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение согласно варианту осуществления 1, где соединение формулы I' характеризуется формулой IV':



(IV'),

или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4, R^5, R^9 и R^{9A} определены выше.

120. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение согласно варианту осуществления 1, 2 или 119, где соединение формулы I' характеризуется формулой IV'a:



(IV'a),

или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера.

121. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 119–120 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 независимо выбран из H, $–C_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$алкилгалогена, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила или $–(CH_2CH_2O)_nR^a$, где $–C_{1–6}$алкил является незамещенным или замещенным –OH, –(=O), фенилом, $–O–SiR^aR^bR^c$, $–NR^aR^b$, 3–12–членным циклоалкилом или 3–12–членным моноциклическим или бициклическим гетероциклоалкилом, имеющим 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S.

122. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 119–121 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 представляет собой $–CH_3$.

123. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 119–121 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 представляет собой $–CH_2CH_2OCH_3$.

124. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 119–123 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^5 представляет собой H или $–C_{1–6}$алкил.

125. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 119–124 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^5 представляет собой $–CH_3$.

126. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 119–125 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^5 представляет собой H.

127. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 119–126 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически

приемлемая соль его стереоизомера, где R^6 представляет собой H или $–C_{1–6}$алкил.

128. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 119–127 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^6 представляет собой $–CH_3$.

129. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 119–127 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^6 представляет собой H.

130. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 119–129 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 независимо выбран из H, $–C_{1–6}$галогеналкила, $–C_{1–6}$алкила, $–C_{2–6}$алкенила, $–(CH_2CH_2O)_nR^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$, $–C(=O)NR^aR^b$, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2.

131. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 119–130 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 представляет собой $–CH_3$.

132. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 119–130 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 представляет собой $–CH_2CH_3$.

133. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 119–132 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} независимо выбран из H, $C_{1–6}$галогеналкила, $C_{1–6}$алкила, $–C_{2–6}$алкенил–$(CH_2CH_2O)_nR^a$, $–SO_2R^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$, $–C(=O)NR^aR^b$, $–NR^aR^b$, –N=N=N, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, 6–12–членной арильной, 6–12–членной гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группа содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или

SO_2.

134. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 119–133 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой $–C_{1–6}$алкил.

135. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 119–113 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой $–C(=O)R^a$.

136. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 119–133 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой 3–12–членную моноциклическую или бициклическую гетероциклоалкильную группу, где гетероциклоалкильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S.

137. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 119–133 или 136 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой 3–12–членную моноциклическую гетероциклоалкильную группу, где гетероциклоалкильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O или N.

138. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 119–133 или 136–137 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где 3–12–членная моноциклическая гетероциклоалкильная группа R^{9A} может быть незамещенной или замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями, представляющими собой R^{10}, независимо выбранными из OH, галогена, $–NR^cR^d$, $–C_{1–6}$алкила, $–C_{2–6}$алкенила, $–C_{2–6}$алкинила, $–OC_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$алкил–OH, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, $C_{1–6}$галогеналкила, –O–галоген$C_{1–6}$алкила, $–SO_2R^c$, –CN, $–C(=O)NR^cR^d$, $–C(=O)R^c$, $–OC(=O)R^a$, $–C(=O)OR^c$, 6–12–членной арильной, 6–12–членной гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2.

139. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 119–133 или 136–138 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где 1, 2, 3 или 4 заместителя, представляющих собой R^{10}, независимо выбраны из $–C_{1–6}$алкила или 3–12–членной моноциклической гетероциклоалкильной группы, где гетероциклоалкильная группа

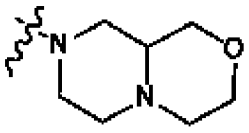
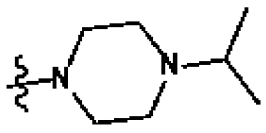
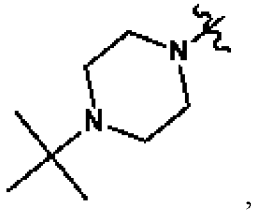
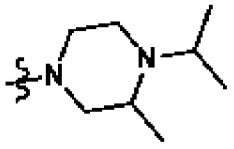
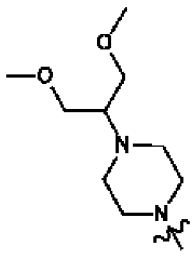
содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S.

140. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 119–133 или 136–139 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{10} представляет собой $–C_{1–6}$алкил.

141. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 119–133 или 136–139 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{10} представляет собой 3–12–членную моноциклическую гетероциклоалкильную группу, где гетероциклоалкильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S.

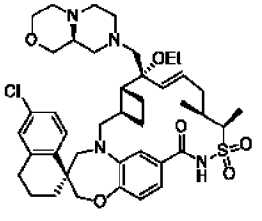
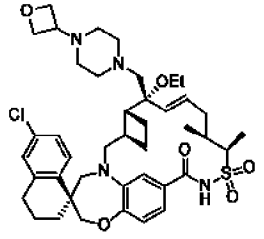
142. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 119–133 или 136 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой 5–12–членную бициклическую гетероциклоалкильную группу, где гетероциклоалкильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O или N.

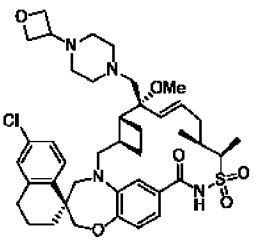
143. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 68–70 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} независимо выбран из:

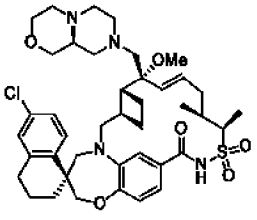

,

,

,

,

,


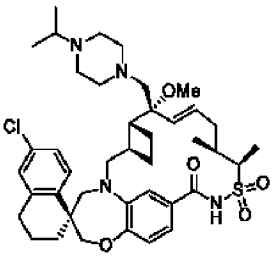
или
.

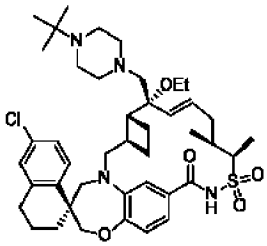
144. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение согласно варианту осуществления 1, где соединение выбрано из:

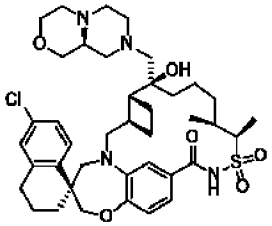

;

;

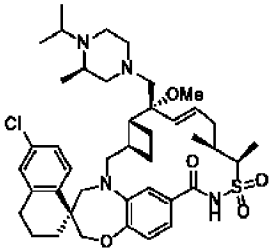

;

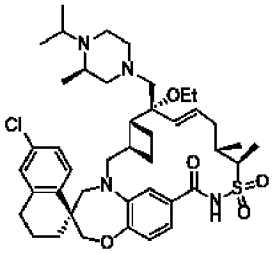

;

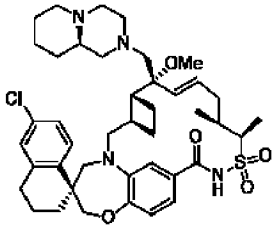

;

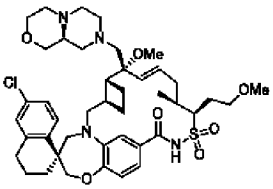

;

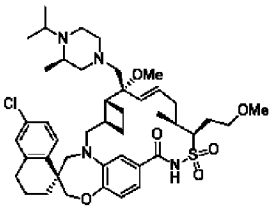

;

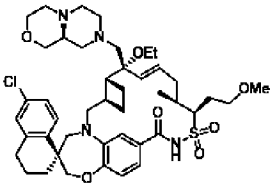

;

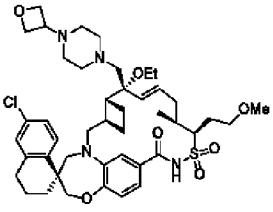

;

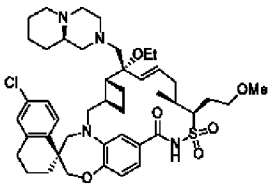

;

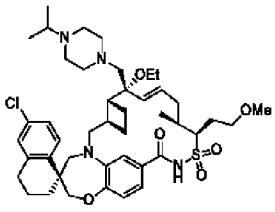

;

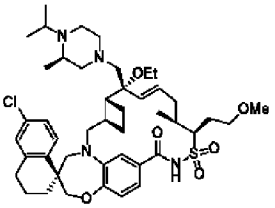

;

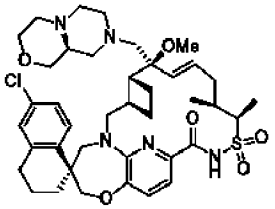

;

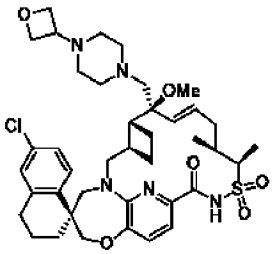

;

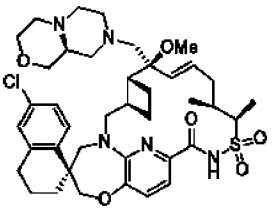

;

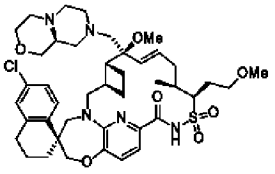

;

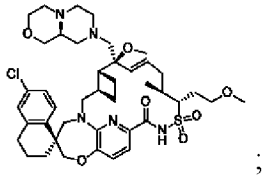

;

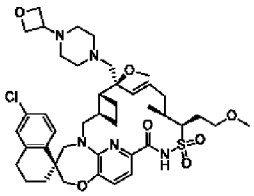

;

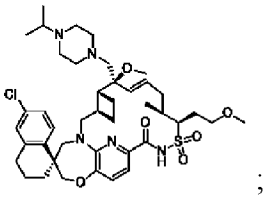

;

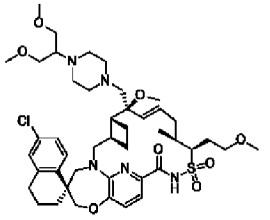

;

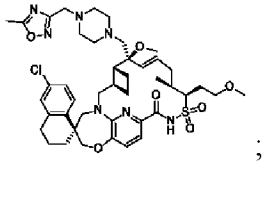

;


;


;

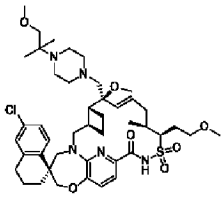

;

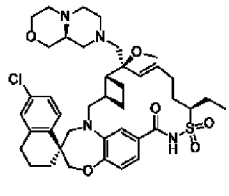

;

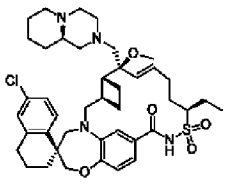

;

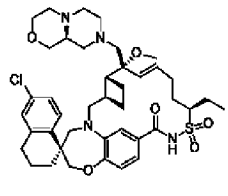
;

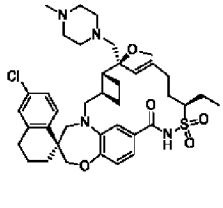
;

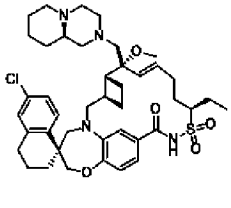

;

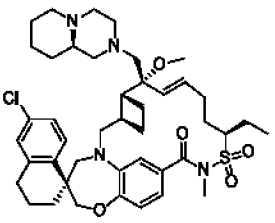

;

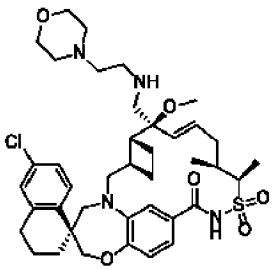

;

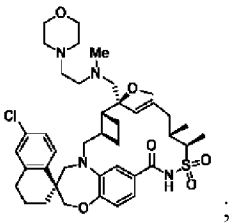

;

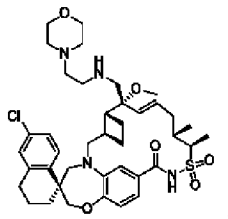

;

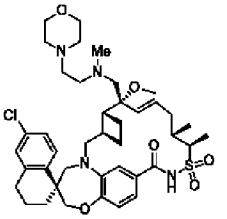

;

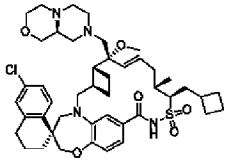

;

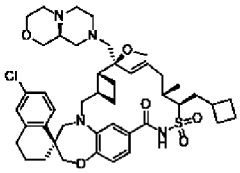

;

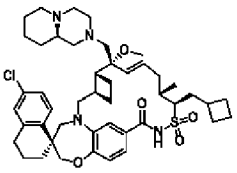

;

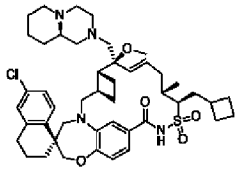

;

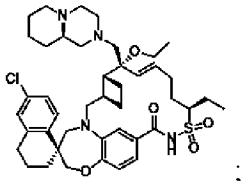

;

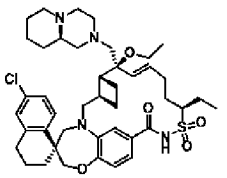

;

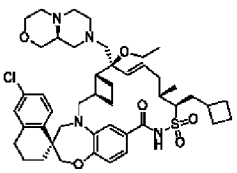

;

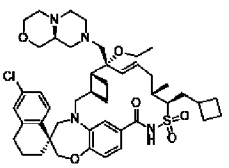

;

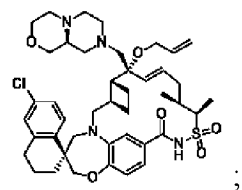

;

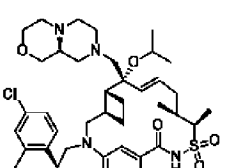

;

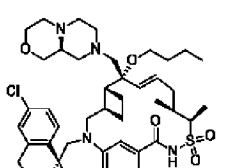

;


;


;

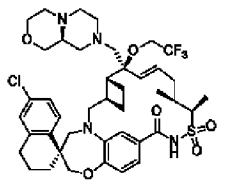

;

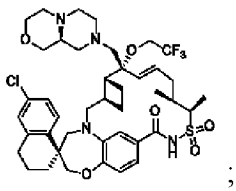

;

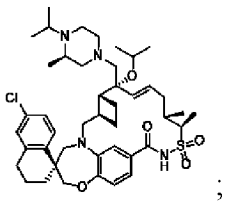

;

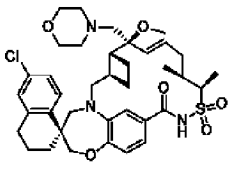
;

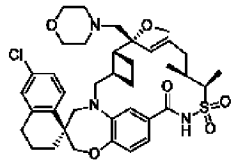
;

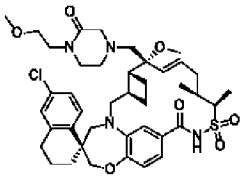

;

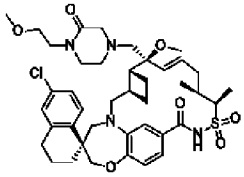

;

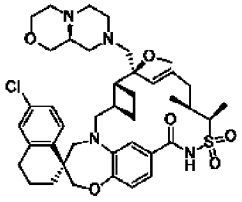

;

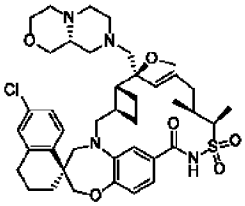

;

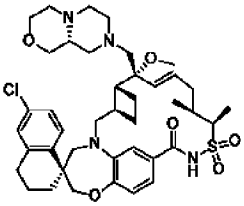

;

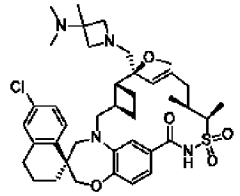

;

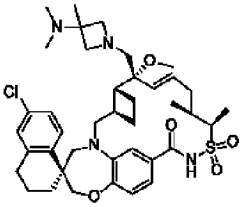

;

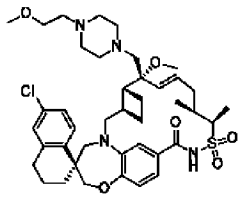

;

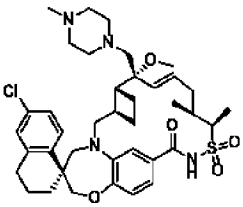

;

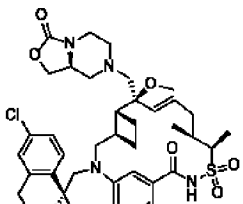

;

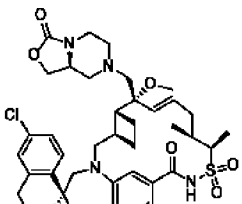

;

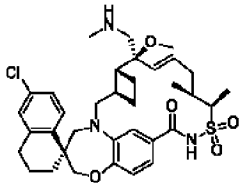

;

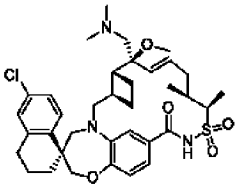

;

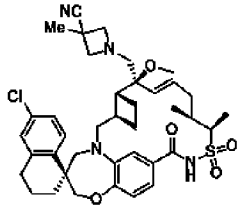

;

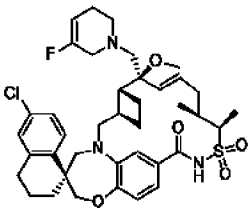

;

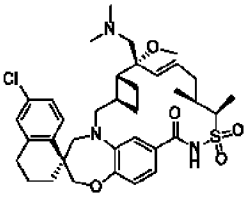

;

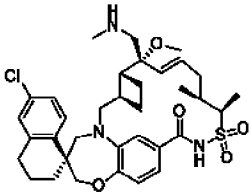

;

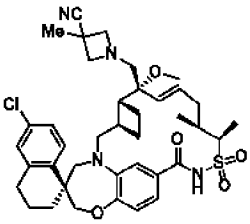

;

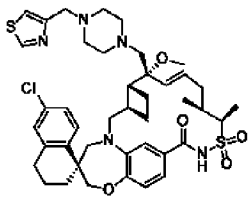

;

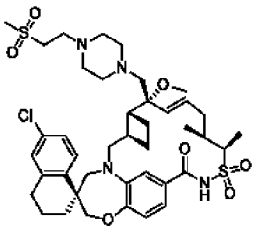

;

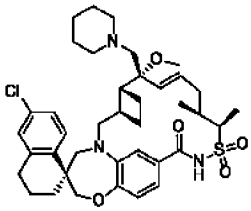

;

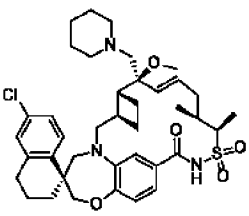

;

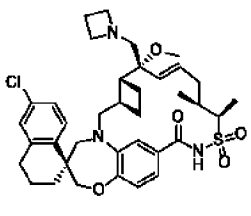

;

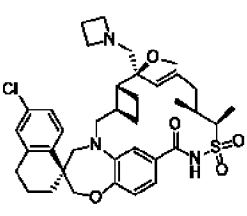

;

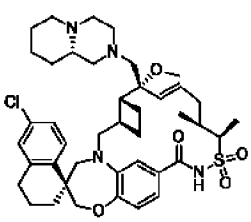

;

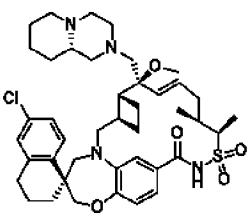

;

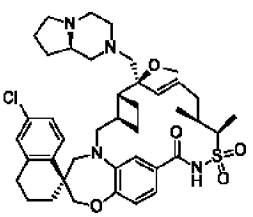

;


;


;

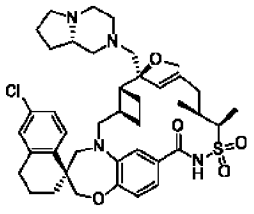

;

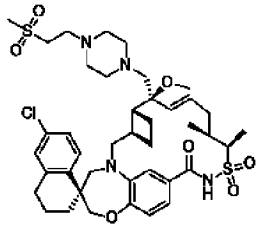

;

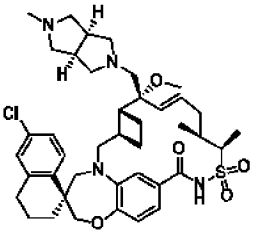

;

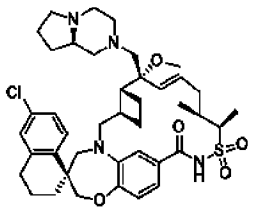
;

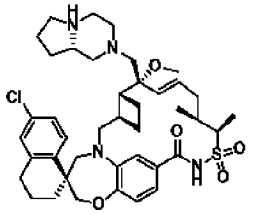
и

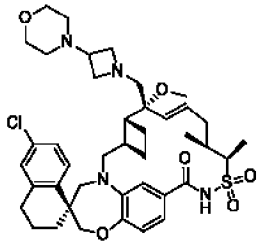

;

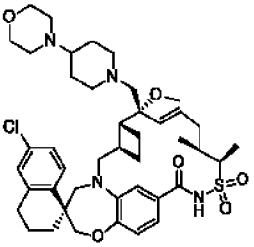

;

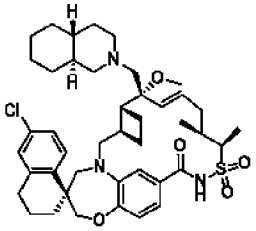

;

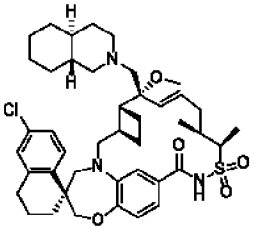

и

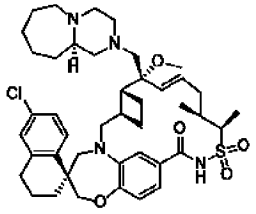

;

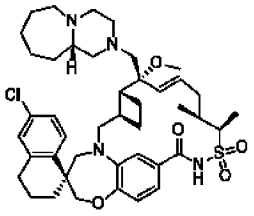

;

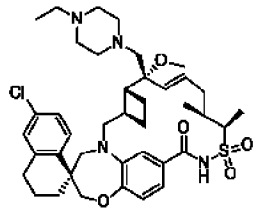

;

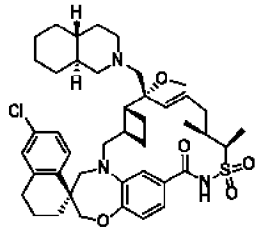

и

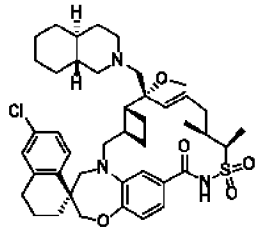

;

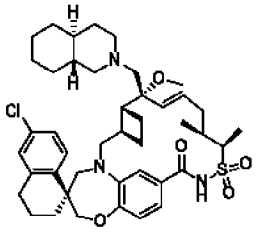

и

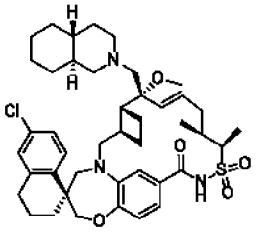

;

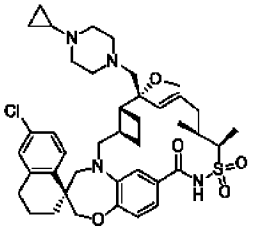

;

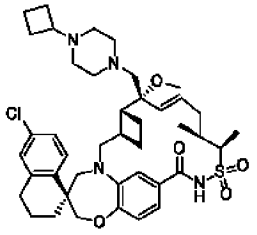

или

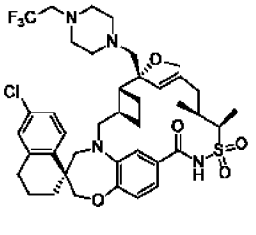

;

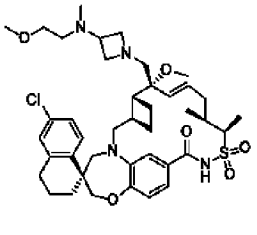

или

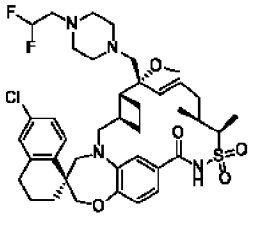

;

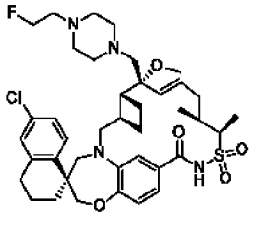

;

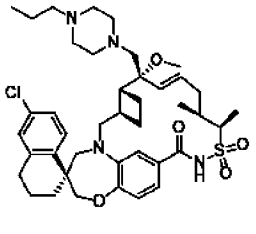

;

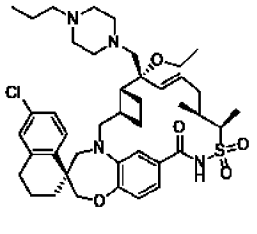

;

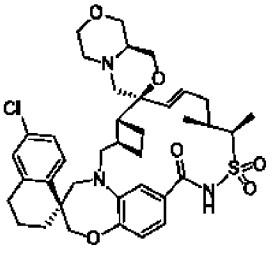

;

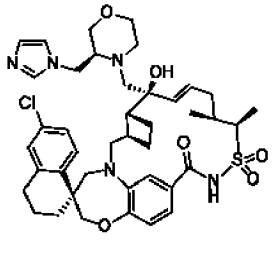

;

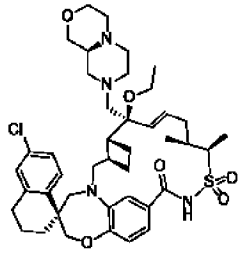

;

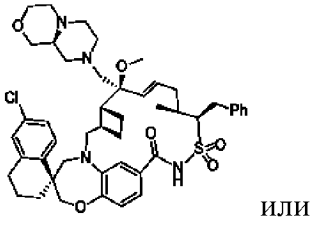

;

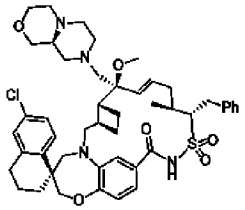

;

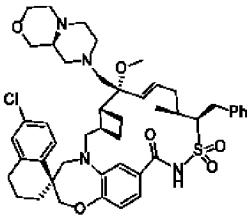

;

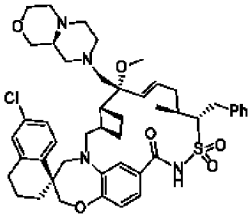

;

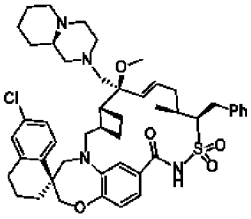

;

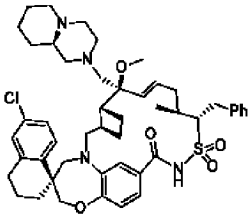

или

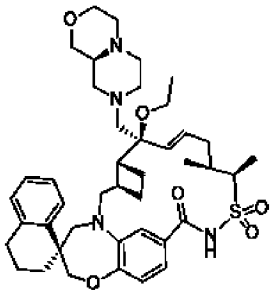

;

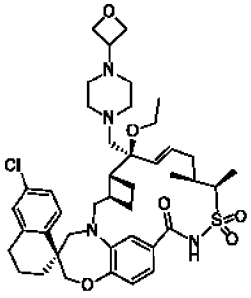

или

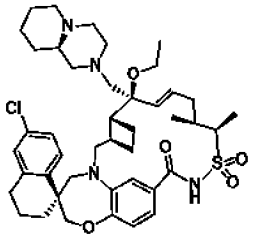

;

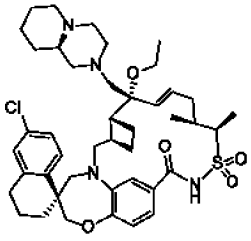

или

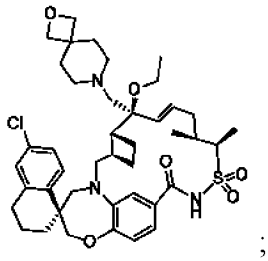

;

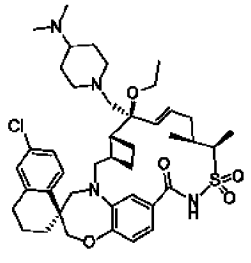

;

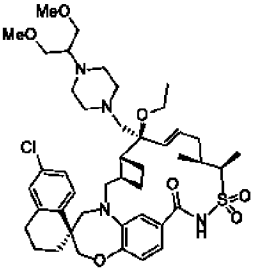

;

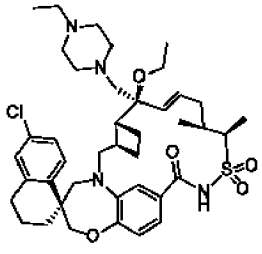

;

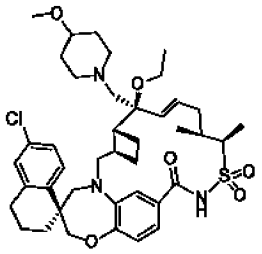

;

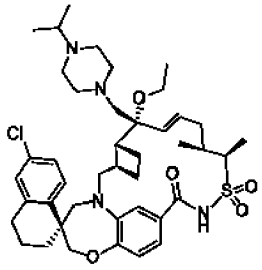

;

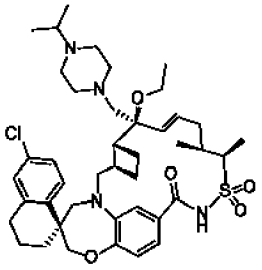

;

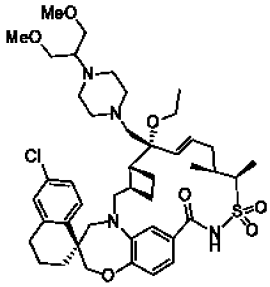

;

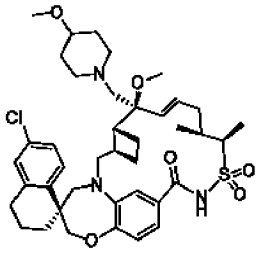

;

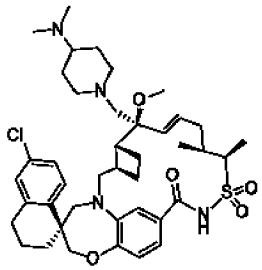

;

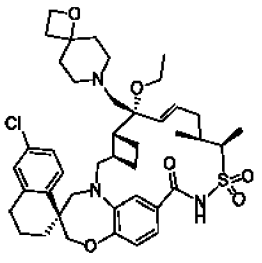

;

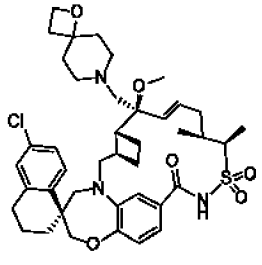

;

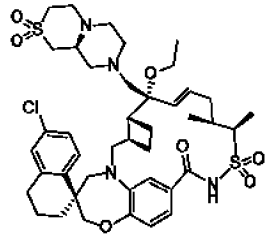

;

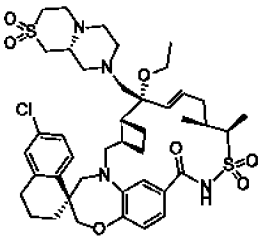

;

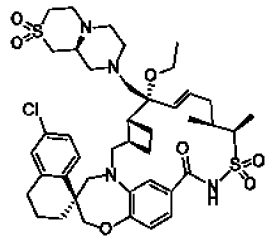

;

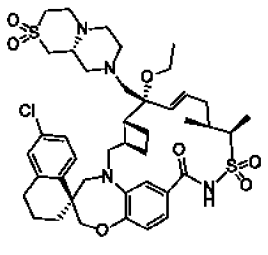

;

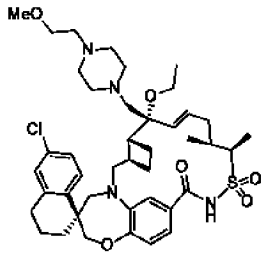

;

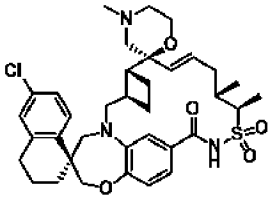

или

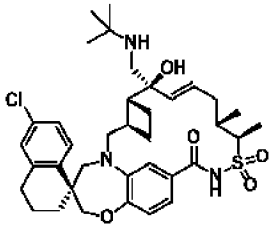

;

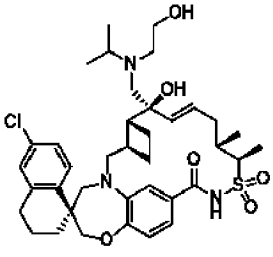

или

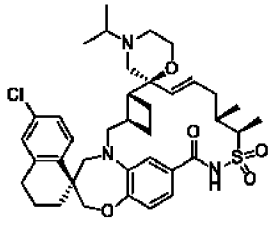

;

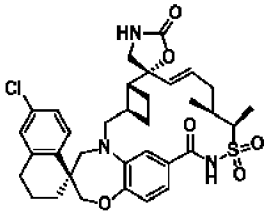

;

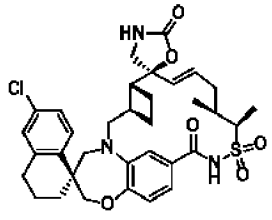

;

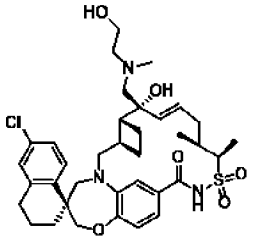

;

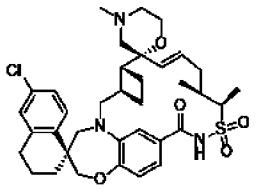

;

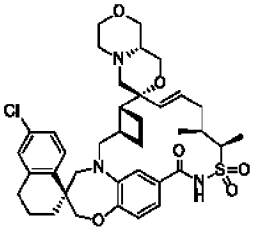

;

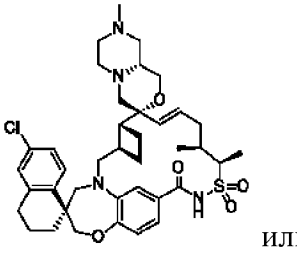

или

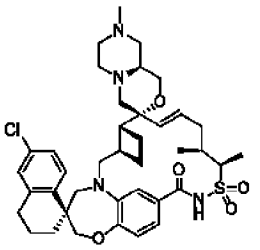

;

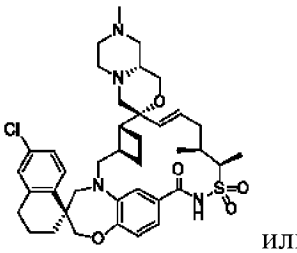

;

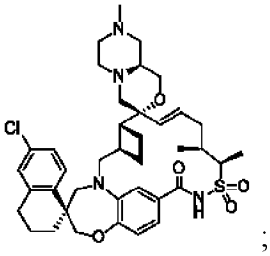

;

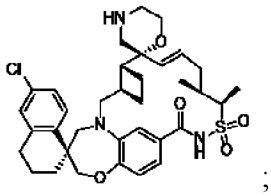

;

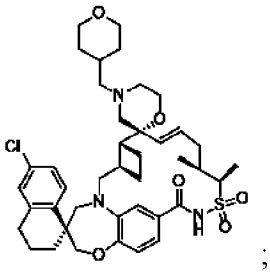

или

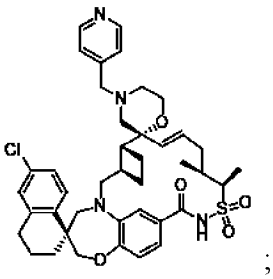

;

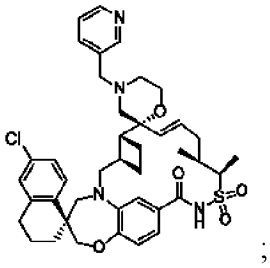

или

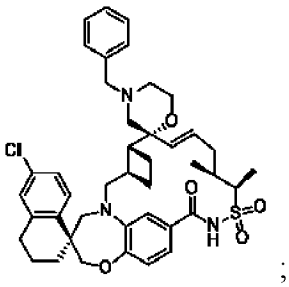

;

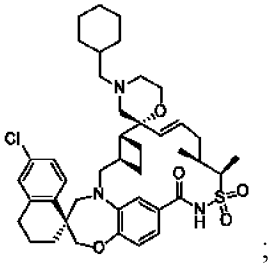

;

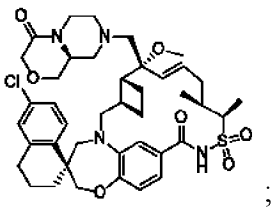

;

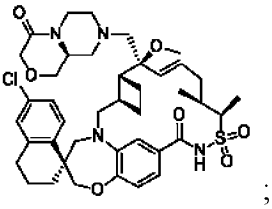

;

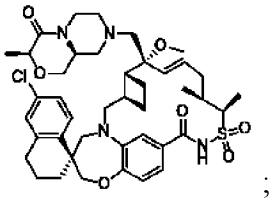

;

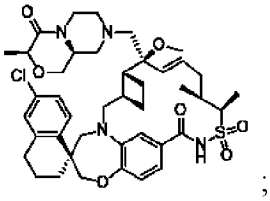

;

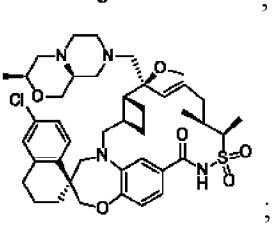

;

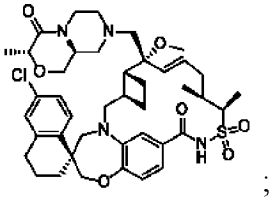

;

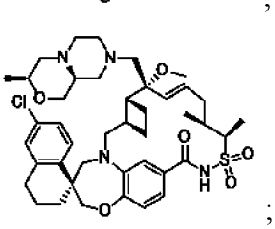

;

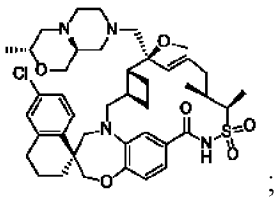

;

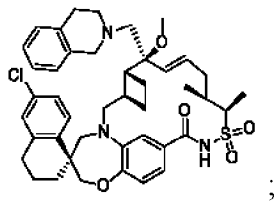

;

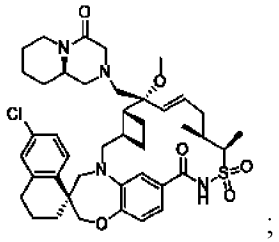

;

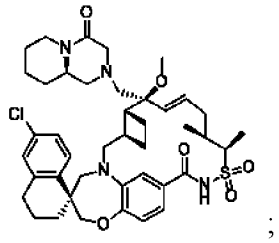

;

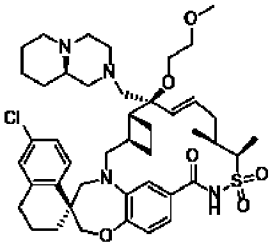

;

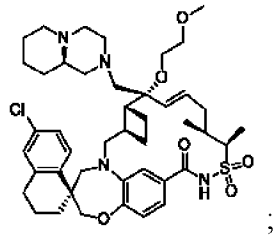

;

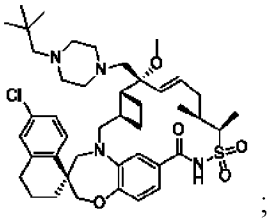

;

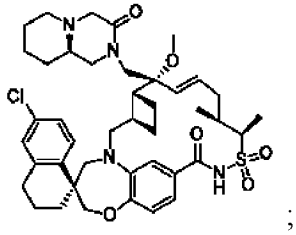

;

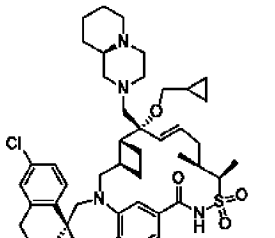

;

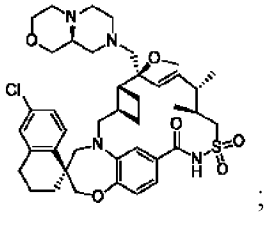

;

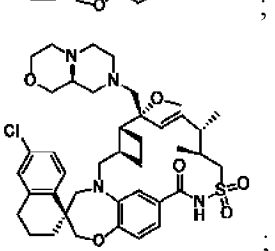

;

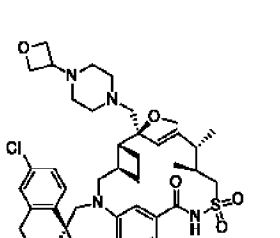

;

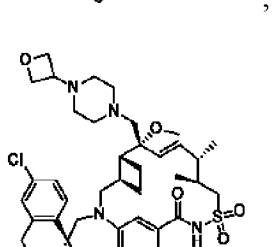

;

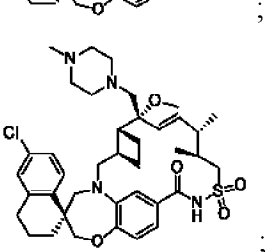

;

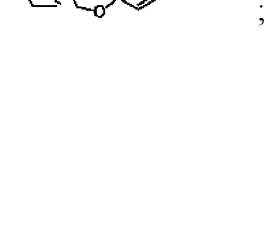

;


;

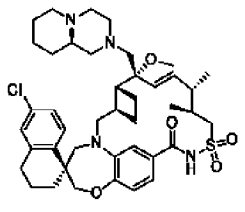

;

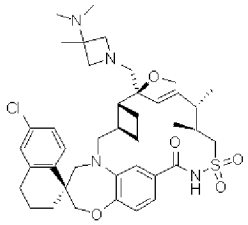

;

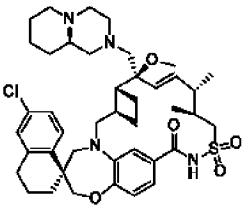

;

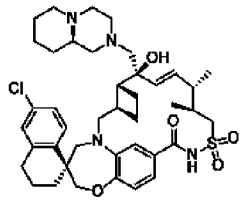

;

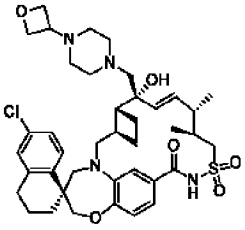
;

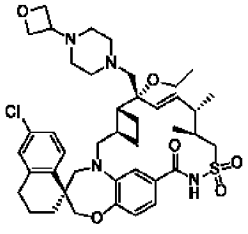

;

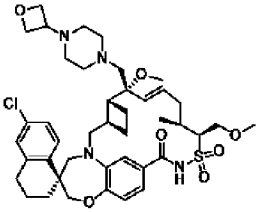

;

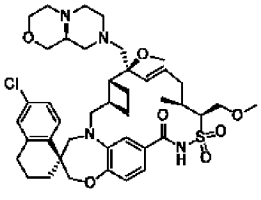

;

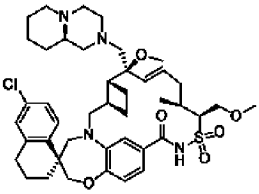

;

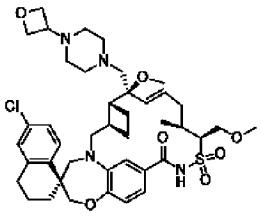

;

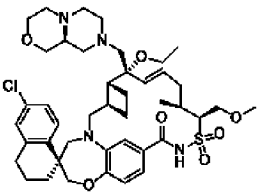

;

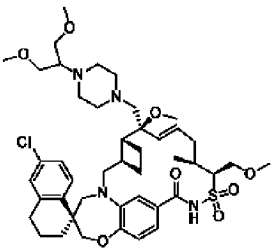

;

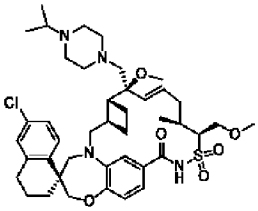

;

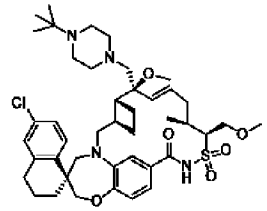

;

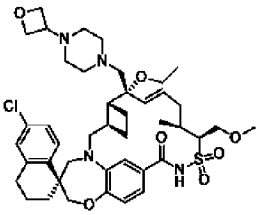

;

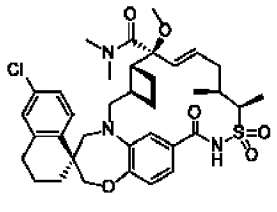

;

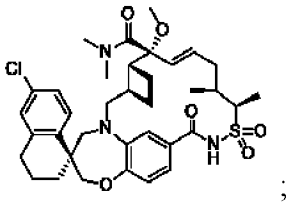

;

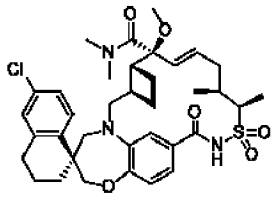

;

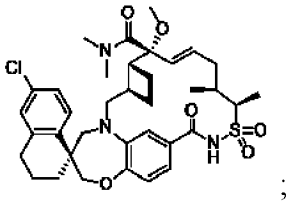

;

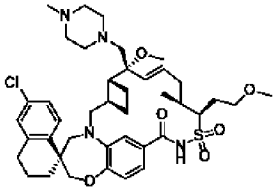

;

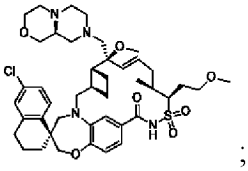

или

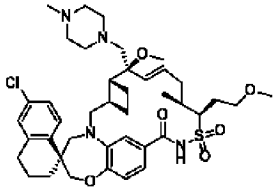

;

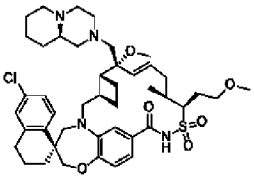

или

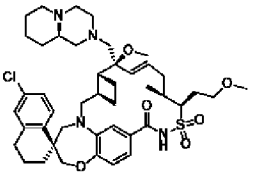

;

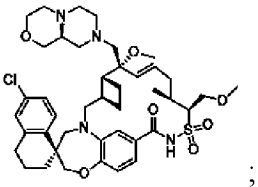

;

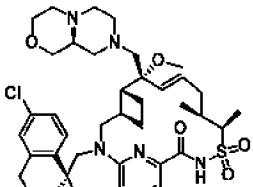

;

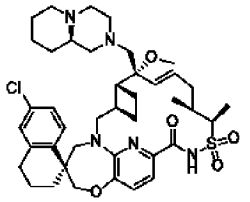

;

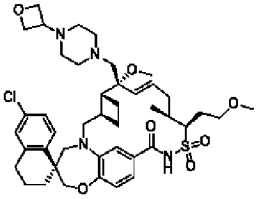

;

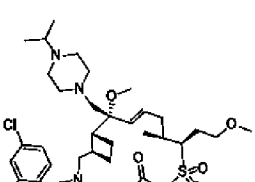

;

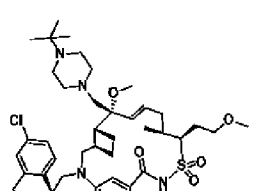

;

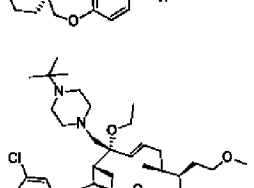

;

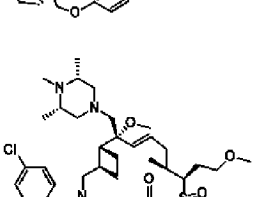

;

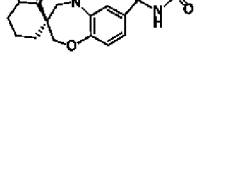

;

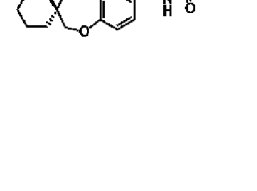

;

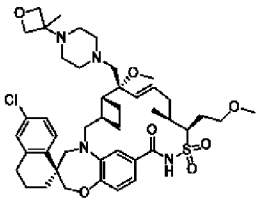

;

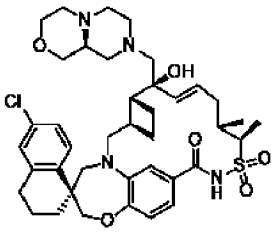

;

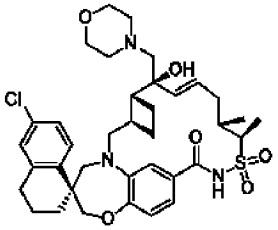

;

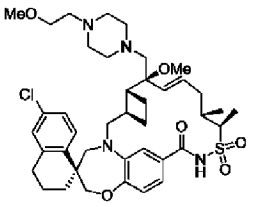

;

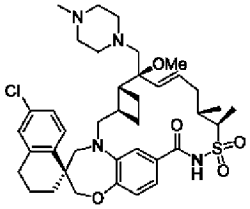

;

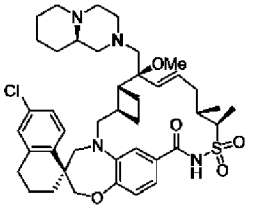

;

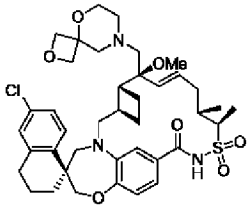

;

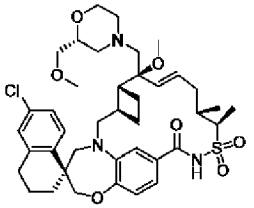

;

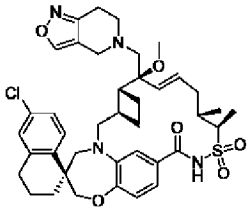

;

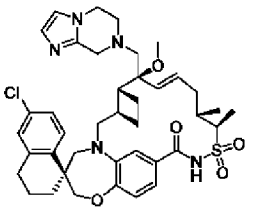

;

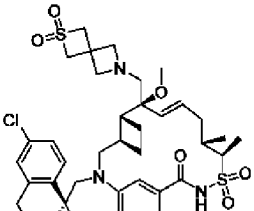

;

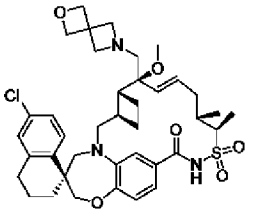

;

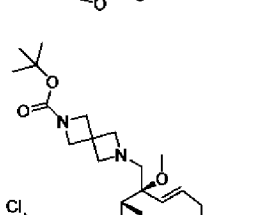

;

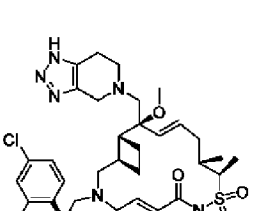

;

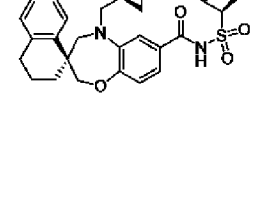

;

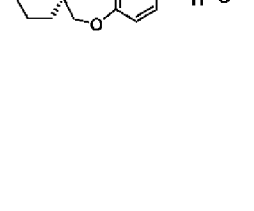

;

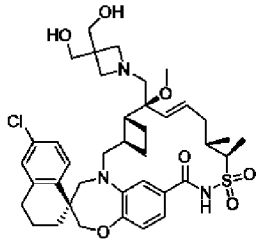

;

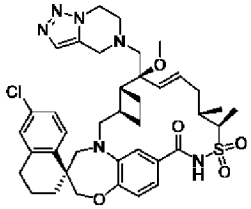

;

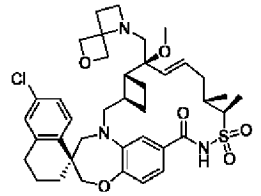

;

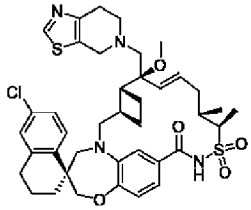

;

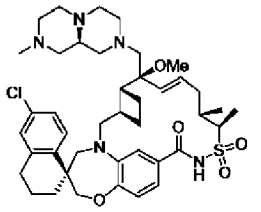

;

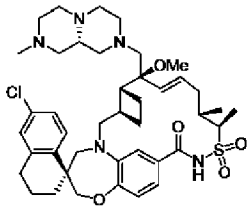

;

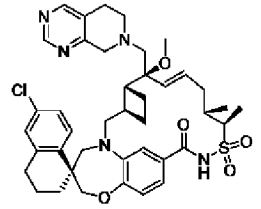

;

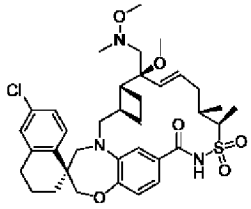

;

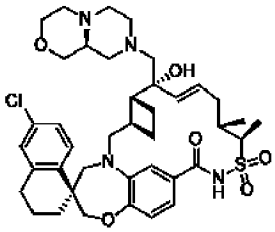

;

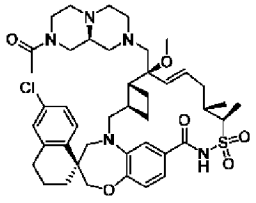

и

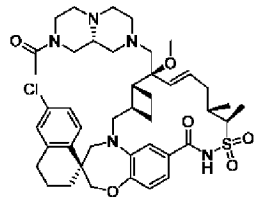

;

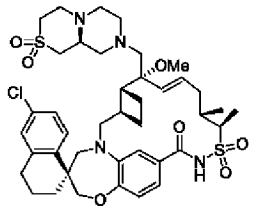

;

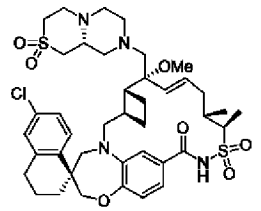

;

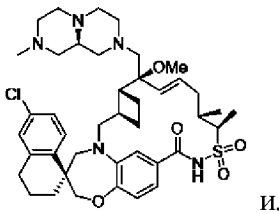

;

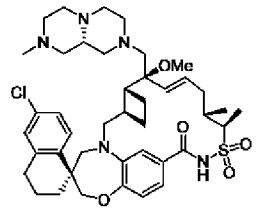

и

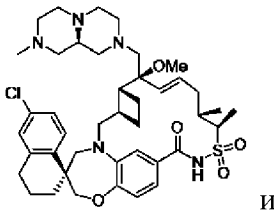

;

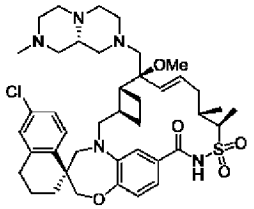

и

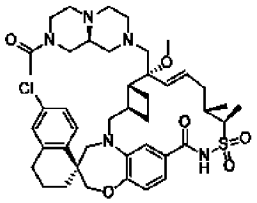

;

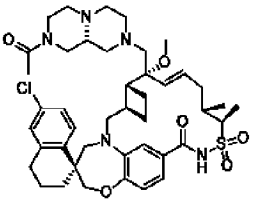

или

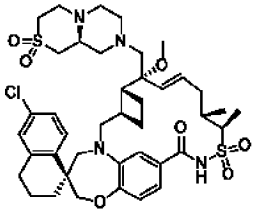

;

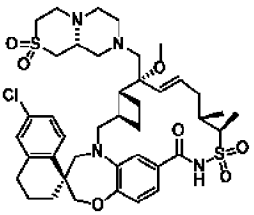

или

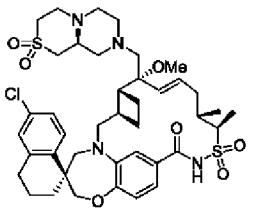

;

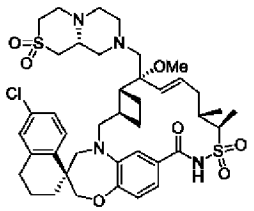

и

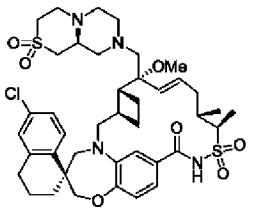

;

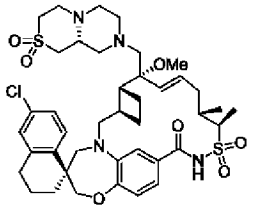

и

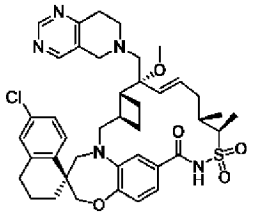

;

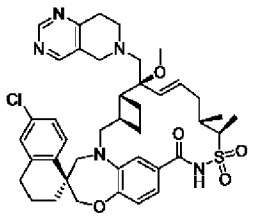

или

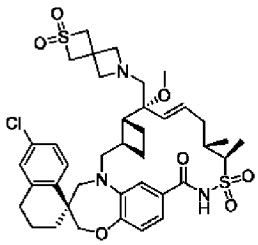

;

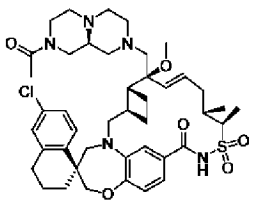

или

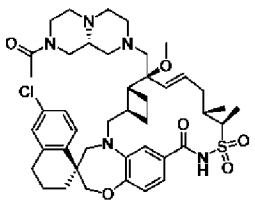

;

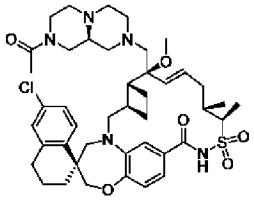

;

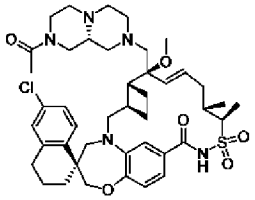

;

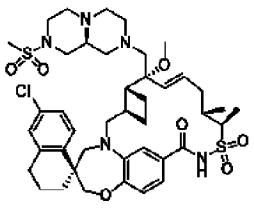
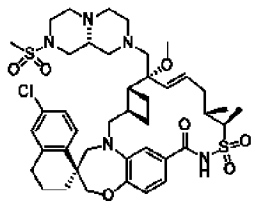

;

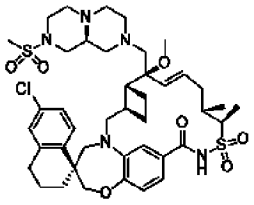
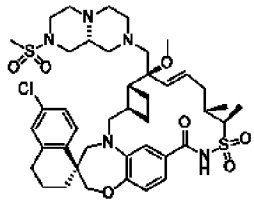

или

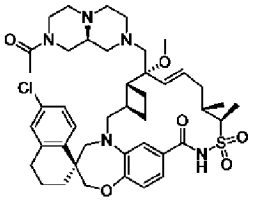
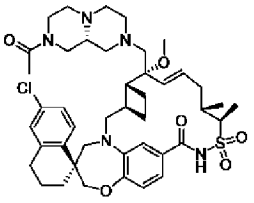

;

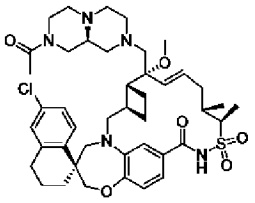
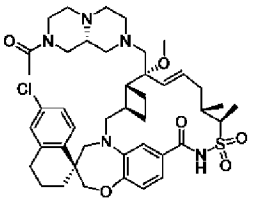

или

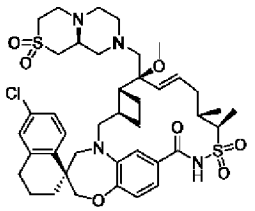
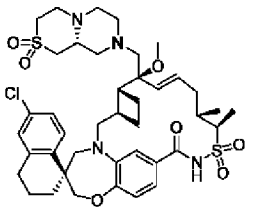

;

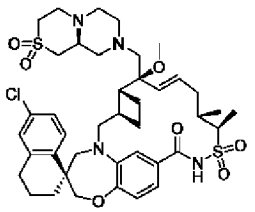
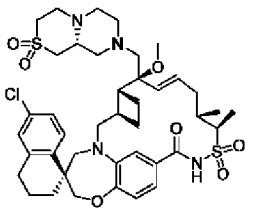

и

;

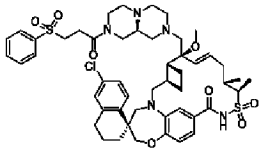
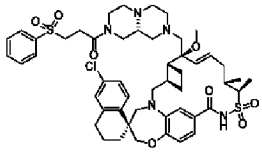

и

;

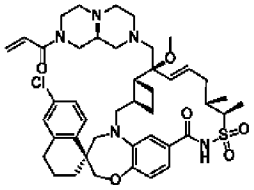
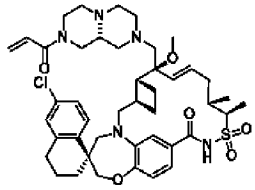

или

;

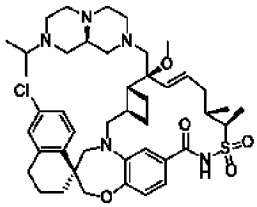

или

;

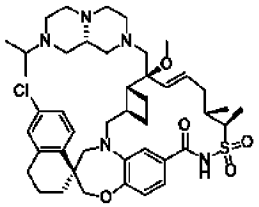

или

;

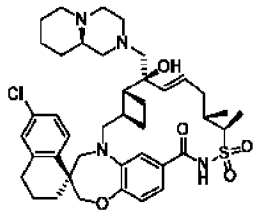

или

;

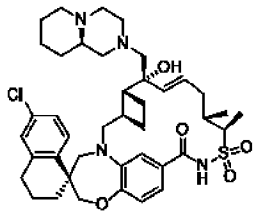

и

;

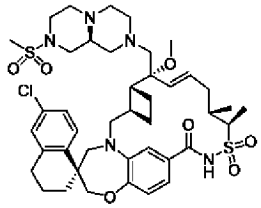

и

;

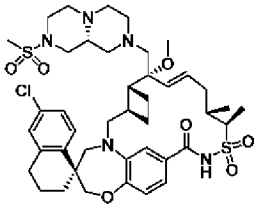

и

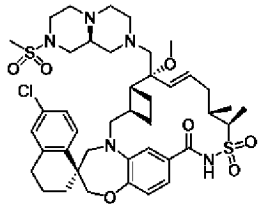

;

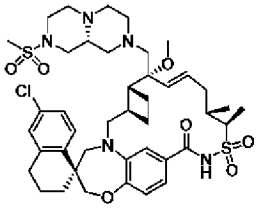

и

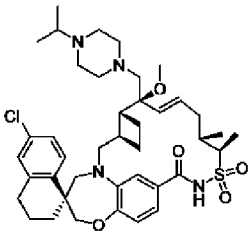

;

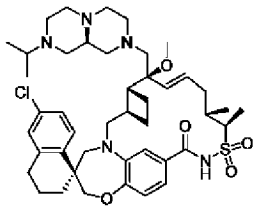

или

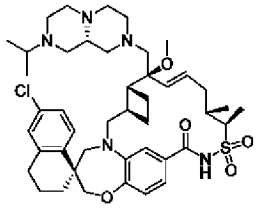

;

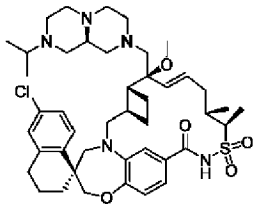

или

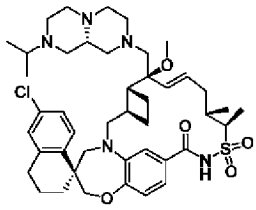

;

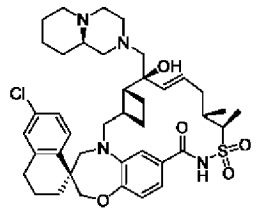

;

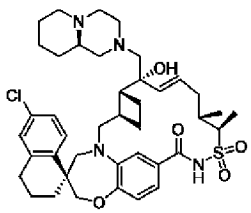

или

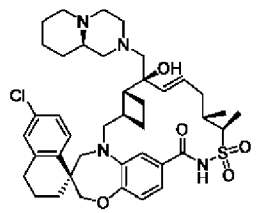

;

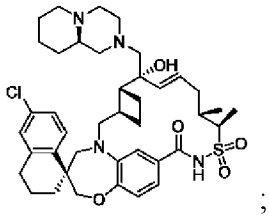

или

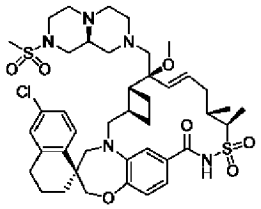

;

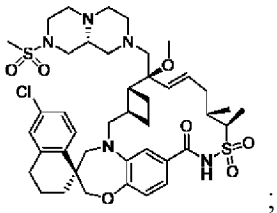

или

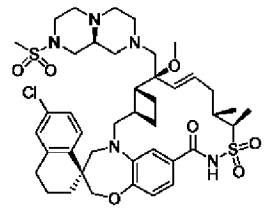

;

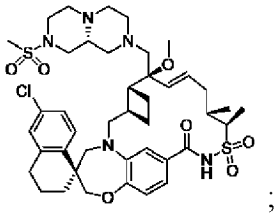

или

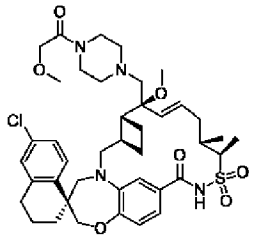

;

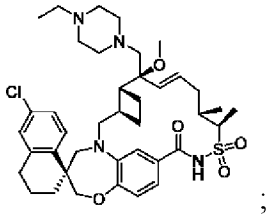

или

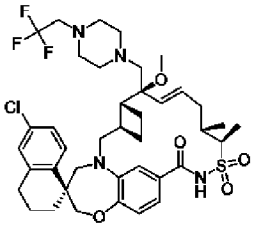

;

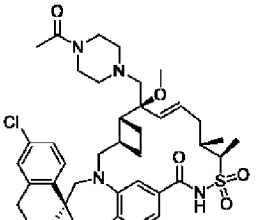

или

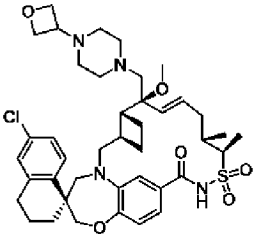

;

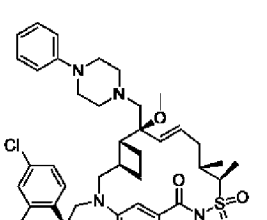

;

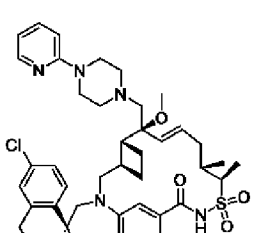

;

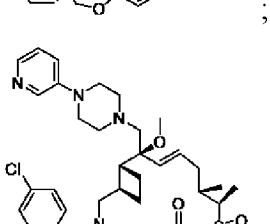

;

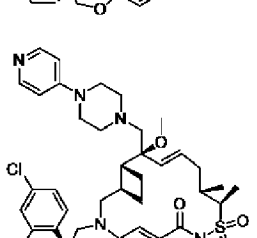

;

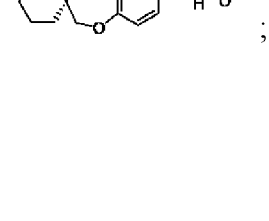

;

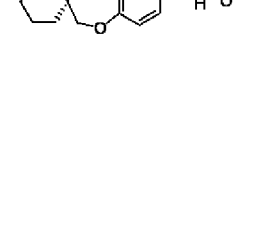

;

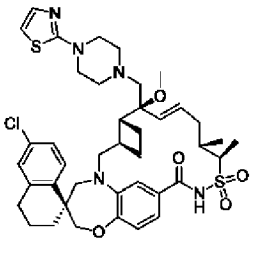

;

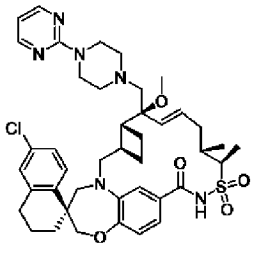

;

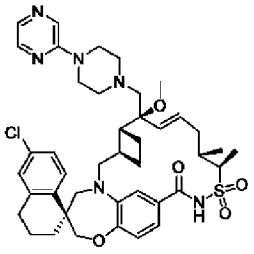

;

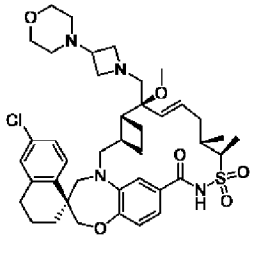

;

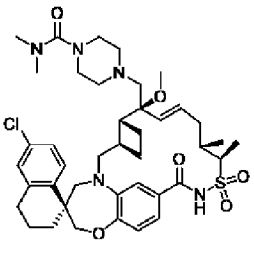

;

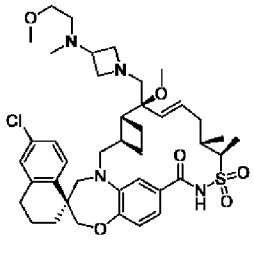

;

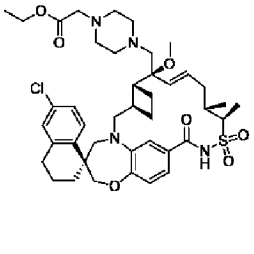

;

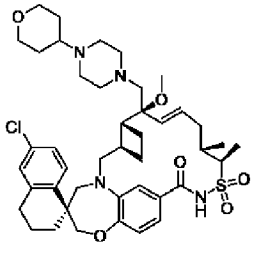

;

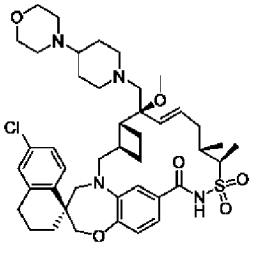

;

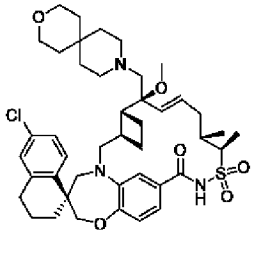

;

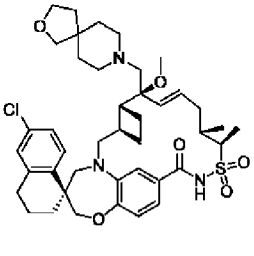

;

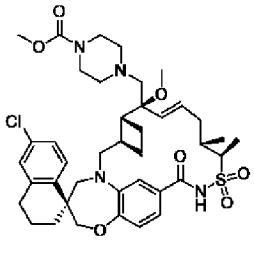

;

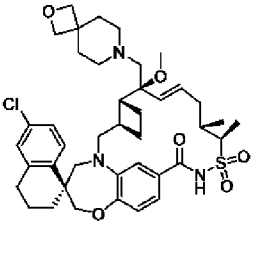

;

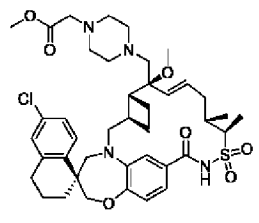

;

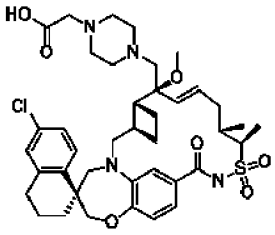

;

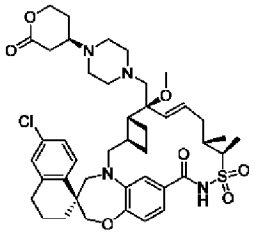

;

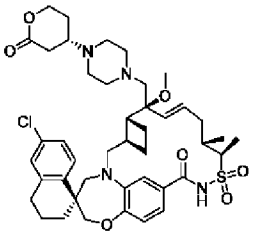

;

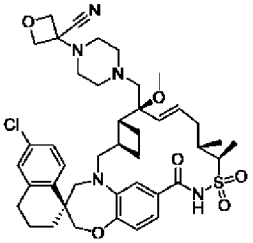

;

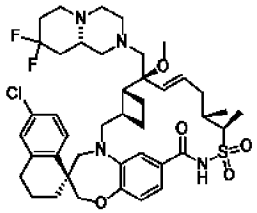

;

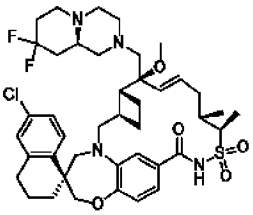

;

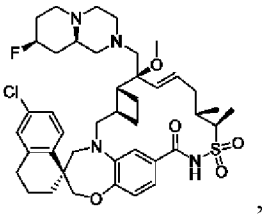

и

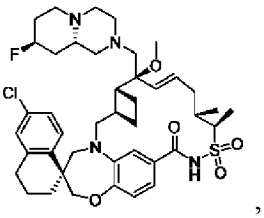

;

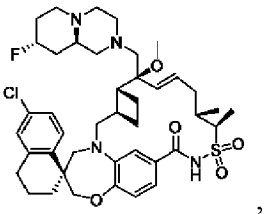

;

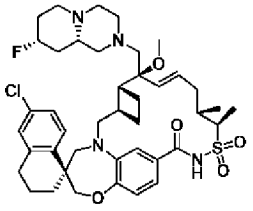

и

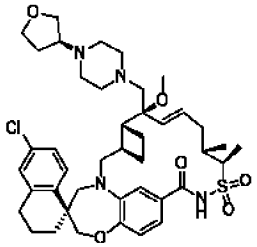

;

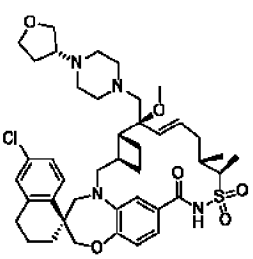

, и

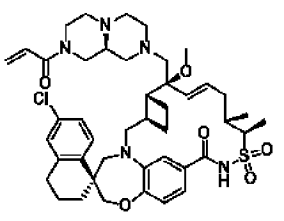

, и

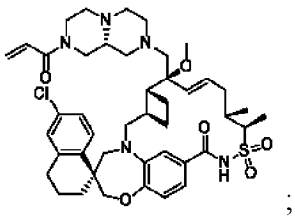

, и

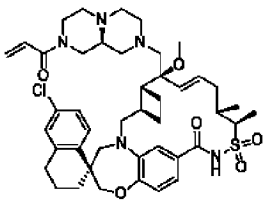

;

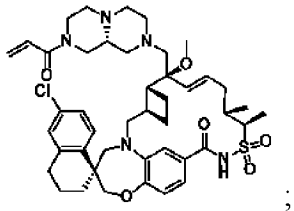

и

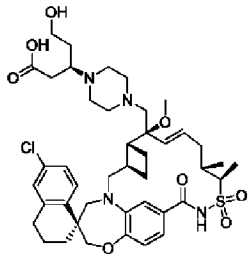

;

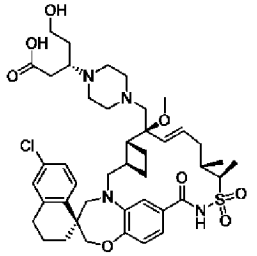

или

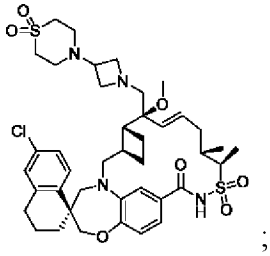

;

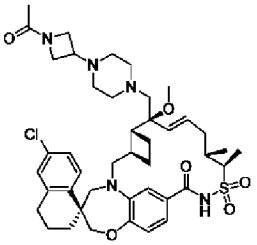

или

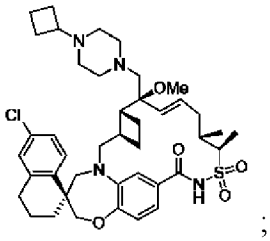

;

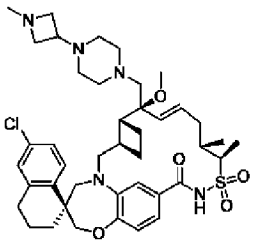

и

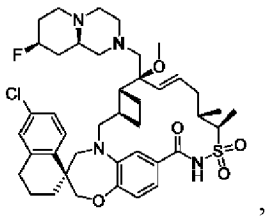

;

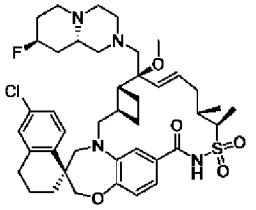

;

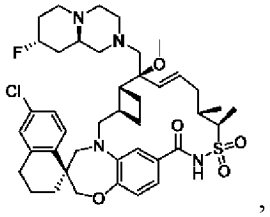

;

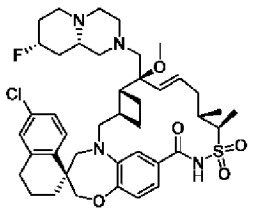

;

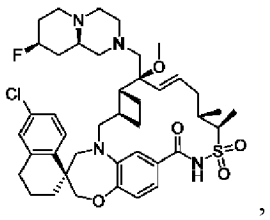

;

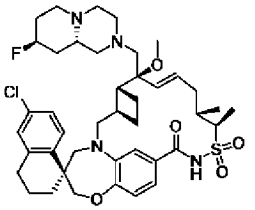

, или

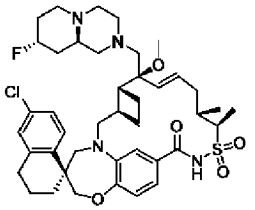

, или

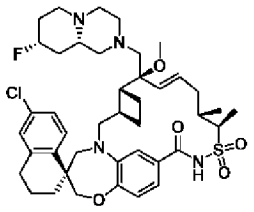

, или

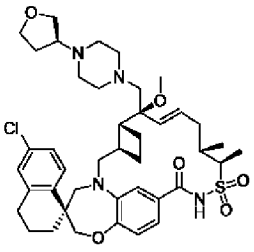

;

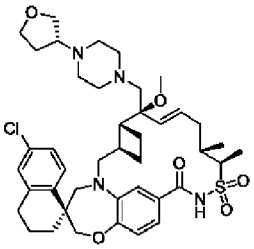

, или

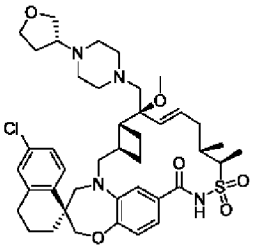

, или

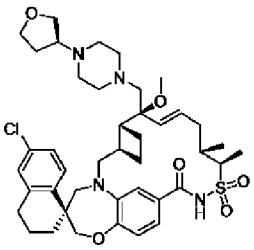

, или

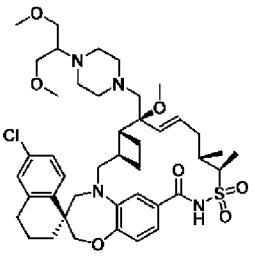

;

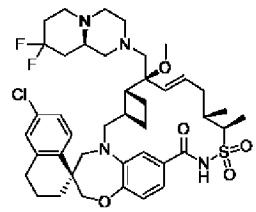

или

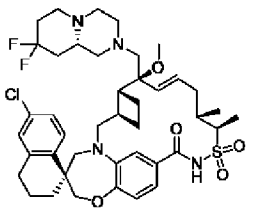

;

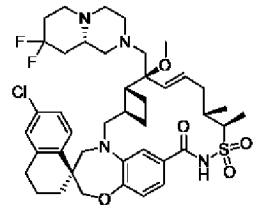

или

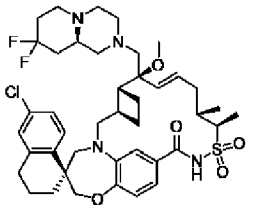

;

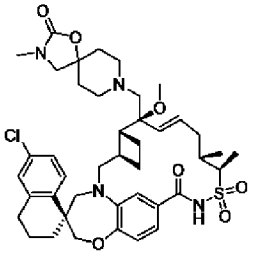

;

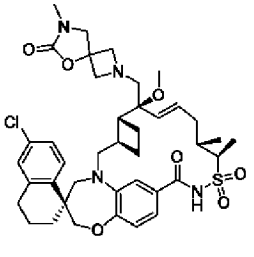

или

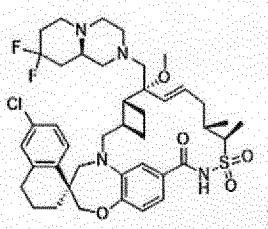

;

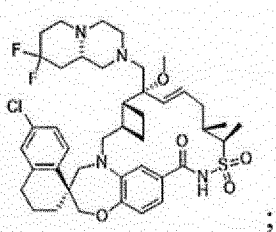

или

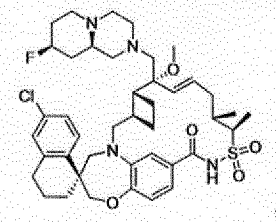

;

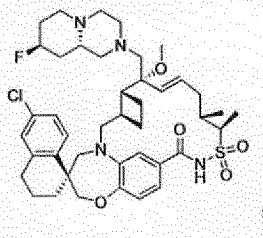

;

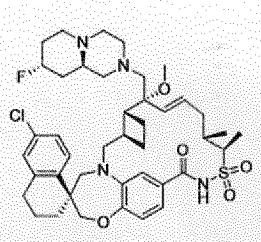

;

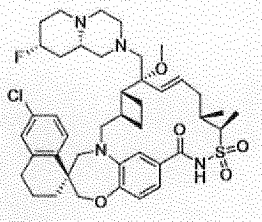

и

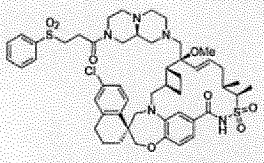

;

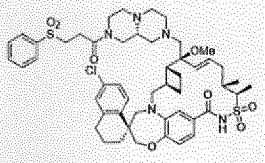

, и

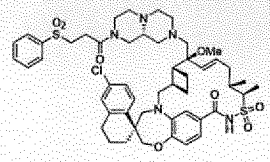

, и

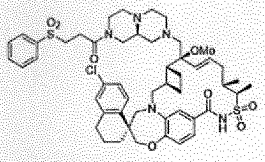

, и

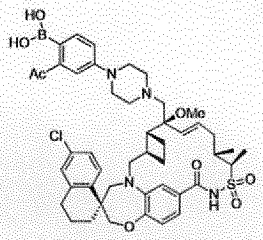

;

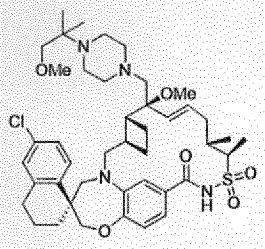

или

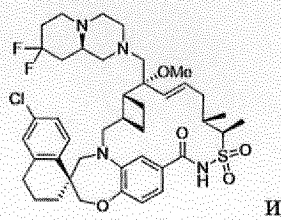

;

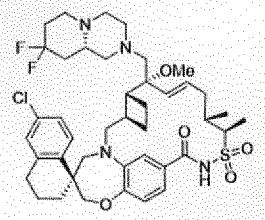

или

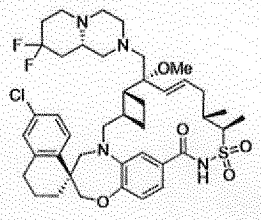

;

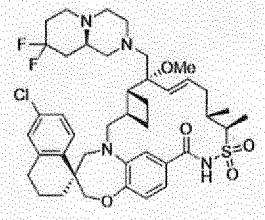

;

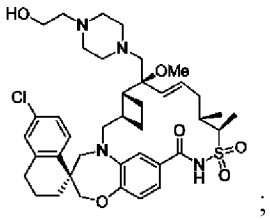

;

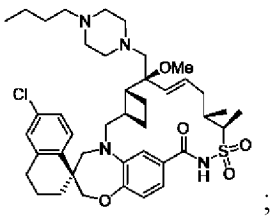

или

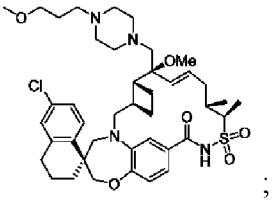

;

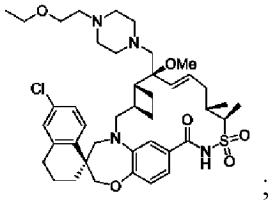

или

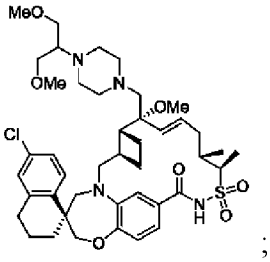

;

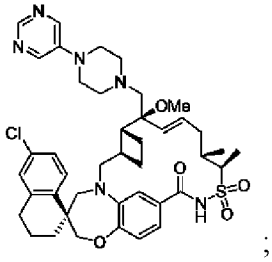

;

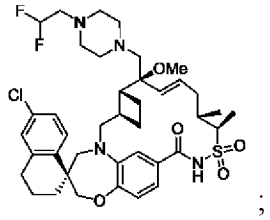

;

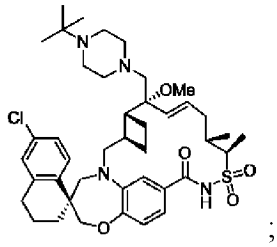

;

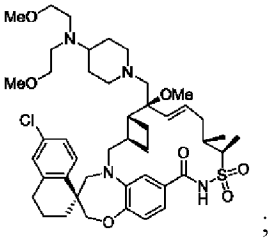

;

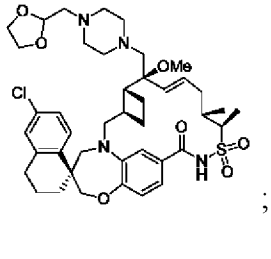

;

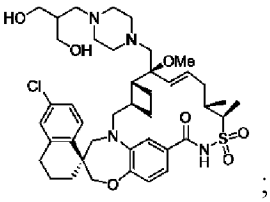

;

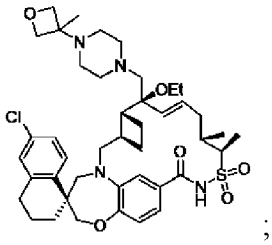

;

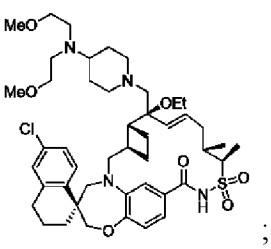

;

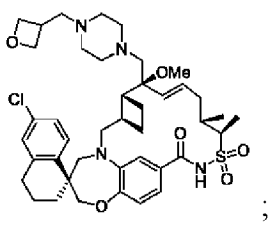

;


;


;

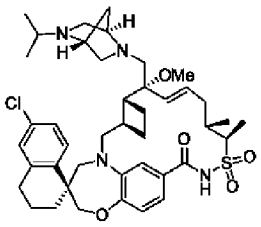

;

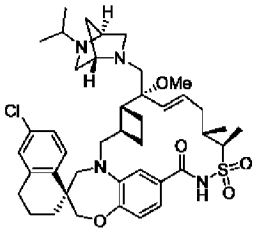

;

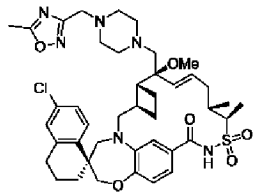

;

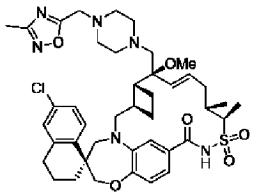
;

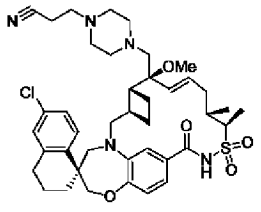
;

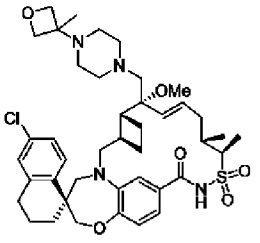

;

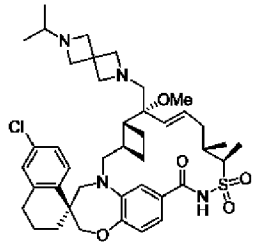

;

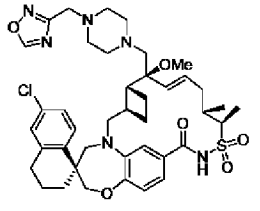

;

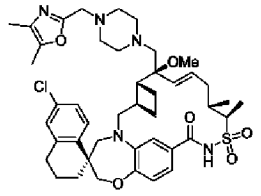

;

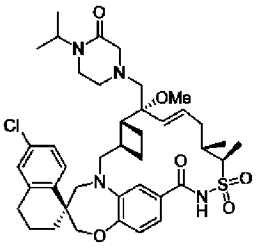

;

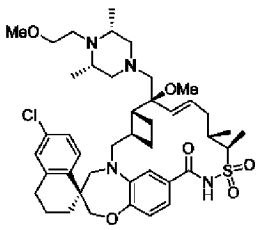

;

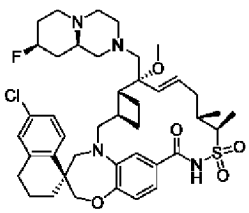

;

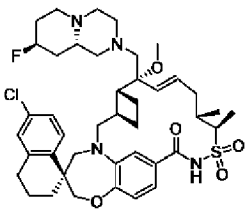

;

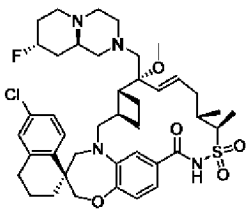

;

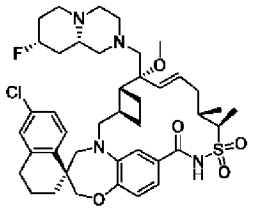

;

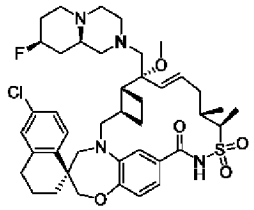

;

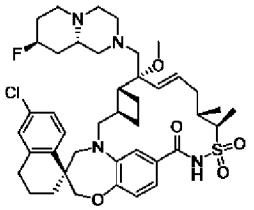

, или

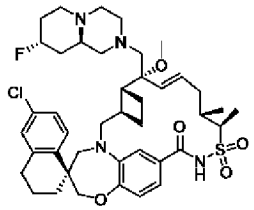

, или

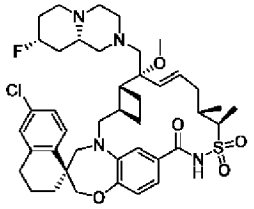

, или

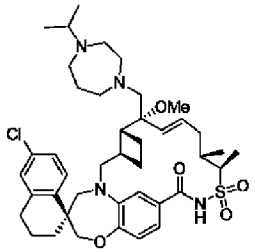

;

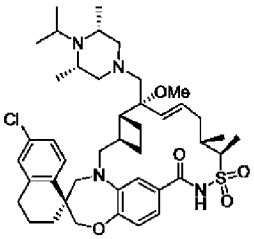

, или

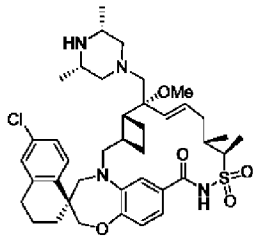

, или

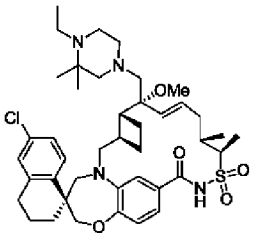

, или

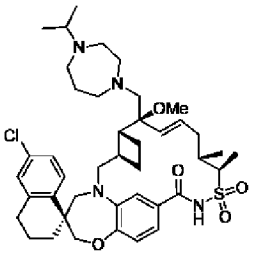

;

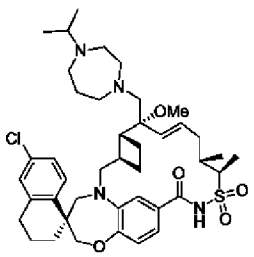


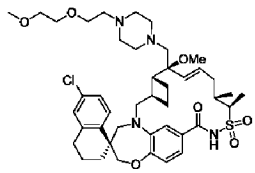

;

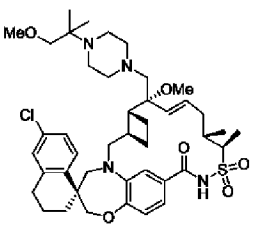

;

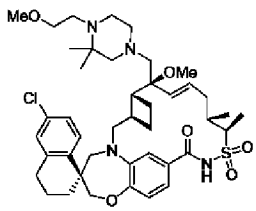

;

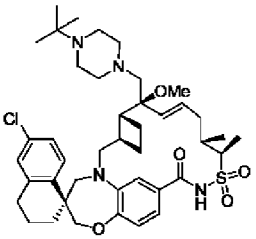

и

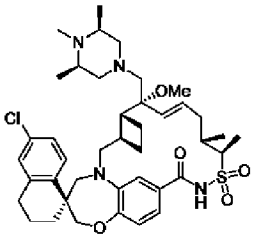

;

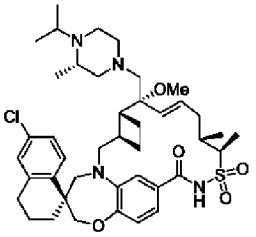

;

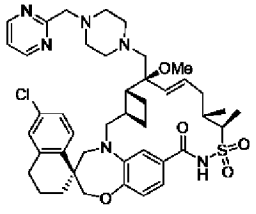

;

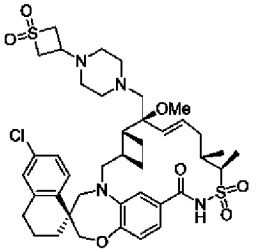

;

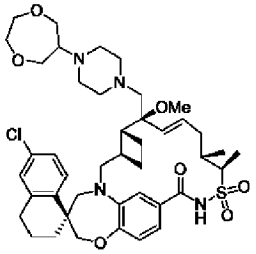

;

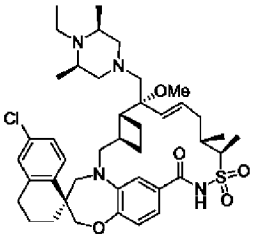

;

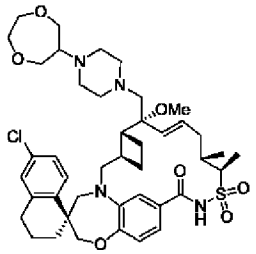

;

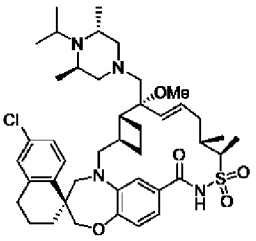

;

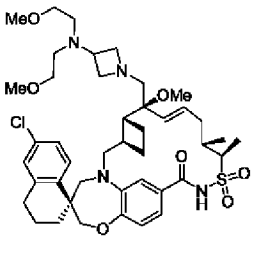

;

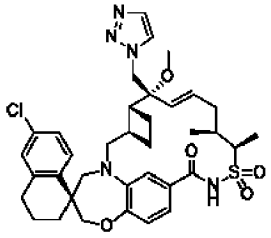

;

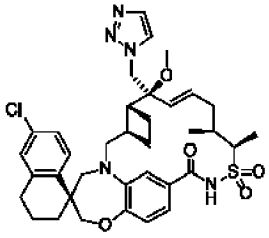

;

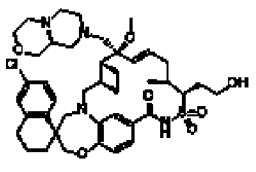

;

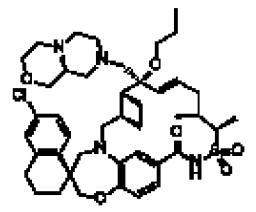

;

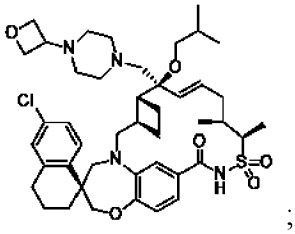

;

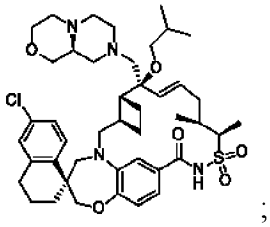

или

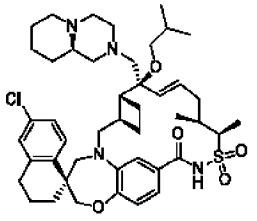

;

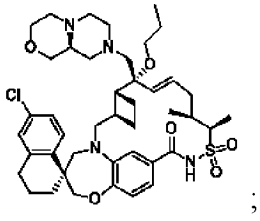

;

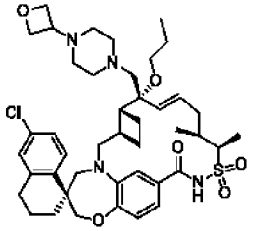

;

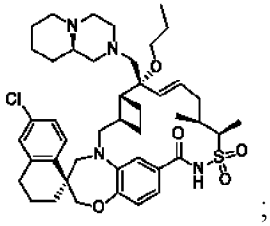

;

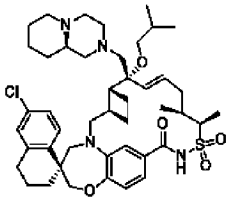

;

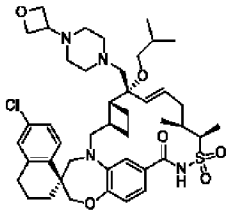

;

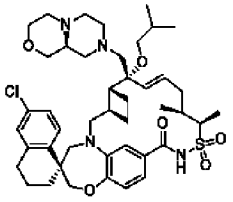

;

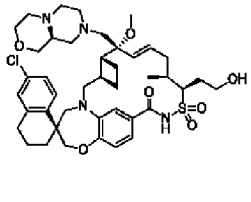

;

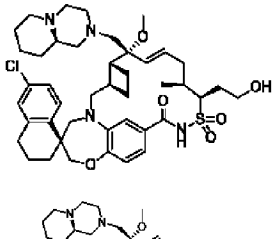

;

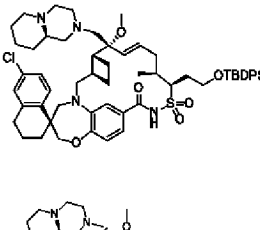

;

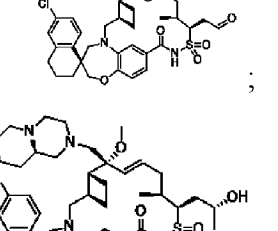

;

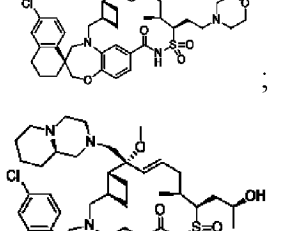

;

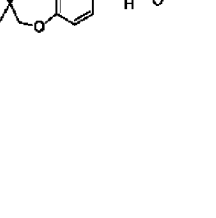

;

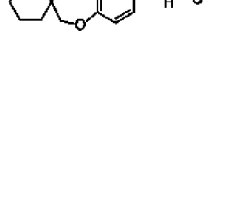

;


;


;

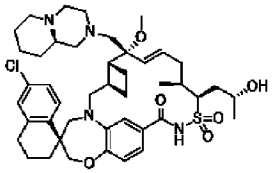

;


;

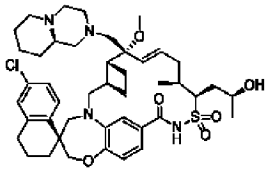

;

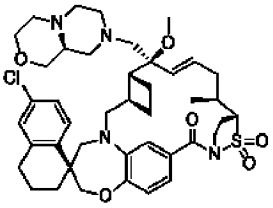
или

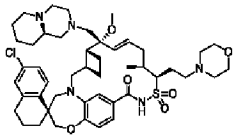
;

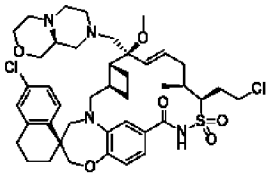


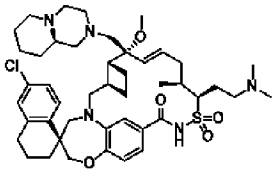
или

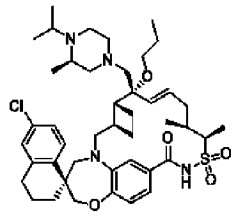

;

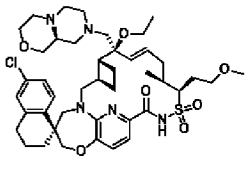

;

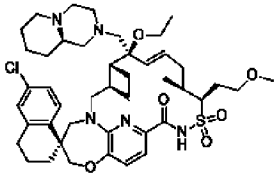

;

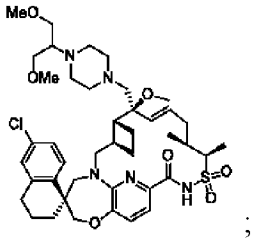

;

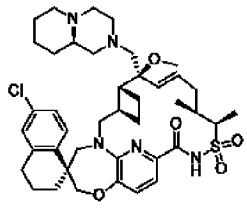

;

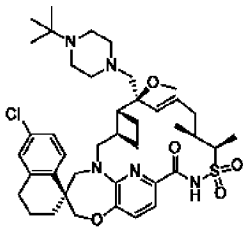

;

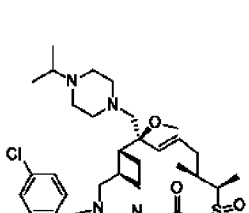

;

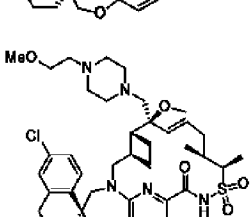

;

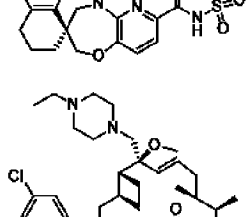

;

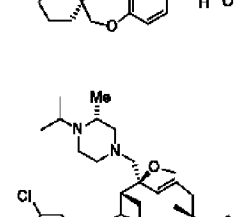

;

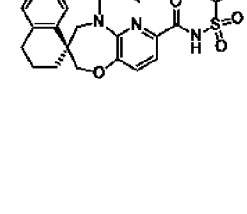

;

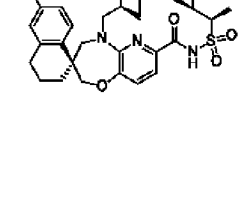

;

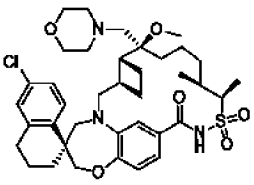

;

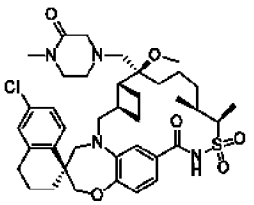

;

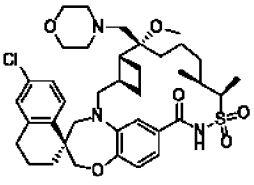

;

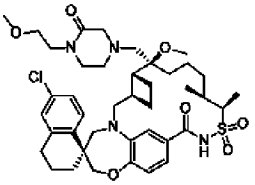

;

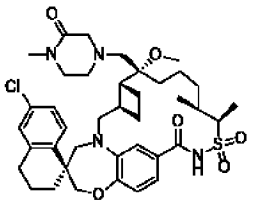

;

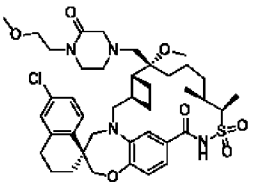

;

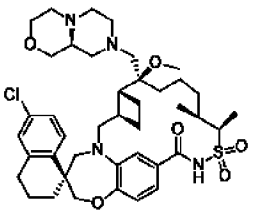

;

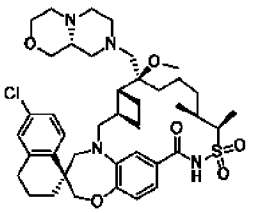

;

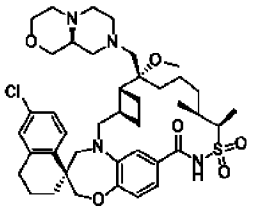

;

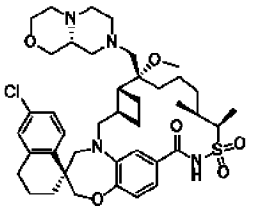

;

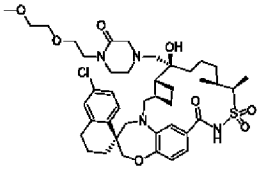

;

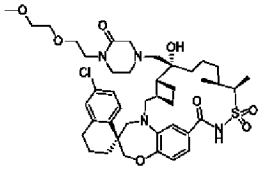

;

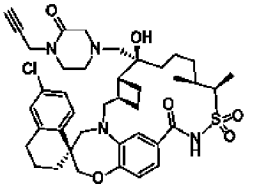

;

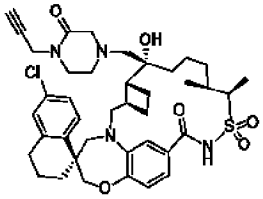

;

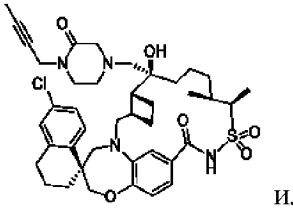

;

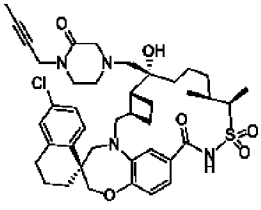

и

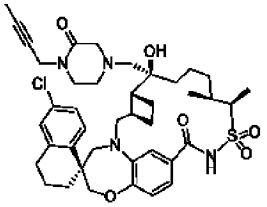

;

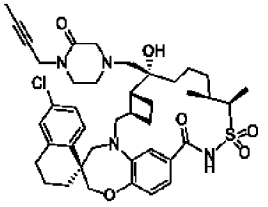

и

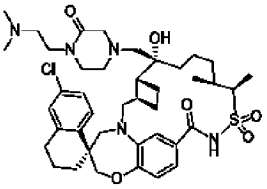

;

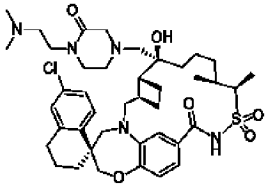

или

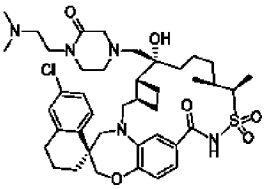

;

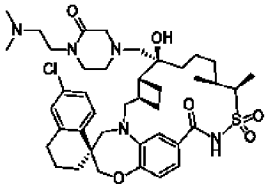

или

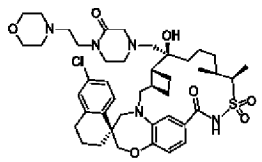

;

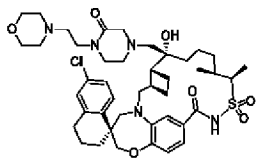

или

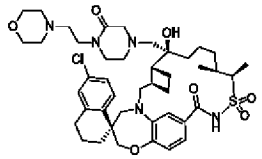

;

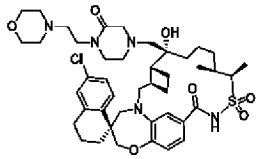

или

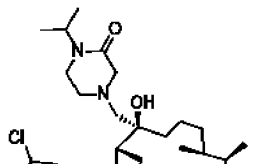

;

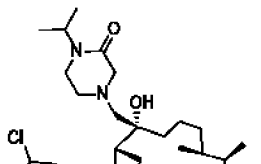

или


;


или

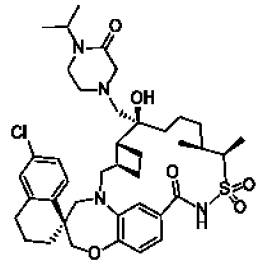

;

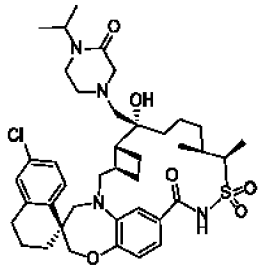

или

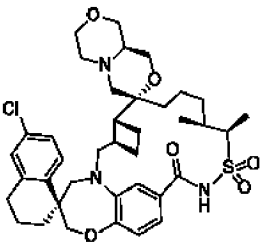

;

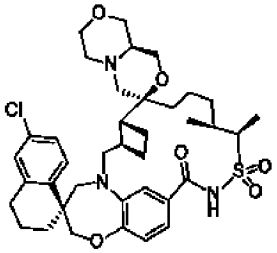
или

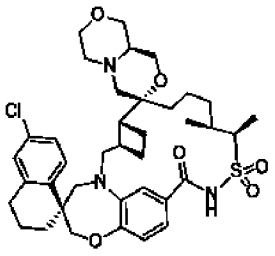
;


или

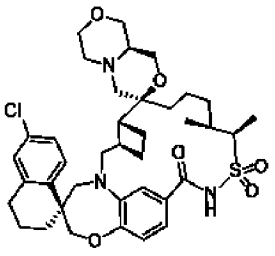

;


и

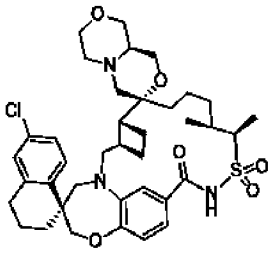

;



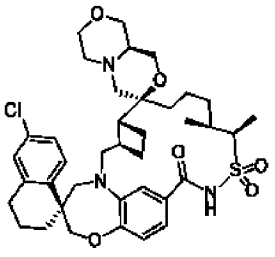
или



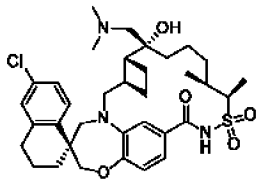
;



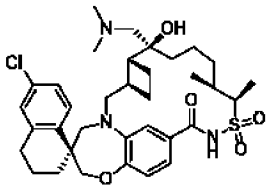
или



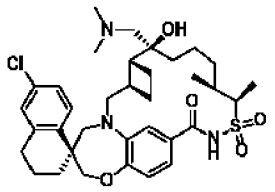
;



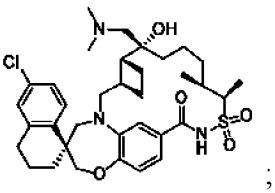
или



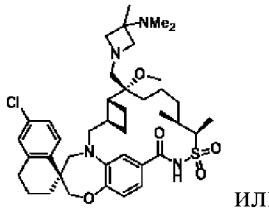
;



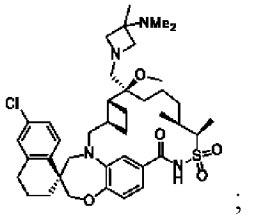
или



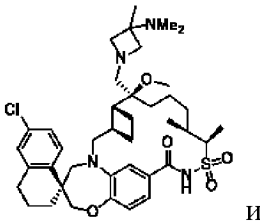
;



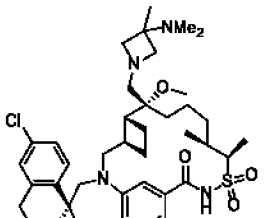
или



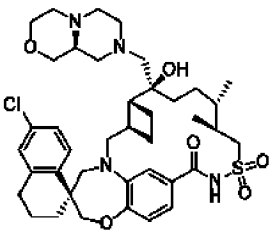
;



или

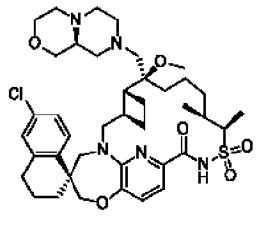


;

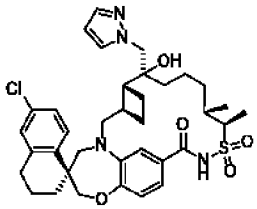


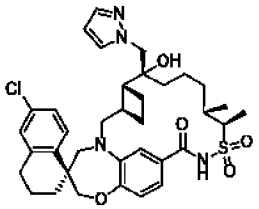
;

405

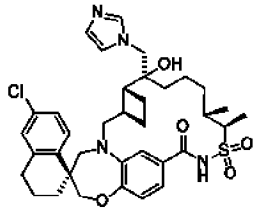


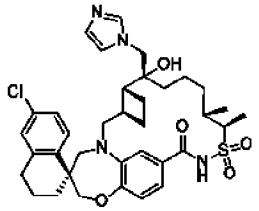
;



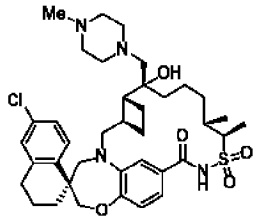
и


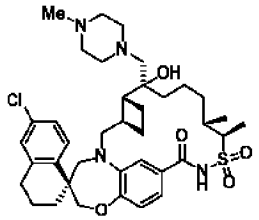
;



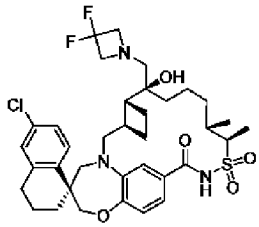
и


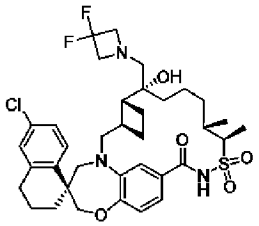
;



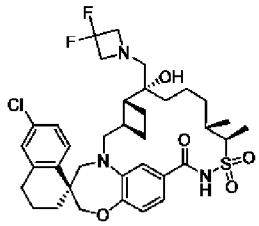
и


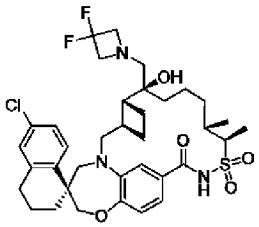
;



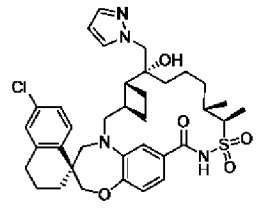
или


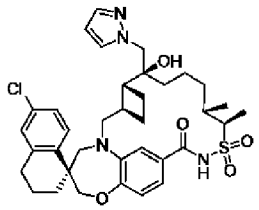
;



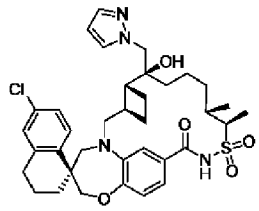
или


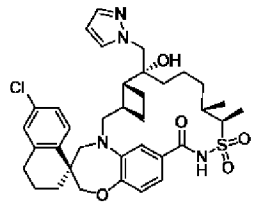
;



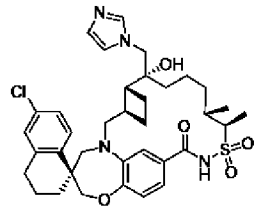
или


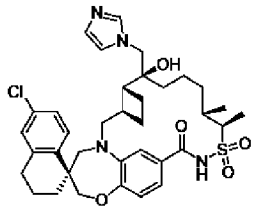
;



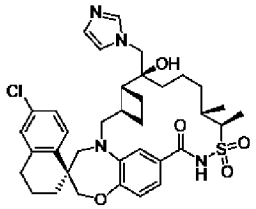
или


;

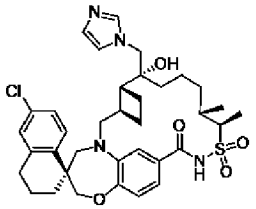


или


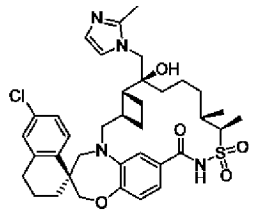
;



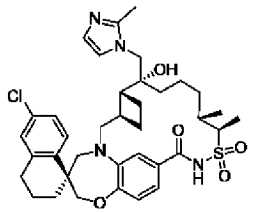
или



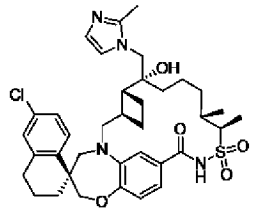
;



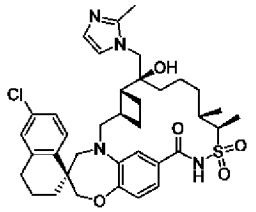
или



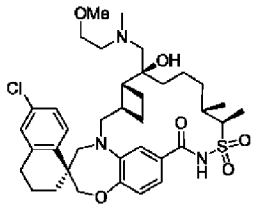
;



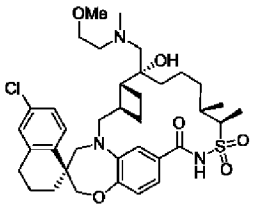
или



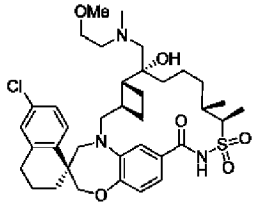
;



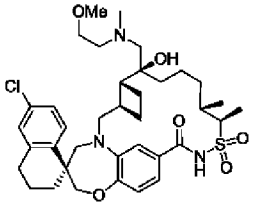
или



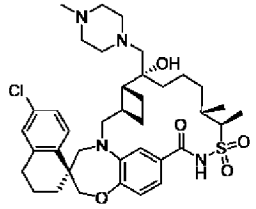
;



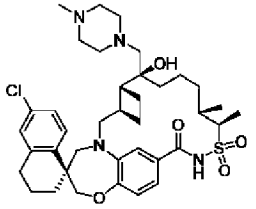
или



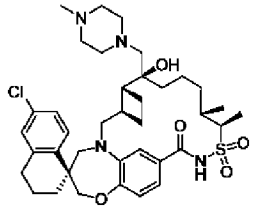
;



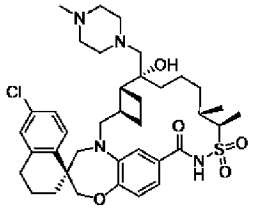
или



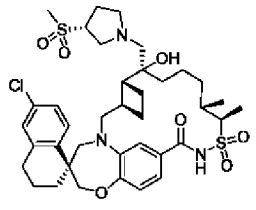
;



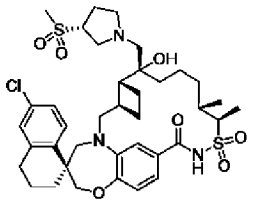
или



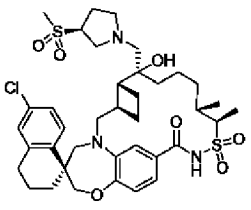
;

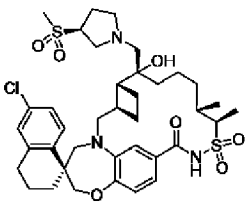


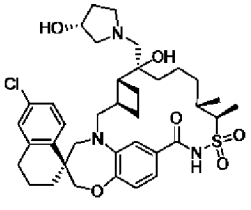
или

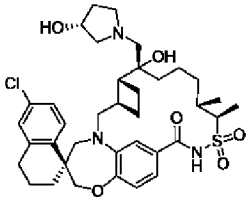


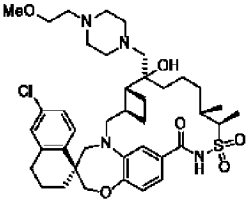
;

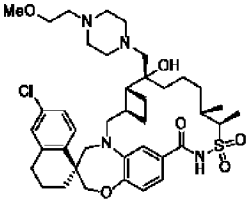

И

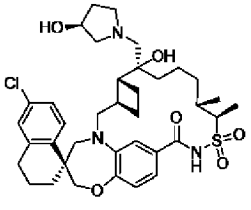

;

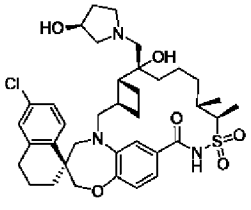

И

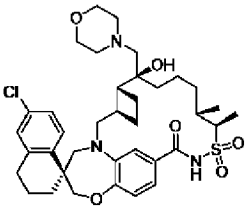

;

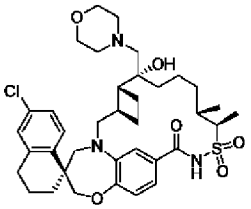

И

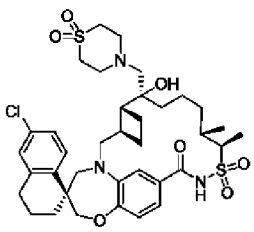

;

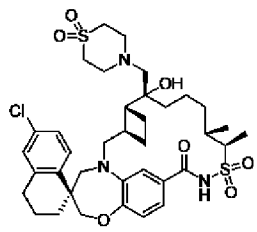

И

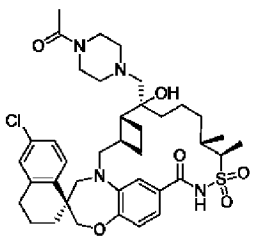

;

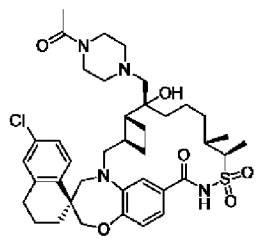

И

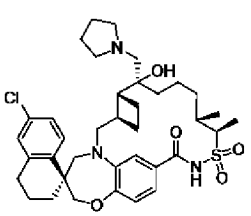

;

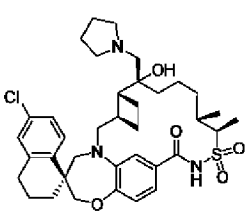

И

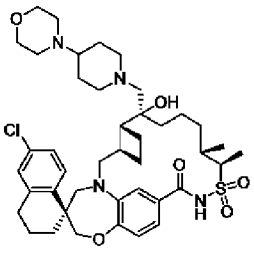

;


И

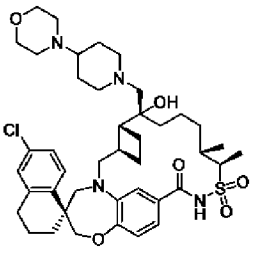

;


И

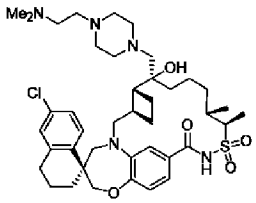

;



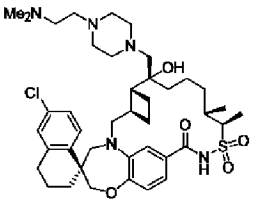
и



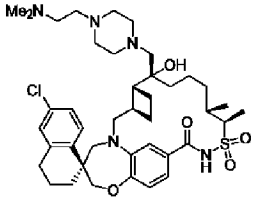
;



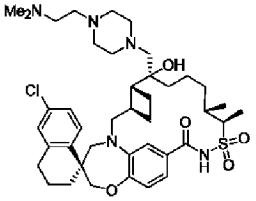
или



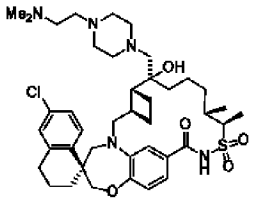
;



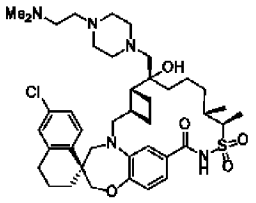
или



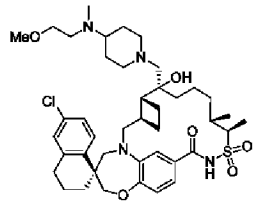
;



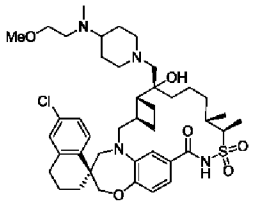
и



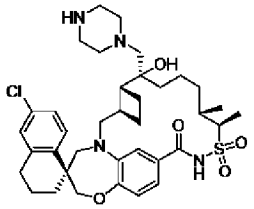
;



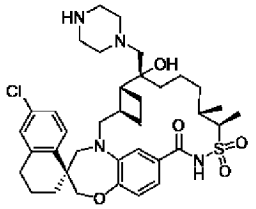
;



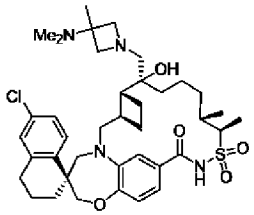
;



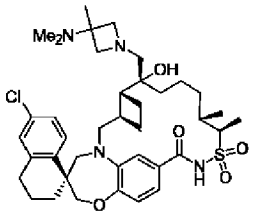
и



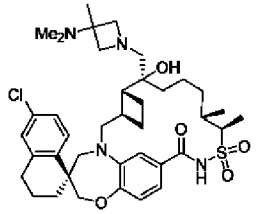
;



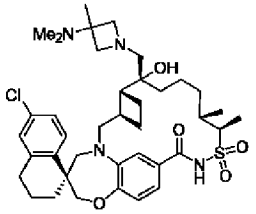
и



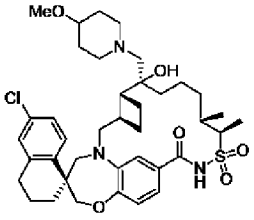
;



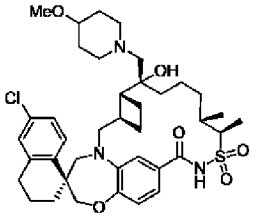
или



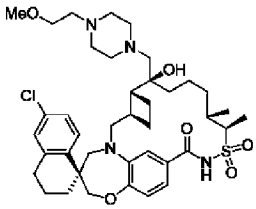
;



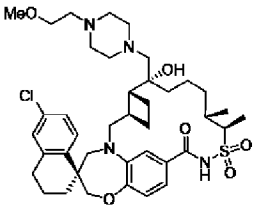
и



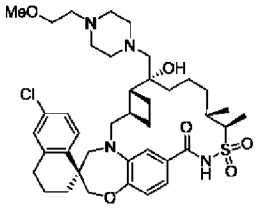
;



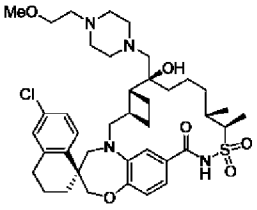
или



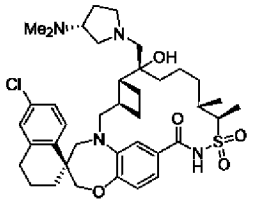
;



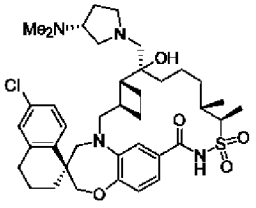
или



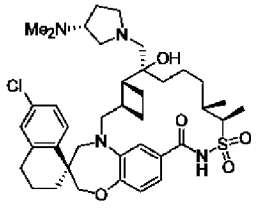
;



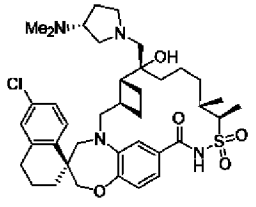
или



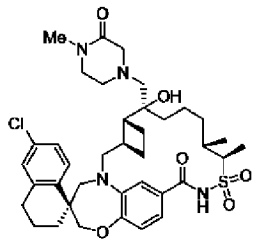
;



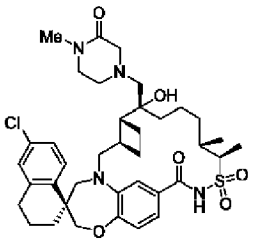
или



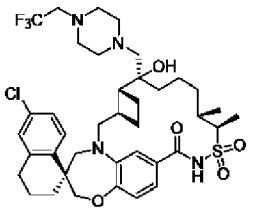
;



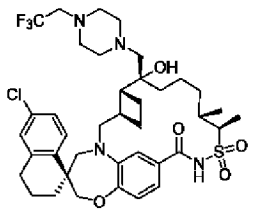
и



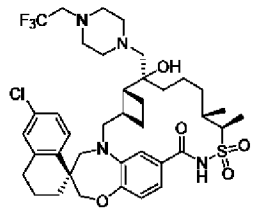
;



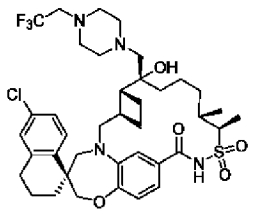
или



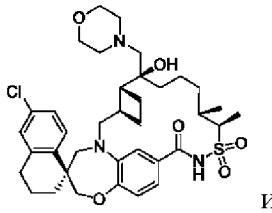
;



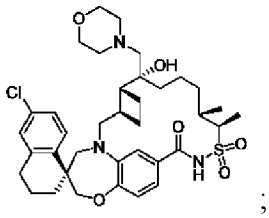
и



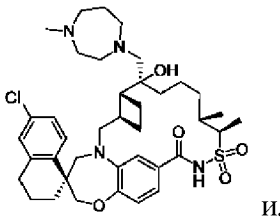
;



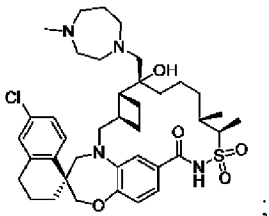
или



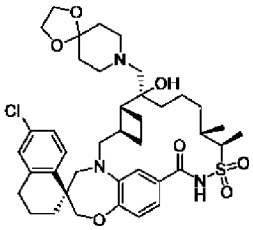
;



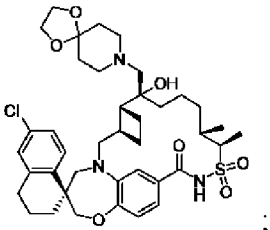
или



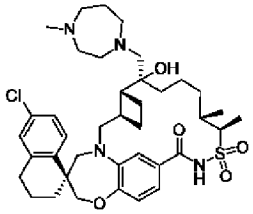
;



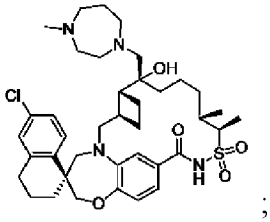
и



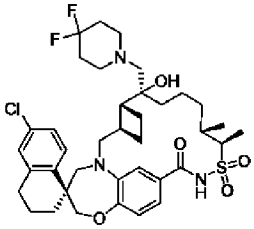
;



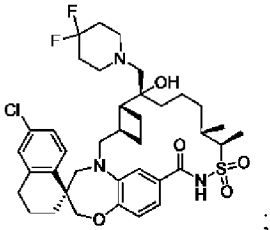
и



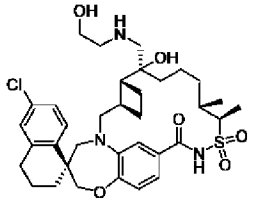
;



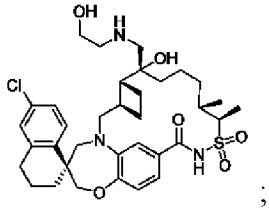
и



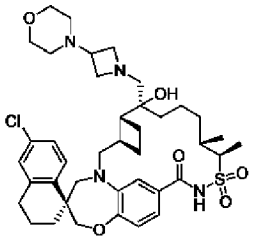
;



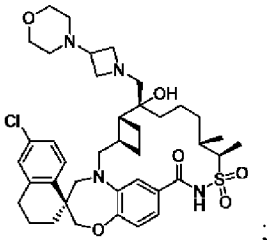
и



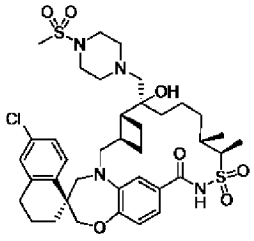
;

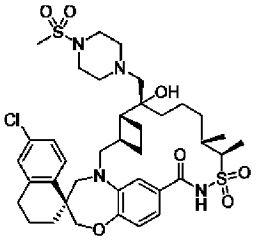


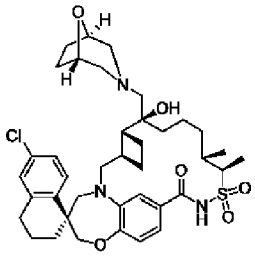
и

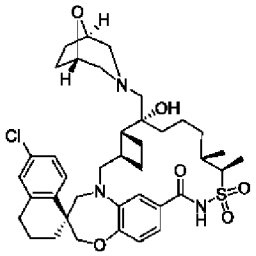


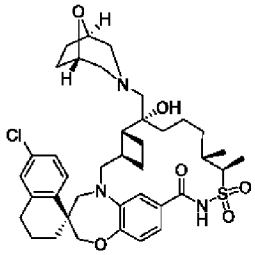
;

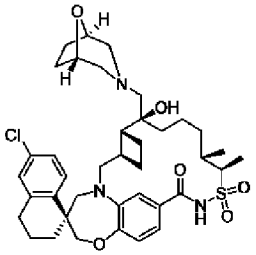

и

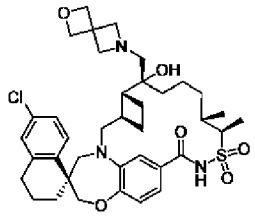

;

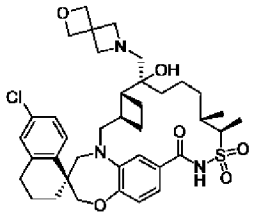

или

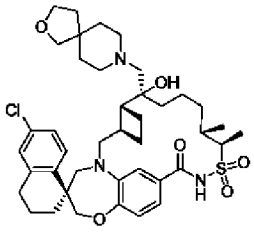

;

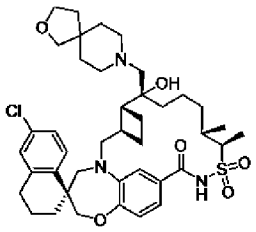

или

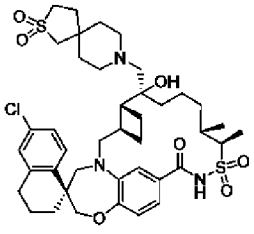

;

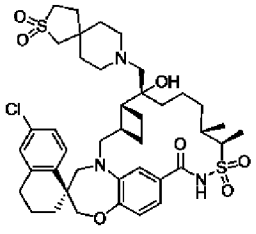

или

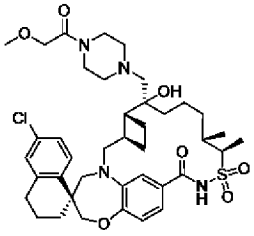

;

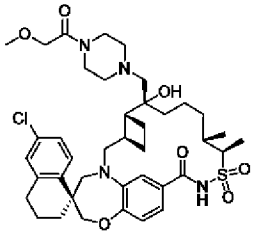

и

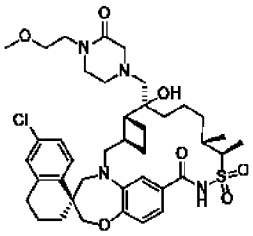

;


и

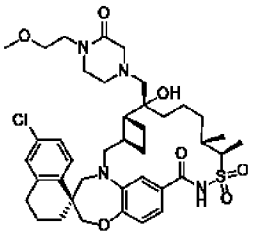

;


и

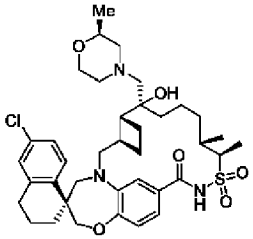

;


O
O
N
N
OH
Cl
O
N
S
O
O
N
H

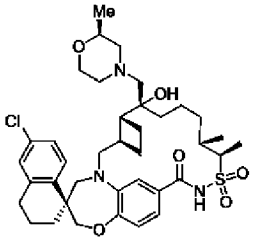
И


O
O
N
N
OH
Cl
O
N
S
O
O
N
H

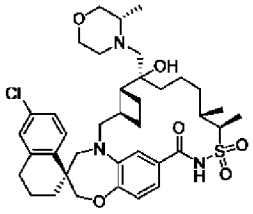
;


Me
O
N
OH
Cl
O
N
S
O
O
N
H

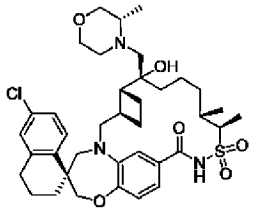
И


Me
O
N
OH
Cl
O
N
S
O
O
N
H

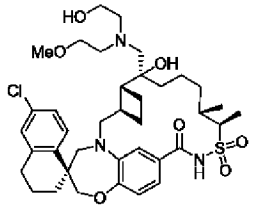
;


O
N
OH
Cl
O
N
S
O
O
N
H

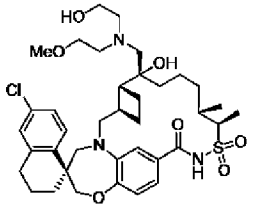
И


O
N
OH
Cl
O
N
S
O
O
N
H

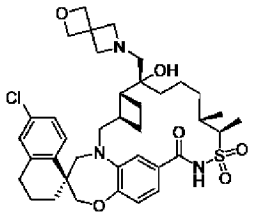
;


HO
MeO
N
OH
Cl
O
N
S
O
O
N
H

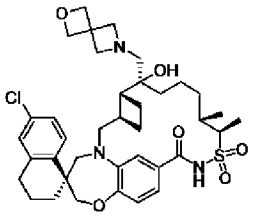
И


HO
MeO
N
OH
Cl
O
N
S
O
O
N
H

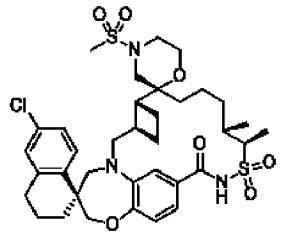
;


O
N
OH
Cl
O
N
S
O
O
N
H

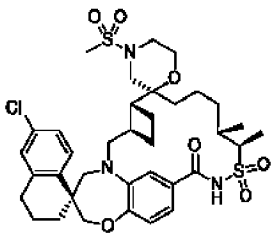
ИЛИ


O
N
OH
Cl
O
N
S
O
O
N
H

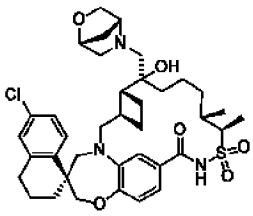
;


O
O
S
N
O
Cl
O
N
S
O
O
N
H

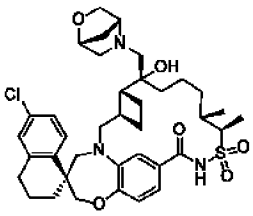
И


O
O
S
N
O
Cl
O
N
S
O
O
N
H

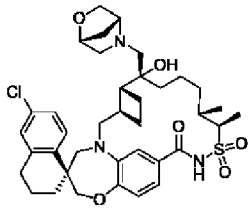
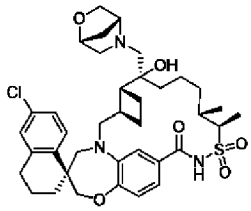
;

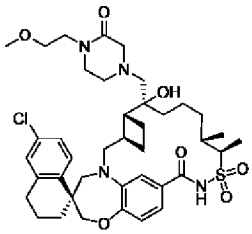
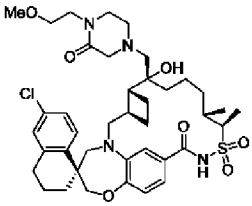

O
N
OH
Cl
O
N
S
O
O
N
H

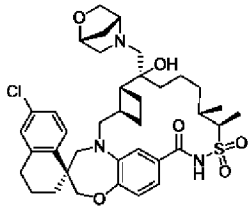
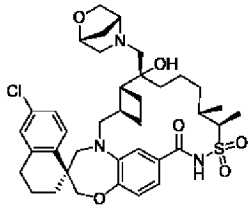
И

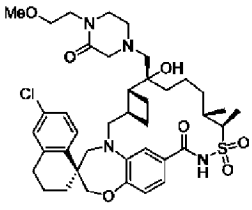
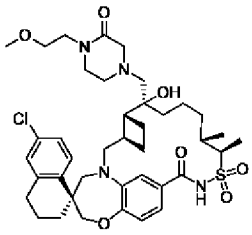

O
N
OH
Cl
O
N
S
O
O
N
H

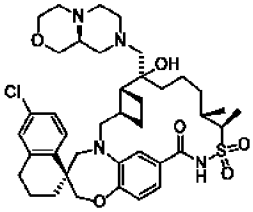
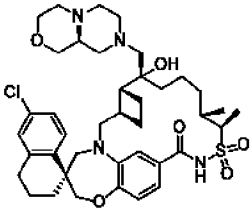
;

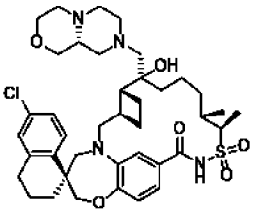
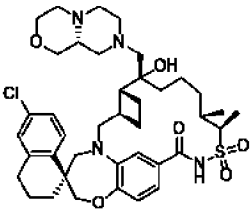

или

;

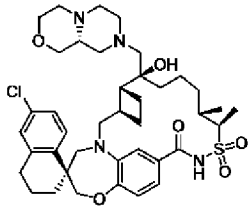
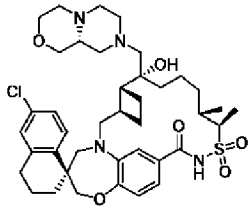

или

;

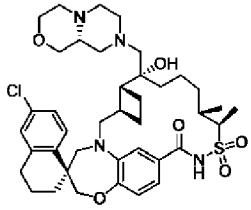
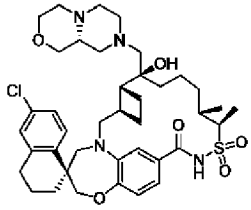

или

;

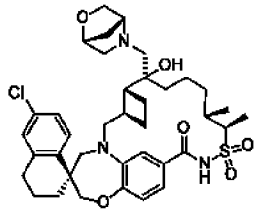

или

;

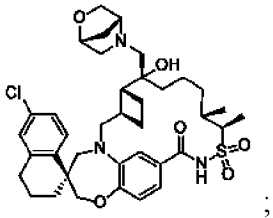

и

;

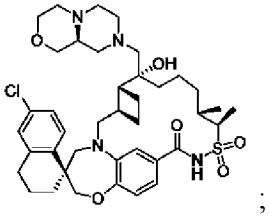

и

;

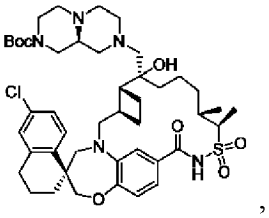

или

;

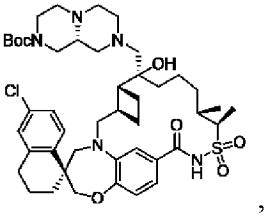

или

;

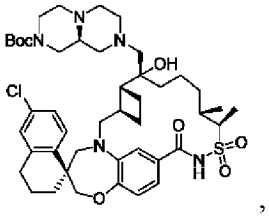

;

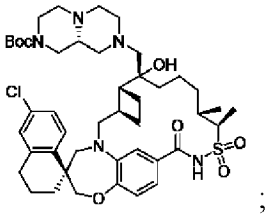

;

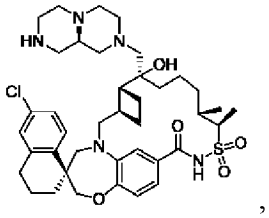

;

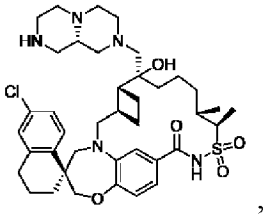

, и

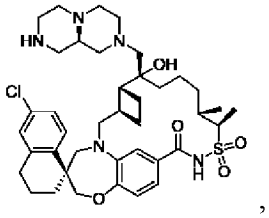

, и

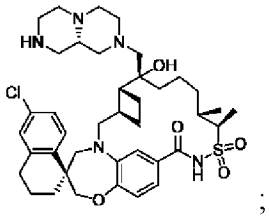

, и

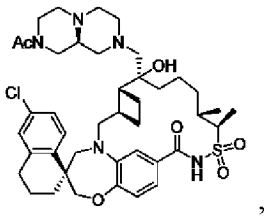

;

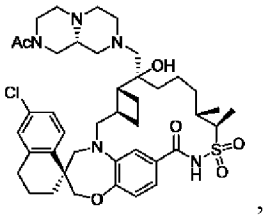

, и

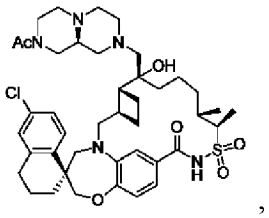

, и

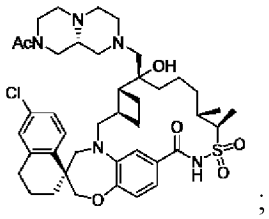

, и

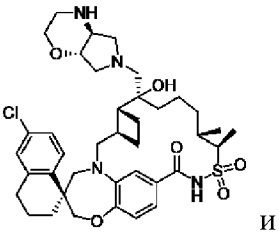

;

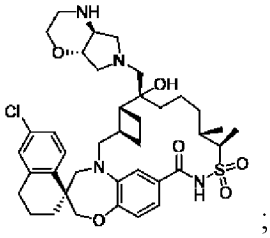

, и

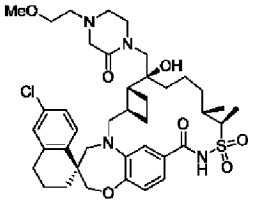

, и

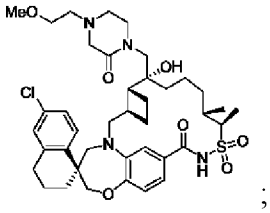

, и

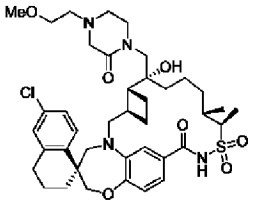

;

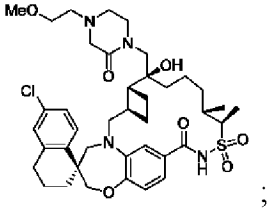

И

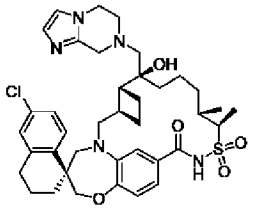

;

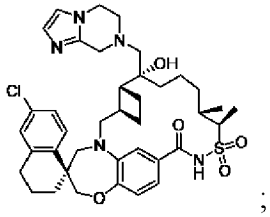

или

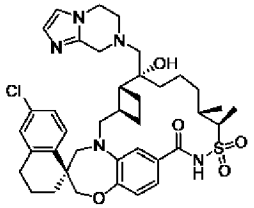

;

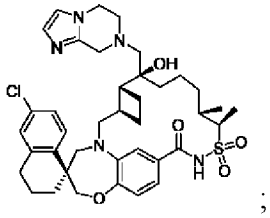

или

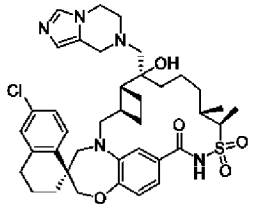

;

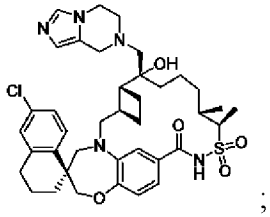

или

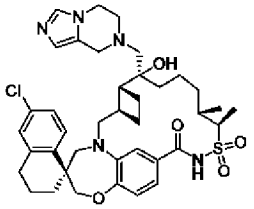

;

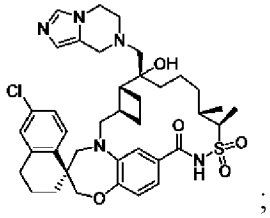

или

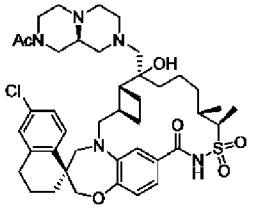

;

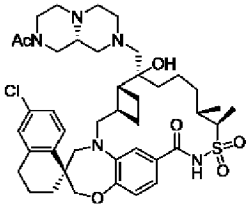

и

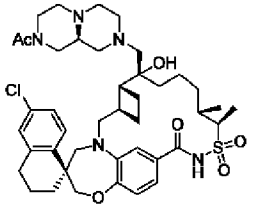

;

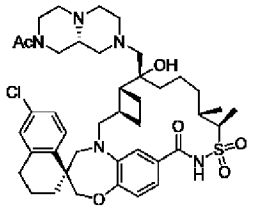

или


;

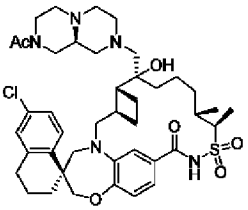

, или


, или

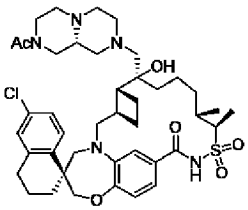

, или



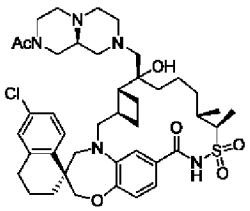
;



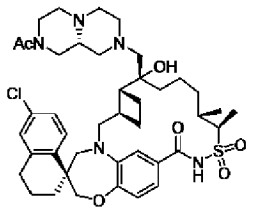
, или



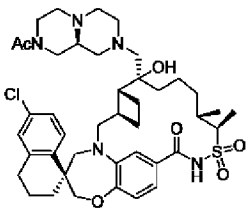
, или



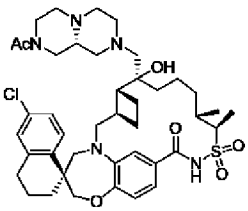
, или



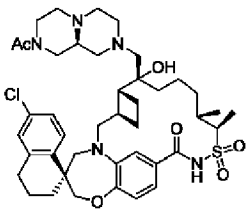
;



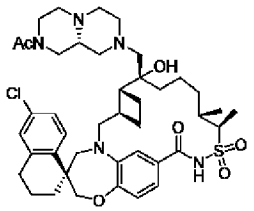
, или



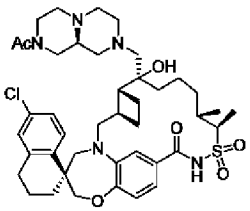
, или



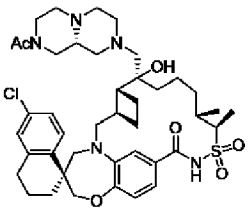
, или



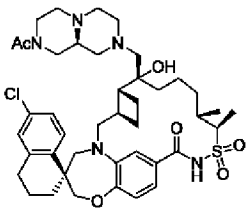
;



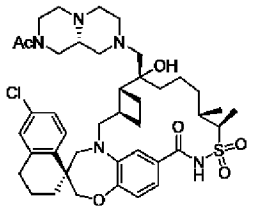
, или



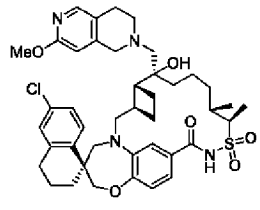
, или



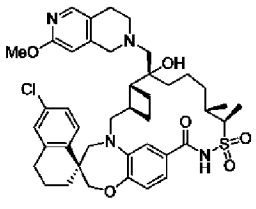
, или



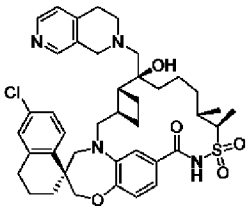
;



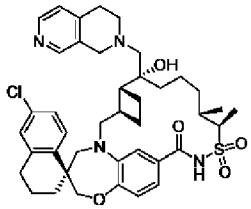
или

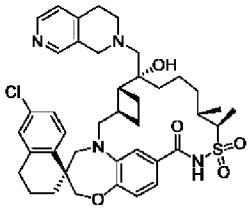


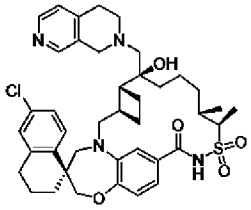
;

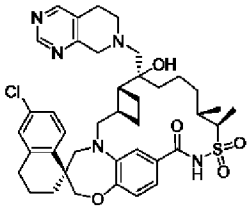


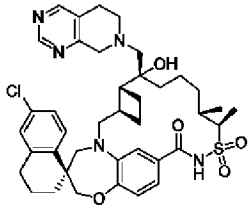
или

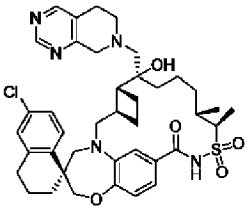

;

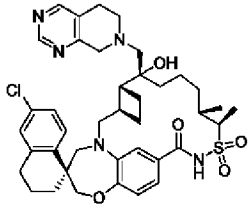

или

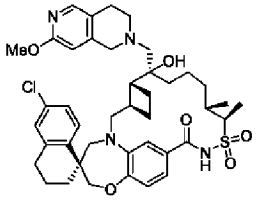

;

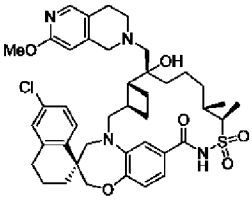

или

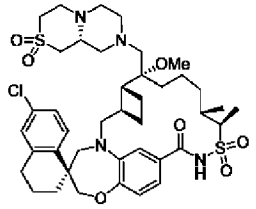

;

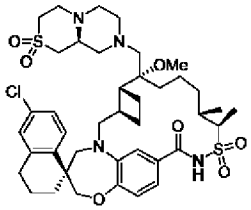

и

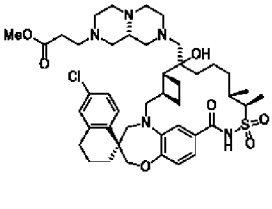

;

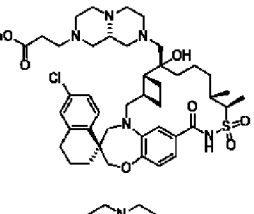

и


;

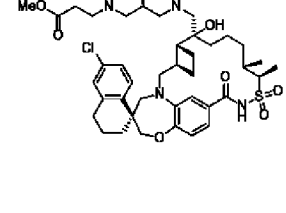

и

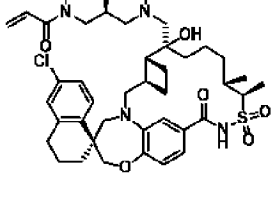

;


и


;

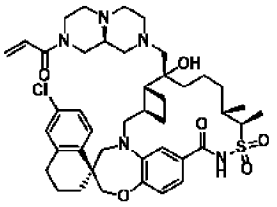
, и

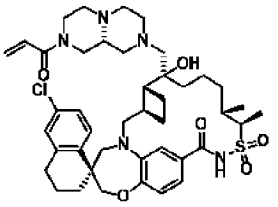

, и

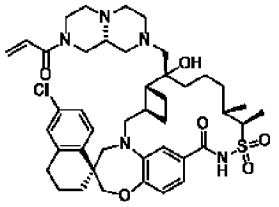

, и

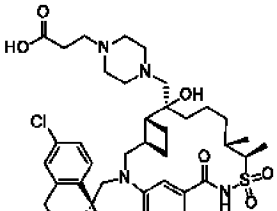
;

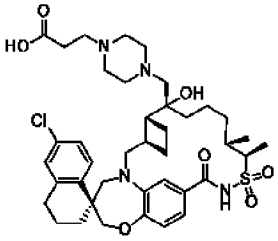
, и

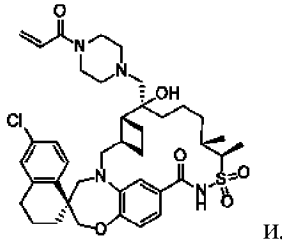

, и

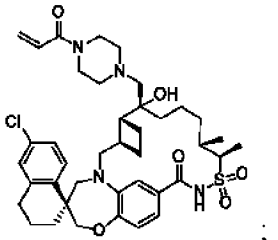

, и

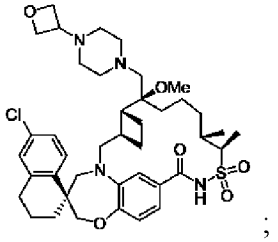

;

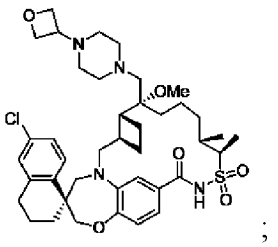

или

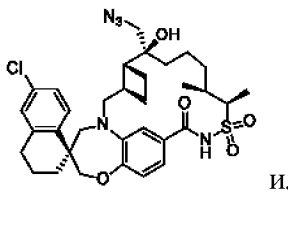

;

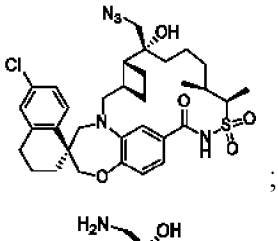

или

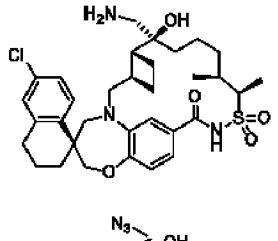

;

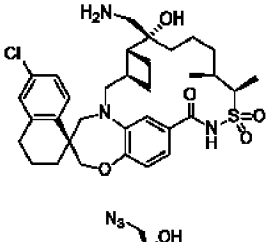

;

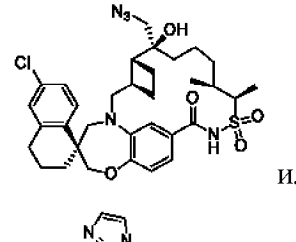

;

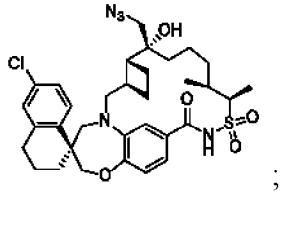

или

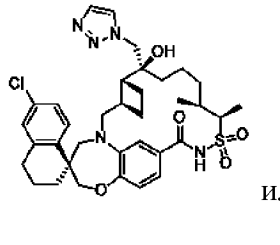

;

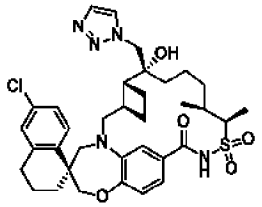

или

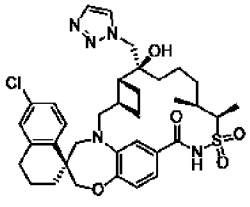

;

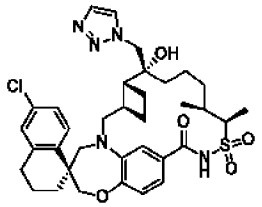

или

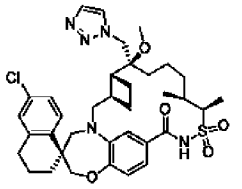

;

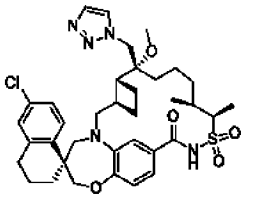

или

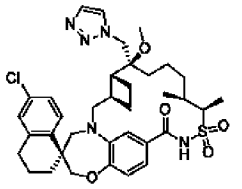

;

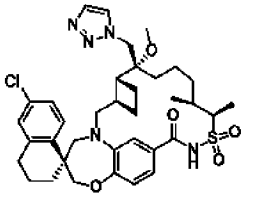

или

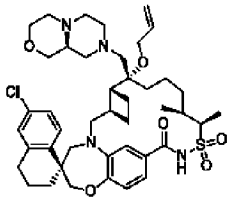

;

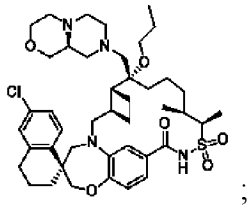

или

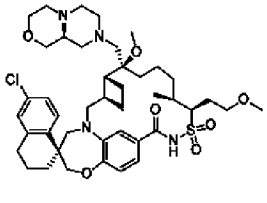

;

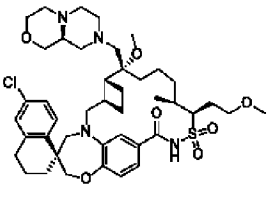

или

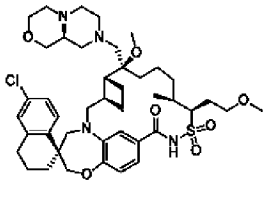

;

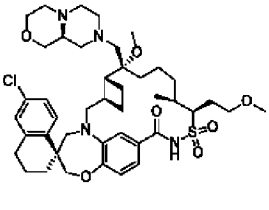


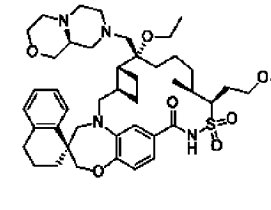

;

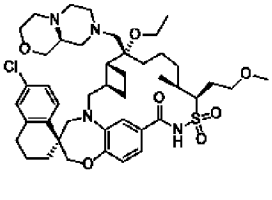

или

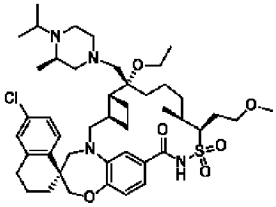

;

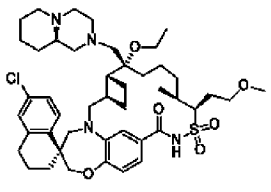
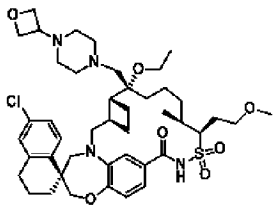
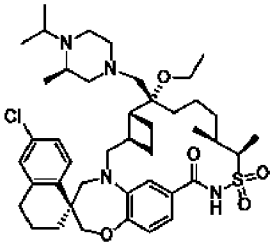
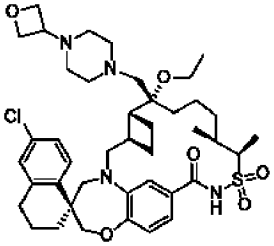
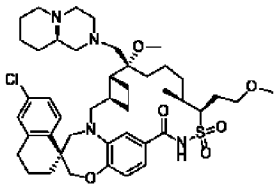
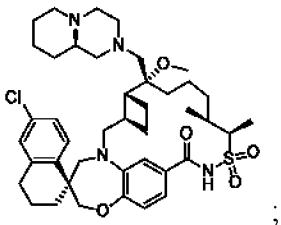
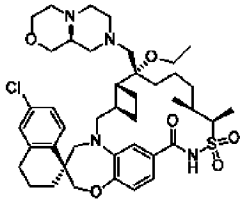
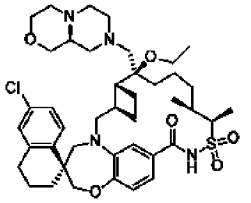
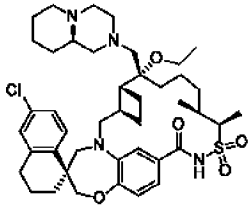
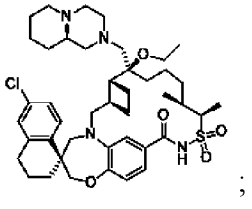
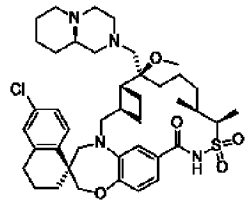
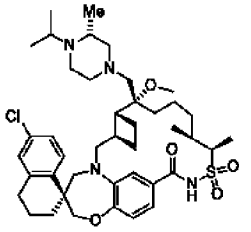

или


;


;


;

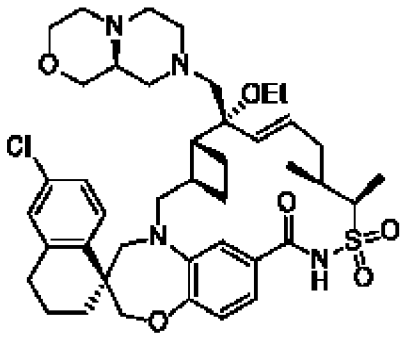
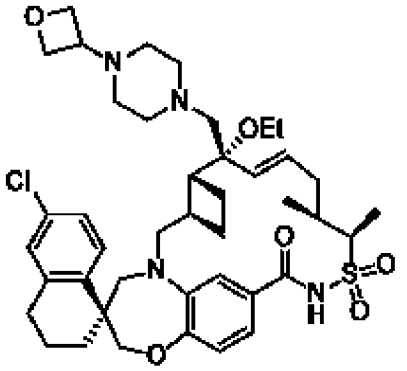
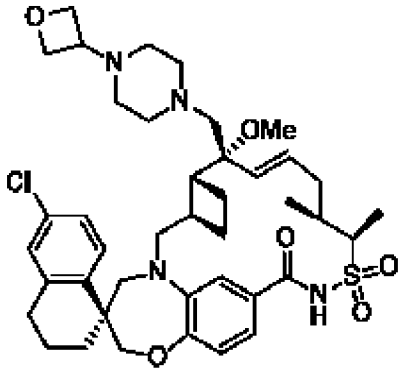
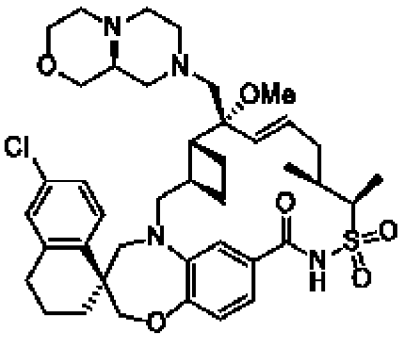
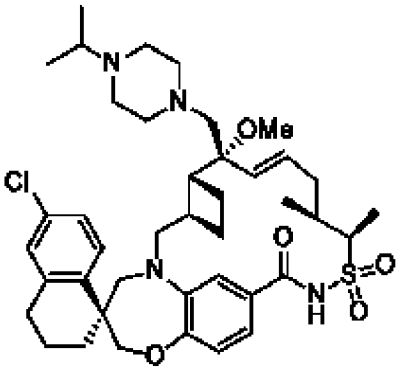
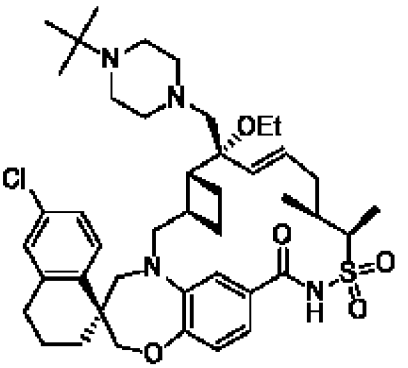
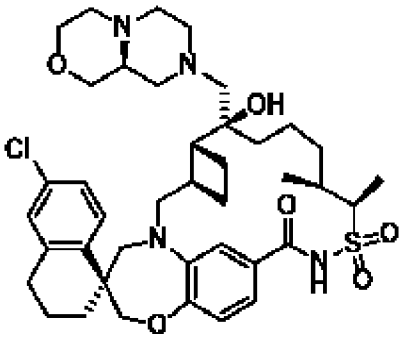
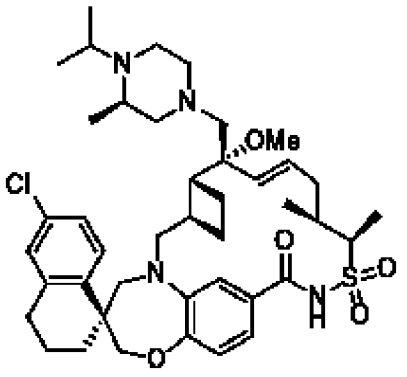

;

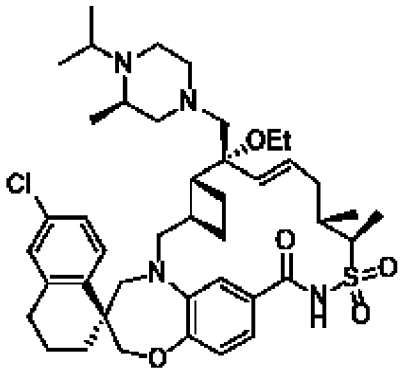
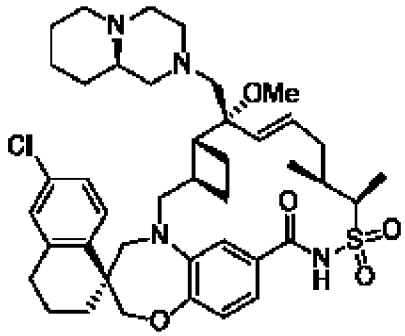
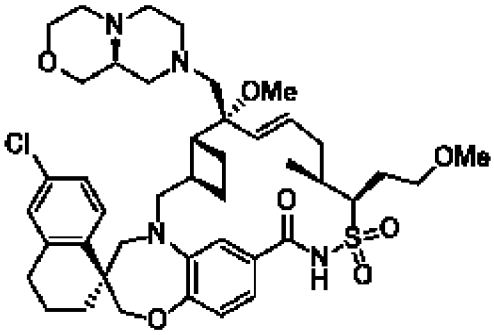
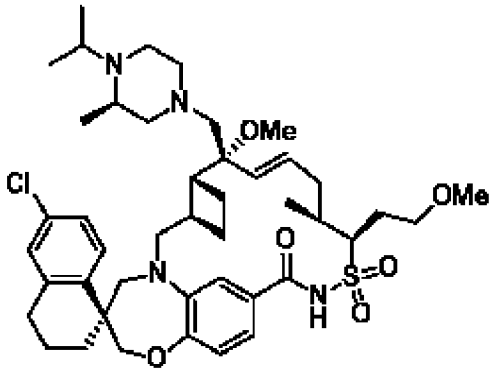
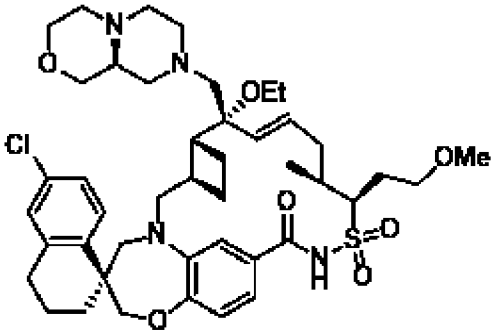
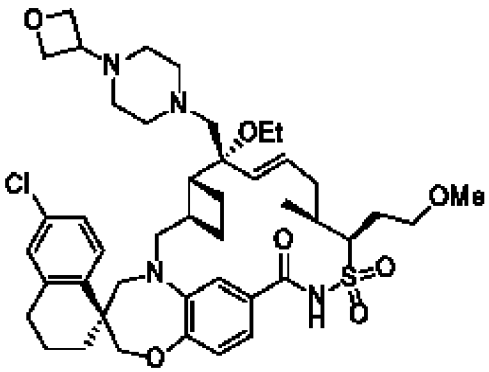
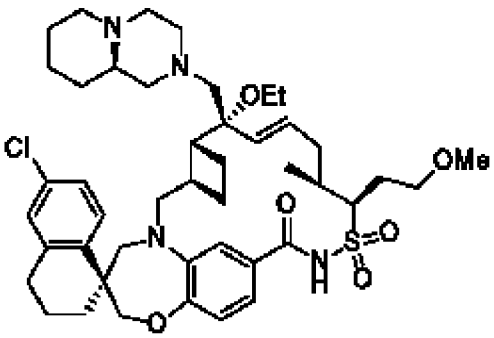
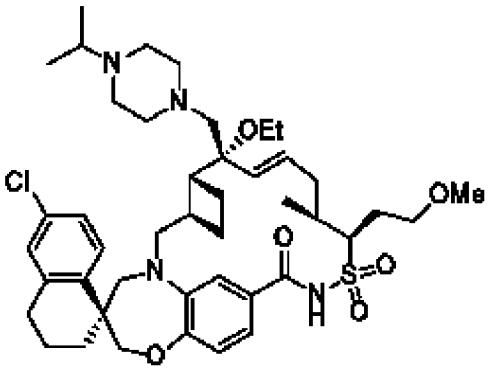

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

или

;

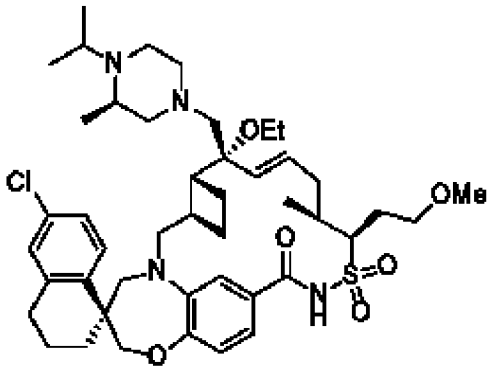
или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера.

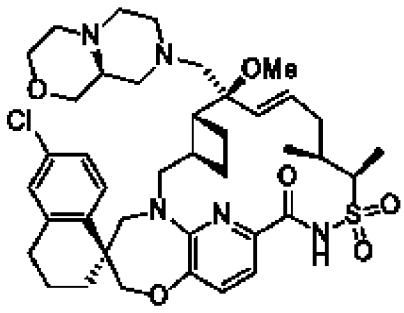
145. Соединение согласно варианту осуществления 144 или его фармацевтически приемлемая соль.

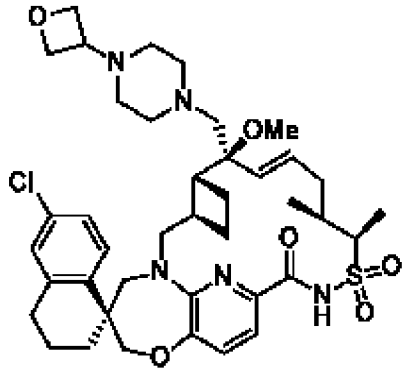
146. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение согласно варианту осуществления 1, где соединение выбрано из:

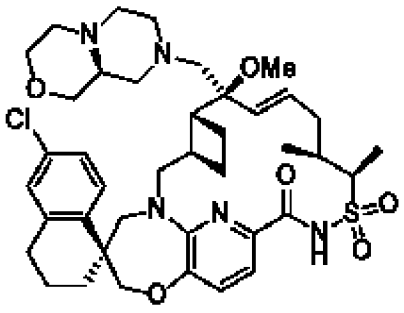

,

,

,

,

,

,

,

,

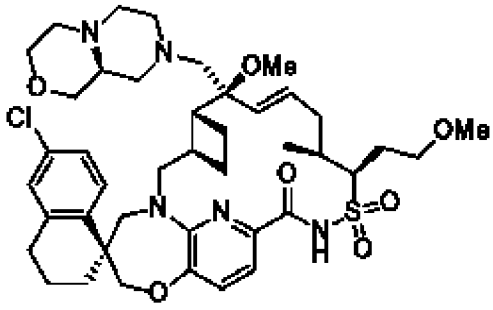

,

,

,

,

,

,

,

,



,


,


,


или


;

или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера.

147. Соединение согласно варианту осуществления 146 или его фармацевтически приемлемая соль.

148. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–147 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

149. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения рака, при этом способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из вариантов осуществления 1–147 или его фармацевтически приемлемой соли.

150. Способ согласно варианту осуществления 149, где рак представляет собой гемобластоз.

151. Способ согласно варианту осуществления 149, где рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, колоректального рака, рака кожи, меланомы, рака

яичника, рака почки, рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, лимфомы, неходжкинской лимфомы, миеломы, множественной миеломы, лейкоза и острого миелогенного лейкоза.

152. Способ согласно варианту осуществления 149, где рак представляет собой множественную миелому.

153. Способ согласно варианту осуществления 149, дополнительно включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества дополнительного фармацевтически активного соединения.

154. Способ согласно варианту осуществления 153, где дополнительное фармацевтически активное соединение представляет собой карфилзомиб.

155. Способ согласно варианту осуществления 153, где дополнительное фармацевтически активное соединение представляет собой венетоклакс.

156. Способ согласно варианту осуществления 153, где дополнительное фармацевтически активное соединение представляет собой цитарабин.

157. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено применение соединения согласно любому из вариантов осуществления 1–147 для лечения рака у субъекта.

158. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–147 в получении лекарственного препарата для лечения рака.

159. Соединение согласно варианту осуществления 158, где рак представляет собой гемобластоз.

160. Соединение согласно варианту осуществления 158, где рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, колоректального рака, рака кожи, меланомы, рака яичника, рака почки, рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, лимфомы, неходжкинской лимфомы, миеломы, множественной миеломы, лейкоза и острого миелогенного лейкоза.

161. Соединение согласно варианту осуществления 158, где рак представляет собой множественную миелому.

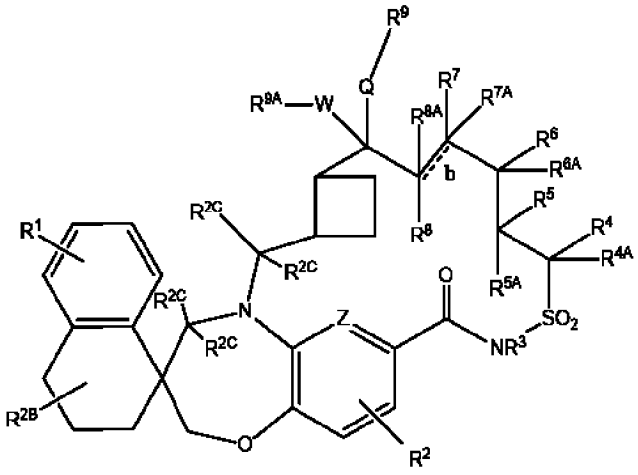
162. Соединение согласно варианту осуществления 158, где рак представляет собой острый миелогенный лейкоз.

163. Соединение согласно варианту осуществления 158, где рак представляет собой неходжкинскую лимфому.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ B

Варианты осуществления, перечисленные ниже, представлены в пронумерованной форме для удобства и для легкости и ясности ссылки в случае обратной ссылки на множество вариантов осуществления.

В первом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы I:



(I);

его стереоизомер, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемую соль его стереоизомера,

где:

Z представляет собой C или N;

Q представляет собой O, S, $CR^{WA}R^{WB}$ или NR^aR^b;

W представляет собой $CR^{WA}R^{WB}$, –C=O или отсутствует;

R^{WA} и R^{WB} независимо выбраны из H, $–C_{1–3}$алкила, $–C_{2–3}$алкенила, $–C_{2–3}$алкинила, галогена, –OH или $–O–C_{1–3}$алкила;

b, представленный символом ------ , представляет собой одинарную или двойную химическую связь, которая может быть цис или транс;

R^1 независимо выбран из H, галогена, $C_{1–6}$алкилгалогена, $C_{1–6}$алкила, $C_{2–6}$алкенила, $–(CH_2CH_2O)_nR^a$, $–SO_2R^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$ или $–C(=O)NR^aR^b$;

R^2 выбран из H, галогена, $C_{1–6}$галогеналкила, $C_{1–6}$алкила, $O–C_{1–6}$алкила, $C_{2–6}$алкенила, $C_{1–6}$алкенилена, $–C_{1–6}$алкил–$O–C_{1–6}$алкила, $–(CH_2CH_2O)_nR^a$, $–SO_2R^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$, $–OC(=O)R^a$, $–C(=O)NR^aR^b$, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, или 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной, или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная или гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

R^3 выбран из H, $–C_{1–6}$алкилгалогена, $–C_{1–6}$алкила, $–C_{2–6}$алкенила, $–(CH_2CH_2O)_nR^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$ или $–C(=O)NR^aR^b$;

каждый из R^{2B}, R^{2C}, R^4, R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо выбран из H, галогена, $–C_{1–6}$галогеналкила, $–C_{1–6}$алкила, $–O–C_{1–6}$алкила, $–C_{2–6}$алкенила, $–C_{1–6}$алкил–$O–C_{1–6}$алкила, $–(CH_2CH_2O)_nR^a$, $–SO_2R^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$, $–OC(=O)R^a$, $–C(=O)NR^aR^b$, 6–12–членной

арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

в качестве альтернативы R^3 и R^4 вместе с атомами, с которыми они связаны, могут образовывать 5–12–членное кольцо, необязательно содержащее гетероатом, выбранный из атома N, O или S, в дополнение к атомам S и N, присутствующим в кольце, где кольцо необязательно может содержать по меньшей мере одну двойную связь; и при этом кольцо может быть замещено 0, 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой R^{3A};

где R^{3A} выбран из H, галогена, –OH, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}алкила, O–C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, –C_{1-6}алкил–O–C_{1-6}алкила, $–(CH_2CH_2O)_nR^a$, $–SO_2R^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$, $–OC(=O)R^a$ или $–C(=O)NR^aR^b$;

каждый из R^{4A}, R^{5A}, R^{6A}, R^{7A} и R^{8A} независимо выбран из H, OH, галогена или –C_{1-6}алкила;

R^{7A} и R^{8A} отсутствуют, если b представляет собой двойную химическую связь;

в качестве альтернативы R^7 и R^8 вместе с атомами, с которыми они связаны, могут образовывать 3–12–членное кольцо, где кольцо необязательно может содержать по меньшей мере одну двойную связь;

R^9 независимо выбран из H, OH, –(=O), –C_{1-6}галогеналкила, –C_{1-6}алкила, –C_{1-6}алкенилена, $–(CH_2CH_2O)_nR^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$, $–C(=O)NR^aR^b$, –C_{1-6}алкил–O–C_{1-6}алкила, циано, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная или гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, и при этом циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

R^{9A} независимо выбран из H, –OH, галогена, циано, –C_{1-6}галогеналкила, –C_{1-6}алкила, –C_2–C_6алкенила, –C_2–C_6алкинила, –C_{1-6}алкенилена, $–(CH_2CH_2O)_nR^a$, $–P(=O)OR^aOR^b$, $–CSR^a$, $–CS(=O)R^a$, $–SR^a$, $–SOR^a$, $–OSO_2R^a$, $–SO_2R^a$, $–(CH_2CH_2O)_nCH_3$, –(=O), –C(=O), $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$, $–C(=O)NR^aR^b$, $–CH_2–NR^aR^b$, $–NR^aR^b$, –C_{1-6}алкил–O–C_{1-6}алкила, –OC_{1-6}алкила, –O–C_{1-6}алкил–O–C_{1-6}алкила, фенила, 6–12–членной арильной, 6–

12–членной гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут содержать двойную связь и могут содержать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

где R^{9A} не представляет собой H, если W отсутствует;

где арильная, гетероарильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, спироциклоалкильная и спирогетероциклоалкильная группы заместителя, представляющего собой R^{9A}, могут быть незамещенными или замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, представляющими собой R^{10}, независимо выбранными из OH, галогена, $–NR^cR^d$, $–C_{1–6}$алкила, $–C_2–C_6$алкенила, $–C_2–C_6$алкинила, $–OC_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$алкил–OH, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, $C_{1–6}$галогеналкила, –O–галоген$C_{1–6}$алкила, $–SO_2R^c$, –CN, $–C(=O)NR^cR^d$, $–C(=O)R^c$, $–OC(=O)R^a$, $–C(=O)OR^c$, 6–12–членной арильной, 6–12–членной гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 0, 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

в качестве альтернативы R^7 и R^{9A} вместе с атомами, с которыми они связаны, могут образовывать 3–12–членное кольцо, где кольцо необязательно может содержать по меньшей мере одну двойную связь;

в качестве альтернативы R^9 и R^{9A} вместе с Q, W и C, с которым связаны W и Q, могут образовывать 3–12–членное моноциклическое или бициклическое кольцо, необязательно содержащее гетероатом в дополнение к Q, который выбран из N, O или S, где кольцо может содержать двойную связь, где кольцо необязательно может включать группу C=O, и при этом дополнительно кольцо необязательно может быть замещенным 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой R^{11};

R^{11} независимо выбран из H, –OH, галогена, $–C_{1–6}$алкила, $–OC_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$алкил–OH, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$галогеналкила, –O–галоген$C_{1–6}$алкила, $–SO_2R^c$, –CN, $–NR^cR^d$, $–C(=O)NR^cR^d$, $–C(=O)R^c$, $–OC(=O)R^c$, $–C(=O)OR^c$, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или

спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать двойную связь, и где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

где C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил и $–OC_{1-6}$алкил в любом из заместителей, представляющих собой R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{4A}, R^{5A}, R^{6A}, R^{7A}, R^{8A}, R^{9A}, R^{WA} и R^{WB}, являются незамещенными или замещенными 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой R^{12}, независимо выбранными из OH, $–OC_{1-6}$алкила, $–C_{1-6}$алкил–O–C_{1-6}алкила, галогена, –O–галогенC_{1-6}алкила, –CN, $–NR^aR^b$, $–(NR^aR^bR^c)_n$, $–OSO_2R^a$, $–SO_2R^a$, $–(CH_2CH_2O)_nCH_3$, –(=O), –C(=O), $–C(=O)R^a$, $–OC(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$, $–C(=O)NR^aR^b$, $–O–SiR^aR^bR^c$, $–SiR^aR^bR^c$, –O–(3–10–членный гетероциклоалкил), 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

где арильная, гетероарильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, спироциклоалкильная и спирогетероциклоалкильная группа в любом из заместителей, представляющих собой R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{9A}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{WA} и R^{WB}, может быть незамещенной или замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями, представляющими собой R^{13}, независимо выбранными из OH, галогена, $–NR^cR^d$, $–C_{1-6}$алкила, $–OC_{1-6}$алкила, $–C_{1-6}$алкил–OH, $–C_{1-6}$алкил–O–C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, –O–галогенC_{1-6}алкила, $–SO_2R^c$, –CN, $–C(=O)NR^cR^d$, $–C(=O)R^c$, $–OC(=O)R^a$, $–C(=O)OR^c$, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы R^{13} содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная и спирогетероциклоалкильная группы R^{13} или гетероциклоалкильная группа R^{13} могут

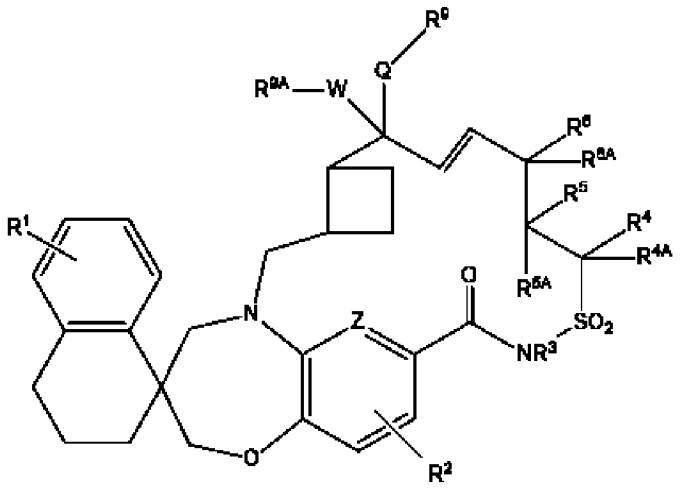
включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

где каждый из R^a, R^b, R^c и R^d независимо представляет собой водород, OH, $–C_{1–6}$алкил, $–C_{2–6}$алкенил, $–C_{2–6}$алкинил, $–C_{1–6}$алкил$–NR^{14}R^{14}$, $–NR^{14}R^{14}$, $–SO_2R^{14}$, $–(CH_2CH_2O)_nCH_3$, –(=O), $–C(=O)R^{14}$, $–OC(=O)R^{14}$, $–C(=O)OR^{14}$, $–C(=O)NR^{14}R^{14}$, $–C_{1–6}$галогеналкил, –O–галоген$C_{1–6}$алкил, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкил, бензил, фенил, $–C_{1–6}$алкил–C(=O)OH, $–C_{1–6}$алкил–C(=O)–O–$C_{1–6}$алкил, $–C_{1–6}$алкилциклоалкил, $–C_{1–6}$алкилгетероциклоалкил, $–C_{1–6}$алкил–6–10–членный арил, $–C_{1–6}$алкил–6–10–членный гетероарил, 6–12–членную арильную или гетероарильную, 5–12–членную спироциклоалкильную или спирогетероциклоалкильную, или 3–12–членную циклоалкенильную, 3–12–членную моноциклическую или бициклическую циклоалкильную, или 3–12–членную моноциклическую или бициклическую гетероциклоалкильную группу, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная, гетероциклоалкильная группа или $–C_{1–6}$алкилгетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, и при этом циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная, гетероциклоалкильная группы R^a, R^b, R^c и R^d, или гетероциклоалкильная группа, или $–C_{1–6}$алкилгетероциклоалкильная группа могут включать двойную связь и могут содержать группу C=O, и спирогетероциклоалкил или гетероциклоалкил могут включать S=O или SO_2;

при этом алкильная, арильная, гетероарильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная, циклоалкильная или гетероциклоалкильная группы R^a, R^b, R^c и R^d и гетероциклоалкильная группа $–C_{1–6}$алкилгетероциклоалкильной группы R^a, R^b, R^c и R^d могут быть незамещенными или замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, представляющими собой R^{14}, где каждый из R^{14} независимо выбран из H, –OH, –N=N=N, галогена, $–C_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$галогеналкила, $–OC_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$галогеналкила, –O–галоген$C_{1–6}$алкила, фенила, толила, $–C(=O)C_{1–6}$алкила, $–C(=O)O–C_{1–6}$алкила, $N(CH_3)_2$ или $–SO_2–N(CH_3)_2$; и

где n в каждом случае независимо представляет собой целое число, равное 1, 2, 3 или 4.

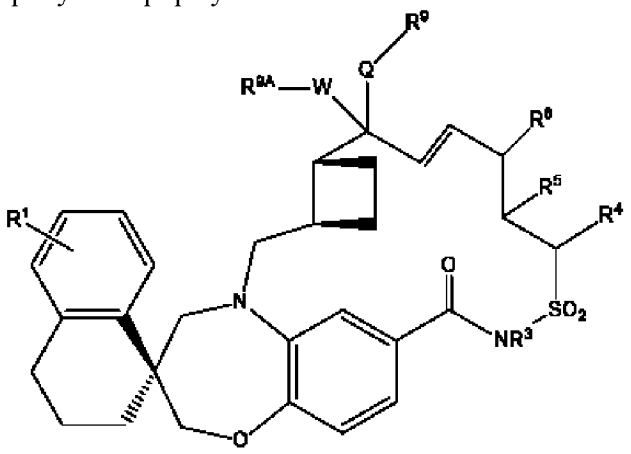
2. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение согласно варианту осуществления 1, где соединение характеризуется формулой II:



(II);

или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера.

3. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1 или 2, где соединение характеризуется формулой IIa:



(IIa);

или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера.

4. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–3 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где Q представляет собой O, NR^aNR^b или S.

5. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–4 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где Q представляет собой O.

6. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–5 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где W представляет собой $CR^{WA}R^{WB}$, –C=O или отсутствует.

7. Соединение согласно варианту осуществления 5 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где W представляет собой $CR^{WA}R^{WB}$.

8. Соединение согласно варианту осуществления 5 или его стереоизомер, его

фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где W отсутствует.

9. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–7 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{WA} и R^{WB} независимо выбраны из H, (=O), $–C_{1–3}$алкила, $–C_{2–3}$алкенила, $–C_{2–3}$алкинила, галогена, –OH или $–O–C_{1–3}$алкила.

10. Соединение согласно варианту осуществления 9 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где как R^{WA}, так и R^{WB} представляют собой H.

11. Соединение согласно варианту осуществления 9 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{WA} представляет собой $–CH_3$.

12. Соединение согласно варианту осуществления 9 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{WB} представляет собой $–CH_3$.

13. Соединение согласно варианту осуществления 9 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{WA} представляет собой –OH, и R^{WB} представляет собой H.

14. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–13 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^1 представляет собой галоген.

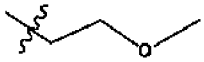
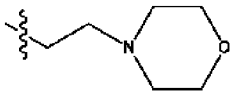
15. Соединение согласно варианту осуществления 14 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^1 представляет собой Cl.

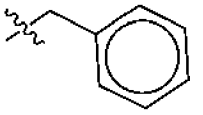
16. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–15 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^3 выбран из H и $–C_{1–6}$алкила.

17. Соединение согласно варианту осуществления 16 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^3 представляет собой H.

18. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–17 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 независимо выбран из H, $–C_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$алкил–$O–C_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$алкил–OH, $–C_{1–6}$алкил–OSO_2CH_3, $–C_{1–6}$алкилфенила или $–C_{1–6}$алкил–(5–6–членного гетероциклоалкила, имеющего один или два гетероатома, независимо выбранных из N или O).

19. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–18 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 независимо выбран из H, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$,

 ,  ,  или

 .

20. Соединение согласно варианту осуществления 19 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 представляет собой $–CH_3$.

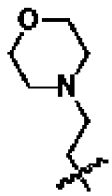
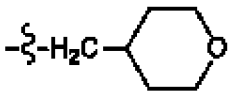
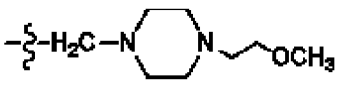
21. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–20 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^5 выбран из H или $–C_{1–6}$алкила.

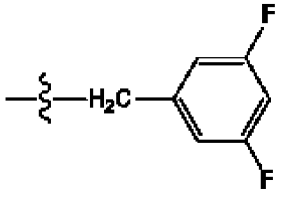
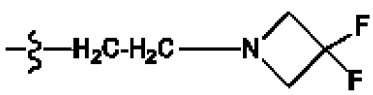
22. Соединение согласно варианту осуществления 21 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^5 представляет собой $–CH_3$.

23. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–22 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^6 выбран из H или $–C_{1–6}$алкила.

24. Соединение согласно варианту осуществления 23 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^6 представляет собой H.

25. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–24 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 независимо выбран из H, $–C_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$галогеналкила, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$алкил–(5–6–членный гетероциклоалкил), где гетероциклоалкил имеет один или два гетероатома, независимо выбранных из N или O, или $–C_{1–6}$алкилфенила, где фенил $–C_{1–6}$алкилфенила групп R^9 является незамещенным или замещенным 1 или 2 заместителями, представляющими собой R^{13}, выбранными из галогена или $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила.

26. Соединение согласно варианту осуществления 25 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 независимо выбран из H, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CF_3,  ,  ,  ,

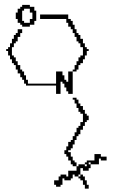
 или  .

27. Соединение согласно варианту осуществления 26 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 представляет собой H.

28. Соединение согласно варианту осуществления 26 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 представляет собой $–C_{1–6}$алкил.

29. Соединение согласно варианту осуществления 26 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 представляет собой $–CH_3$.

30. Соединение согласно варианту осуществления 26, где R^9 представляет собой

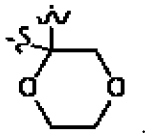


,

или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера.

31. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–24 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где в качестве альтернативы R^9 и R^{9A} вместе с Q, W и C, с которым связаны W и Q, могут образовывать 3–12–членное моноциклическое или бициклическое кольцо, необязательно содержащее гетероатом в дополнение к Q, который выбран из N, O или S, где кольцо может содержать двойную связь, где кольцо необязательно может включать группу C=O.

32. Соединение согласно варианту осуществления 31 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 и R^{9A} вместе с Q, W и C, с которым Q и W связаны, образуют



.

33. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–30 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} независимо выбран из H, OH, $–C_{1–6}$алкила, $–C_{2–6}$алкенила, $–C_{2–6}$алкинила; $–OC_{1–6}$алкила, $–CH_2–NR^aR^b$, $–C(=O)NR^aR^b$, –(=O), –C(=O), $C(=O)OR^a$, $–C(=O)R^a$, циано, $–C_{1–6}$галогеналкила, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, –O–$C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, $–P(=O)OR^aOR^b$, $–SR^a$, $–OSO_2R^a$, $–SOR^a$, $–SO_2R^a$, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной незамещенной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где арильная, гетероарильная или гетероциклоалкильная группы могут содержать 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S,

где циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут содержать двойную связь, и при этом дополнительно циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут содержать группу C=O;

где арильная, гетероарильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная группа заместителя, представляющего собой R^{9A}, может быть незамещенной или замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями, представляющими собой R^{10}, независимо выбранными из OH, галогена, $–NR^cR^d$, $–C_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$алкил–OH, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, циано, $–C(=O)OR^c$, 6–10–членного арила или $–SO_2R^c$;

где $C_{1–6}$алкил, $C_{2–6}$алкенил, $C_{2–6}$алкинил и $–OC_{1–6}$алкил в любом из заместителей, представляющих собой R^{9A} и R^{10}, являются незамещенными или замещенными 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой R^{12}, независимо выбранными из OH, галогена, –(=O), $–OC_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$алкила, $–NR^aR^b$, $–SiR^aR^bR^c$, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная или гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная или гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно гетероциклоалкильная группа может включать S=O или SO_2;

где $–C_{1–6}$алкильные группы заместителей, представляющих собой R^{10}, являются незамещенными или замещенными 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой R^{12}, $–OC_{1–6}$алкила;

где гетероциклоалкильные группы заместителей, представляющих собой R^{12}, могут быть незамещенными или замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, представляющими собой R^{13}, независимо выбранными из $–NR^cR^d$ или $–C_{1–6}$алкила;

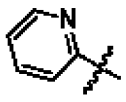
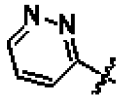
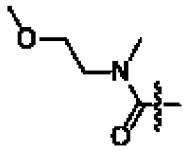
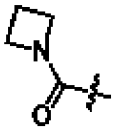
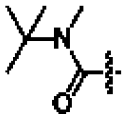
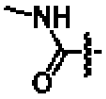
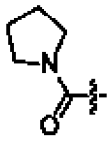
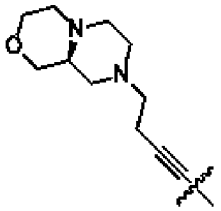
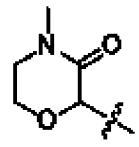
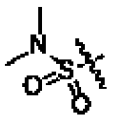
где каждый из R^a, R^b, R^c и R^d независимо представляет собой водород, OH, $–C_{1–6}$алкил, $–(CH_2CH_2O)_nCH_3$, $–NR^{14}R^{14}$, $–C_{1–6}$алкил–$NR^{14}R^{14}$, фенил, $–C_{1–6}$алкил–C(=O)OH, $–C_{1–6}$алкил–C(=O)–O–$C_{1–6}$алкил, $–C_{1–6}$алкил–3–12–членную циклоалкильную, $–C_{1–6}$алкил–3–12–членную гетероциклоалкильную, $–C_{1–6}$алкил–6–12–членную гетероарильную, 6–12–членную арильную или гетероарильную, 3–12–членную моноциклическую или бициклическую циклоалкильную или 3–12–членную моноциклическую или бициклическую гетероциклоалкильную группу, где гетероарильная группа, гетероциклоалкильные группы R^a, R^b, R^c и R^d или гетероциклоалкильная группа $–C_{1–6}$алкил–гетероциклоалкильной группы R^a, R^b, R^c и R^d содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы R^a, R^b, R^c и R^d и гетероциклоалкильная группа $–C_{1–6}$алкил–гетероциклоалкильных групп R^a, R^b, R^c и R^d могут включать двойную связь, и при этом дополнительно циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы R^a, R^b, R^c и R^d и гетероциклоалкильная группа $–C_{1–6}$алкил–гетероциклоалкильных групп R^a, R^b, R^c и R^d могут содержать группу C=O;

при этом алкильная, арильная, гетероарильная, циклоалкильная,

гетероциклоалкильная группы R^a, R^b, R^c и R^d или гетероциклоалкильные группы $–C_{1–6}$алкил–гетероциклоалкильных групп R^a, R^b, R^c и R^d могут быть незамещенными или замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, представляющими собой R^{14}, где каждый R^{14} независимо выбран из H, OH, галогена, $–C_{1–6}$алкила, $N(CH_3)_2$, $–C_{1–6}$галогеналкила, $C(=O)CH_3$, $–C(=O)OCH_3$ или $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила;

в качестве альтернативы R^a и R^b вместе с атомами, с которыми они связаны, могут образовывать 4–12–членное моноциклическое или бициклическое кольцо, необязательно содержащее гетероатом, выбранный из атома N, O или S, который может содержать двойную связь; и

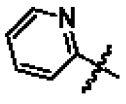
где n в каждом случае независимо представляет собой целое число, равное 1, 2, 3 или 4.

34. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–23 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} независимо выбран из H, $–CH_3$, OH,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , или  .

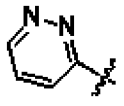
35. Соединение согласно варианту осуществления 34 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой H.

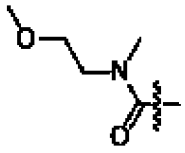
36. Соединение согласно варианту осуществления 34 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой $–CH_3$.

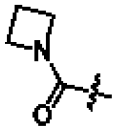
37. Соединение согласно варианту осуществления 34 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой –OH.

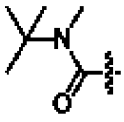
38. Соединение согласно варианту осуществления 34 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой  .

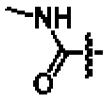
39. Соединение согласно варианту осуществления 34 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его

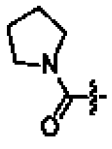
стереоизомера, где R^{9A} представляет собой  .

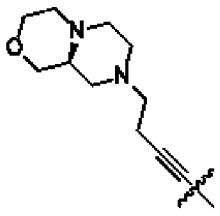
40. Соединение согласно варианту осуществления 34 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой  .

41. Соединение согласно варианту осуществления 34 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой  .

42. Соединение согласно варианту осуществления 34 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой  .

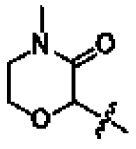
43. Соединение согласно варианту осуществления 34 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой  .

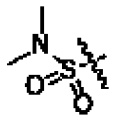
44. Соединение согласно варианту осуществления 34 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой  .

45. Соединение согласно варианту осуществления 34 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой  .

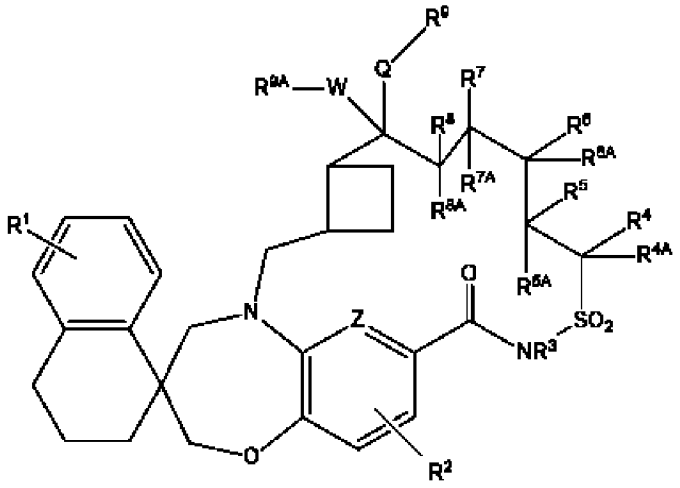
46. Соединение согласно варианту осуществления 34 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его

стереоизомера, где R^{9A} представляет собой  .

47. Соединение согласно варианту осуществления 34 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой  .

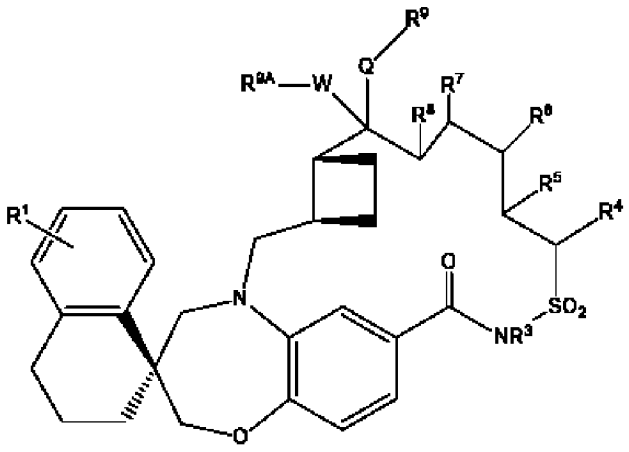
48. Соединение согласно варианту осуществления 34 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой  .

49. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение согласно варианту осуществления 1, где соединение характеризуется формулой III:


(III);

или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера.

50. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1 или 49, где соединение характеризуется формулой IIIa:



(IIIa);

или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера.

51. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1 или 49–50 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где Q представляет собой O, $–CR^aR^b$ или NR^aNR^b.

52. Соединение согласно варианту осуществления 51 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где Q представляет собой O.

53. Соединение согласно варианту осуществления 52 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где Q представляет собой $–CH_2$.

54. Соединение согласно варианту осуществления 52 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где Q представляет собой $–NR^aR^b$.

55. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1 или 49–54 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где W представляет собой $CR^{WA}R^{WB}$, –C=O или отсутствует.

56. Соединение согласно варианту осуществления 55 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где W представляет собой $CR^{WA}R^{WB}$.

57. Соединение согласно варианту осуществления 55 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где W отсутствует.

58. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1 или 49–56 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{WA} и R^{WB} независимо выбраны из H, $–C_{1–3}$алкила, $–C_{1–3}$алкенила, $–C_{1–3}$алкинила, галогена, –OH или $–O–C_{1–3}$алкила.

59. Соединение согласно варианту осуществления 58 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где как R^{WA}, так и R^{WB} представляют собой H.

60. Соединение согласно варианту осуществления 58 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{WA} представляет собой $–CH_3$.

61. Соединение согласно варианту осуществления 58 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где по меньшей мере один из R^{WA} и R^{WB} представляет собой H.

62. Соединение согласно варианту осуществления 58 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{WA} представляет собой –OH, и R^{WB} представляет собой H.

63. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1 или 49–62 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^1 представляет собой галоген.

64. Соединение согласно варианту осуществления 63 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^1 представляет собой Cl.

65. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1 или 49–64 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^3 представляет собой H.

66. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1 или 49–65 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 независимо выбран из H или $–C_{1–6}$алкила.

67. Соединение согласно варианту осуществления 66 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 представляет собой $–CH_3$.

68. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1 или 49–67 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^5 выбран из H или $–C_{1–6}$алкила.

69. Соединение согласно варианту осуществления 68 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^5 представляет собой $–CH_3$.

70. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1 или 49–69 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^6 представляет собой H.

71. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1 или 49–70 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^7 выбран из H или $–NR^aR^b$.

72. Соединение согласно варианту осуществления 71 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^7 представляет собой H.

73. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1 или 49–73 или его

стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^8 выбран из H или $–C_{1–6}$алкила.

74. Соединение согласно варианту осуществления 73 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^8 представляет собой H.

75. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1 или 49–70 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где в качестве альтернативы R^7 и R^8 вместе с атомами, с которыми они связаны, могут образовывать 3–12–членное кольцо.

76. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 49–70 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где в качестве альтернативы R^7 и R^{9A} вместе с атомами, с которыми они связаны, могут образовывать 3–12–членное кольцо, где кольцо необязательно может содержать по меньшей мере одну двойную связь.

77. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 49–76 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 независимо выбран из H, –OH, –(=O), $–C_{1–6}$алкила, циано, $–C(=O)–C_{1–6}$алкила, $–C(=O)–$фенила, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$алкил–(5–10–членный моно– или бициклический гетероциклоалкил), где гетероциклоалкил может содержать один, два, три или четыре гетероатома, независимо выбранных из N или O.

78. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 49–75 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где в качестве альтернативы R^9 и R^{9A} вместе с Q, W и C, с которым связаны Q и W, могут образовывать 3–12–членное моноциклическое или бициклическое кольцо, необязательно содержащее гетероатом в дополнение к Q, выбранному из атома N, O или S, при этом кольцо может содержать двойную связь, кольцо необязательно может включать группу C=O и кольцо необязательно может быть замещенным 0, 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой R^{11};

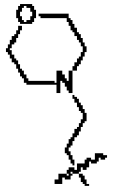
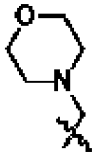
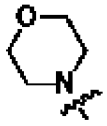
где R^{11} выбран из H, галогена, –OH, $–C_{1–6}$галогеналкила, $–C_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$алкила, –O–$C_{1–6}$алкила, $–C(=O)R^c$, $–C(=O)NR^cR^d$, $–NR^cR^d$, 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероциклоалкильные группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где гетероциклоалкильные группы могут включать двойную связь, и где гетероциклоалкильные группы могут содержать группу C=O; и при этом дополнительно гетероциклоалкильные группы могут быть незамещенными или замещенными одним или несколькими $–C_{1–6}$алкилами.

79. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 49–75 или 77 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} независимо выбран из H, –OH, $–C_{1–6}$алкила, $–C_{2–6}$алкенила, $–C_{2–6}$алкинила, $–C_{1–6}$алкила, –C(=O), –(=O), –C(=O)Ra, циано, $–C_{1–6}$алкил–O–

C_{1-6}алкила, –O–C_{1-6}алкил–O–C_{1-6}алкила, –ORa, –CSRa, –CS(=O)Ra, –SORa, –NRaRb, –C(=O)NRaRb, фенила, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, или 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной, или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, и циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут содержать двойную связь, и где циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут содержать группу C=O, и при этом дополнительно гетероциклоалкильные группы могут включать S=O или SO_2;

где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы заместителей, представляющих собой R^{9A}, могут быть незамещенными или замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, представляющими собой R^{10}, независимо выбранными из галогена, $–NR^cR^d$ или –C_{1-6}алкила;

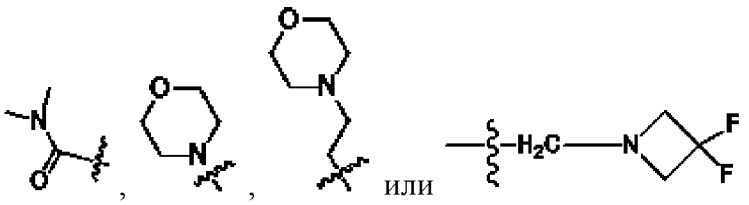
где C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил и –OC_{1-6}алкил в любом из заместителей, представляющих собой R^{9A} и R^{10}, являются незамещенными или замещенными 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой R^{12}, независимо выбранными из OH, галогена, –(=O), –OC_{1-6}алкила, –C_{1-6}алкила, $–NR^aR^b$, $–SiR^aR^bR^c$, 6–12–членной арильной или гетероарильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная или гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, и гетероциклоалкильные группы могут включать группу C=O.

80. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 49–76 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 независимо выбран из H, –OH, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–C(=O)CH_3$, $–CH_2C(=O)OCH_2CH_3$,  ,  или  .

81. Соединение согласно варианту осуществления 80 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 представляет собой H.

82. Соединение согласно варианту осуществления 80 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 представляет собой $–CH_3$.

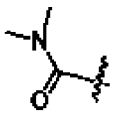
83. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 49–75 или 77–80 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} независимо выбран из H, –OH, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–OCH_2C(=O)OCH_2CH_3$,



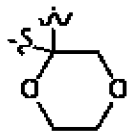
84. Соединение согласно варианту осуществления 83 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой H.

85. Соединение согласно варианту осуществления 83 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой $–C_{1–6}$алкил.

86. Соединение согласно варианту осуществления 83 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой $–CH_3$.

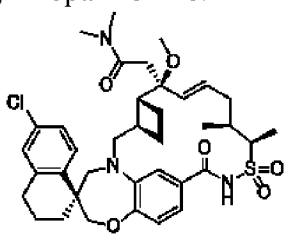
87. Соединение согласно варианту осуществления 83 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} представляет собой  .

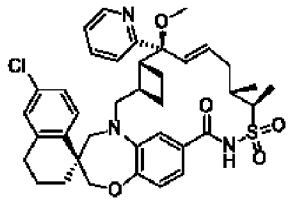
88. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 49–75 и 78 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где в качестве альтернативы R^9 и R^{9A} вместе с атомами, с которыми они связаны, могут образовывать 5–12–членное моноциклическое или бициклическое кольцо, необязательно содержащее гетероатом в дополнение к Q, выбранному из атома N, O или S, , кроме того, где 5–12–членное кольцо может содержать двойную связь.

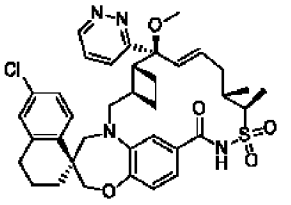
89. Соединение согласно варианту осуществления 88 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 и R^{9A} вместе с Q, W и C, с которым Q и W связаны, образуют  .

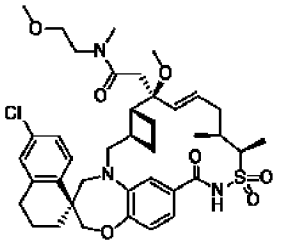
90. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение, где соединение характеризуется структурой, выбранной из:

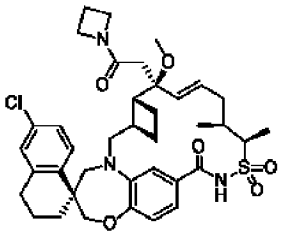
 ;

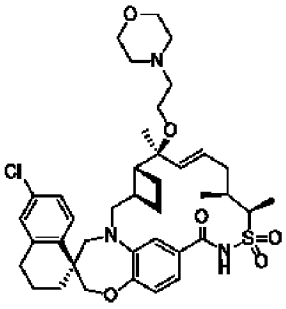
 ;

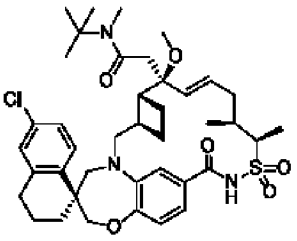

;

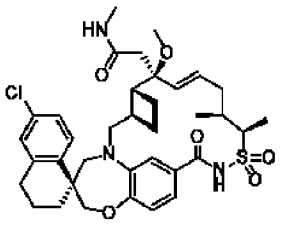

;

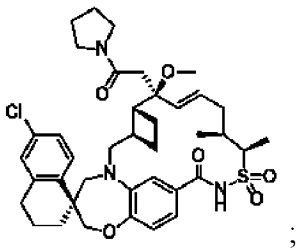

;

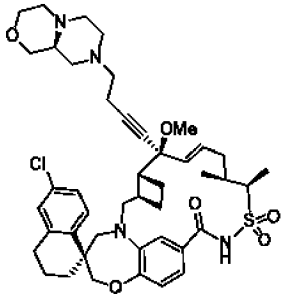

;

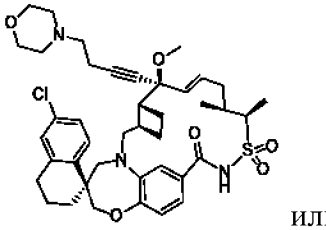

;

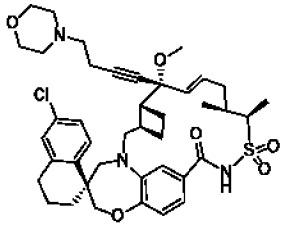

;

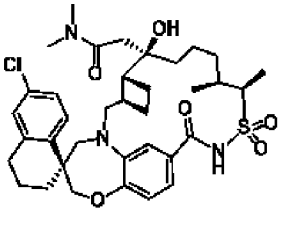

;

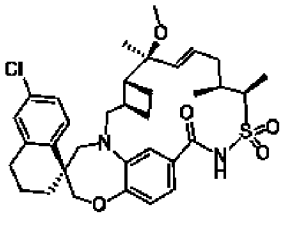

;

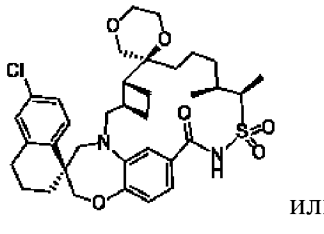

;

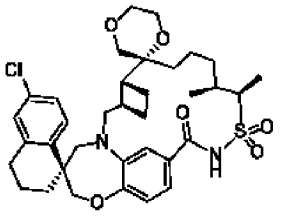

или

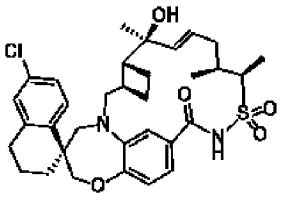

;

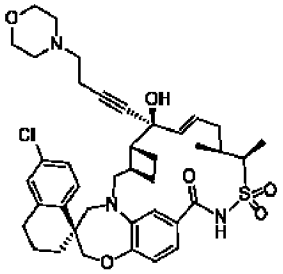

;

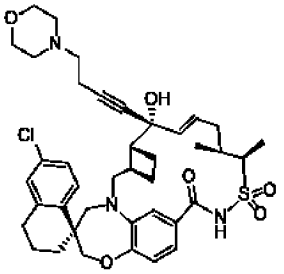

;

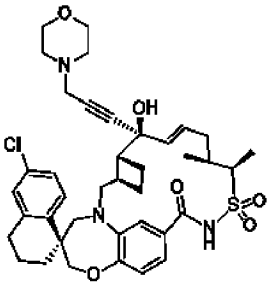

или

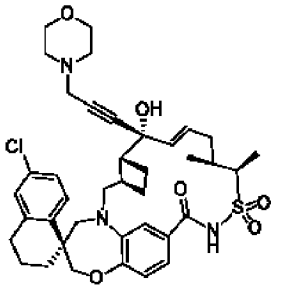

;

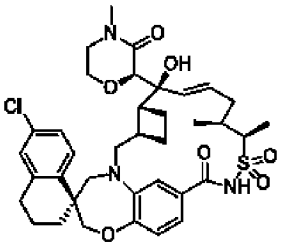

;

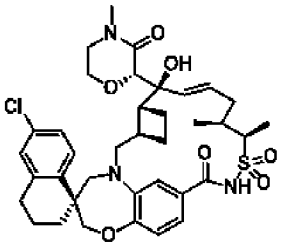

или

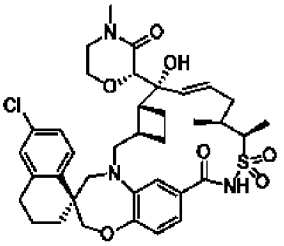

;

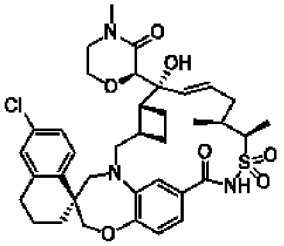

или

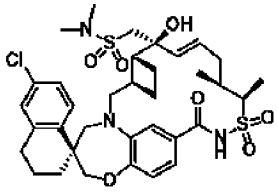

;

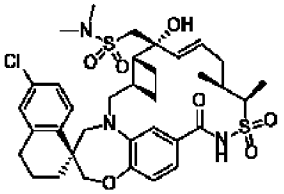

, или

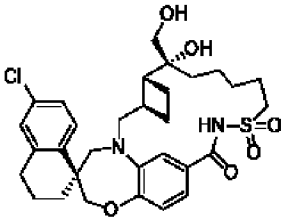

, или

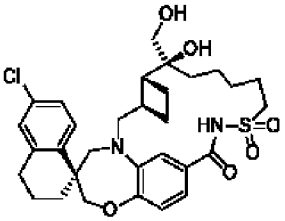

, или

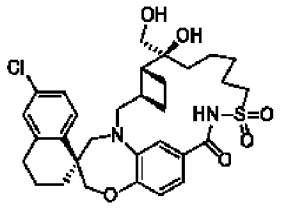

;


или

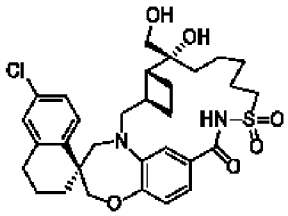

;


или

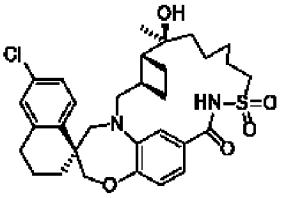

;



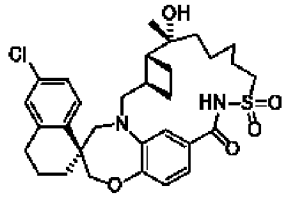
или



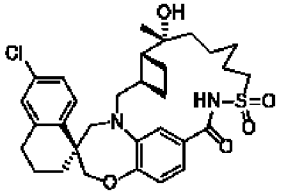
;



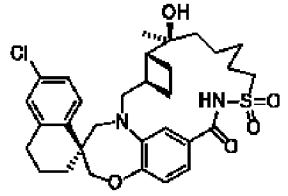
или



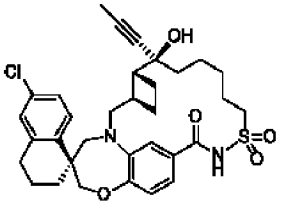
;



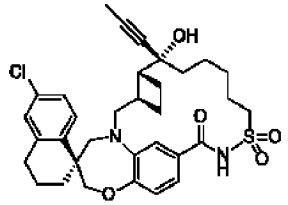
или



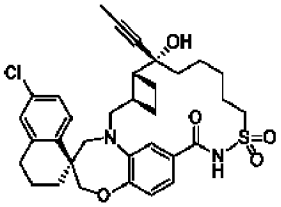
;



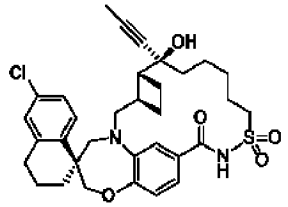
или



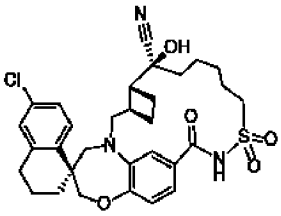
;



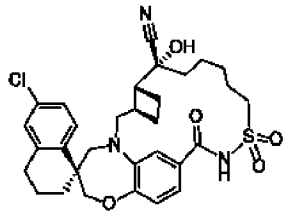
или



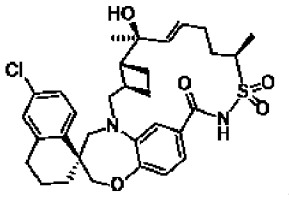
;



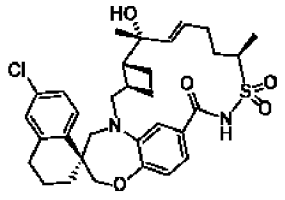
или

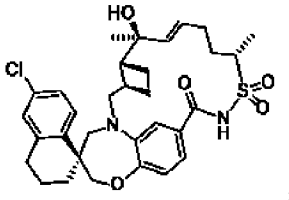


;

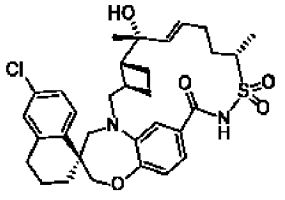


, или

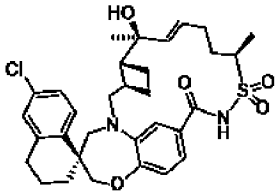


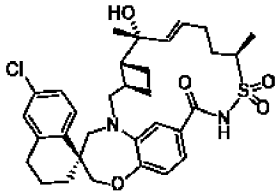


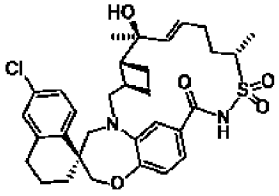
, или

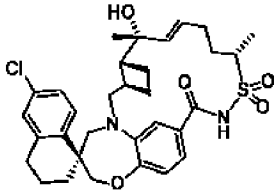


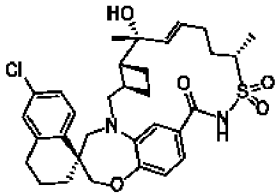
, или

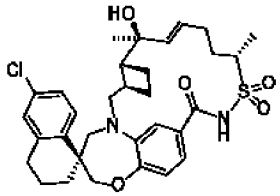

, или

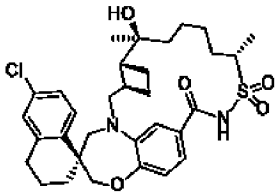

, или

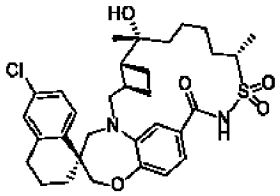

, или

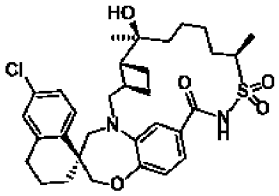

;

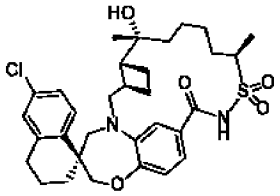

или

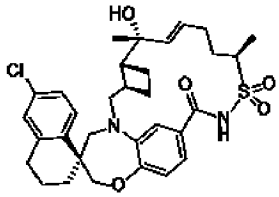

;

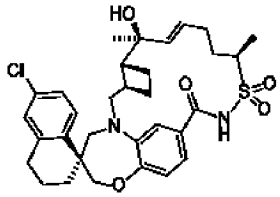

, или

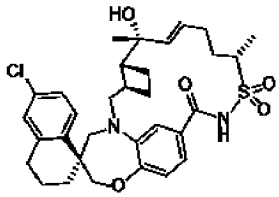

, или

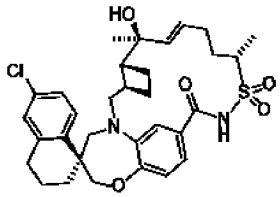

, или

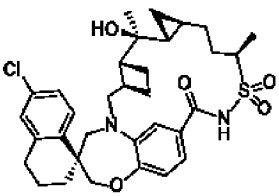

;

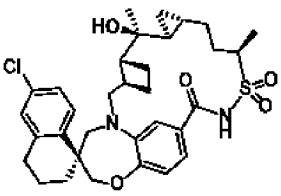

, или

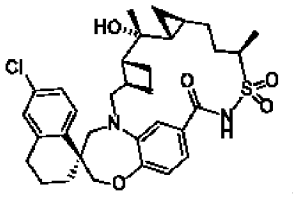

, или

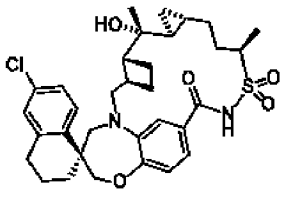

, или

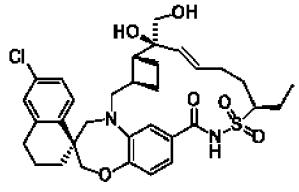

;

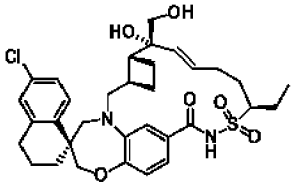

, или

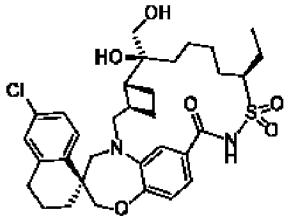

, или

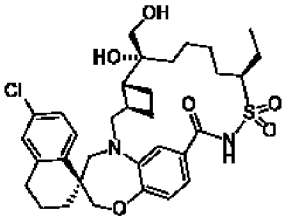

, или

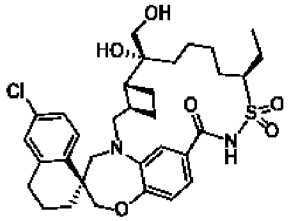

;

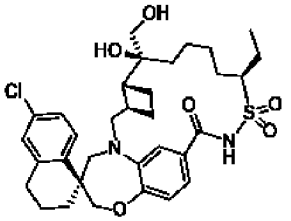

или

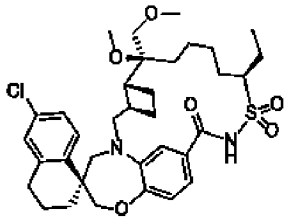

;

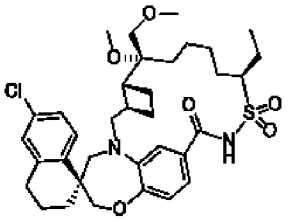

или

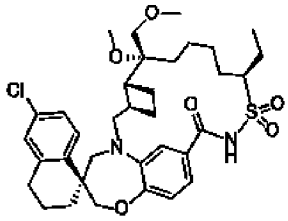

;

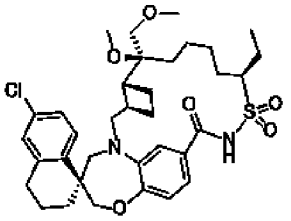

или

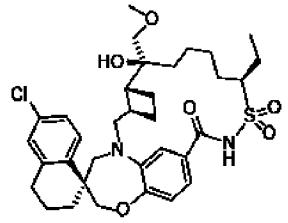

;

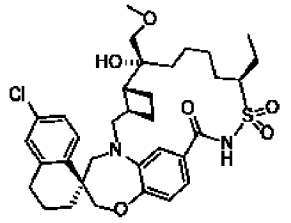

или

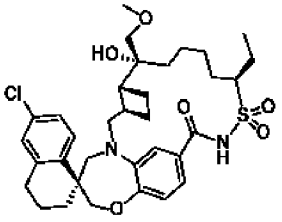

;

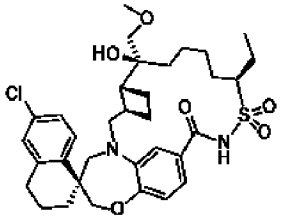

или


;


или

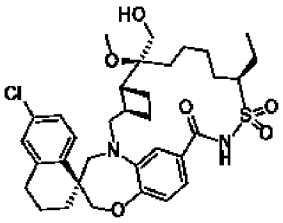

;


или

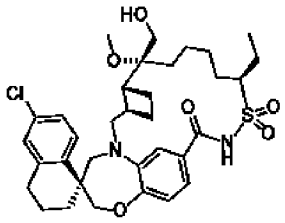

;

или

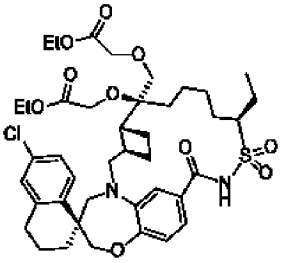
;



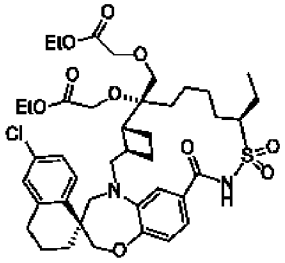
или



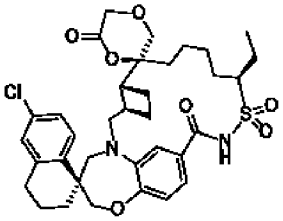
;



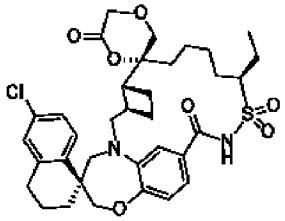
или



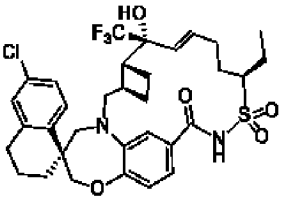
;



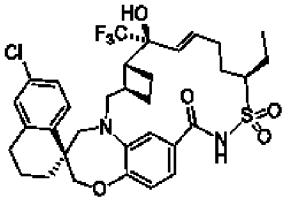
или



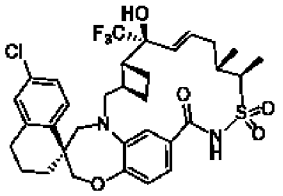
;



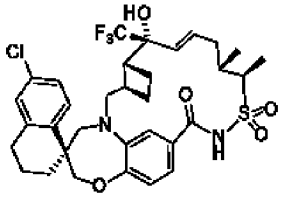
или



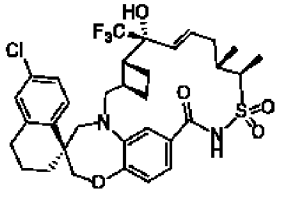
;



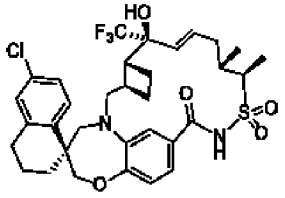
или



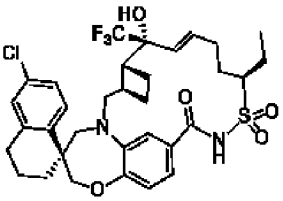
;



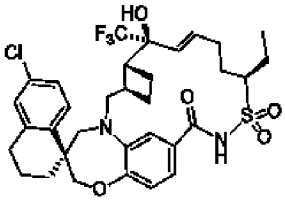
или



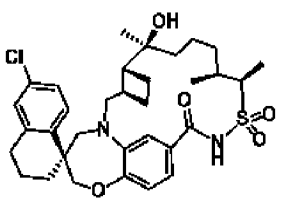
;



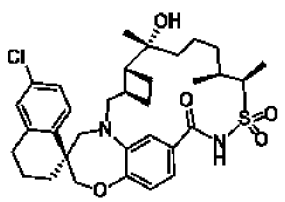
или



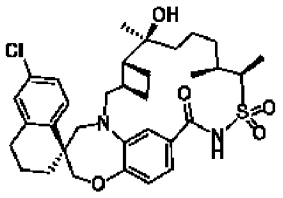
;



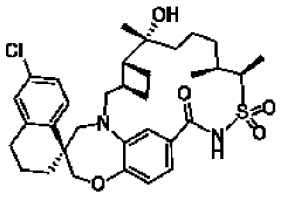
или



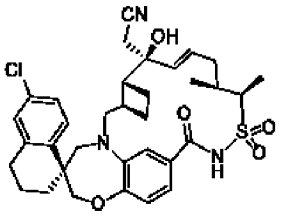
;



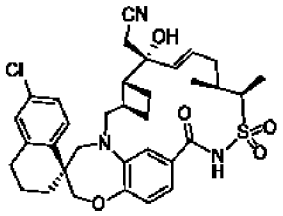
или



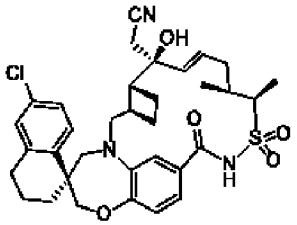
;



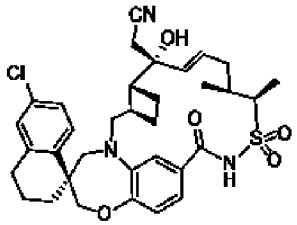
или



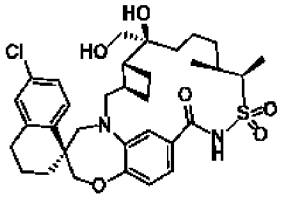
;



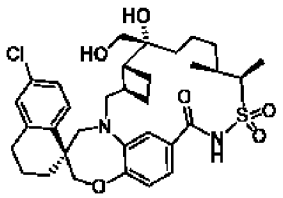
или



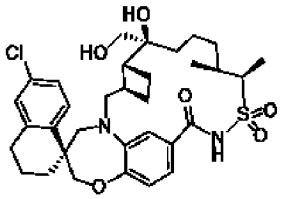
;



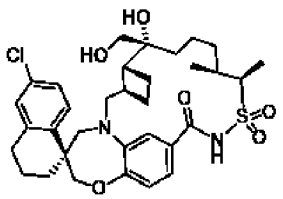
или



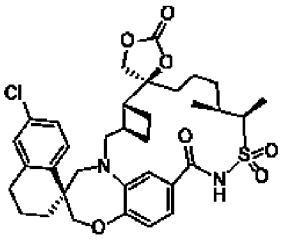
;



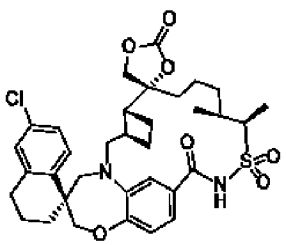
или



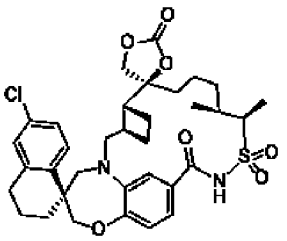
;



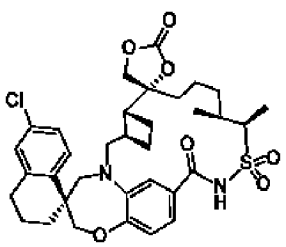
или



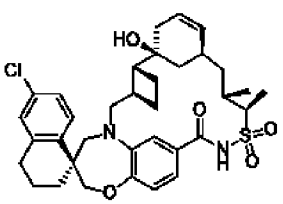
;



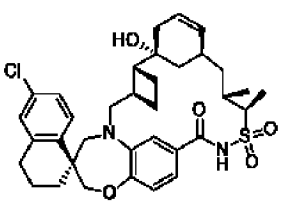
или



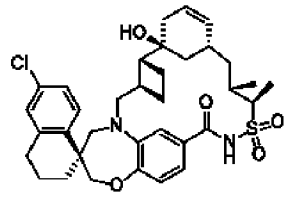
;

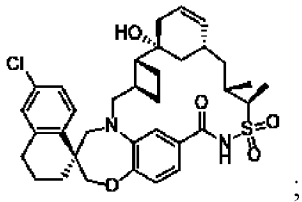


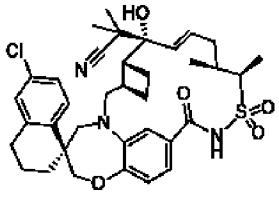
или

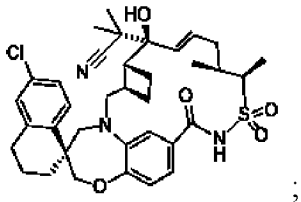


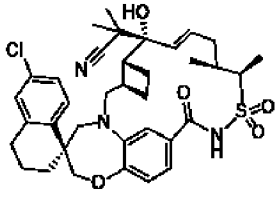
;

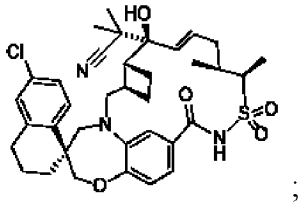

;

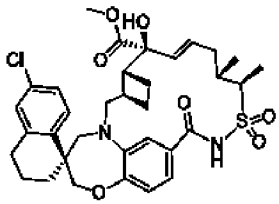

;

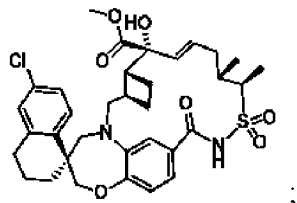

или

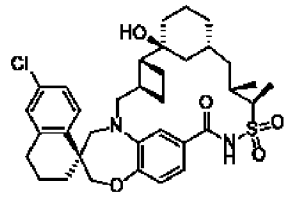

;

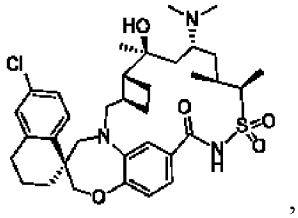

или

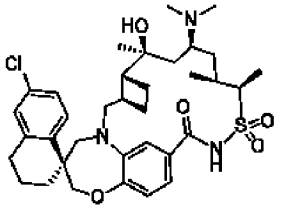

;

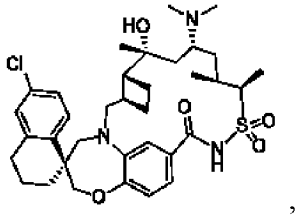

или

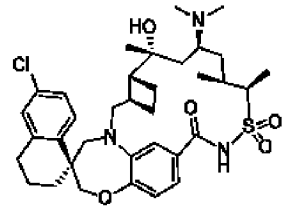

;

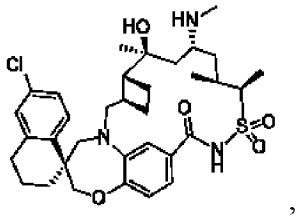

;

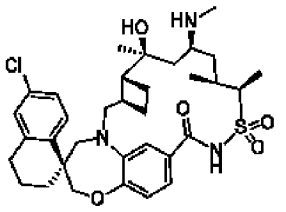

, или

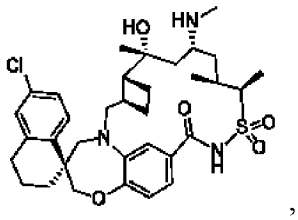

, или

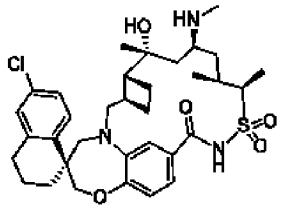

, или

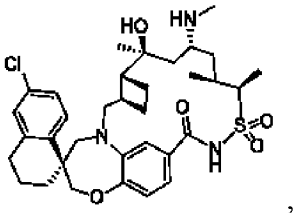

;

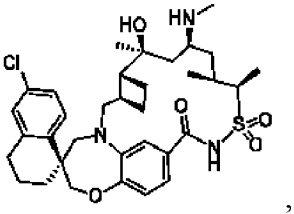

, или

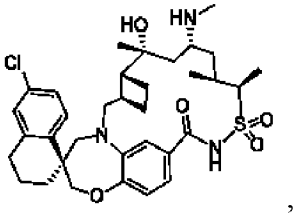

, или

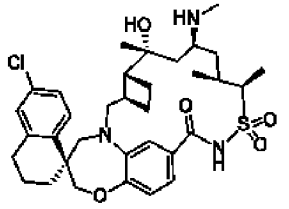

, или

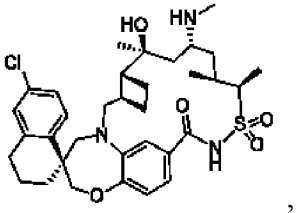

;

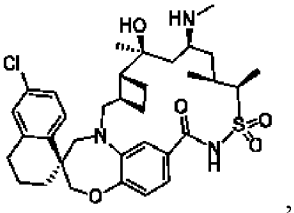

, или

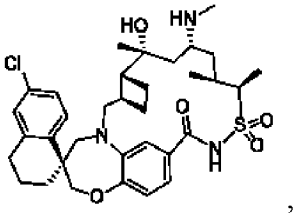

, или

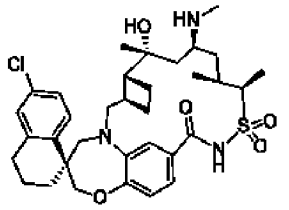

, или

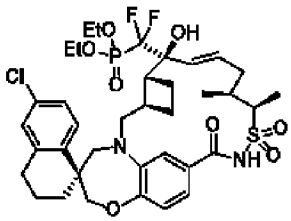

;

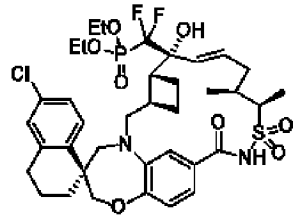

, или

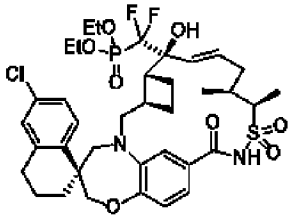

, или

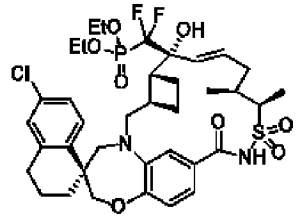

, или

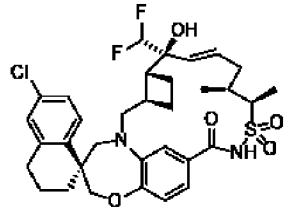

;

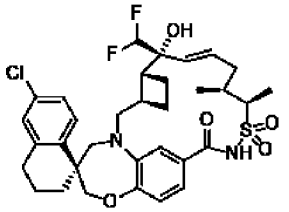

или

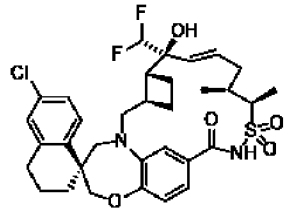

;

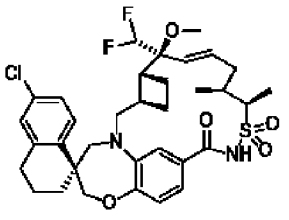

или

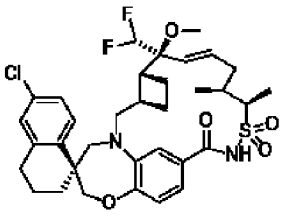

;

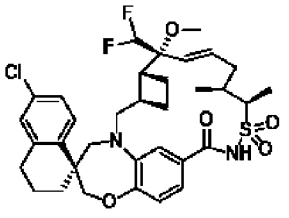

или

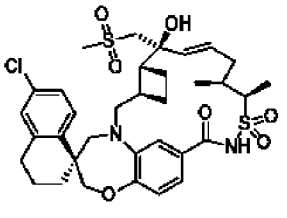

;

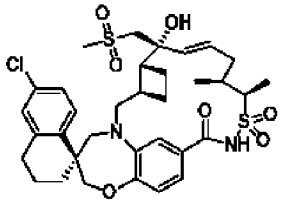

или

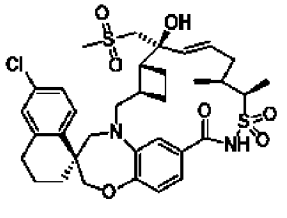

;

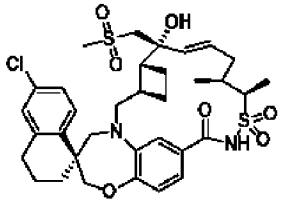

или

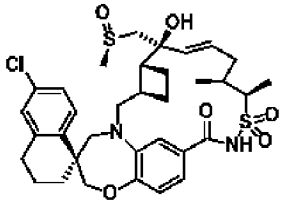

;

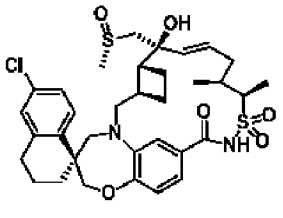

или

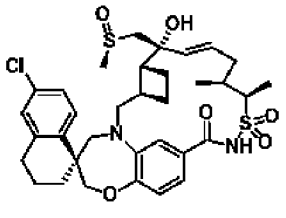

;

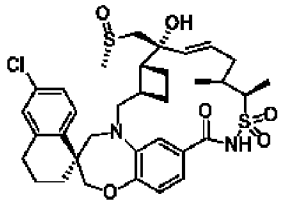

или

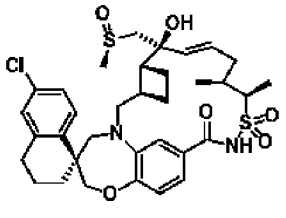

;

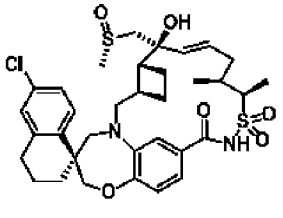

и

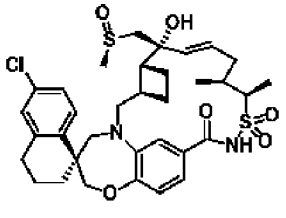

или

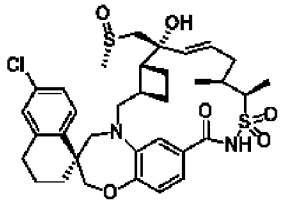

и

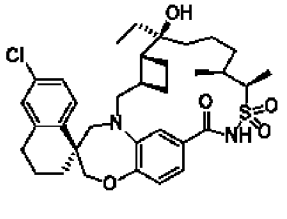

;

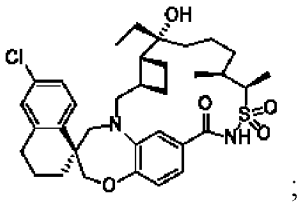

и

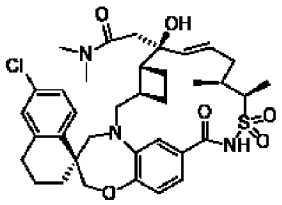

или

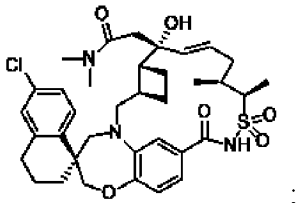

и

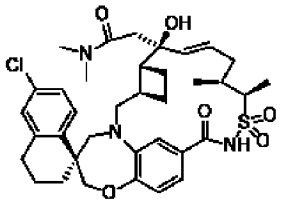

;

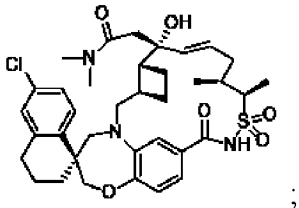

или

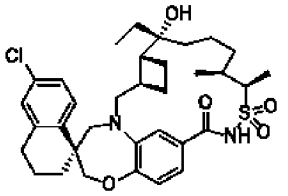

;

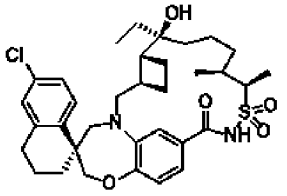

или

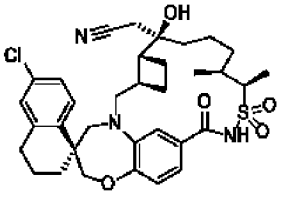

;

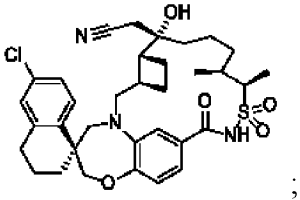

или

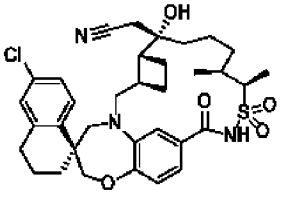

;

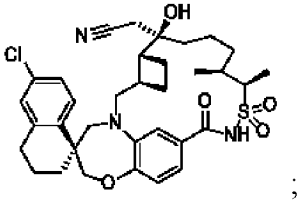

или;

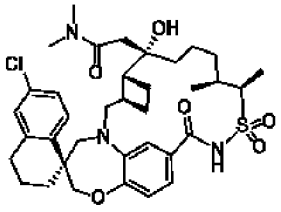


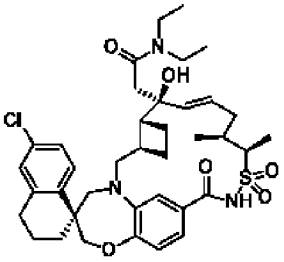

или

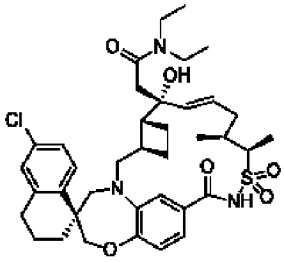

;

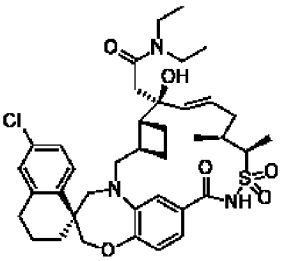

или

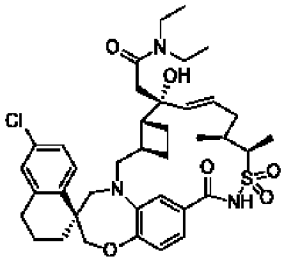

;

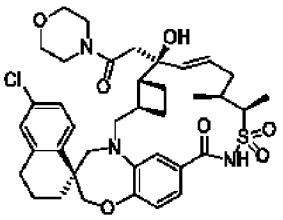

;


или

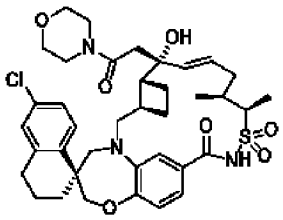

;


или

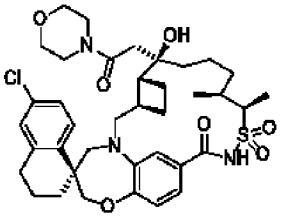

;



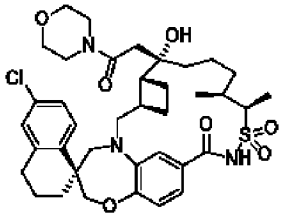
или



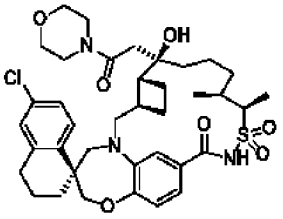
;



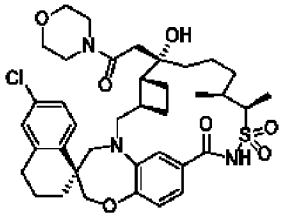
или



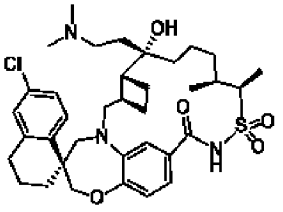
;



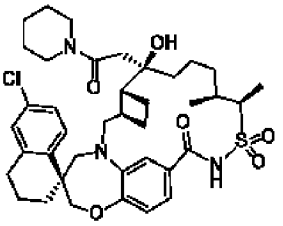
или



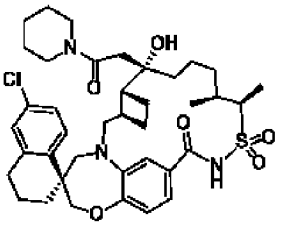
;



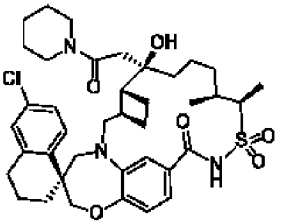
;



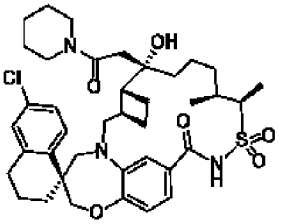
или



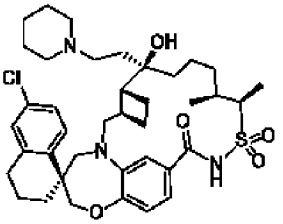
;



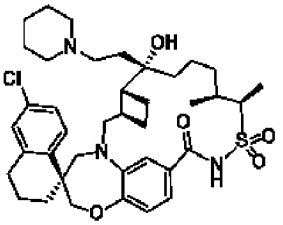
или



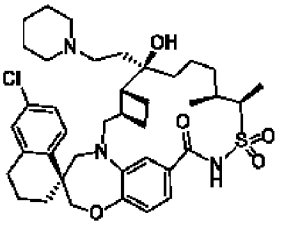
;



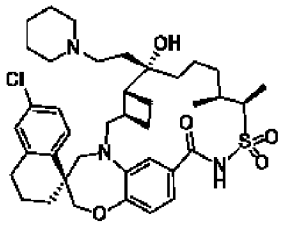
или

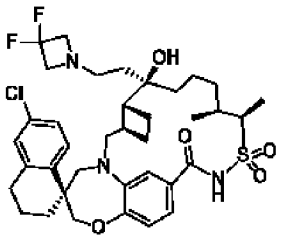


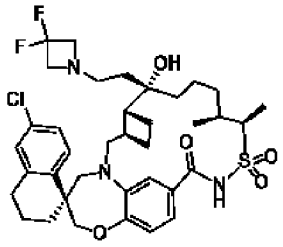
;

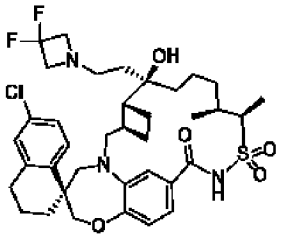


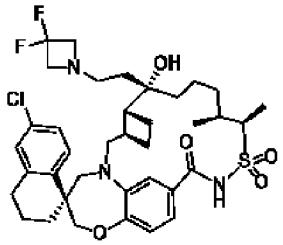
или

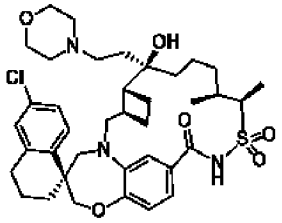

;

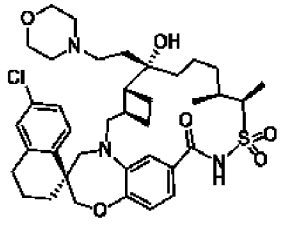

или

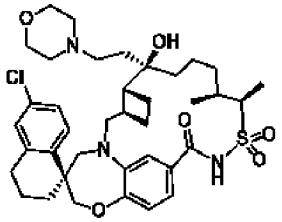

;

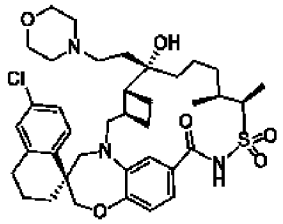

или

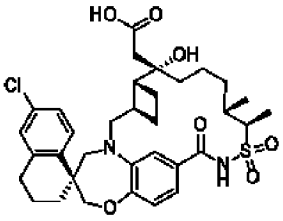

;

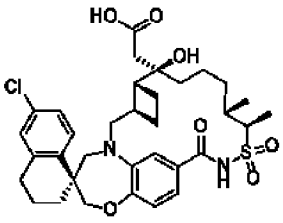

или

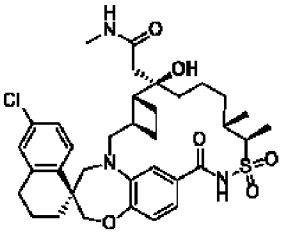

;

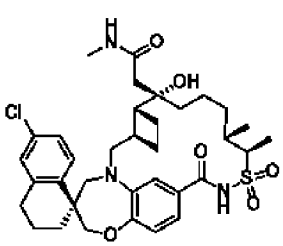

или

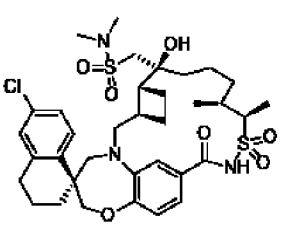

;


или


;

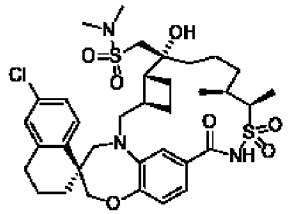

или

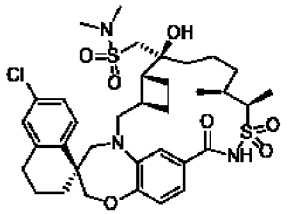

;

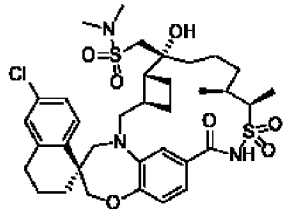

или

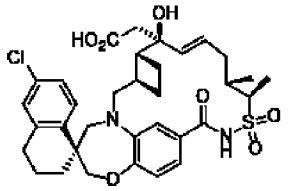
;

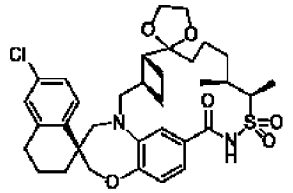
или

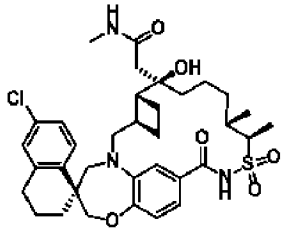

;

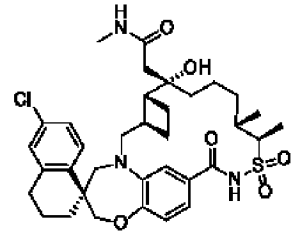

или

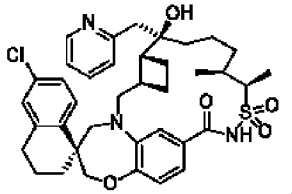

;

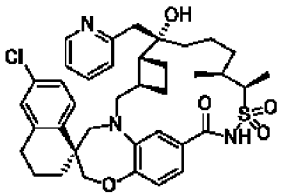

;

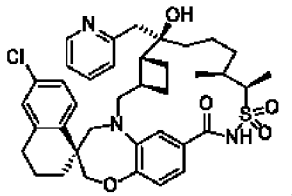

;

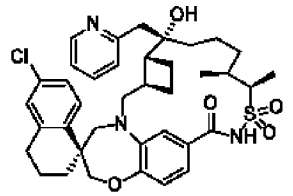

или

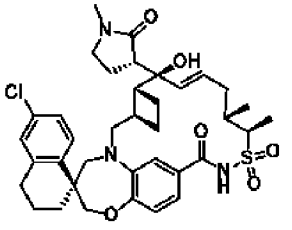

;

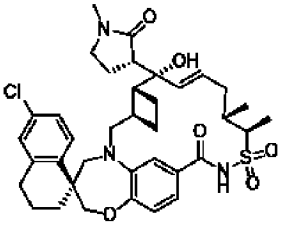

, или

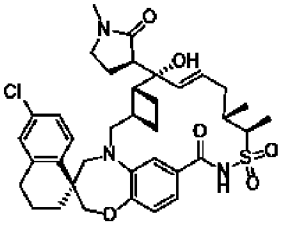

, или

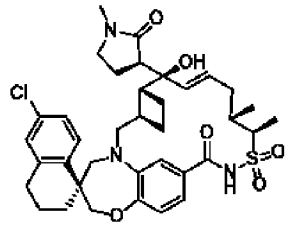

, или

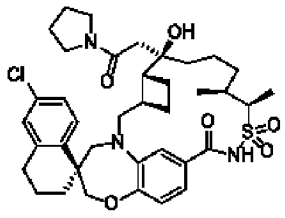

;

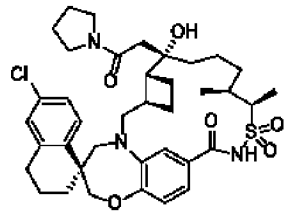

, или

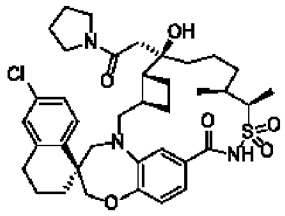

, или

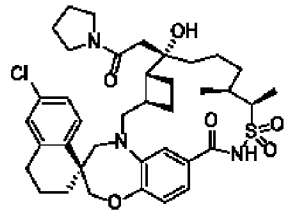

, или

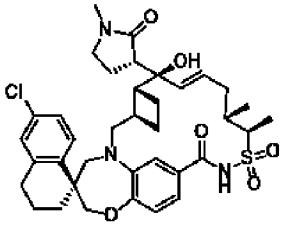

;

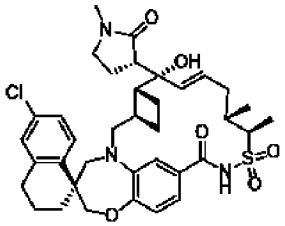

или

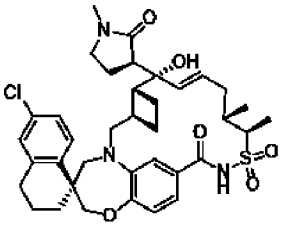

;

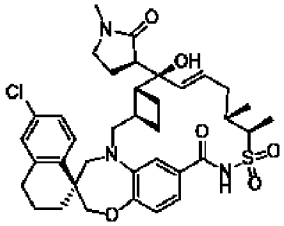

или

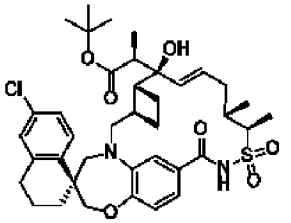

;

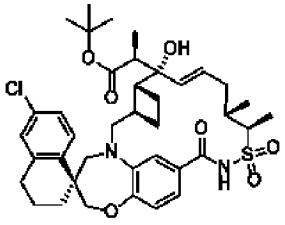

, или

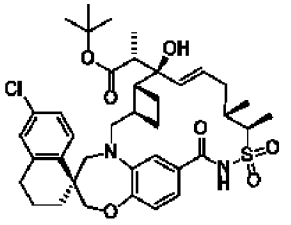

, или

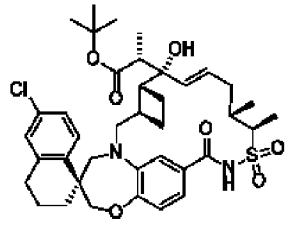

, или

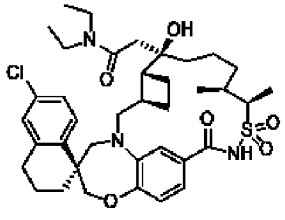

, или

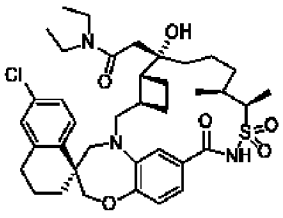

, или

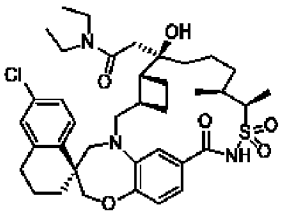

, или

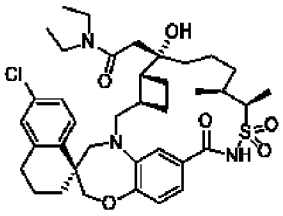

, или

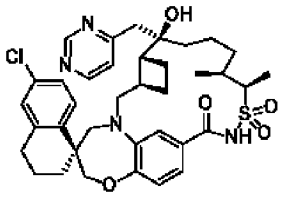

;

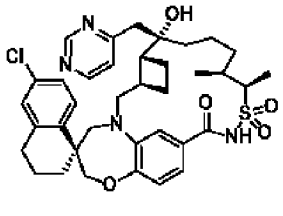

или

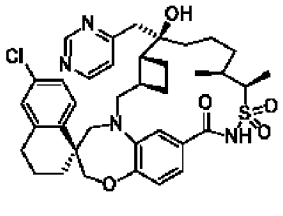

;

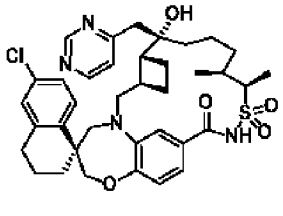

или

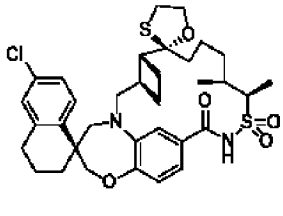

;

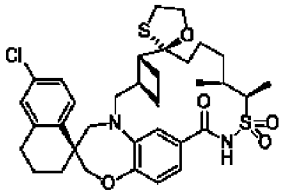

или

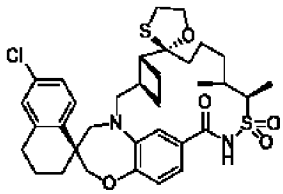

;


или


;

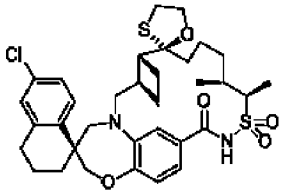

или

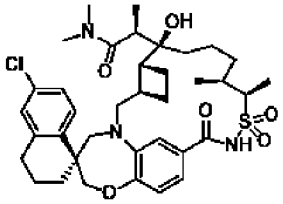

;

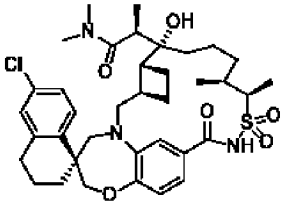

или

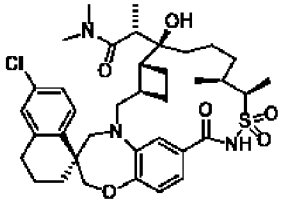
;

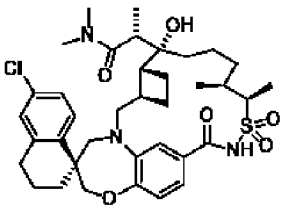
или

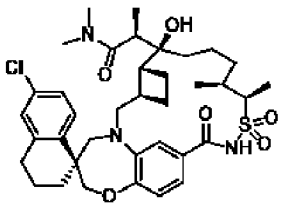

;

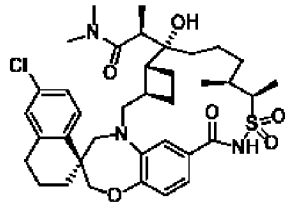

, или


, или

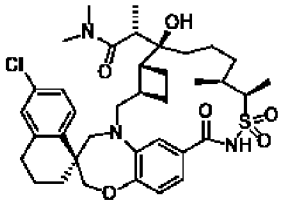

, или


;

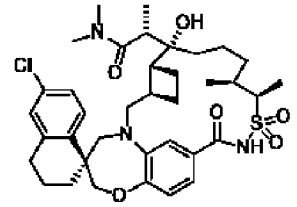

, или



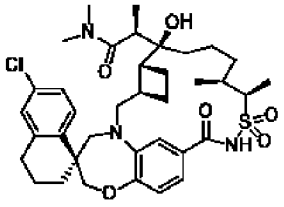
, или



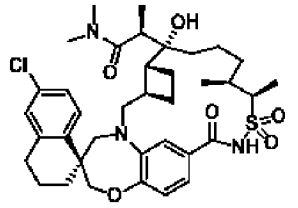
, или



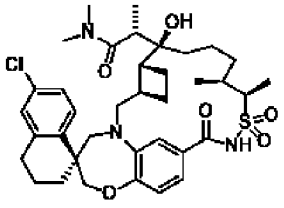
;



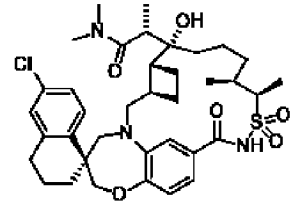
, или



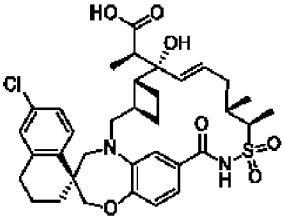
, или



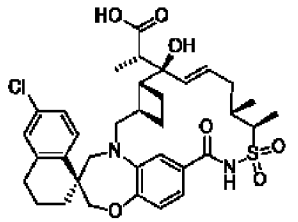
, или



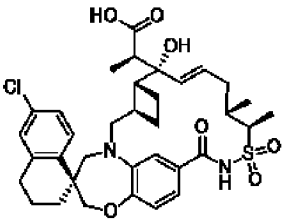
;



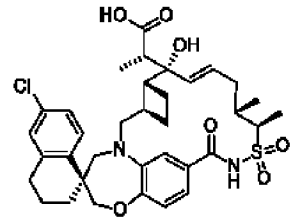
, или



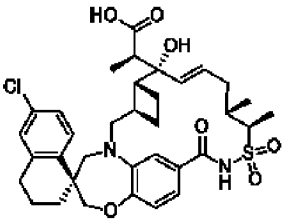
, или



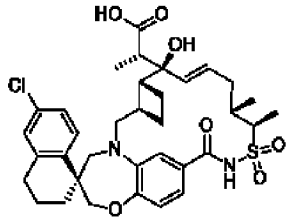
, или



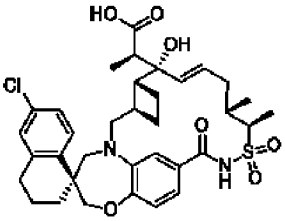
;



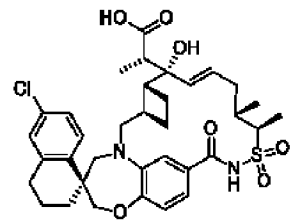
, или



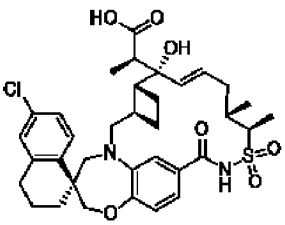
, или



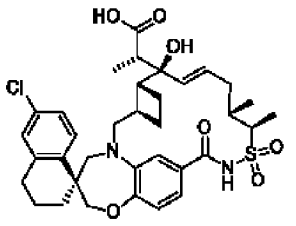
, или

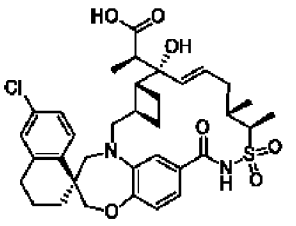


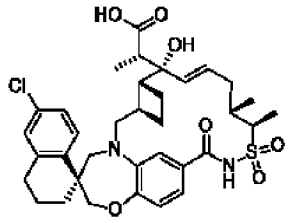
;

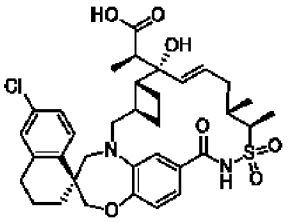


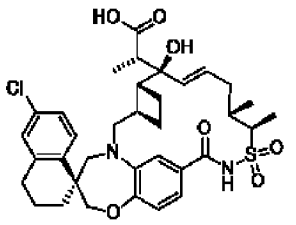
, или

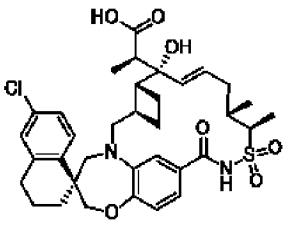

, или

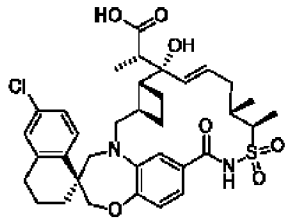

, или

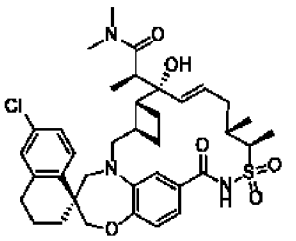

;

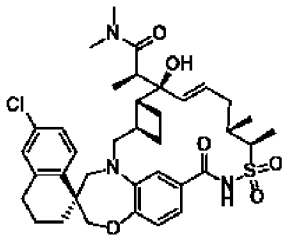

, или

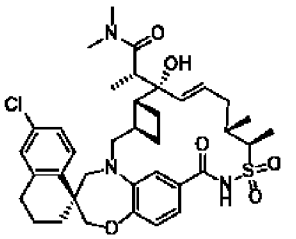

, или

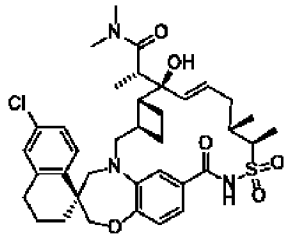


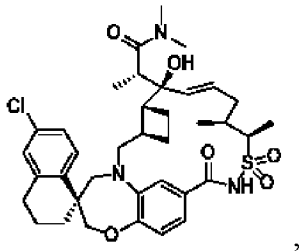

;

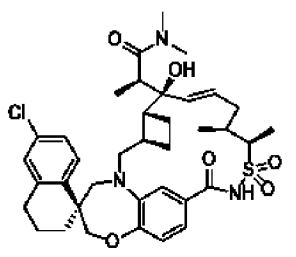

, или

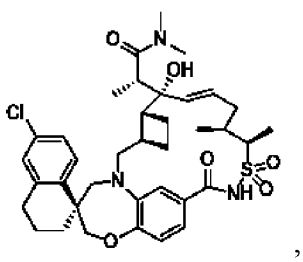

, или

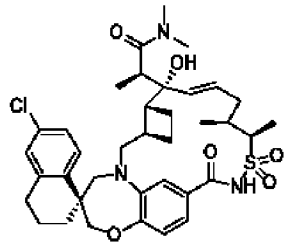

, или

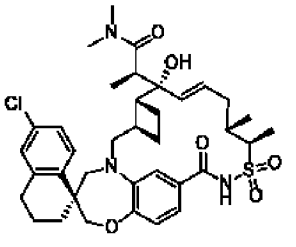

;

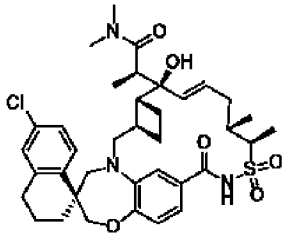

, или

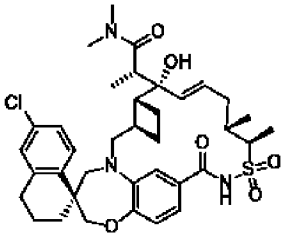

, или

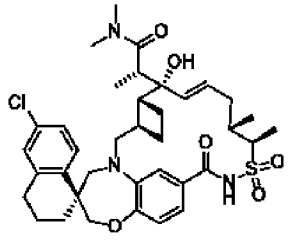

, или

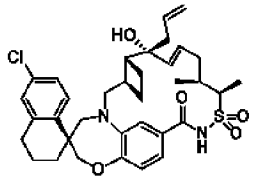

;

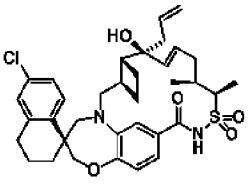

, или

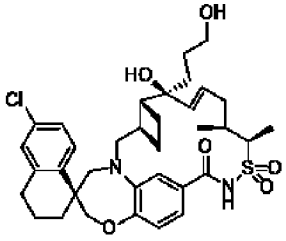

, или

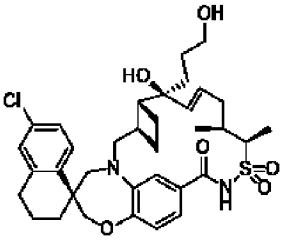

, или

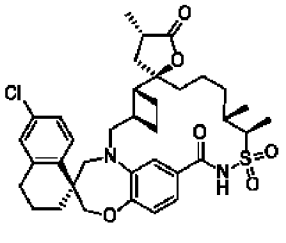

;

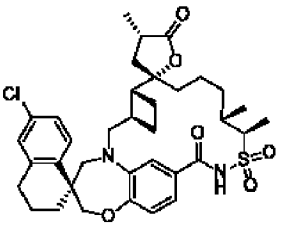

и

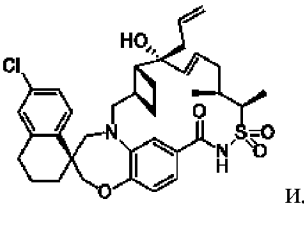

;

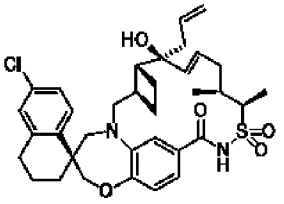

и

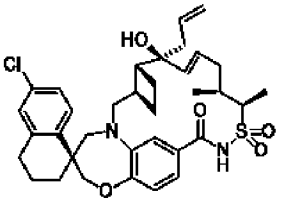

;

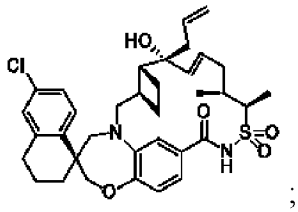

и

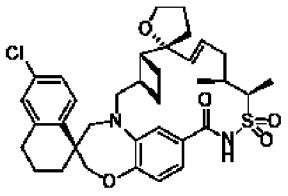

;

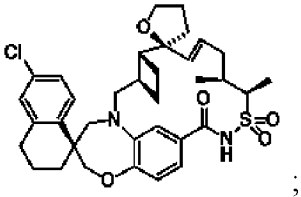

или

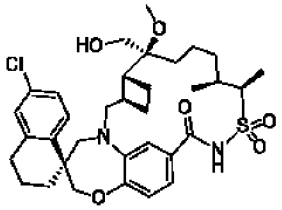

;

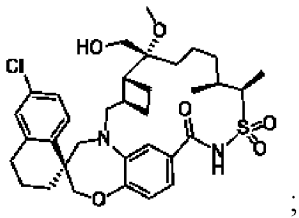

или

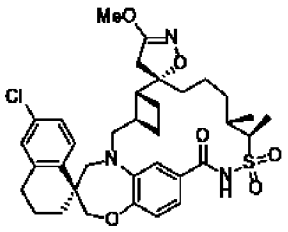

;

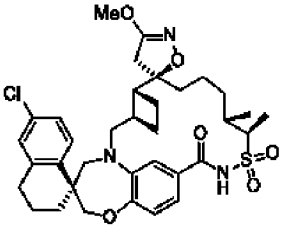

и

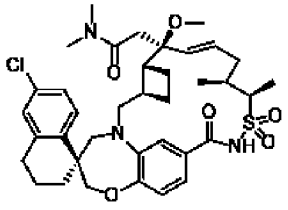

;

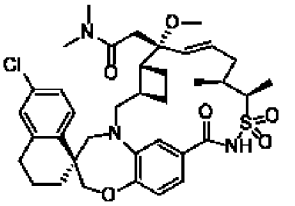

или


;

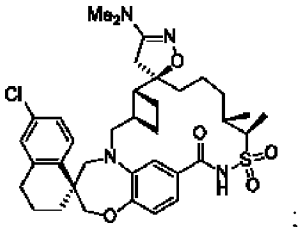

или

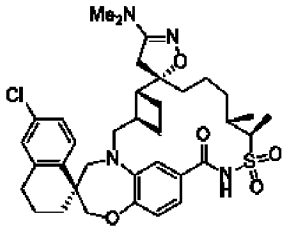

;


или

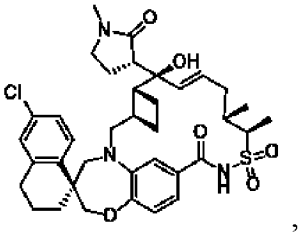

;

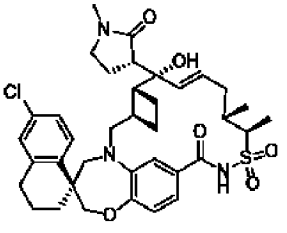
или

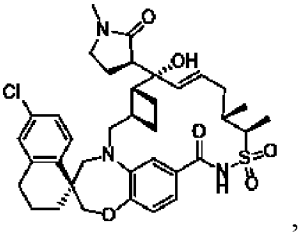

;

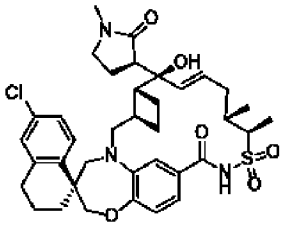

или

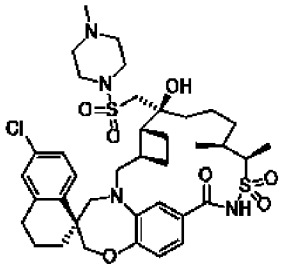
;

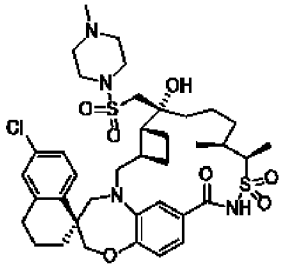

, или

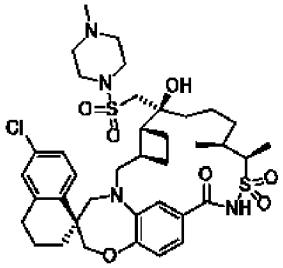

, или

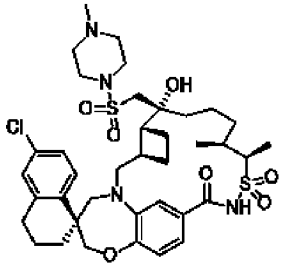

, или

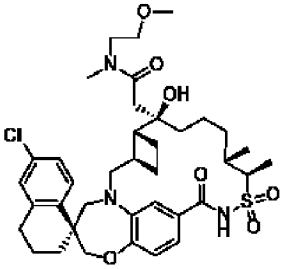

;

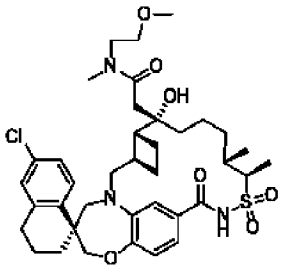

или

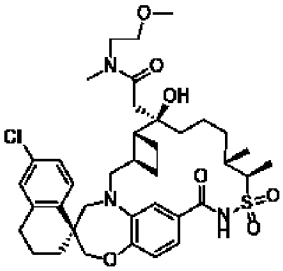

;

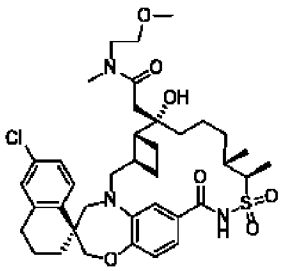

или

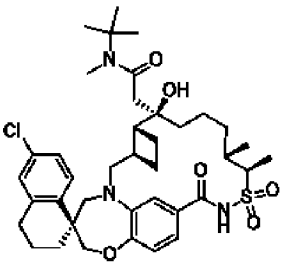

;

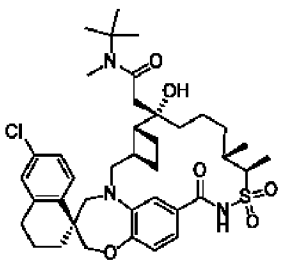

или

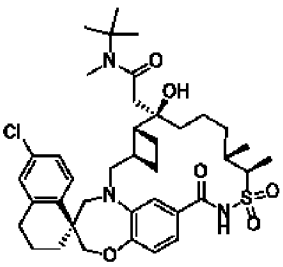

;

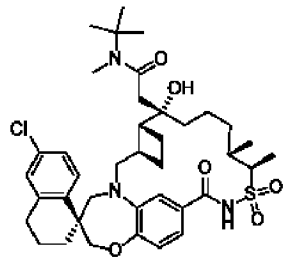

или

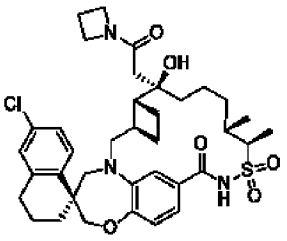

;

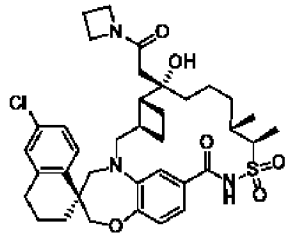

или

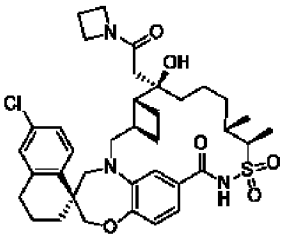

;

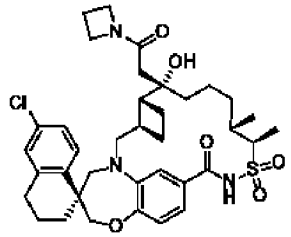

или

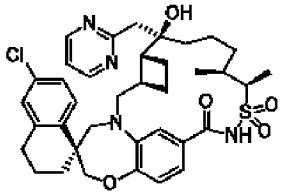

;

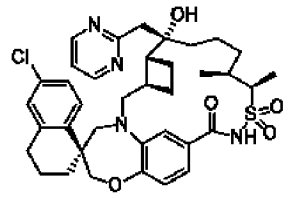

или

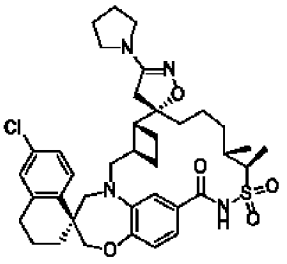

;

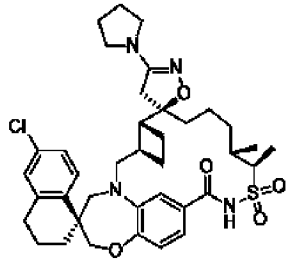

или

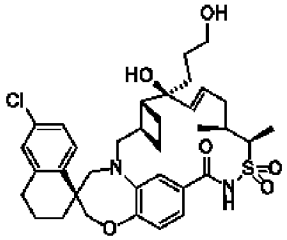

;

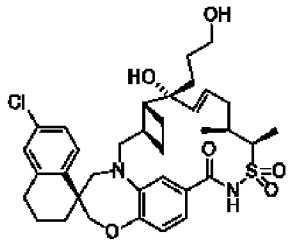

или

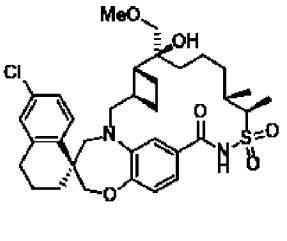

;

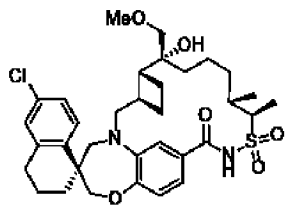

или

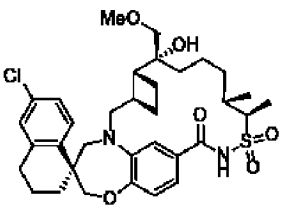

;


или


;

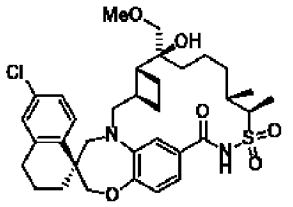

или


;

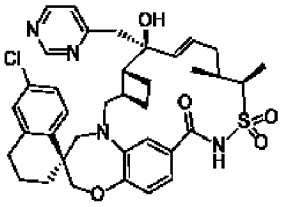

или

;

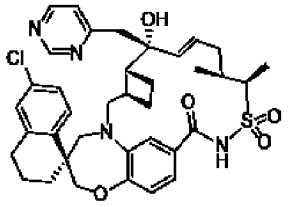
или



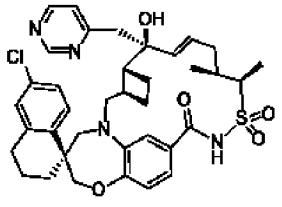
;



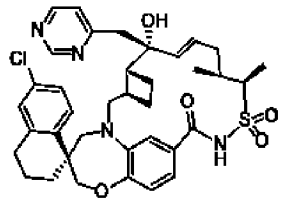
или



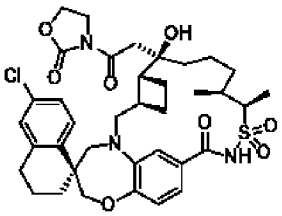
;



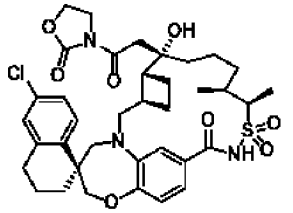
или



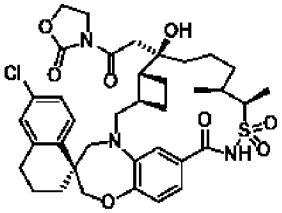
;



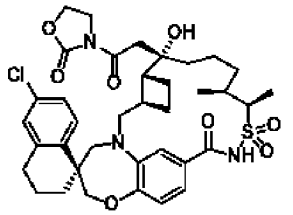
или



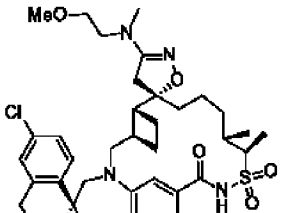
;



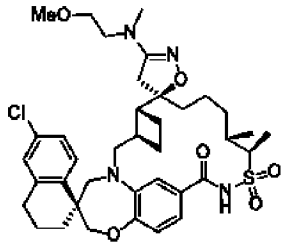
или



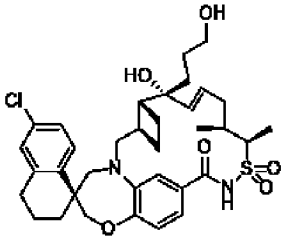
;



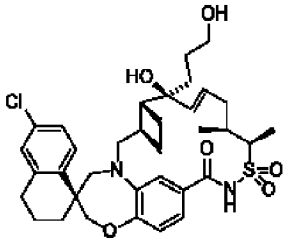
или



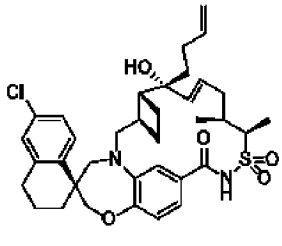
;



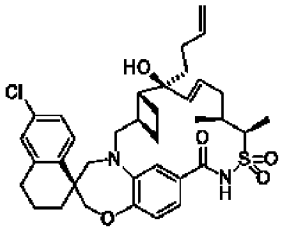
или

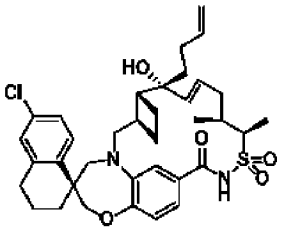


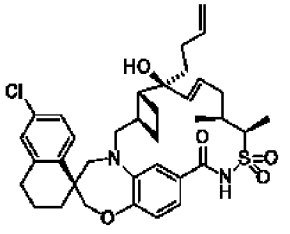
;

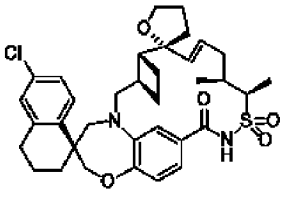


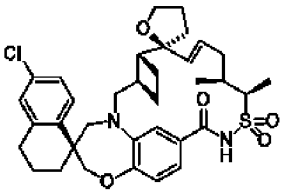
или

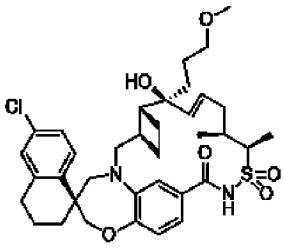

;

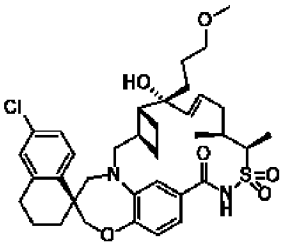

или

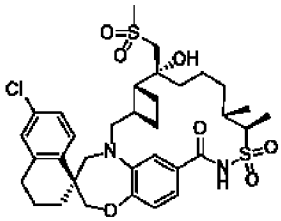

;

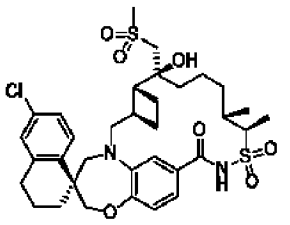

или

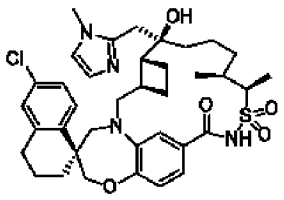

;

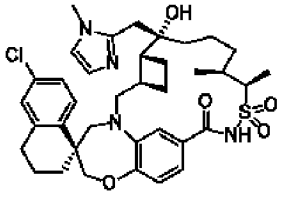

или

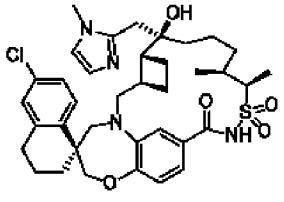

;

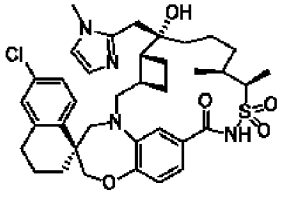

и

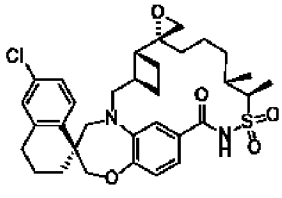

;

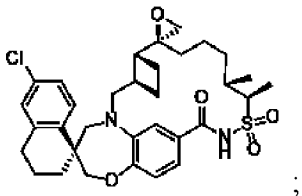

или


;

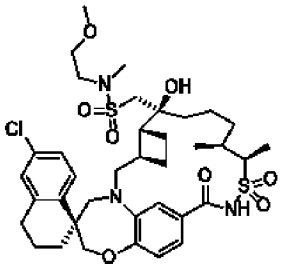

или


;

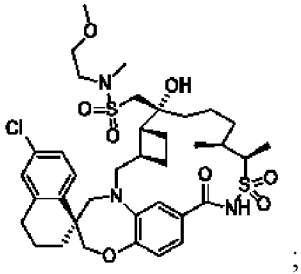

и



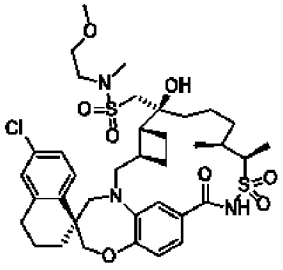
;



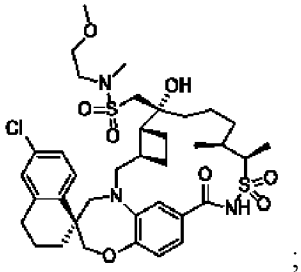
или



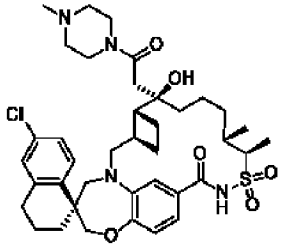
;



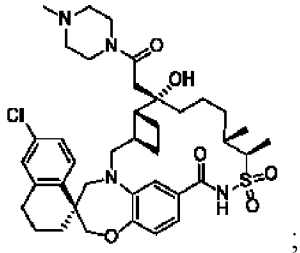
или



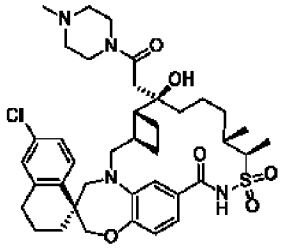
;



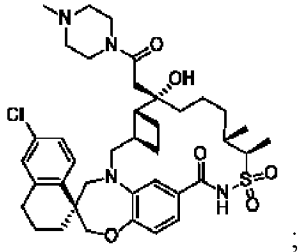
или



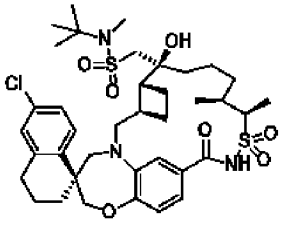
;



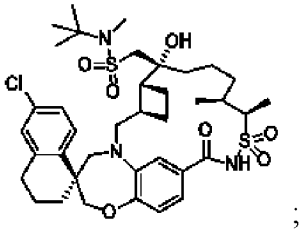
или



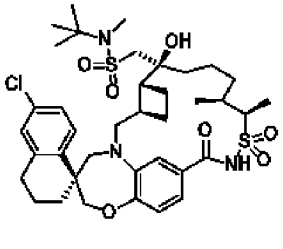
;



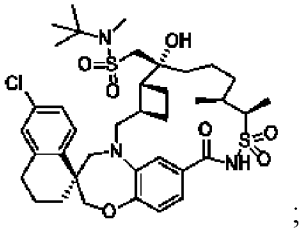
или



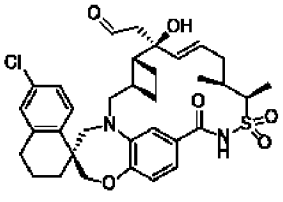
;



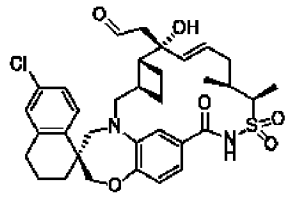
или

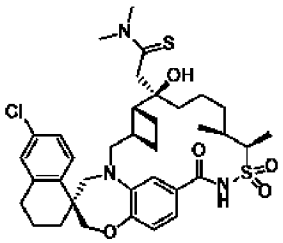


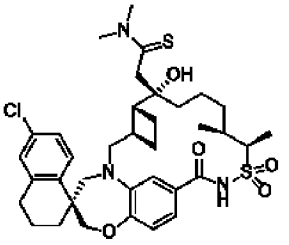
;

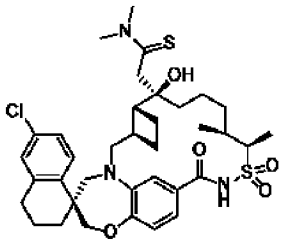


или

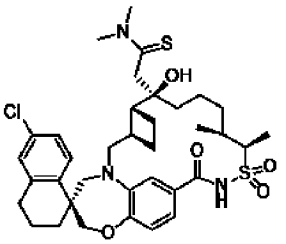

;

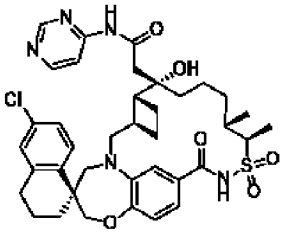

или

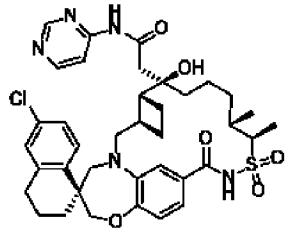

; или

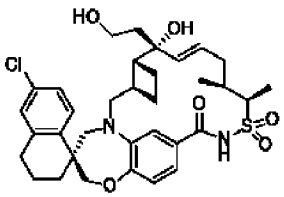

; или

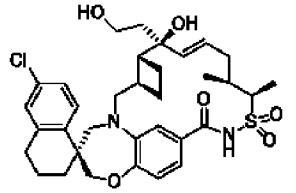
;

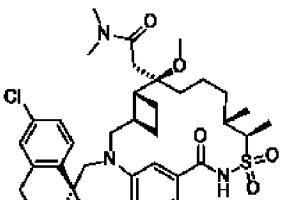

; или

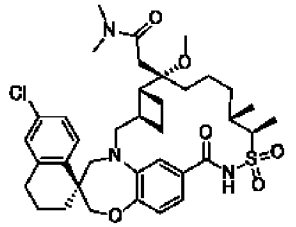

или

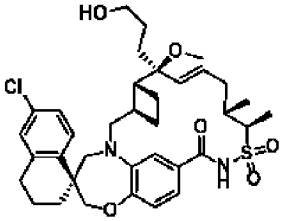

;

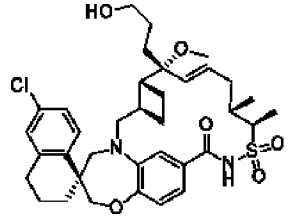

или

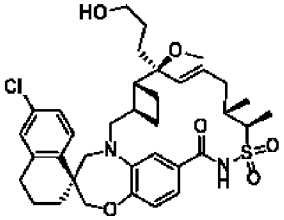

;


или


;

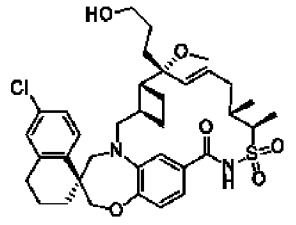

или

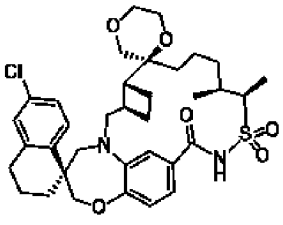

;

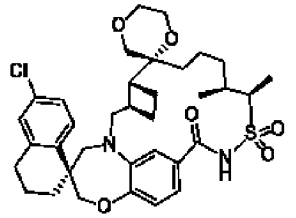

или

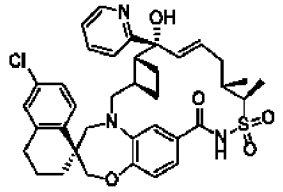
;

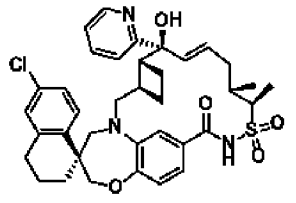
или

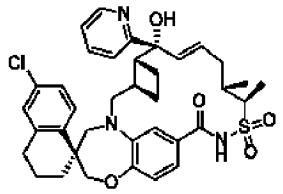

;

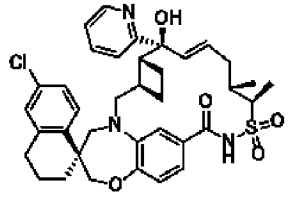

или

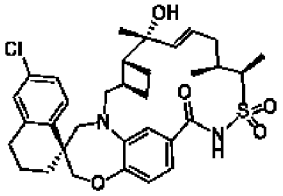

;

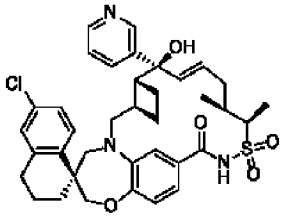

или

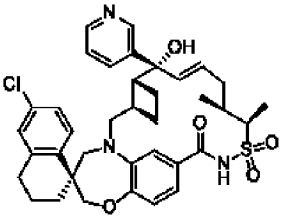

;

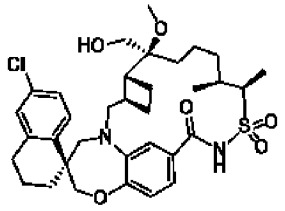

или

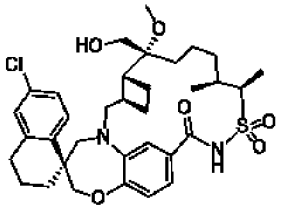

;

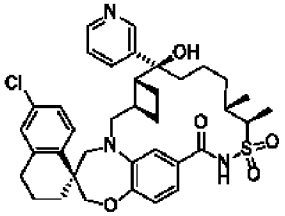

;

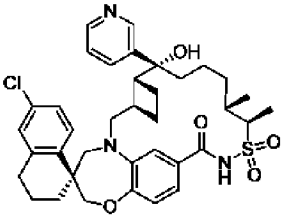

или

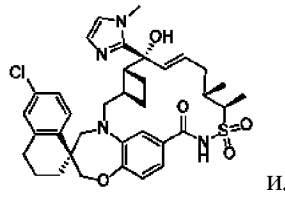

;

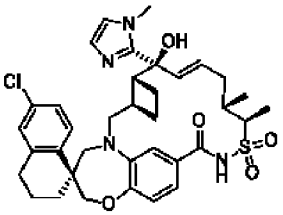

или

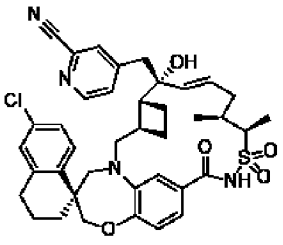

;


или

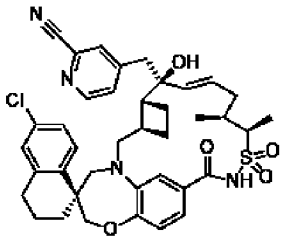

;


или

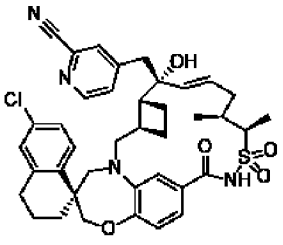

;



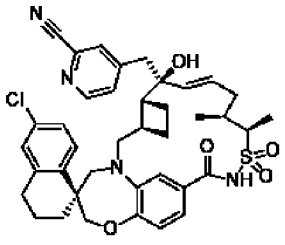
или



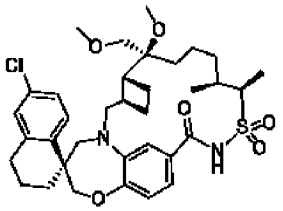
;



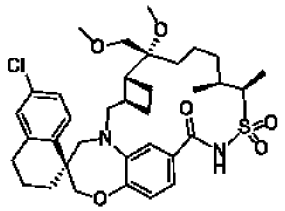
или



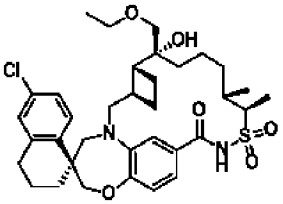
;



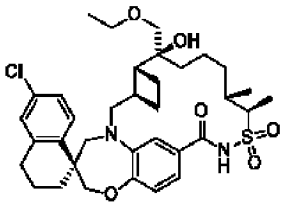
или



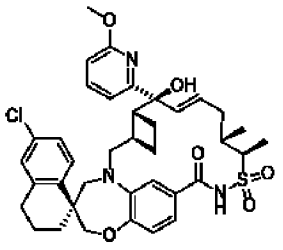
;



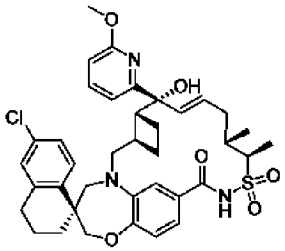
или



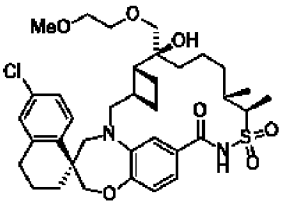
;



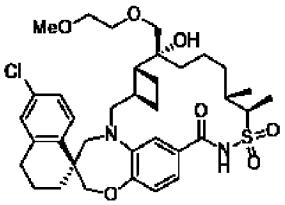
или



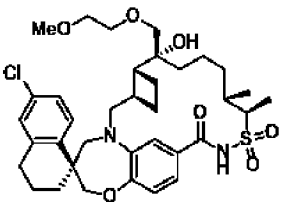
;



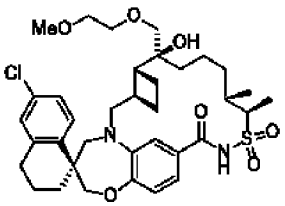
или



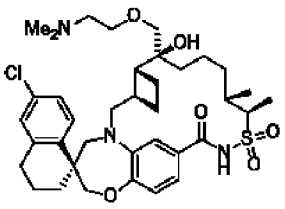
;



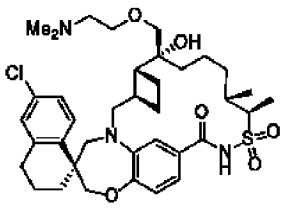
или



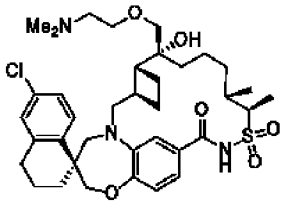
;



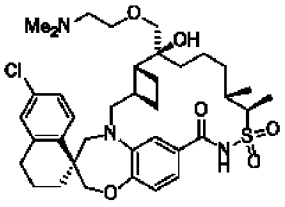
или



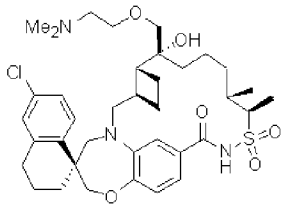
;



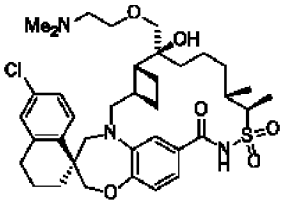
или



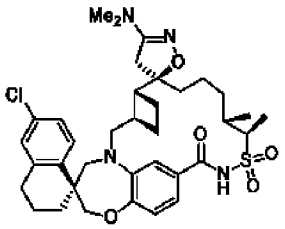
;



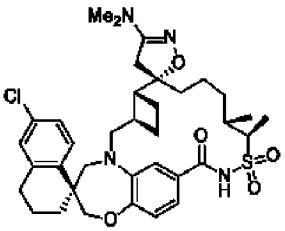
или



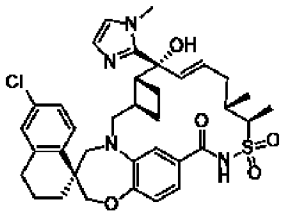
;



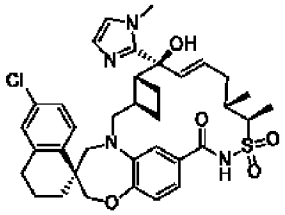
или



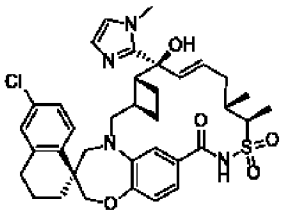
;



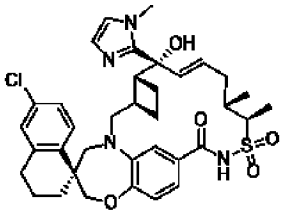
или



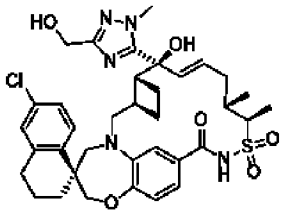
;



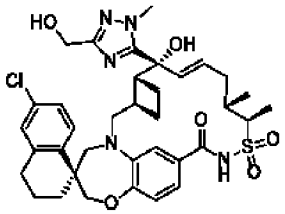
или



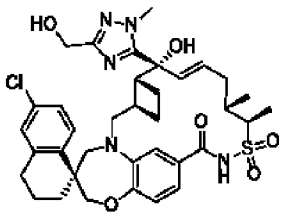
;



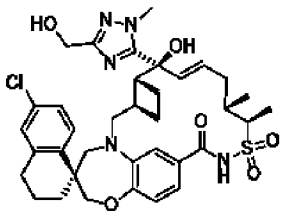
или



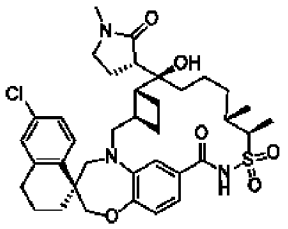
;

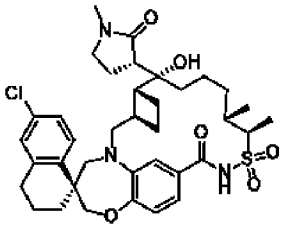


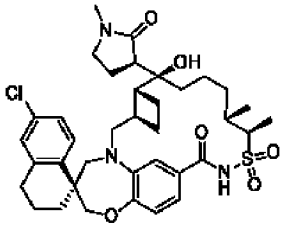
или

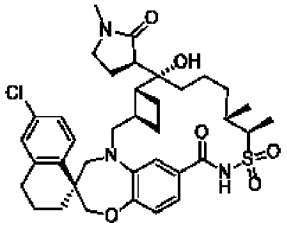


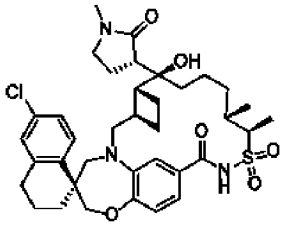
;

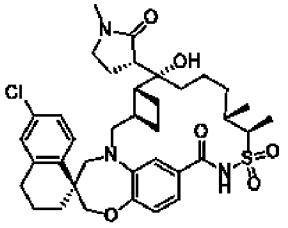

, или

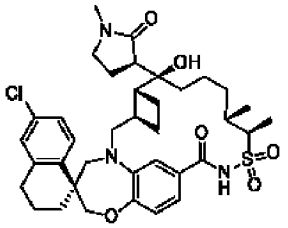

, или

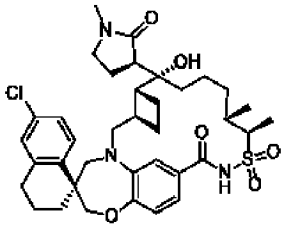

, или

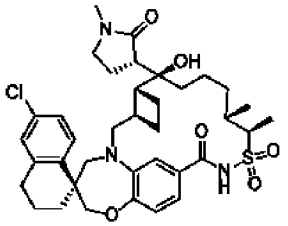

;

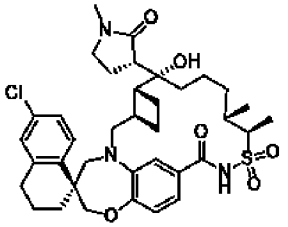

, или

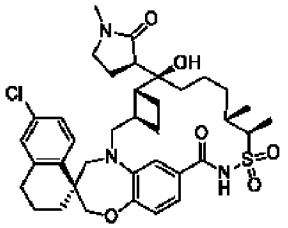

, или

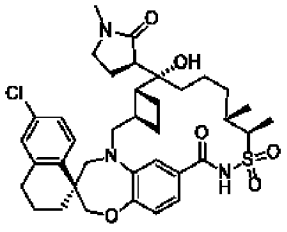

, или

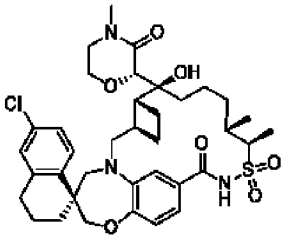

;

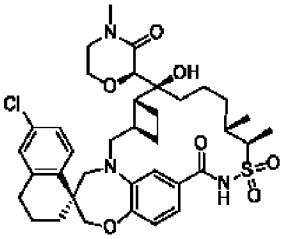

, или

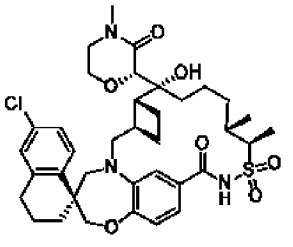

, или

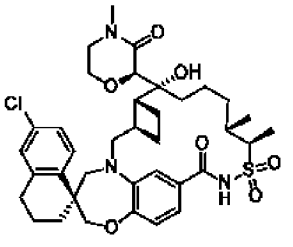

, или

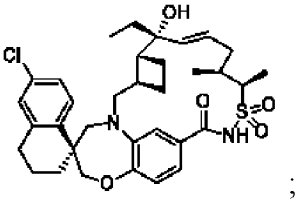

;

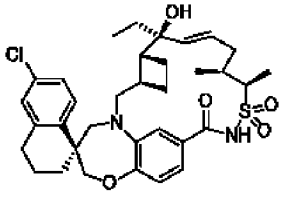

, или

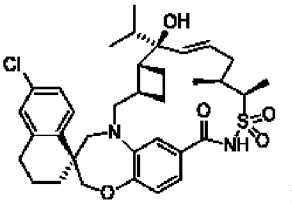

, или

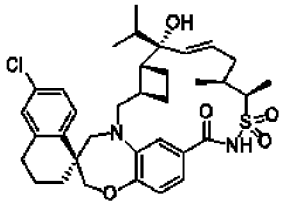

, или

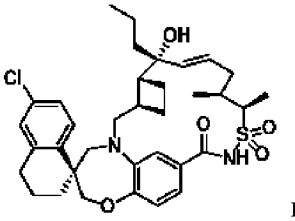

;

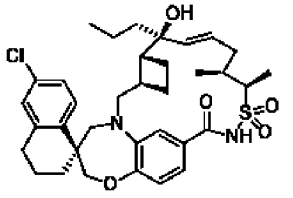

;

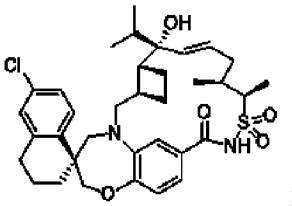

;

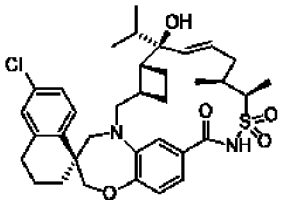

или

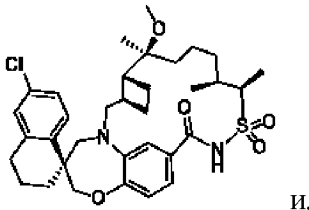

;

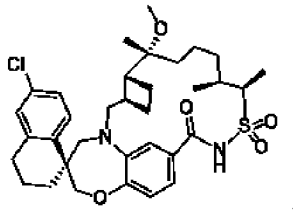

или

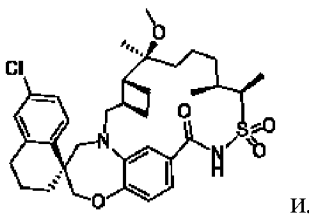

;

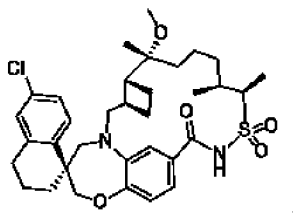

или

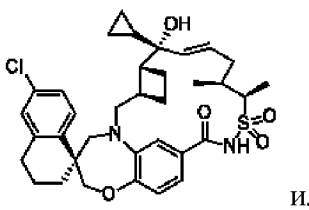

;

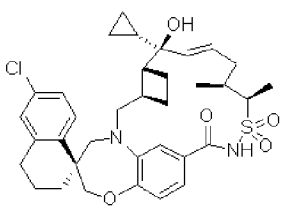

или

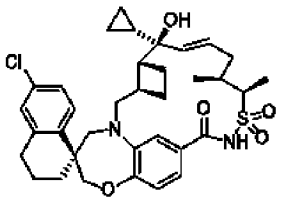

;


или

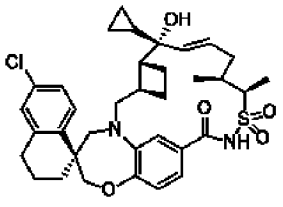

;


или

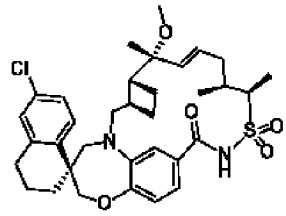

;



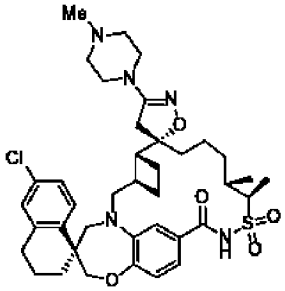
или



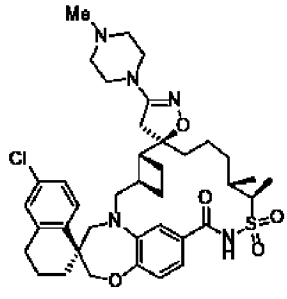
;



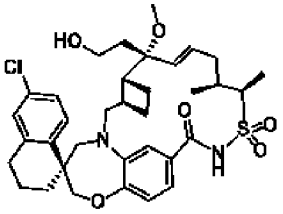
;



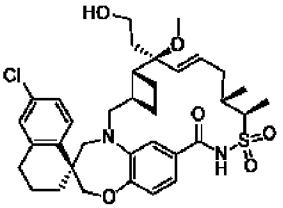
или



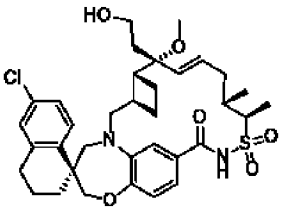
;



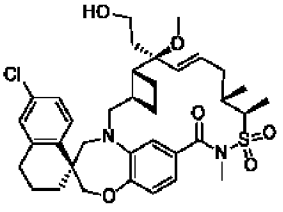
;



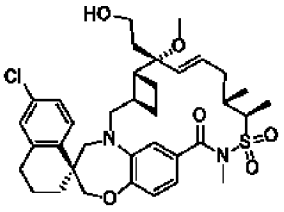
или



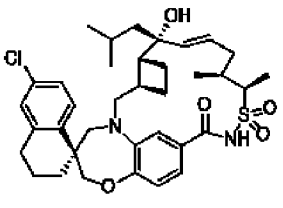
;



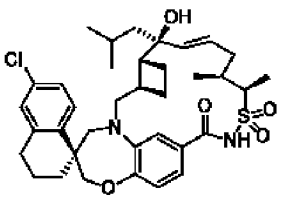
или



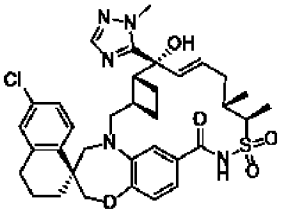
;



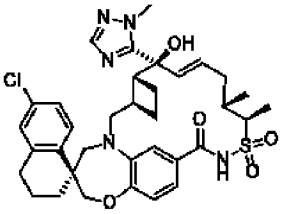
или



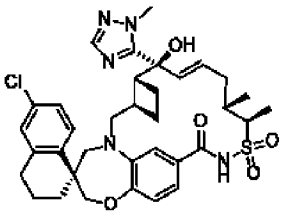
;



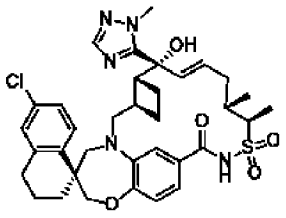
или



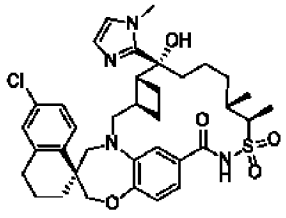
;



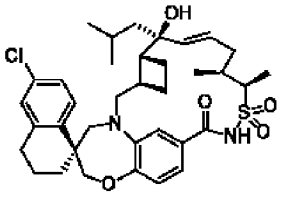
или



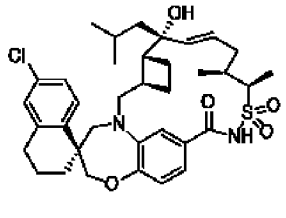
;



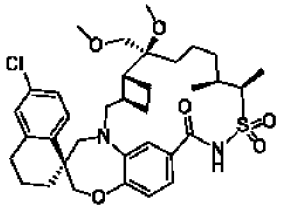
;



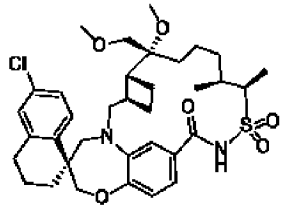
или



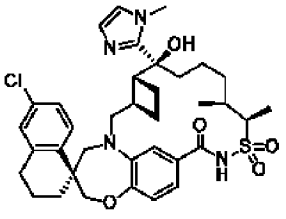
;



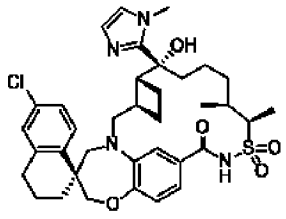
или



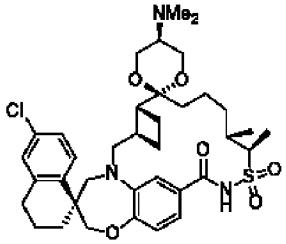
;



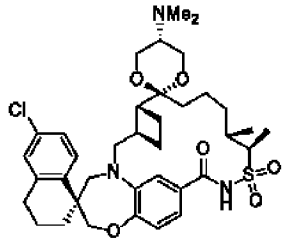
или



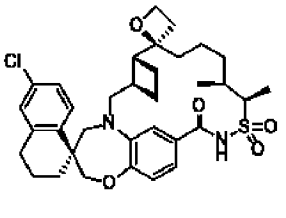
;



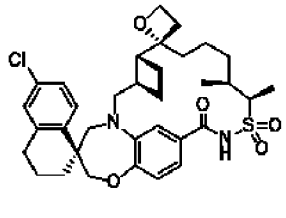
и



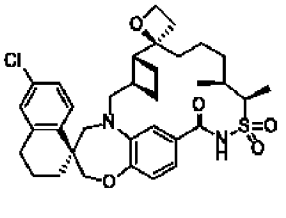
;



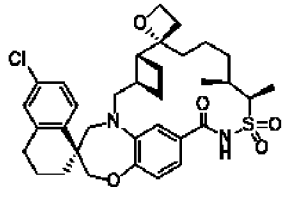
или



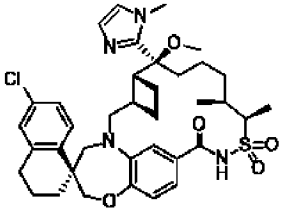
;



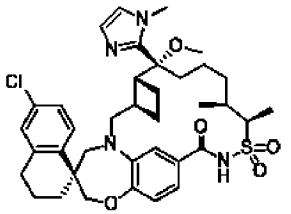
или



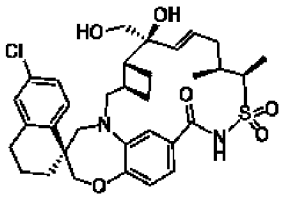
;



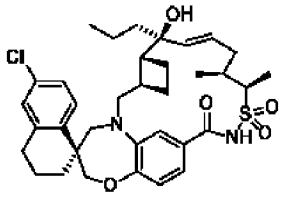
, или



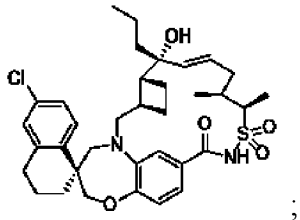
, или



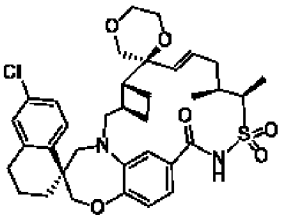
, или



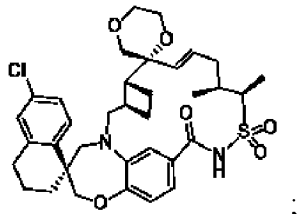
, или



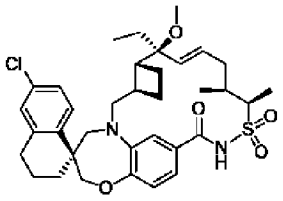
;



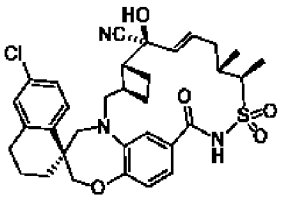
или



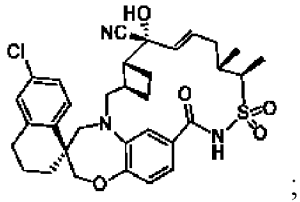
;



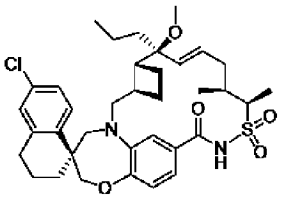
или



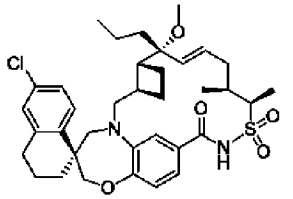
; или



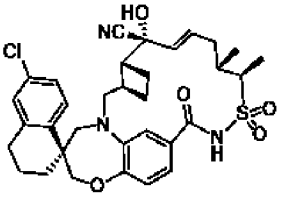
;



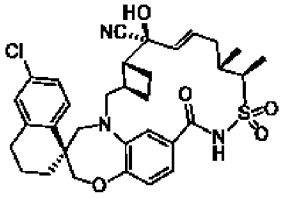
или



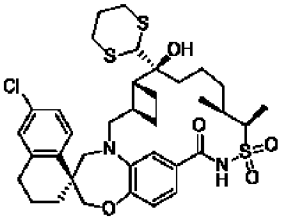
;



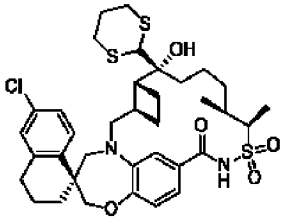
или



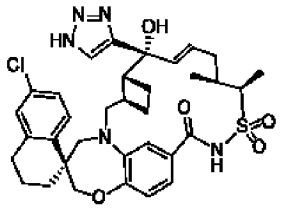
;



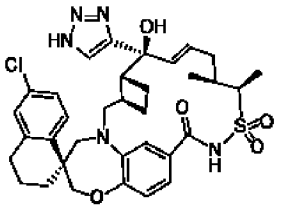
или



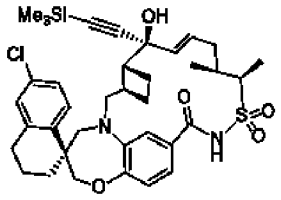
;



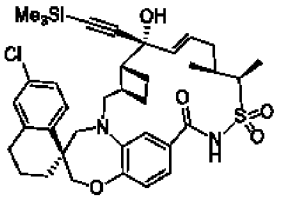
или



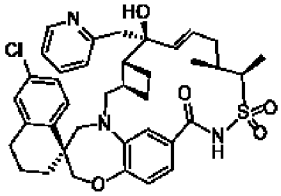
;



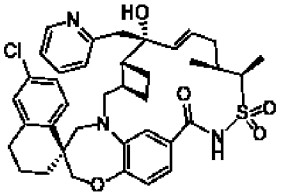
или



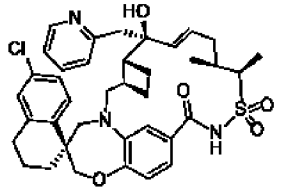
;



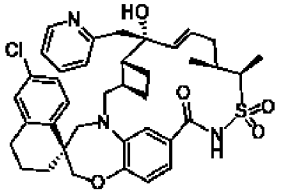
или



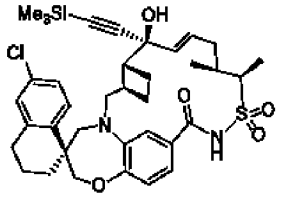
;



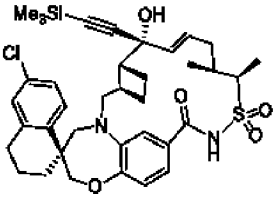
или



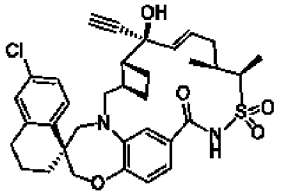
;



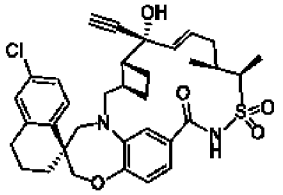
или



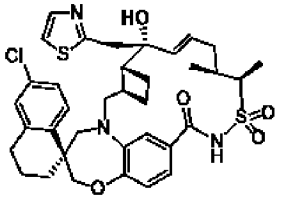
;



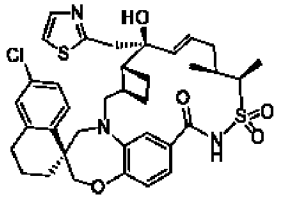
или



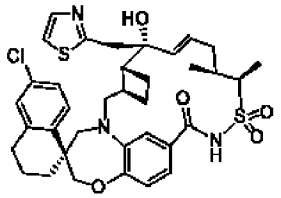
;



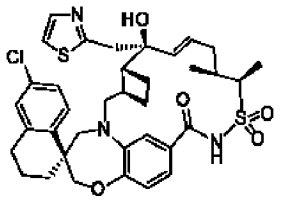
или



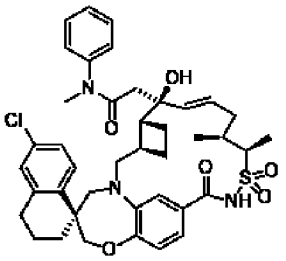
;



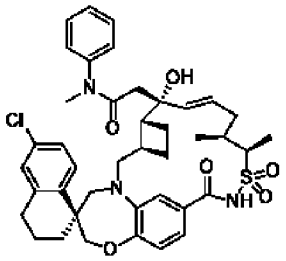
или



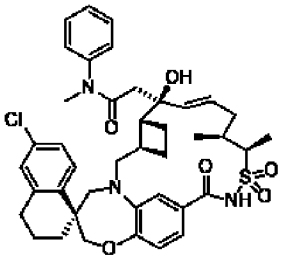
;



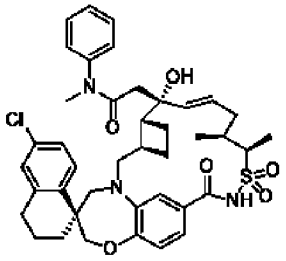
или



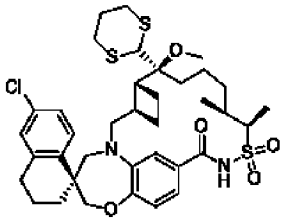
;



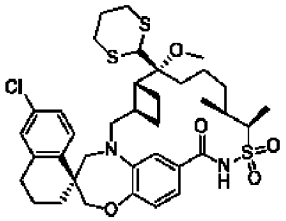
или



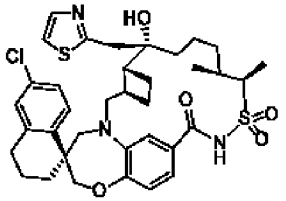
;



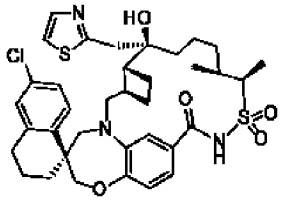
или



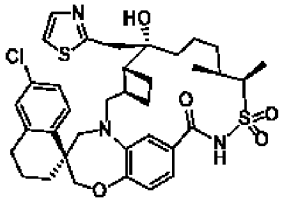
;

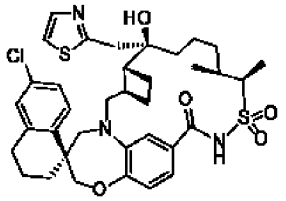


или

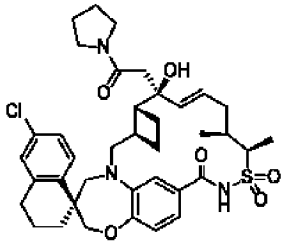


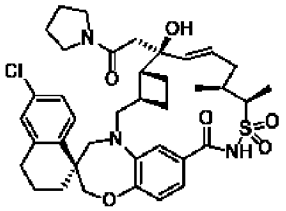
;



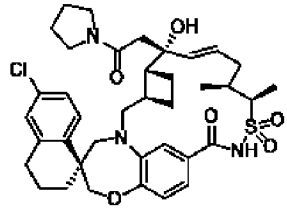


;

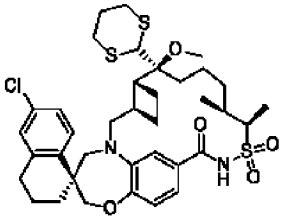




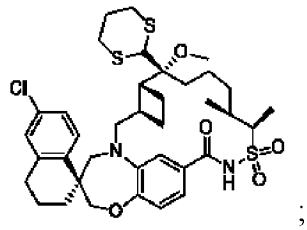
или

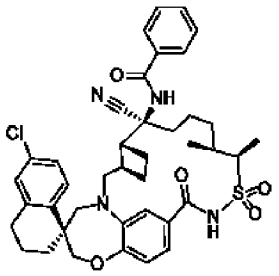


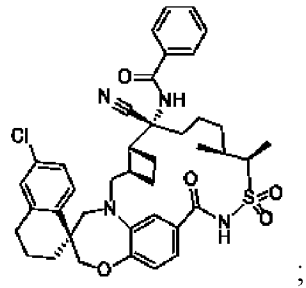
;

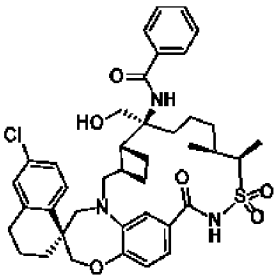


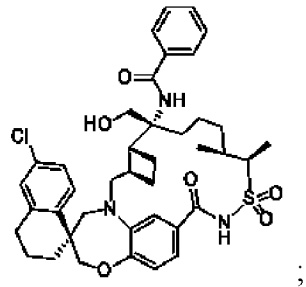
или

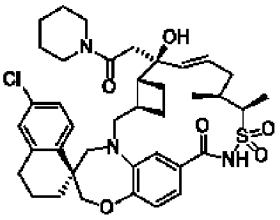

;

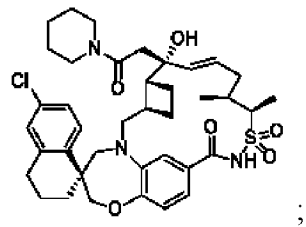

или

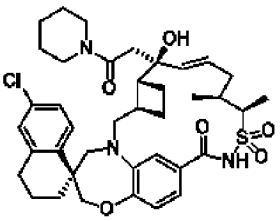

;

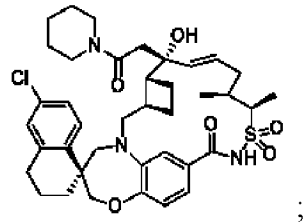

или

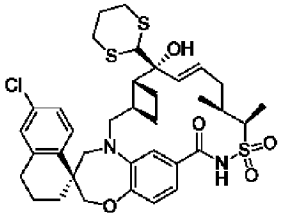

;

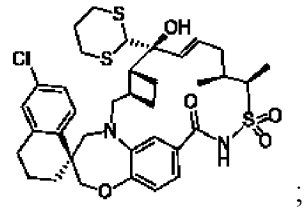

или

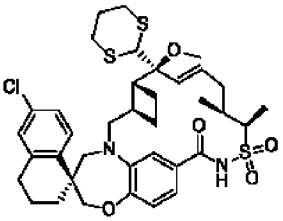

;

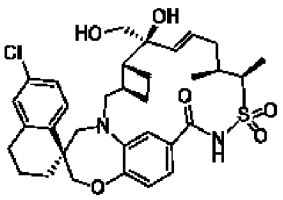

или

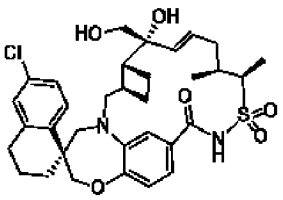

;

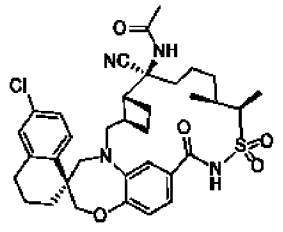

;


;

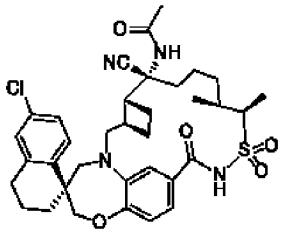

;


или

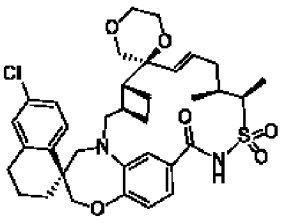

;



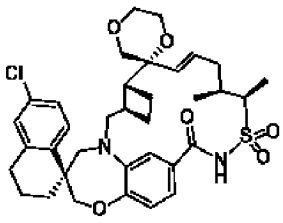
или



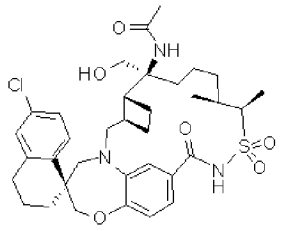
;



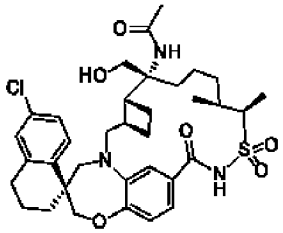
или



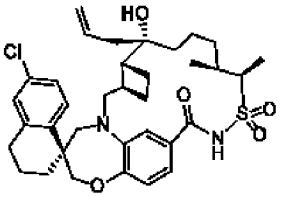
;



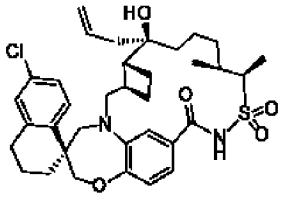
или



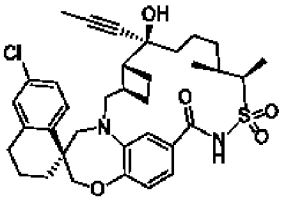
;



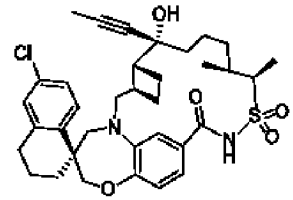
или



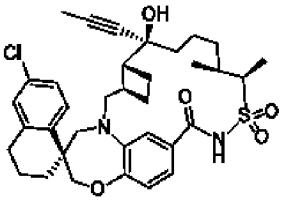
;



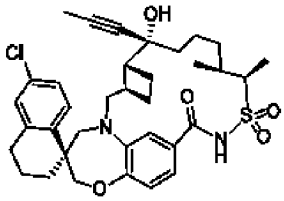
или



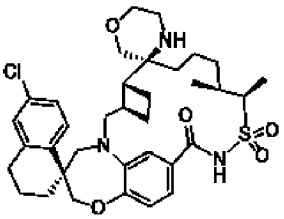
;



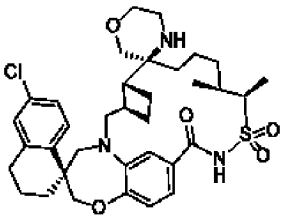
или



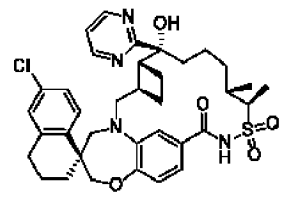
;



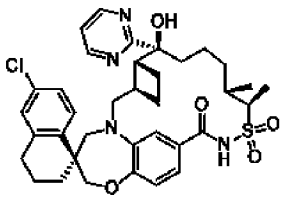
или



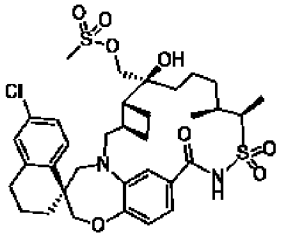
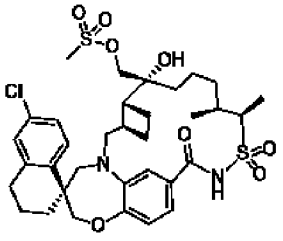
;

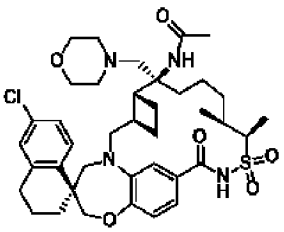
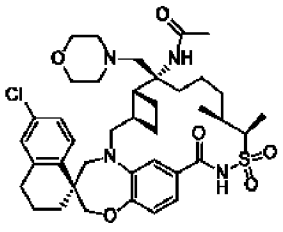


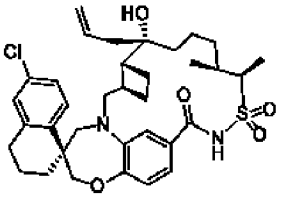
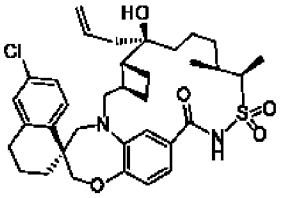
и

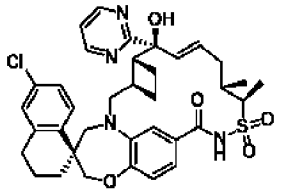
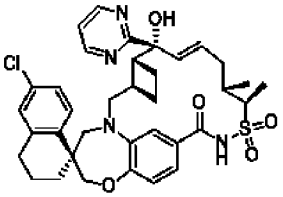


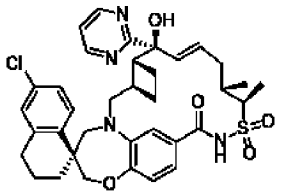
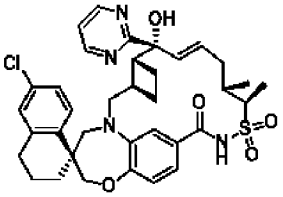
;

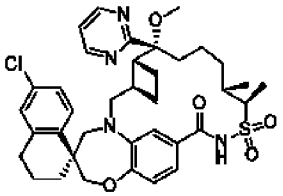
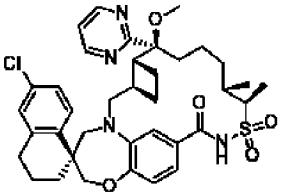

или

;

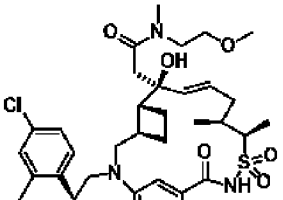
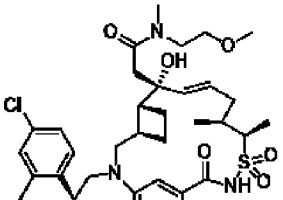

или

;

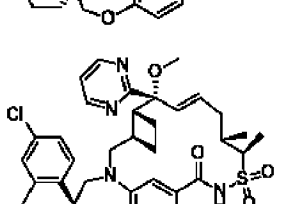
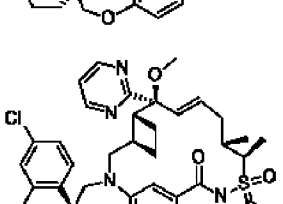

или

;

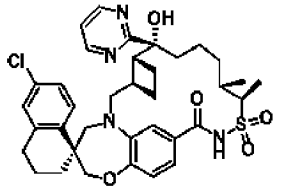

или

;


или

;

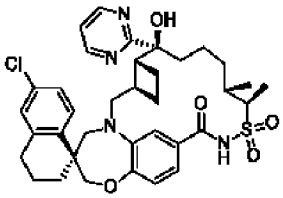

или

;


или

;

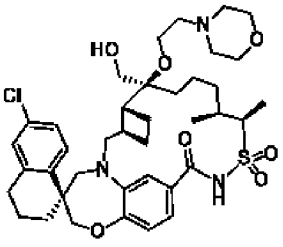

или

;



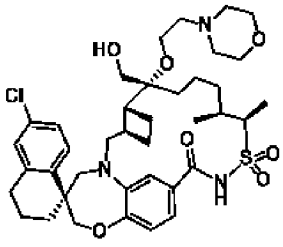
или



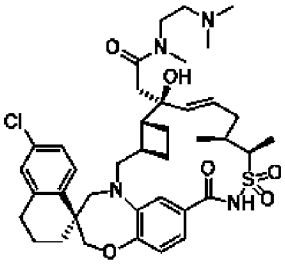
;



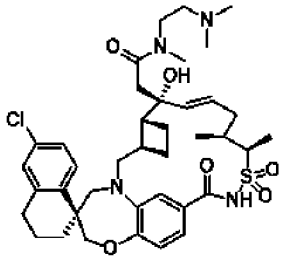
или



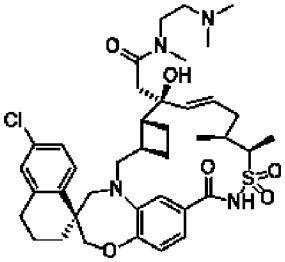
;



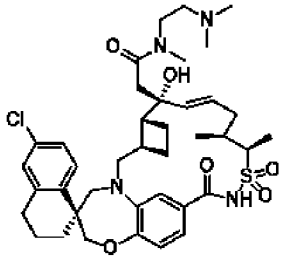
или



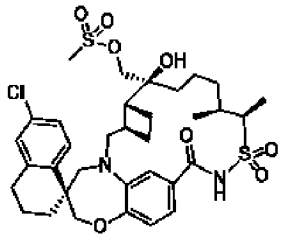
;



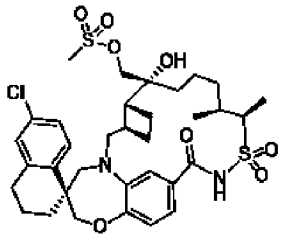
или



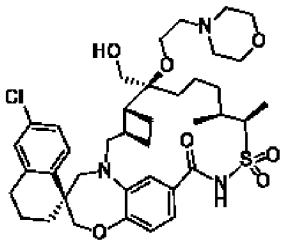
;



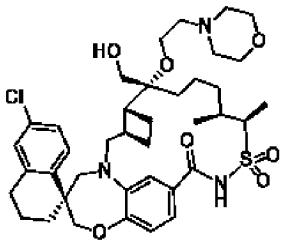
или



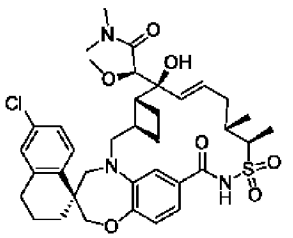
;



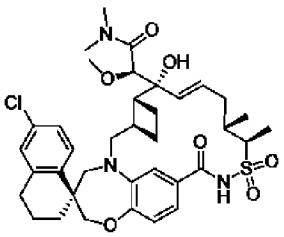
или



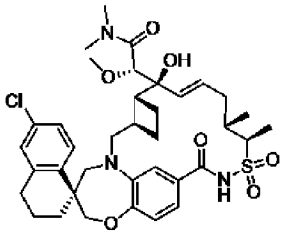
;

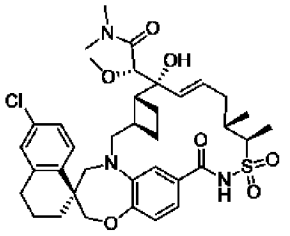


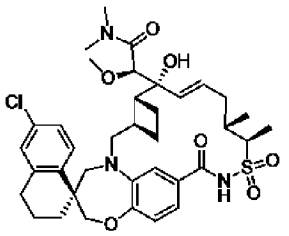
, или

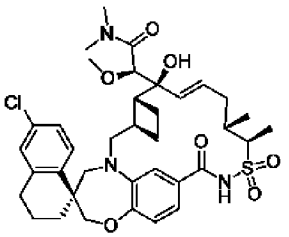


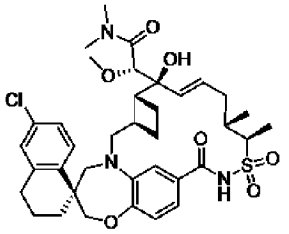
, или

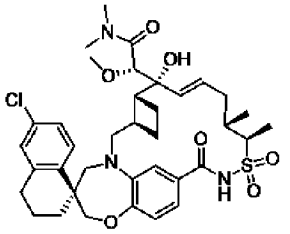

, или

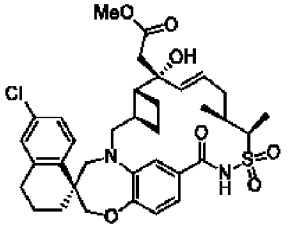

;

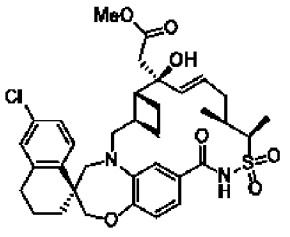

, или

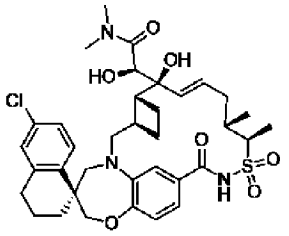

, или

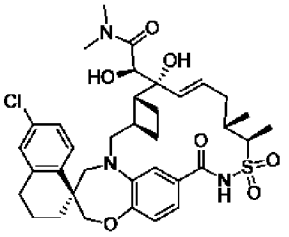

, или

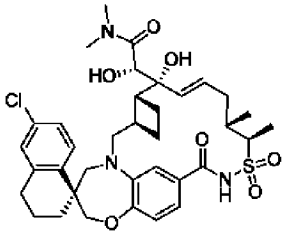

;

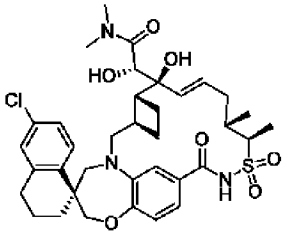

;

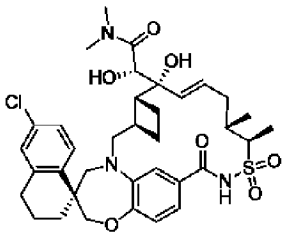

;

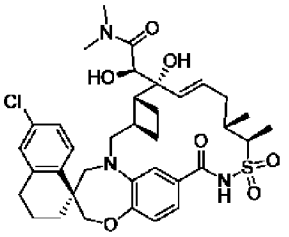

, или

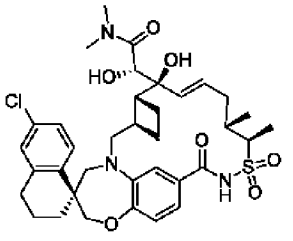

, или

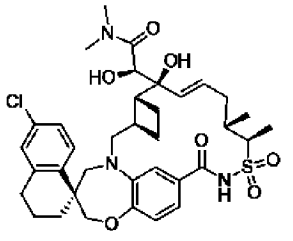

, или

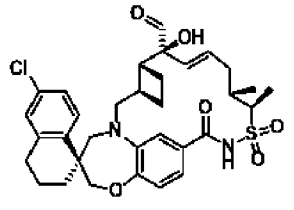

;

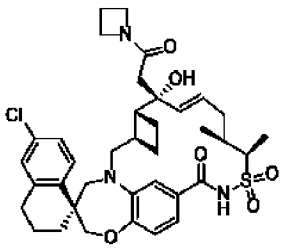

, или

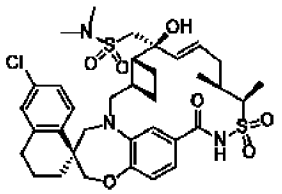

, или

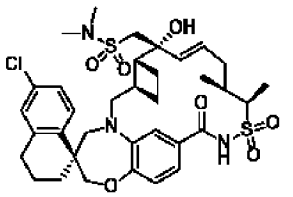

, или

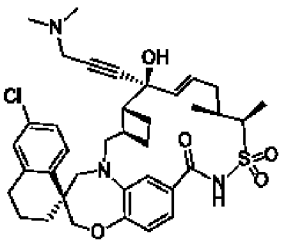

;

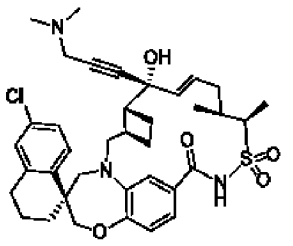

;

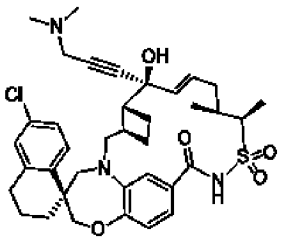

;

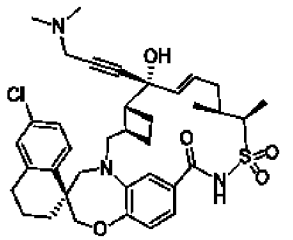

или

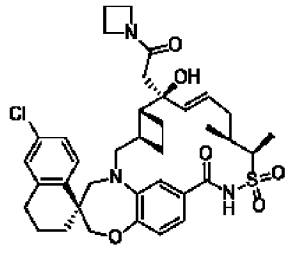

;

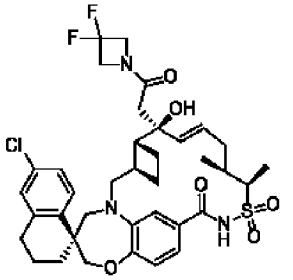

или

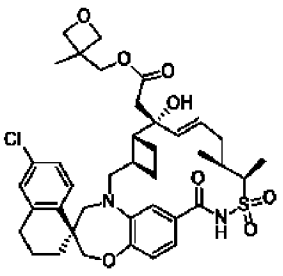

;

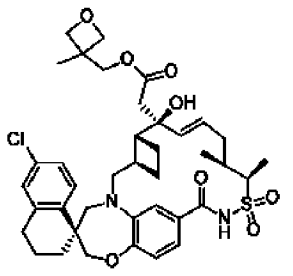

или

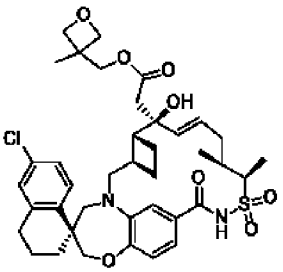

;


;

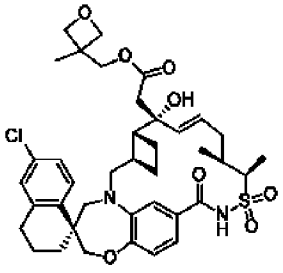

;


или

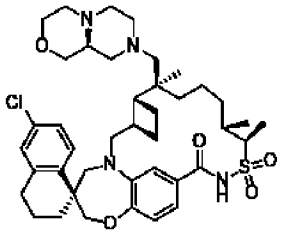

;



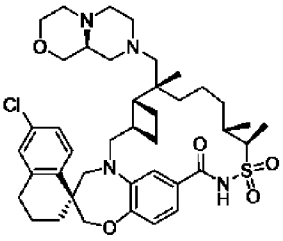
или



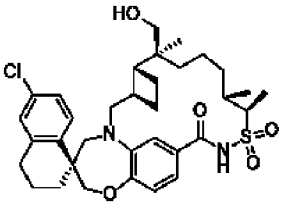
;



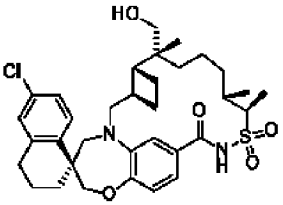
или



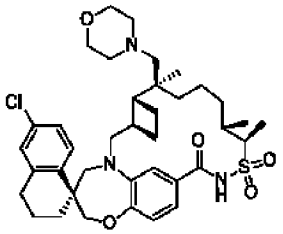
;



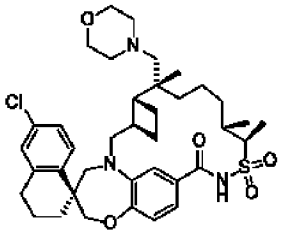
или



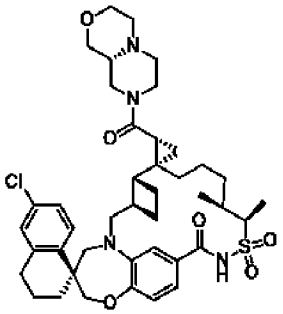
;



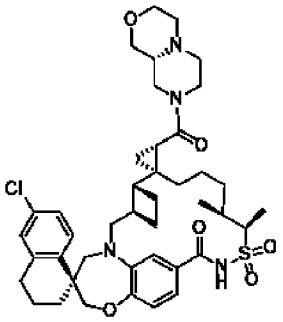
или



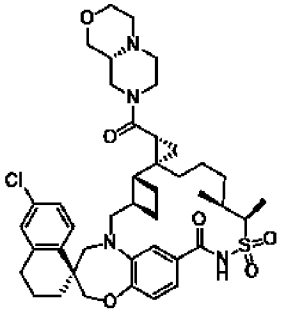
;



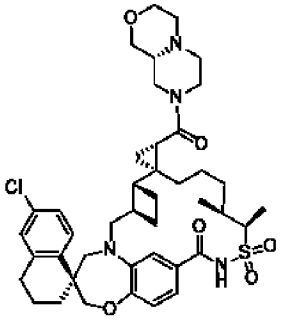
или



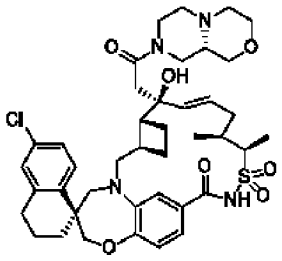
;

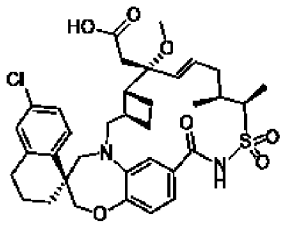


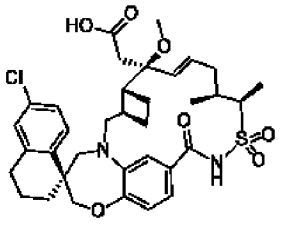
или

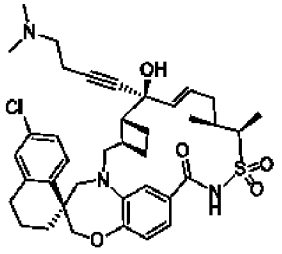


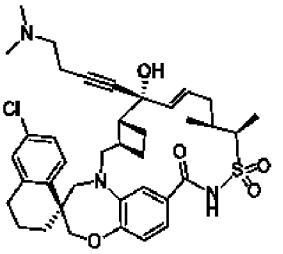
;

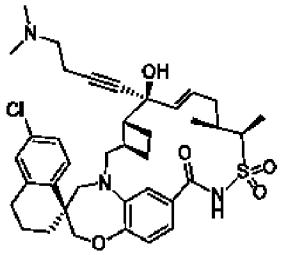

;

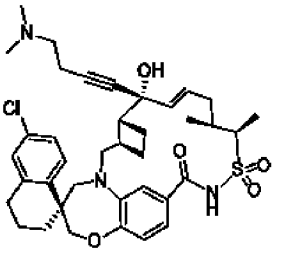

;

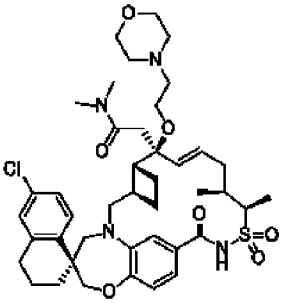
307 
;

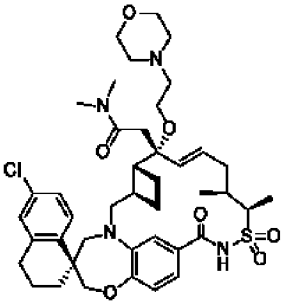
308 
или

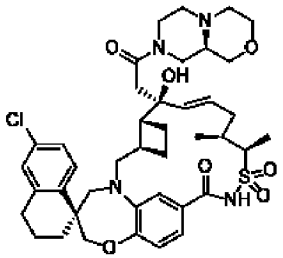

;

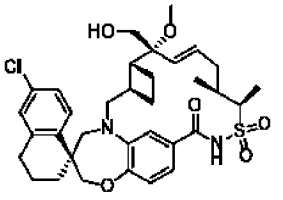

или

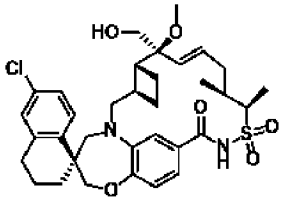

;

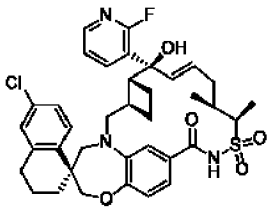

или


;

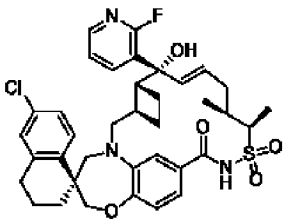

;


или

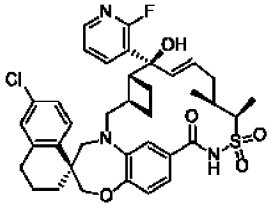

;



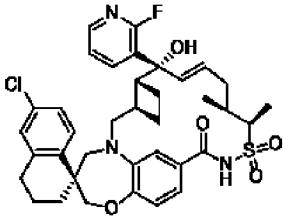
или



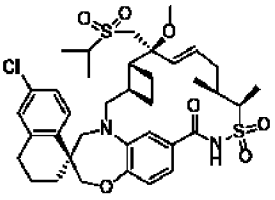
;



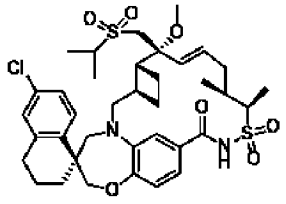
или



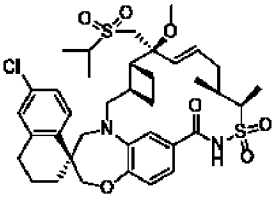
;



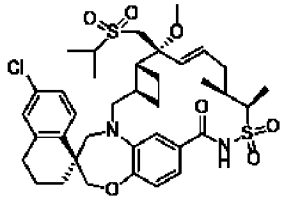
или



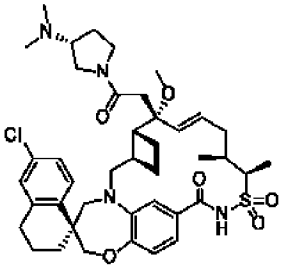
;



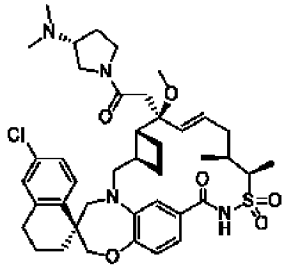
или



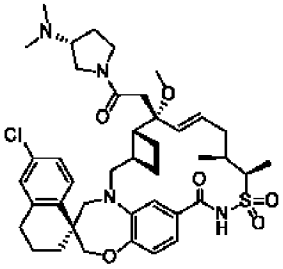
;



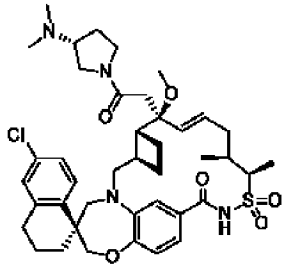
или



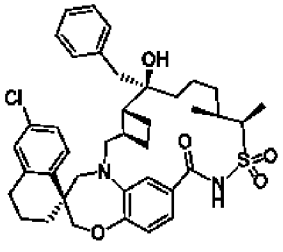
;



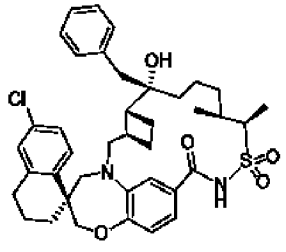
или



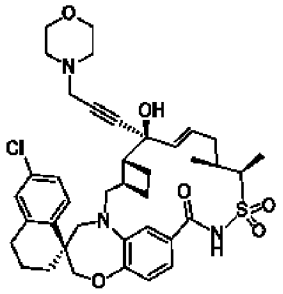
;



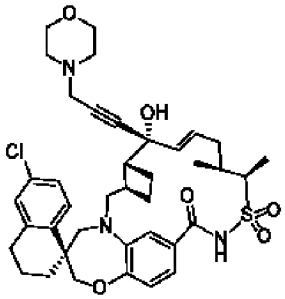
или



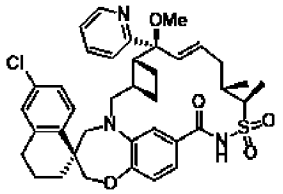
;



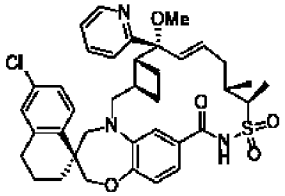
или



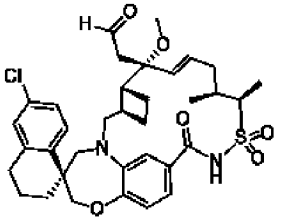
;



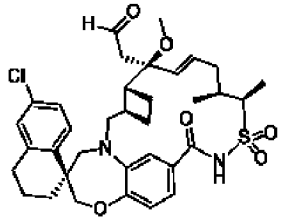
или



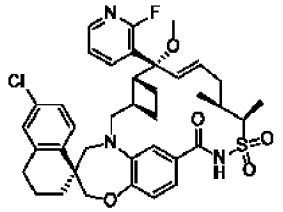
;



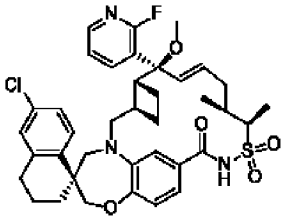
;



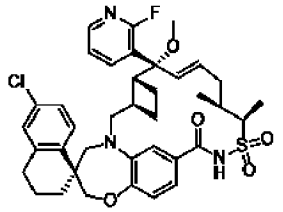
;



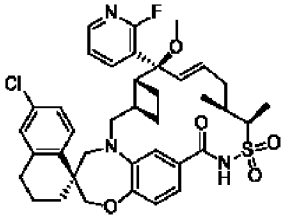
или



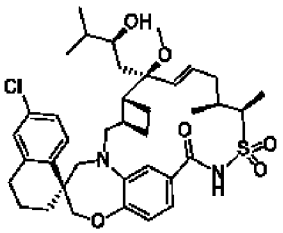
;



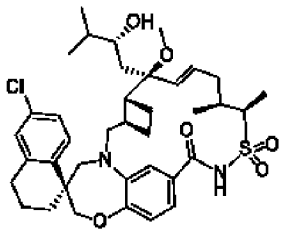
или



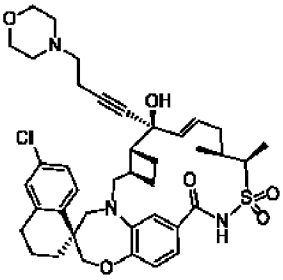
;



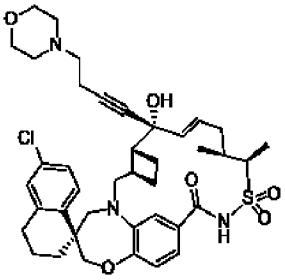
или



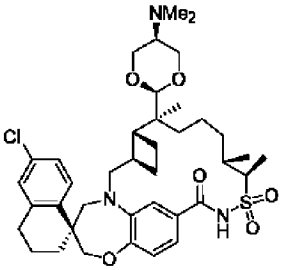
;



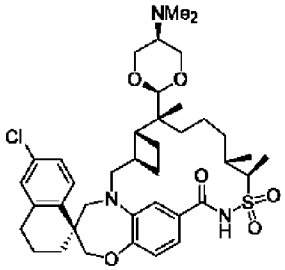
или



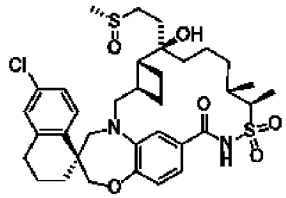
;



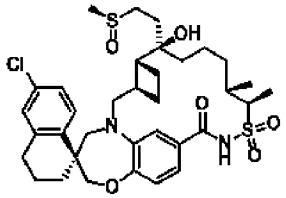
или



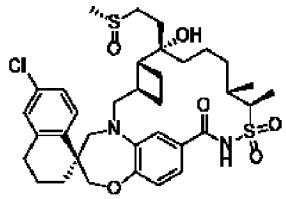
;



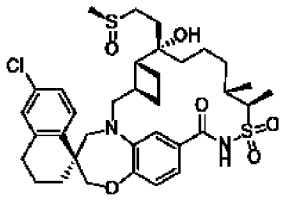
и



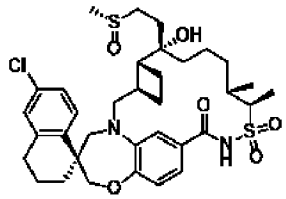
или



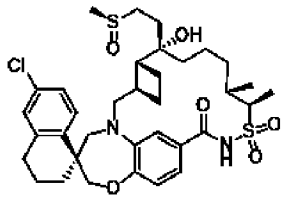
и



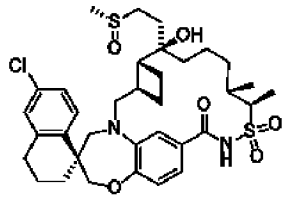
;



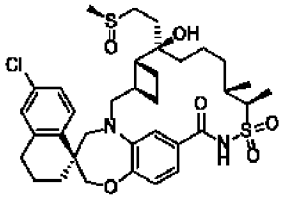
и



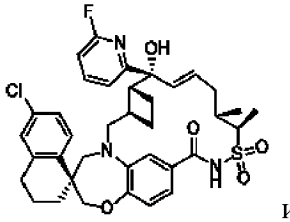
или



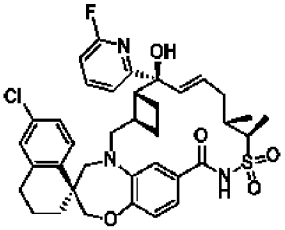
и



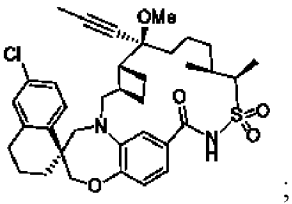
;



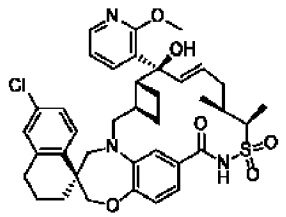
или



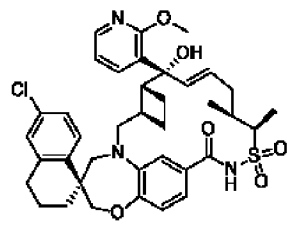
;



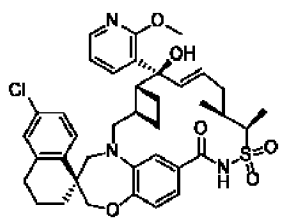
;



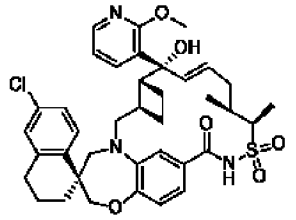
или

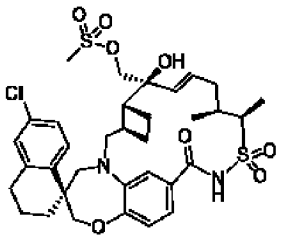


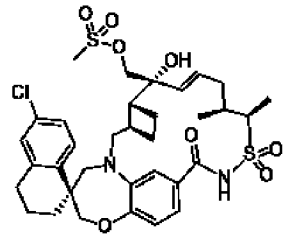
;

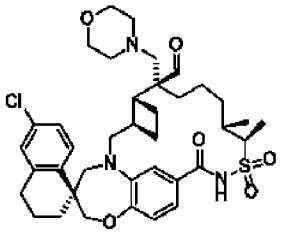


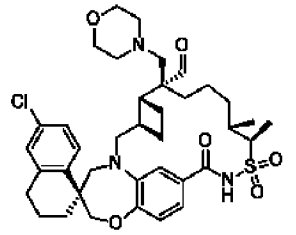
или

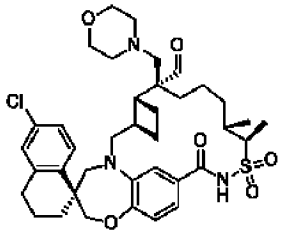

;

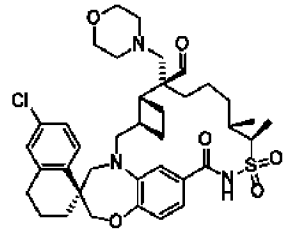

или

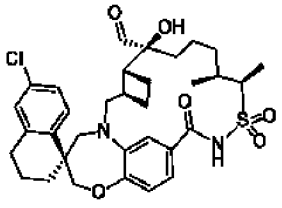

;

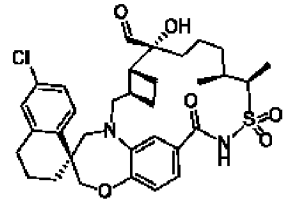

или

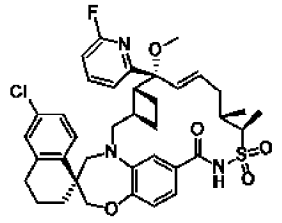

;

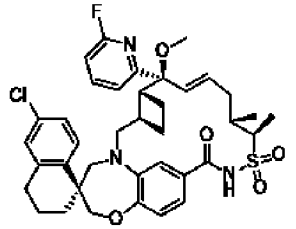

и

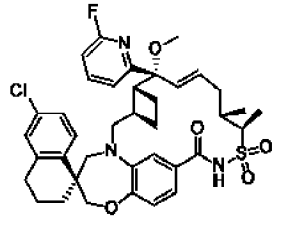

;

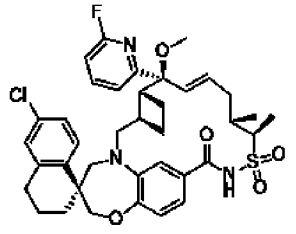

или

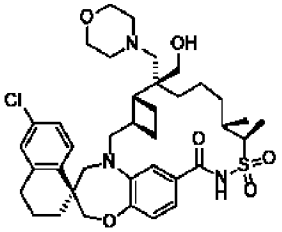

;

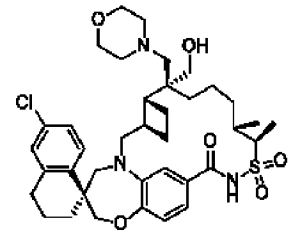

или

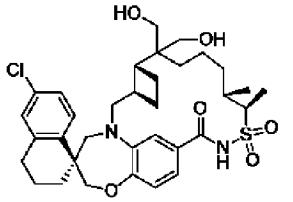

;

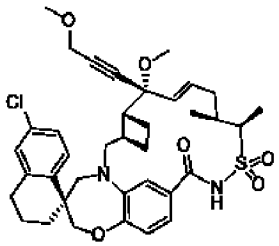

или

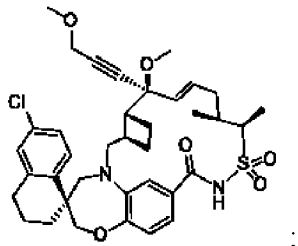

;

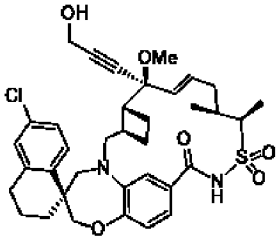

или

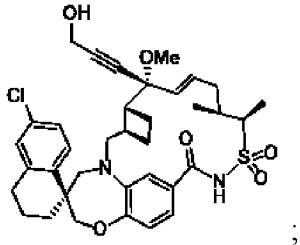

;

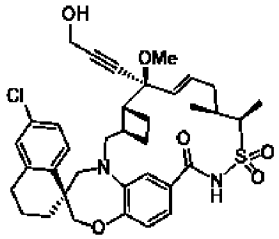

;

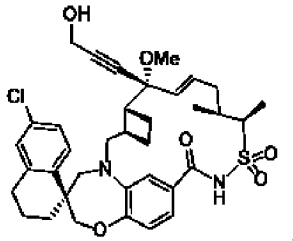

или

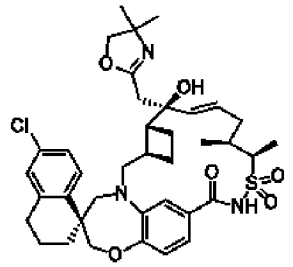

;

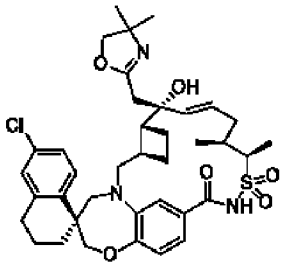

или

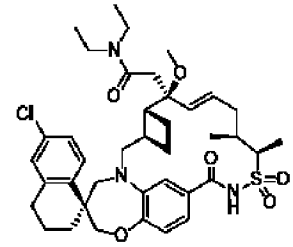

;

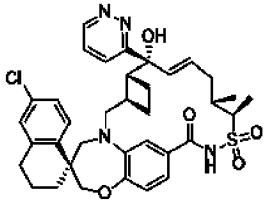

или

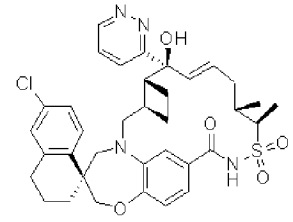

;

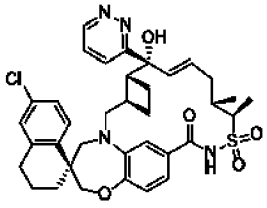

и

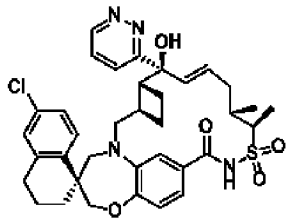

;

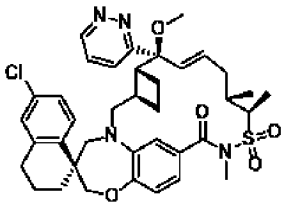

;

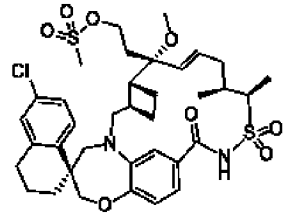

или

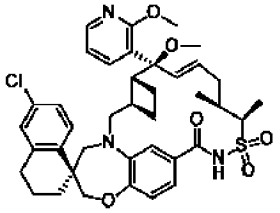

;

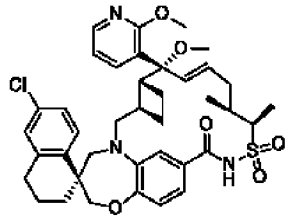

или

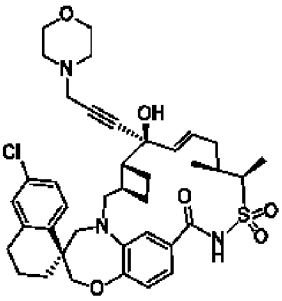

;

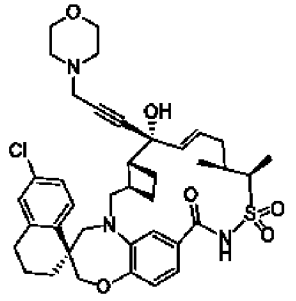

;

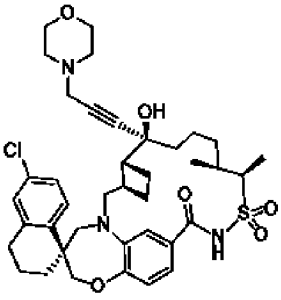

;

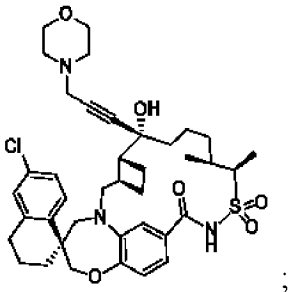

или

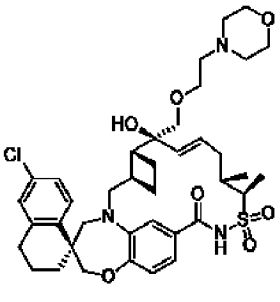

;

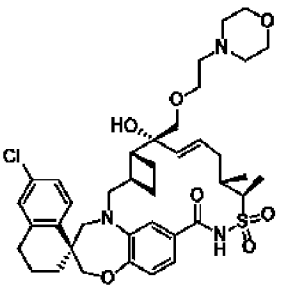

или

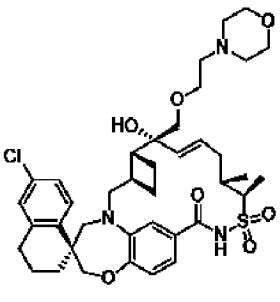

;

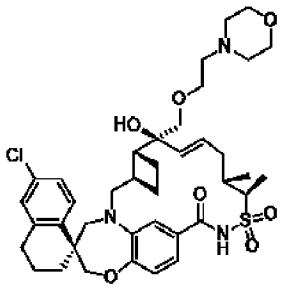

или

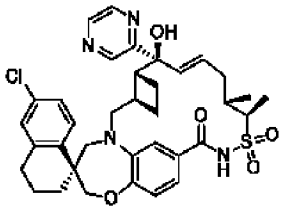

;

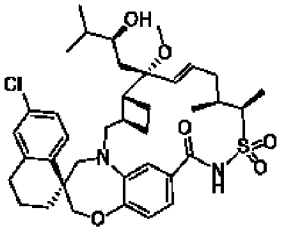

или

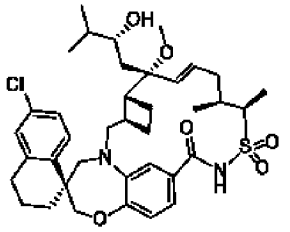

;

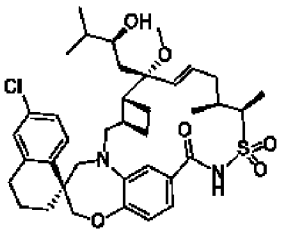

или

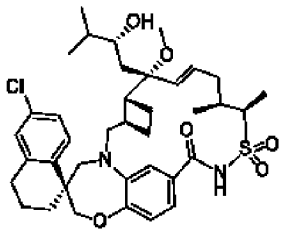

;

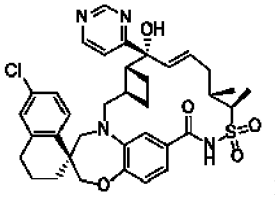

;

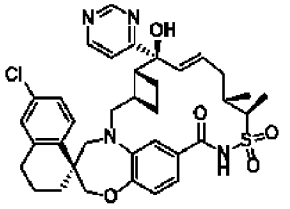

или

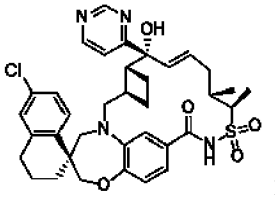

;

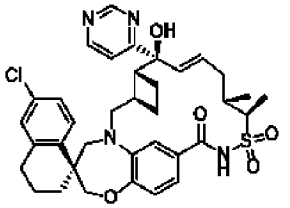

или

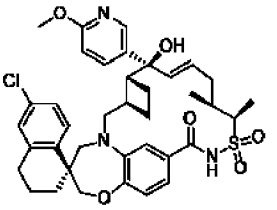

;

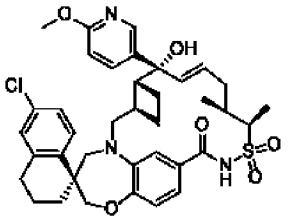

или

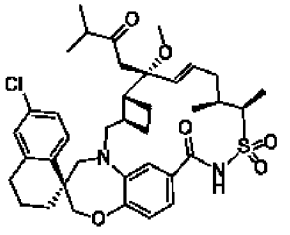

;

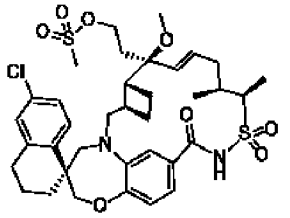

или

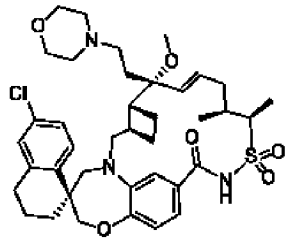

;

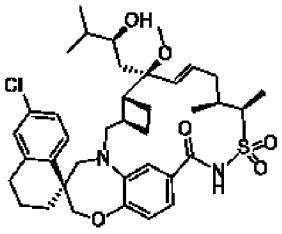

или

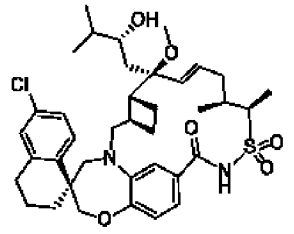

;

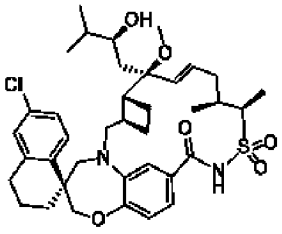

;

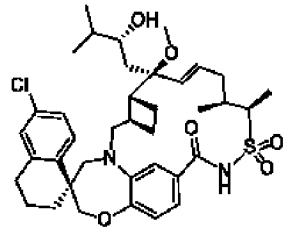

;

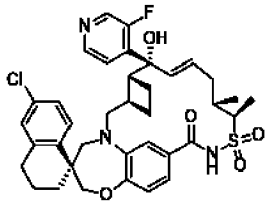

;

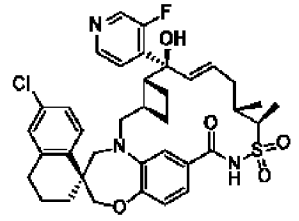

или

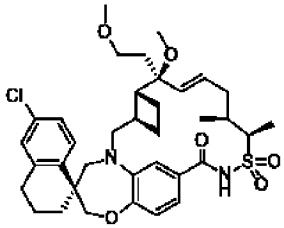

;

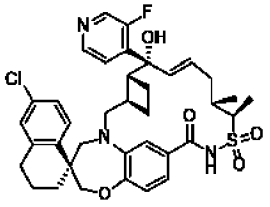

или

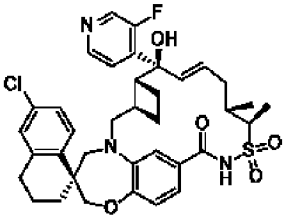

;

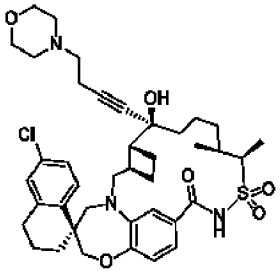

или

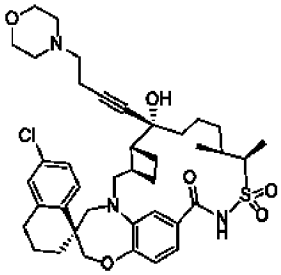

;

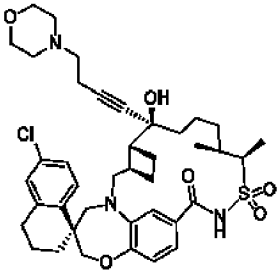

;

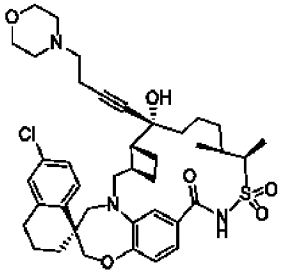

или

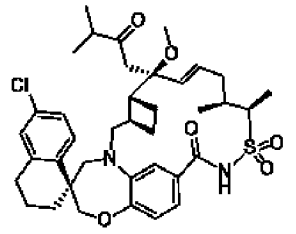

;

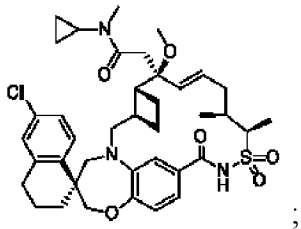

или

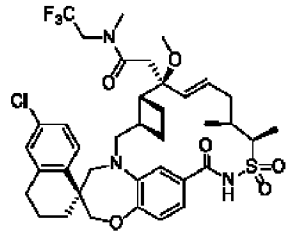

;

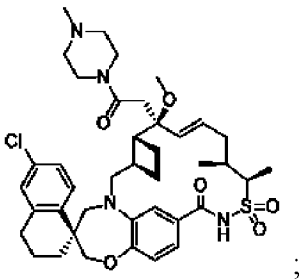

или

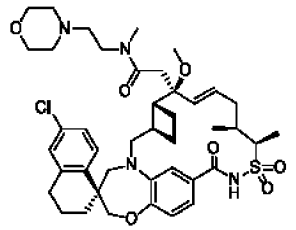

;

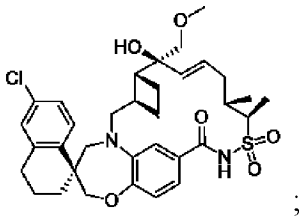

;

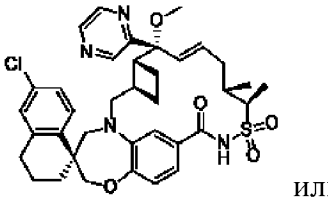

;

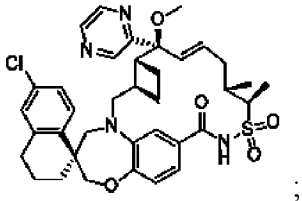

;

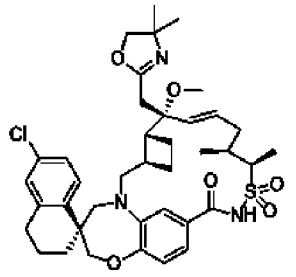

;

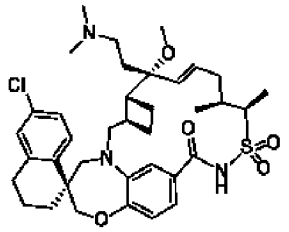

;

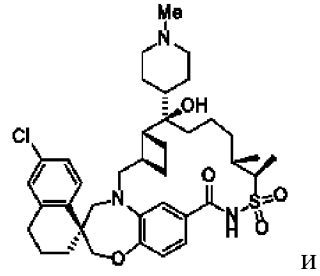

;

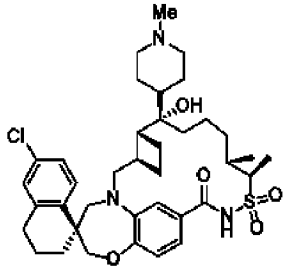

или

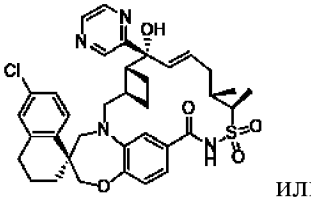

;

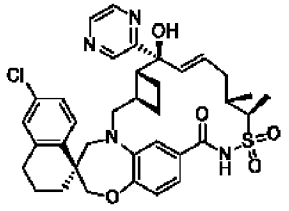

;

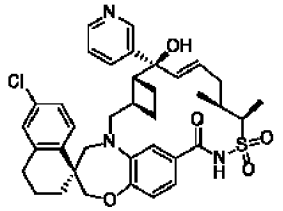



и

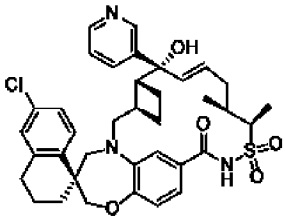



или

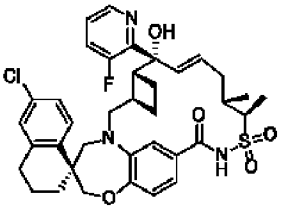




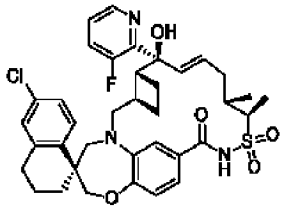
или



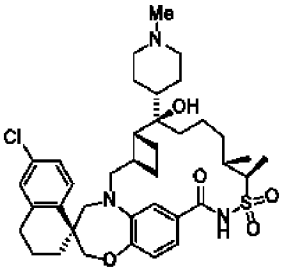
;



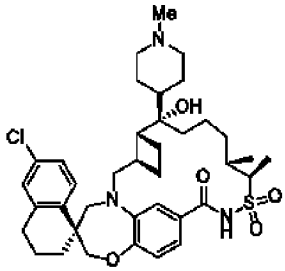
или



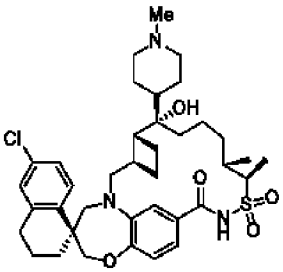
;



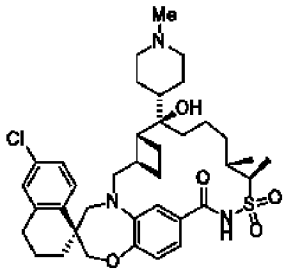
или



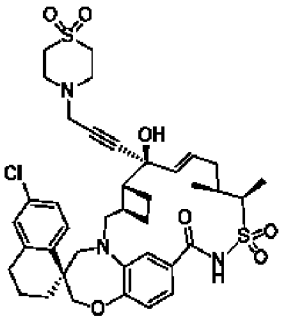
;



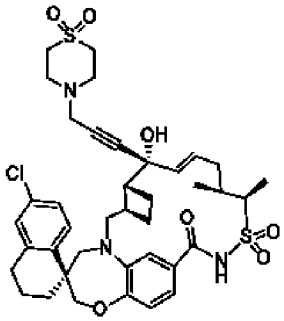
или



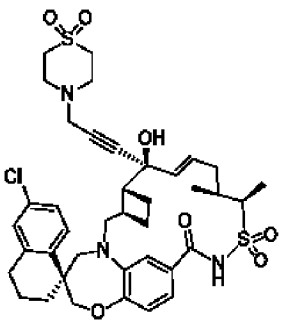
;



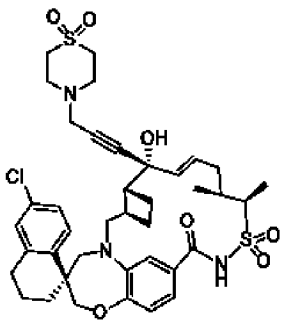
или



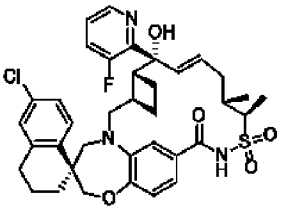
;



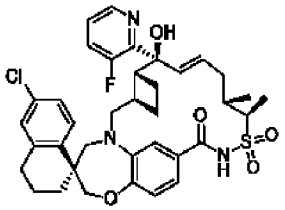
или



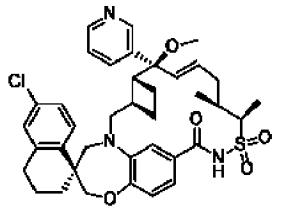
;



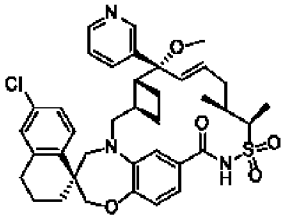
или



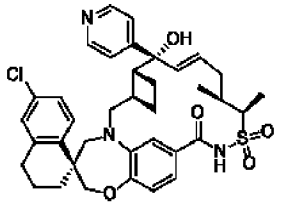
;



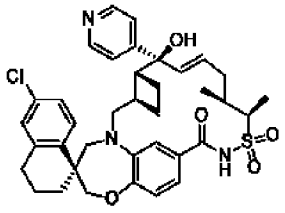
или



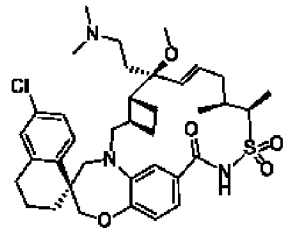
;



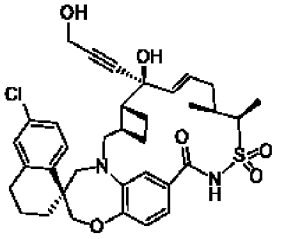
или



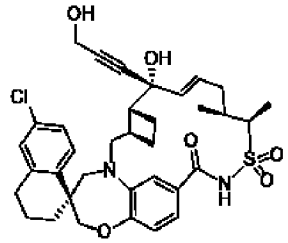
;



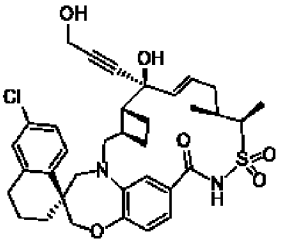
;



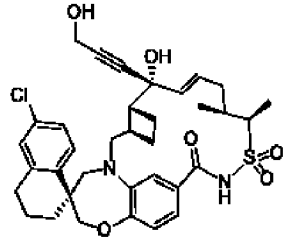
или



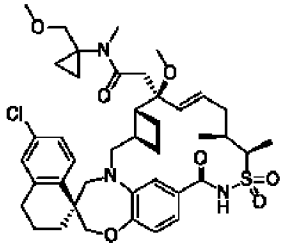
;



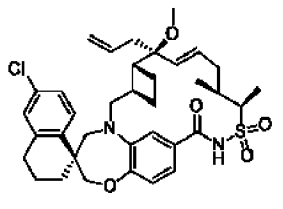
или



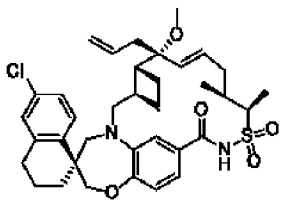
;



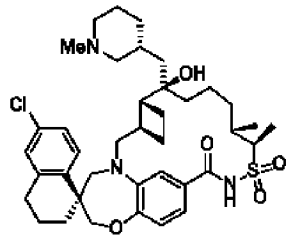
;



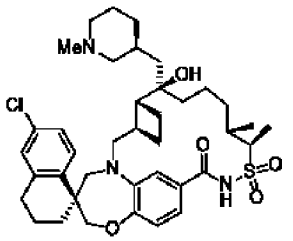
или



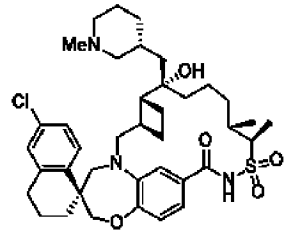
;



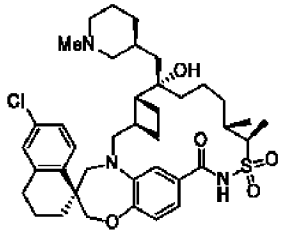
и



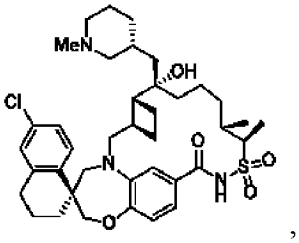
или



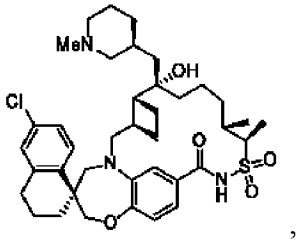
и



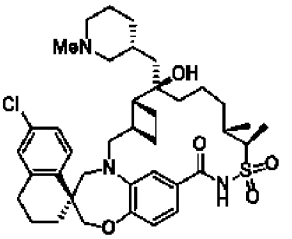
;



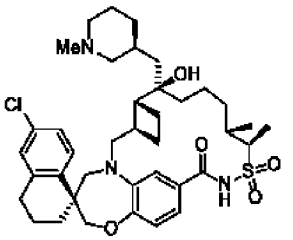
, или



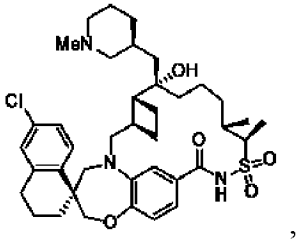
, или



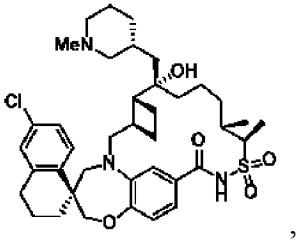
, или



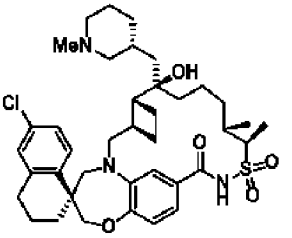
;



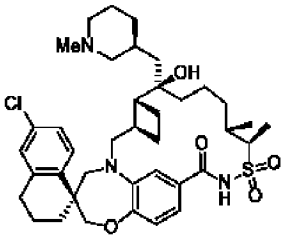
, или



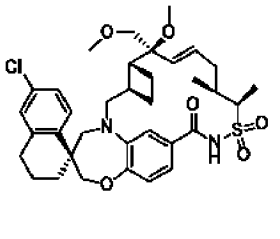
, или



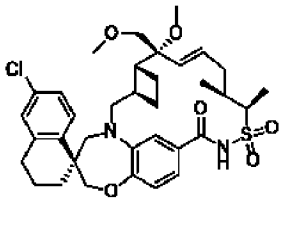
, или



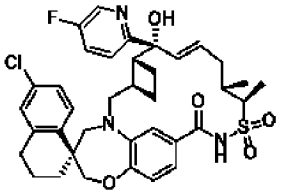
;



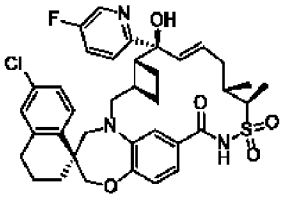
или



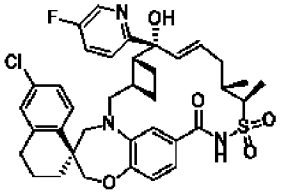
;



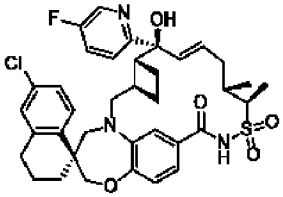
или



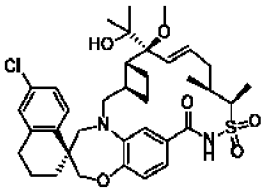
;



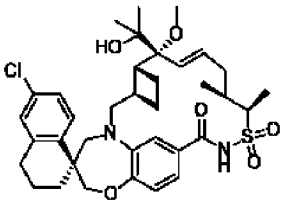
или



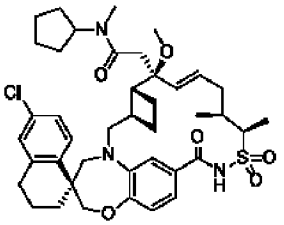
;



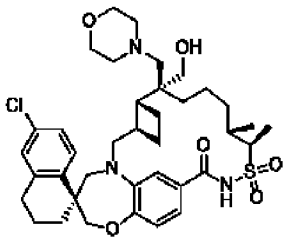
или



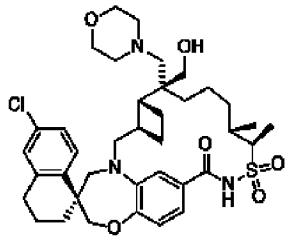
;



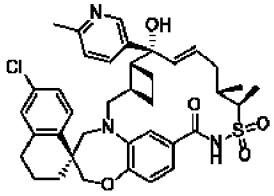
;



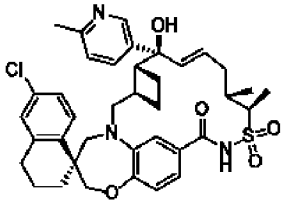
и



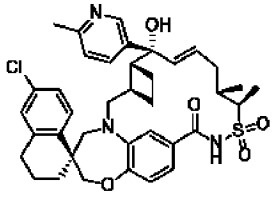
;



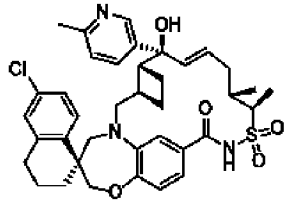
или



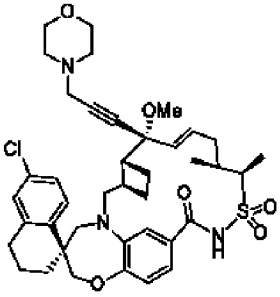
;



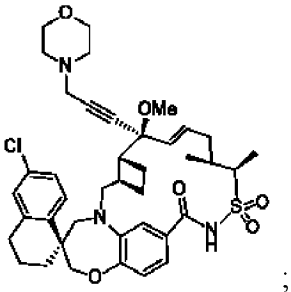
или

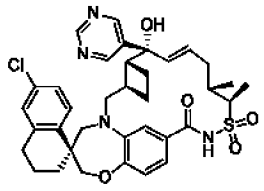


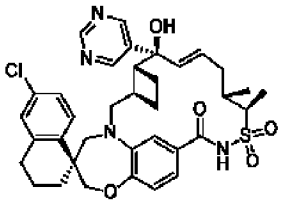
;

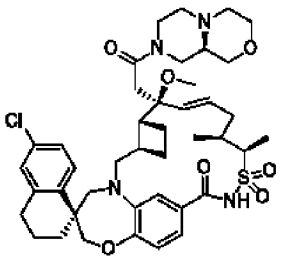


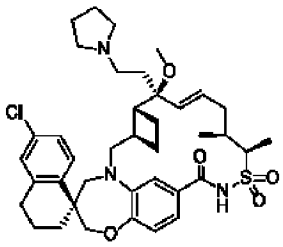
или

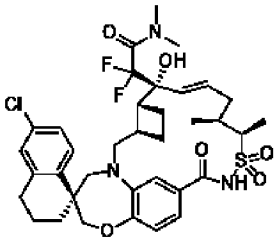

;

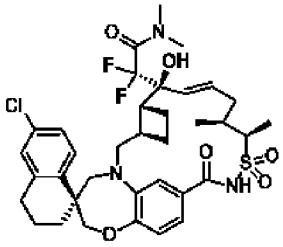

или

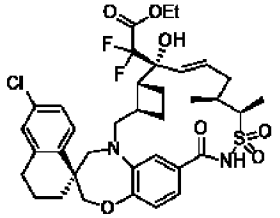

;

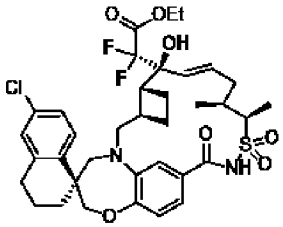

;

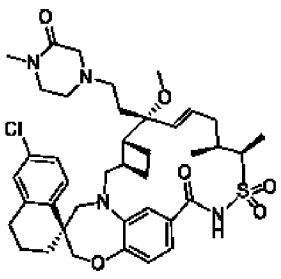


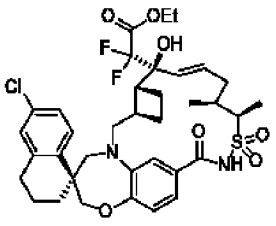

или

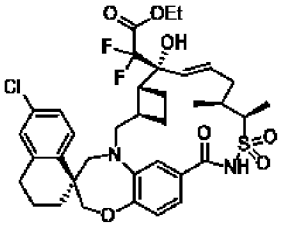

;

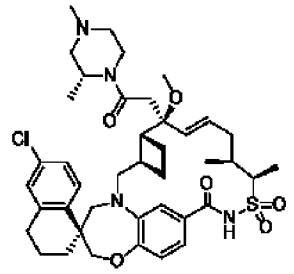

или


;

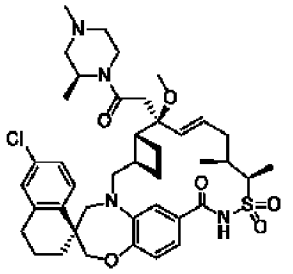

;


или

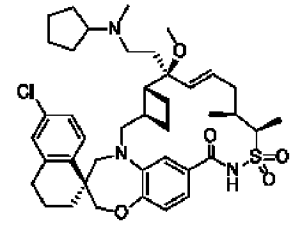

;



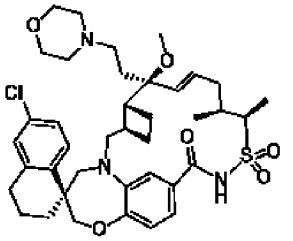
и



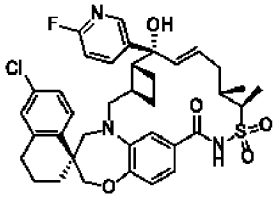
;



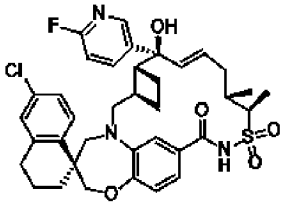
;



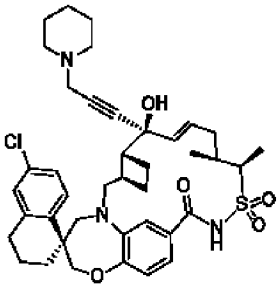
;



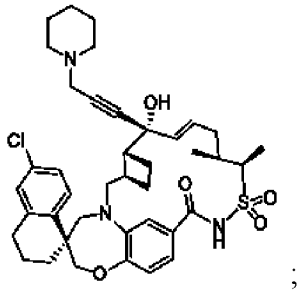
или



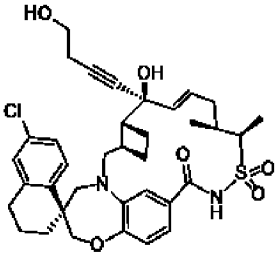
;



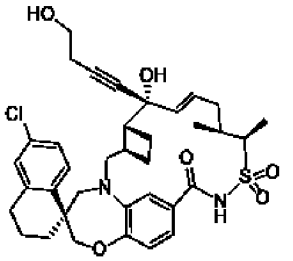
или



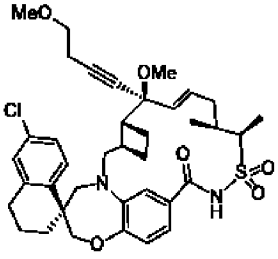
;



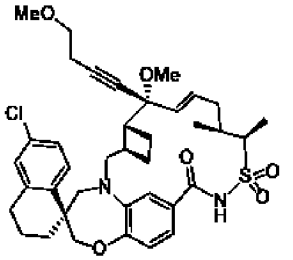
или



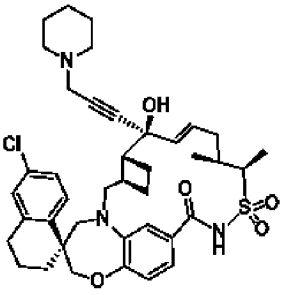
;



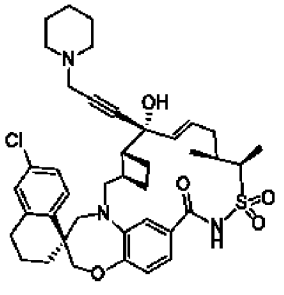
или



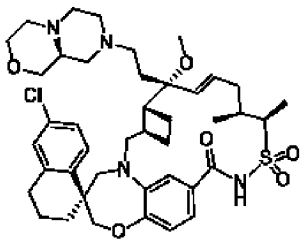
;


OH
Cl
O
N
S
O
O
N
H

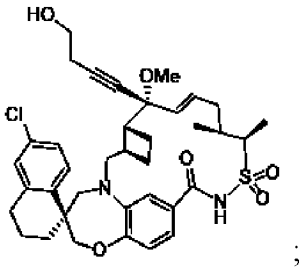
или


OH
Cl
O
N
S
O
O
N
H

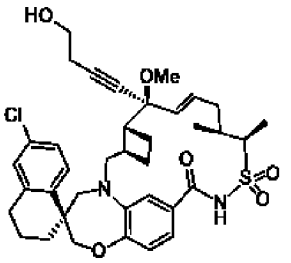
;


O
N
N
O
Cl
O
N
S
O
O
N
H

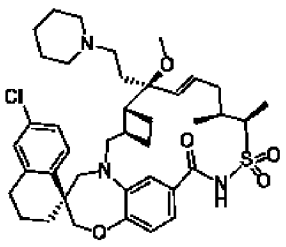
;


HO
OMe
Cl
O
N
S
O
O
N
H

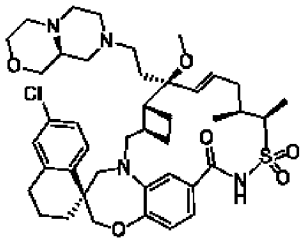
;


HO
OMe
Cl
O
N
S
O
O
N
H

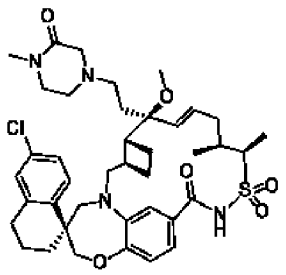
;


O
Cl
O
N
S
O
O
N
H

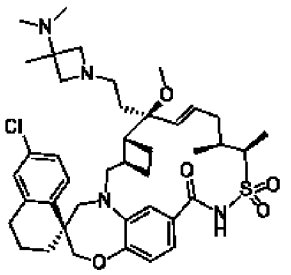
;


O
N
N
O
Cl
O
N
S
O
O
N
H

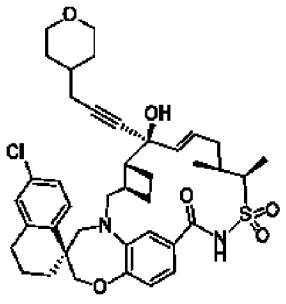
;


O
N
N
O
Cl
O
N
S
O
O
N
H

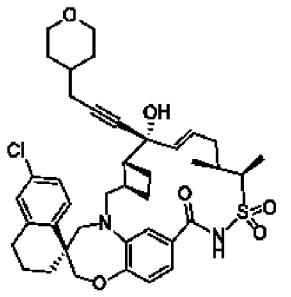
;


N
N
O
Cl
O
N
S
O
O
N
H

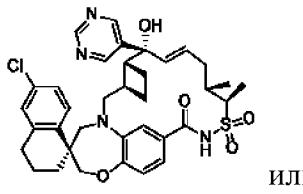
;


O
OH
Cl
O
N
S
O
O
N
H

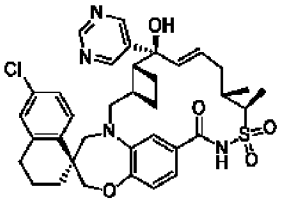
;

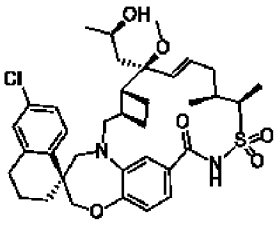

O
OH
Cl
O
N
S
O
O
N
H

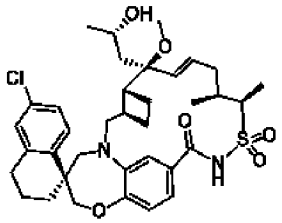
;

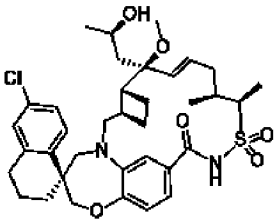

N
N
OH
Cl
O
N
S
O
O
N
H

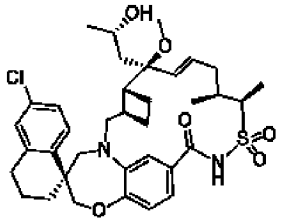
или

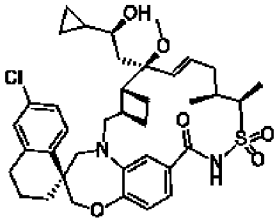

;

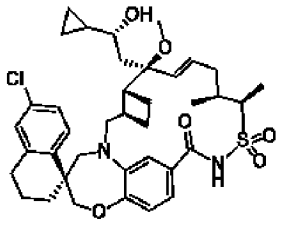

или

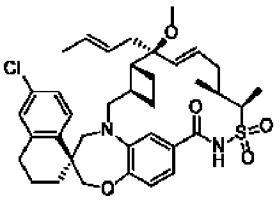

;

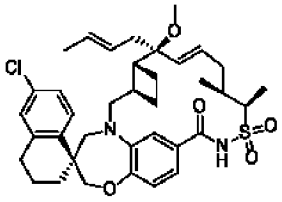

или

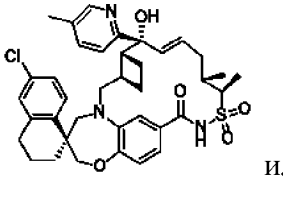

;

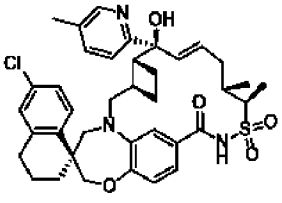

и

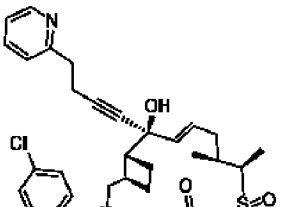

;

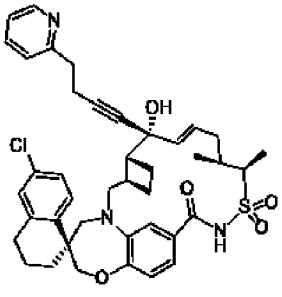

или

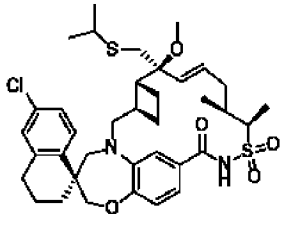

;

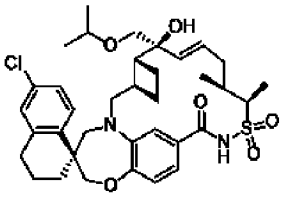

или


;

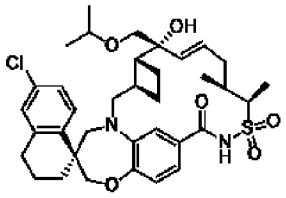

и


;

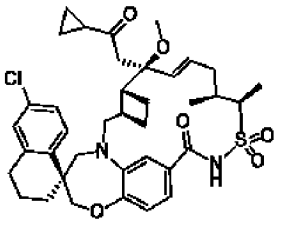

;



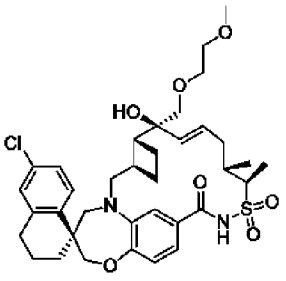
или



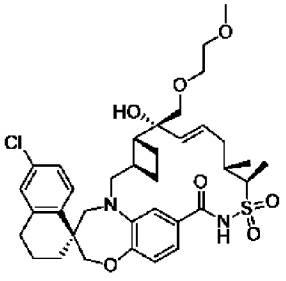
;



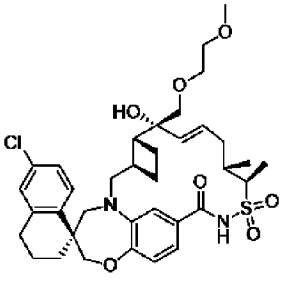
;



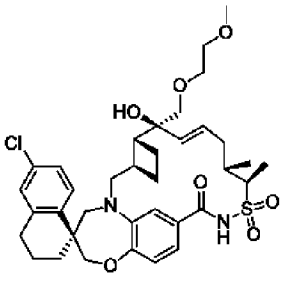
или



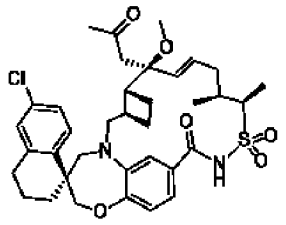
;



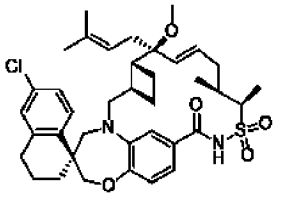
или



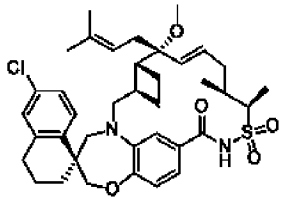
;



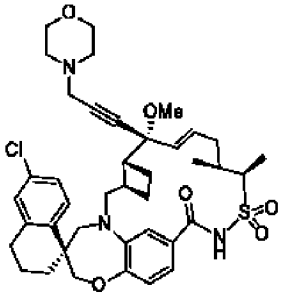
;



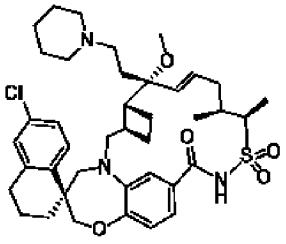
или



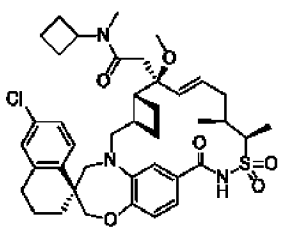
,



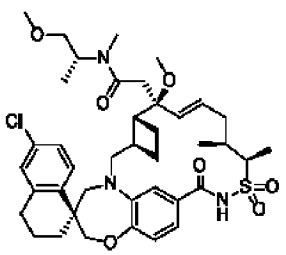
;



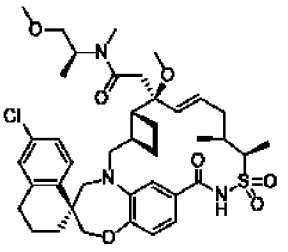
;

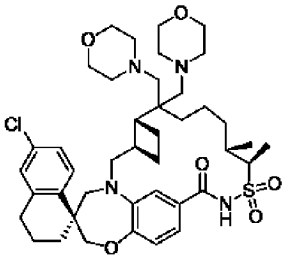


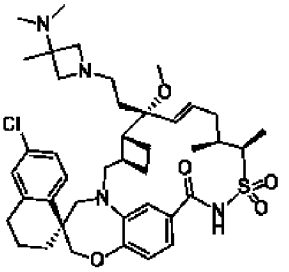
;

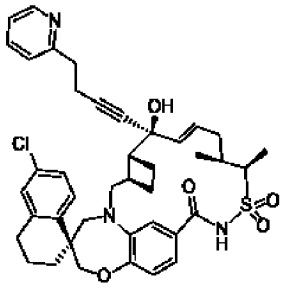


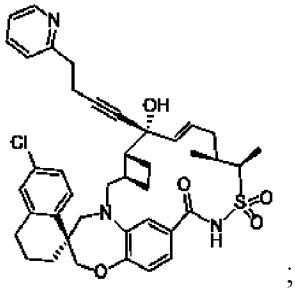
и

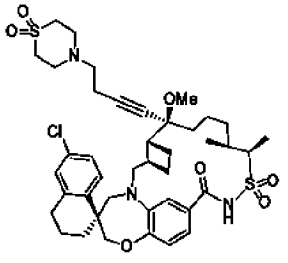

;

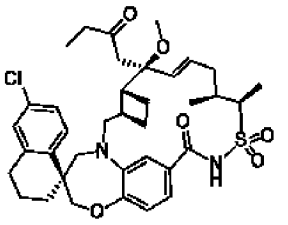

;

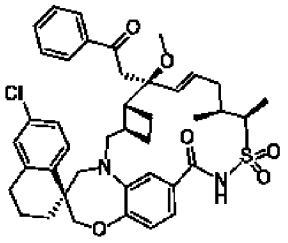

;

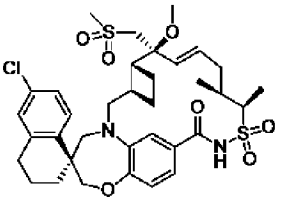

;

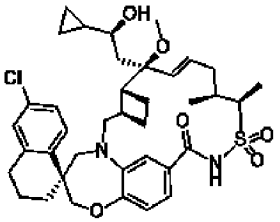

;

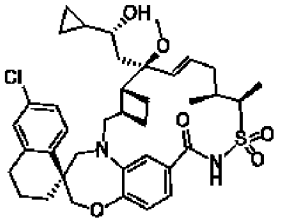

;

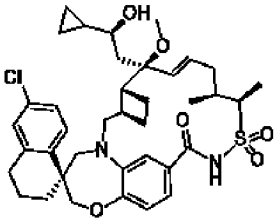

;

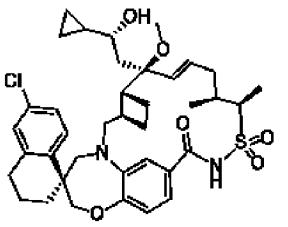

;

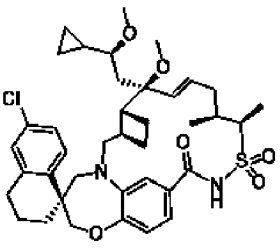

;

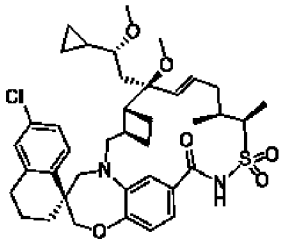

или

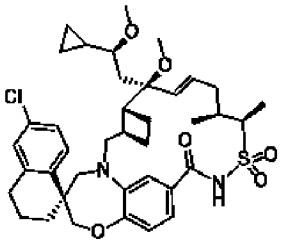

;

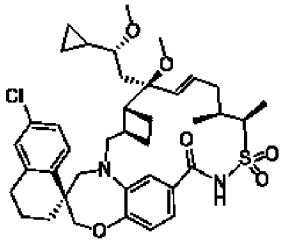

или

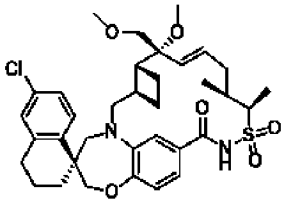

;

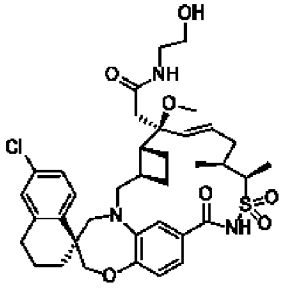

или

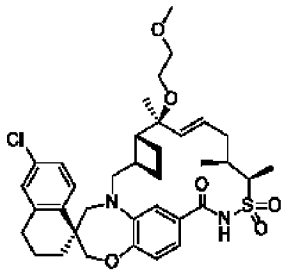

;

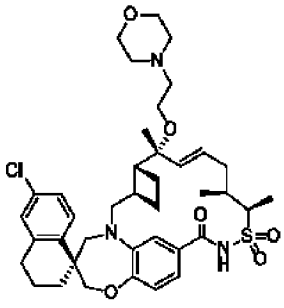

или

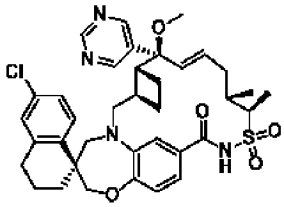

;

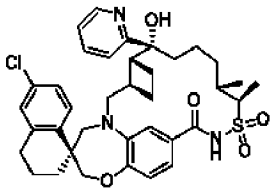

;

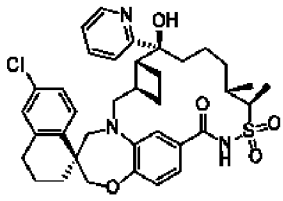

;

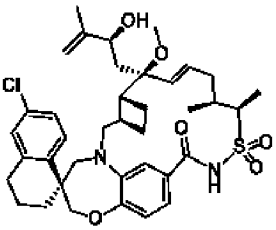


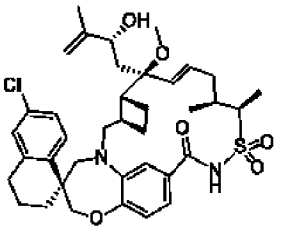

;

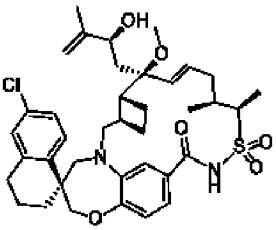

;

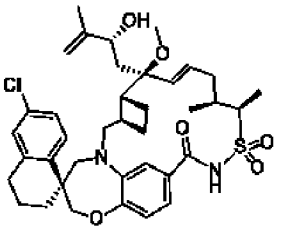

или

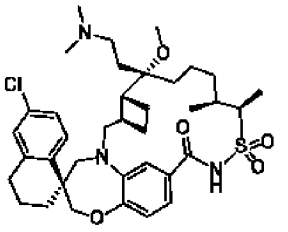

;

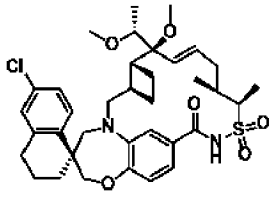

или

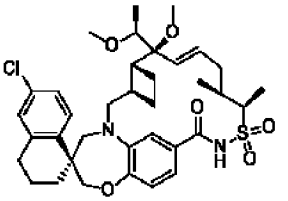

;

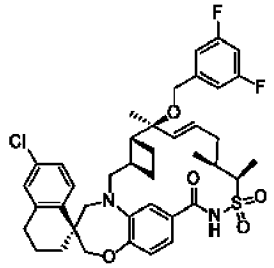

или

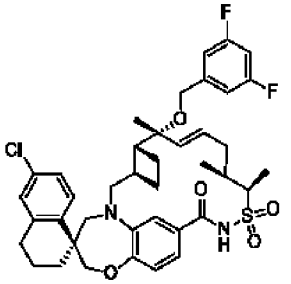

;

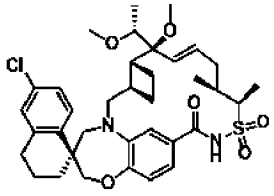

;

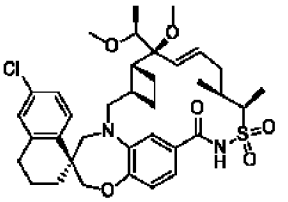

или

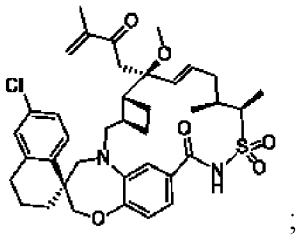

;

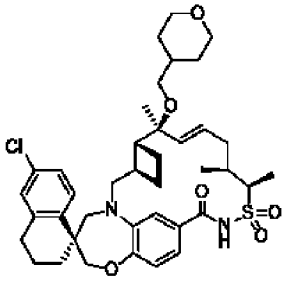

или

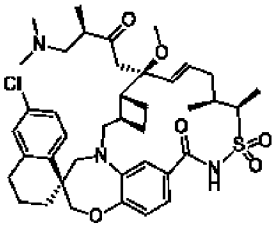

;

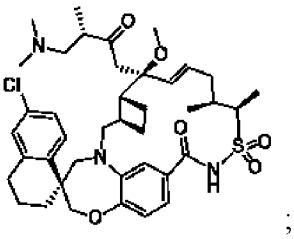

или

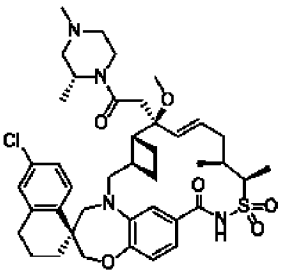

;

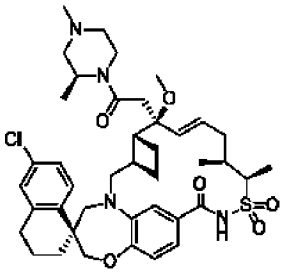

;

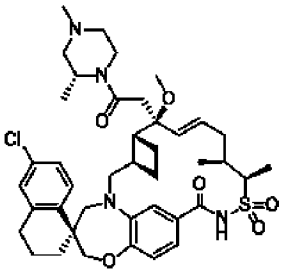


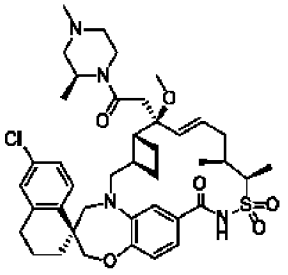

или

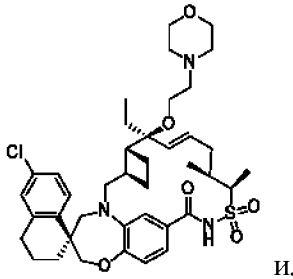

;

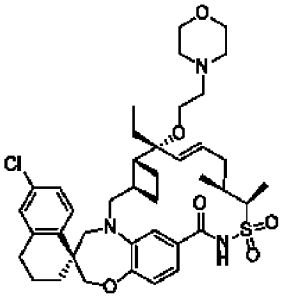

или

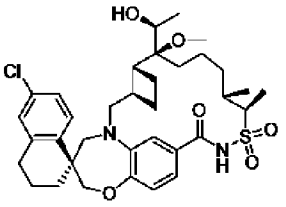

;

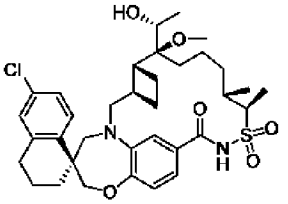

или

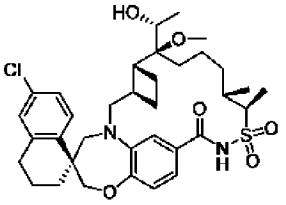

;

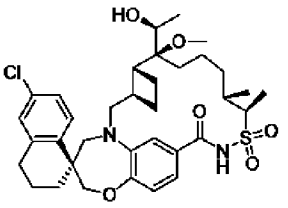

или

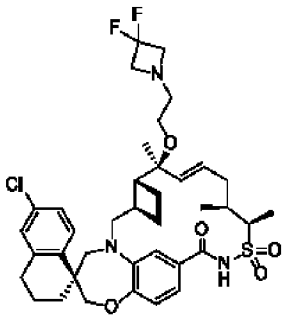

;

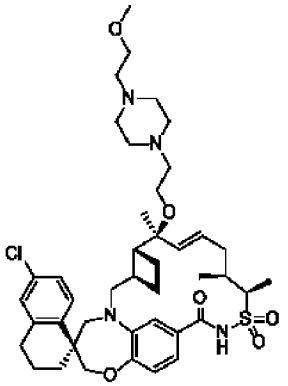

или

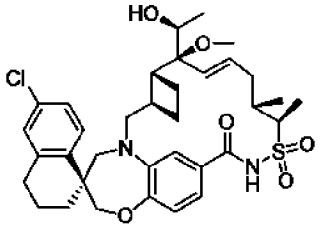

;

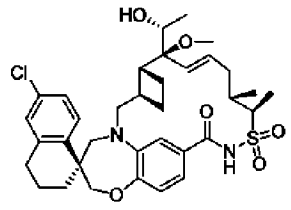

или

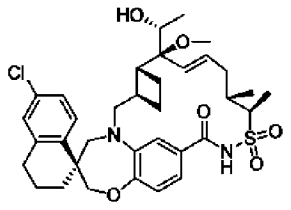

;

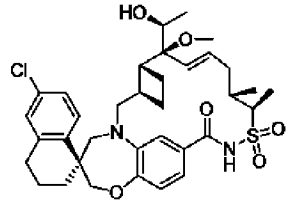

;

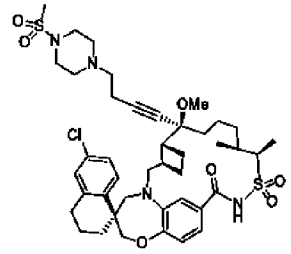

;

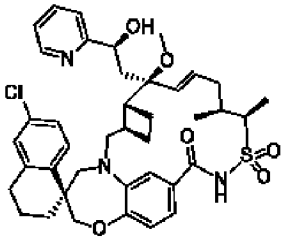

или

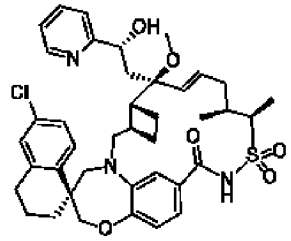

;

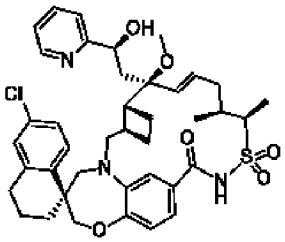

и

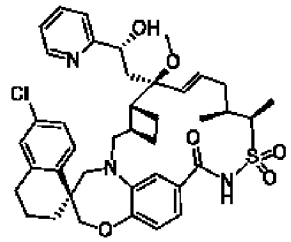

;

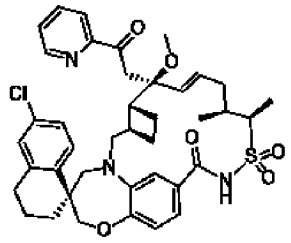

;

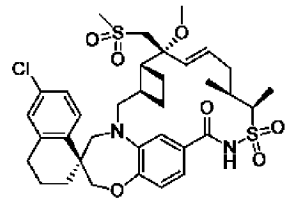

или

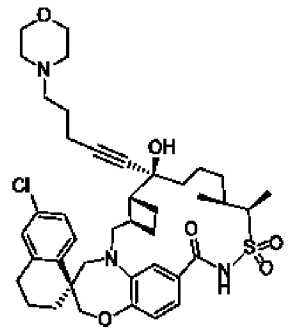

;

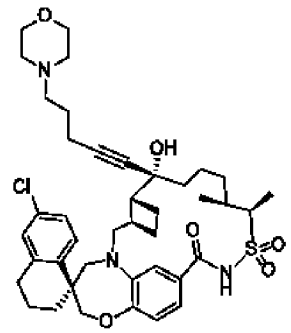

или

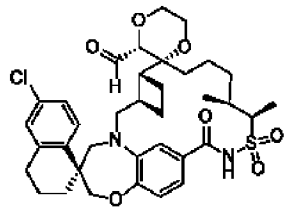

;

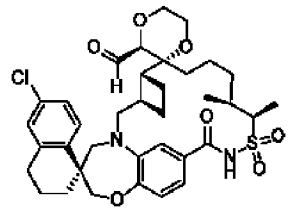

;

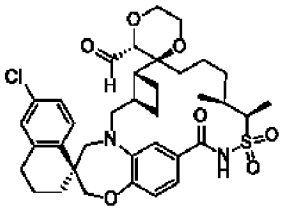

;

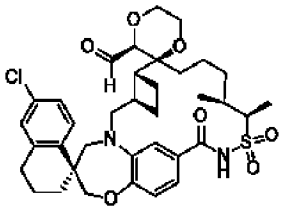

;

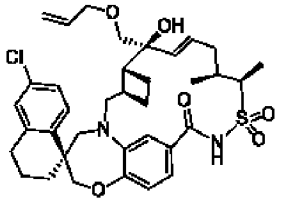

;

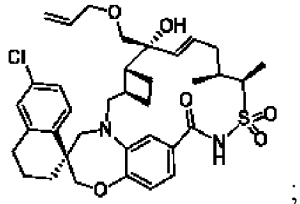

, или

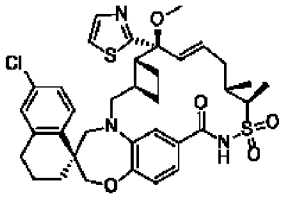

, или

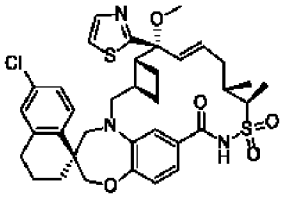

, или

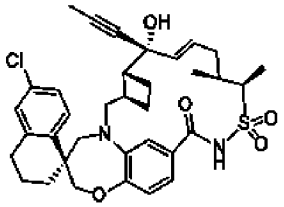

;

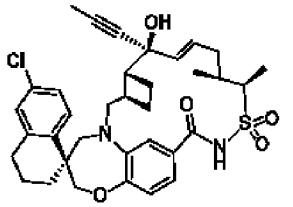

или

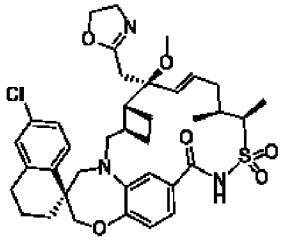

;

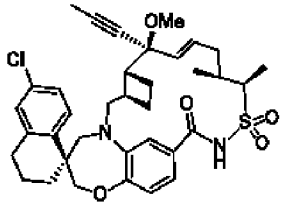

или

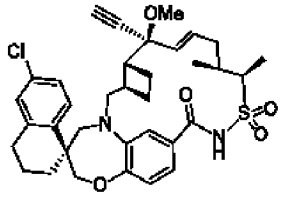

;

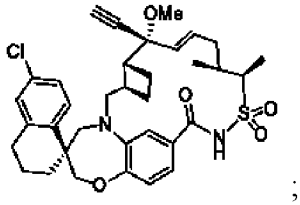

;

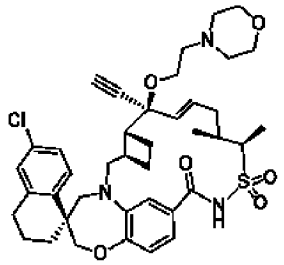

;

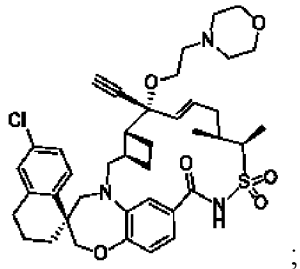

;

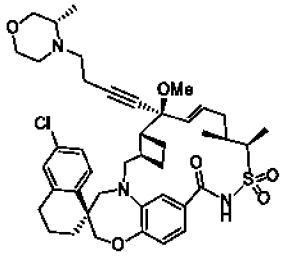

;


;

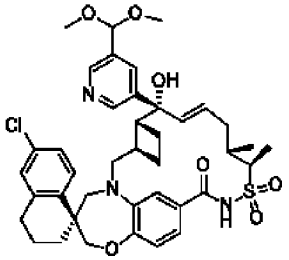

;


;

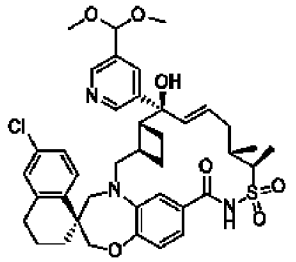

;



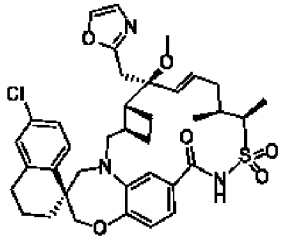
;



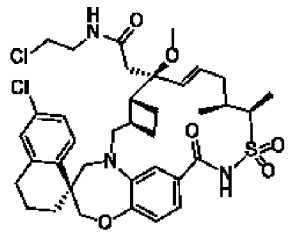
или



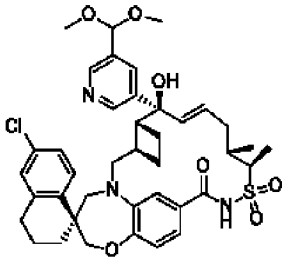
;



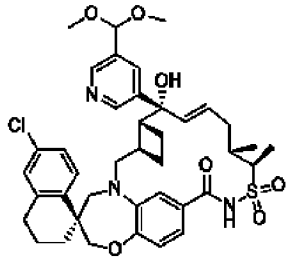
;



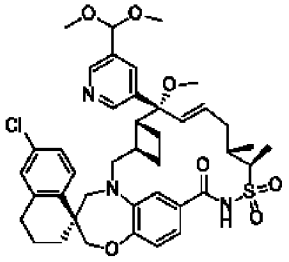
;



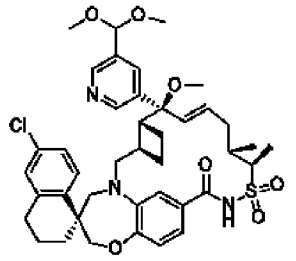
или



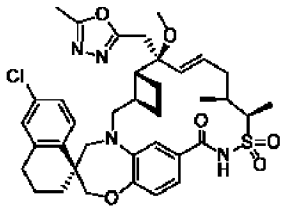
;



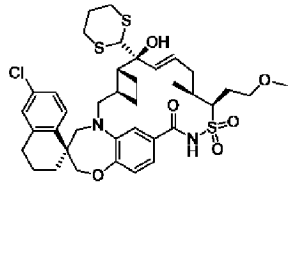
или



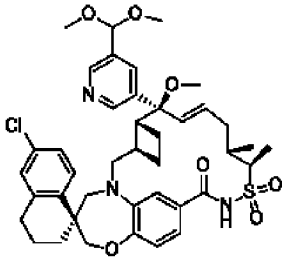
;



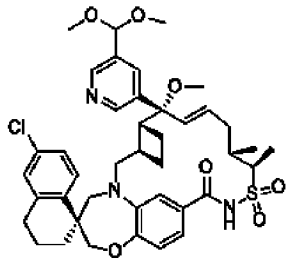
;

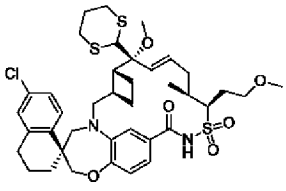


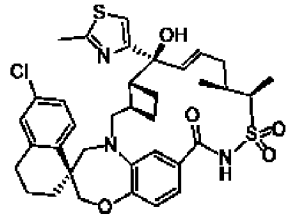
;

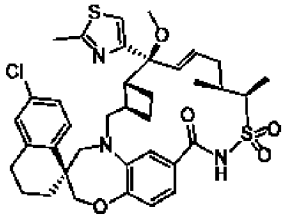


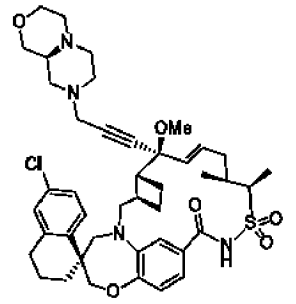
или

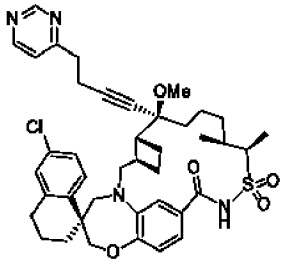

;

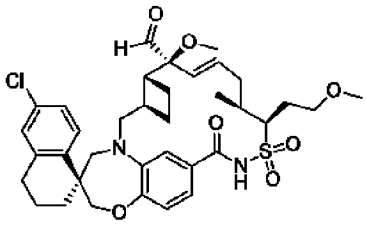

;

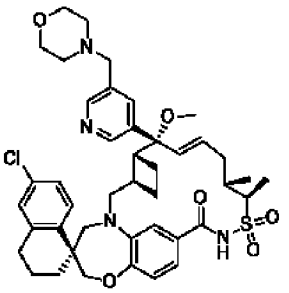

;

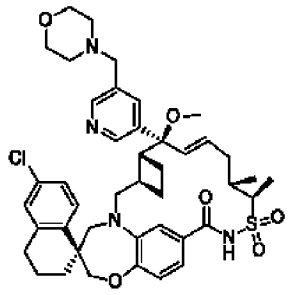

;

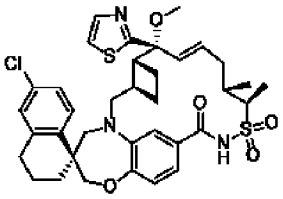

;

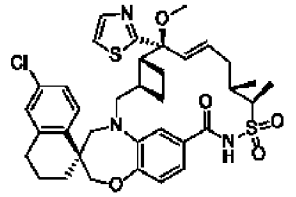

;

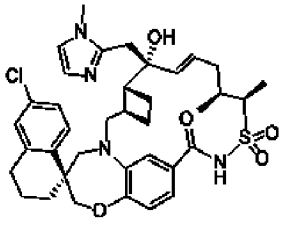

;

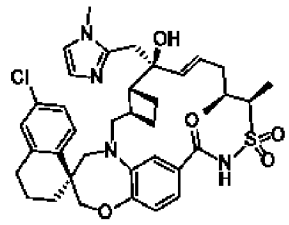

и

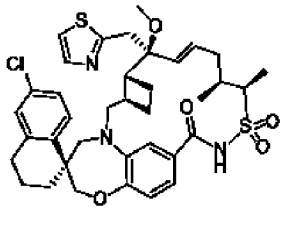

;

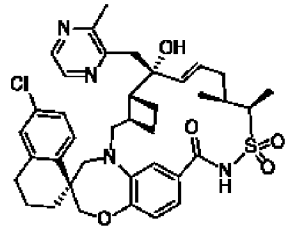

или

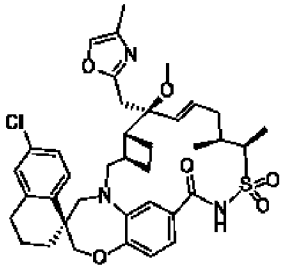

;

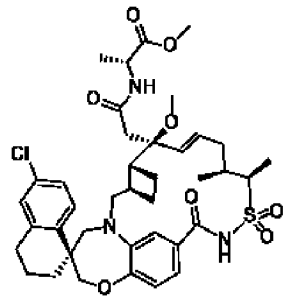

;

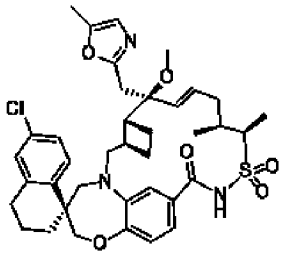

;

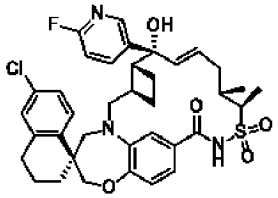

;

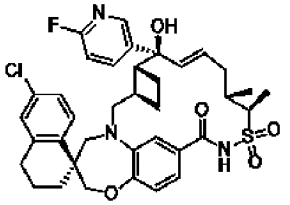

;

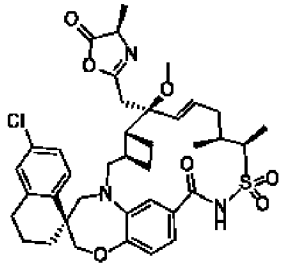

;

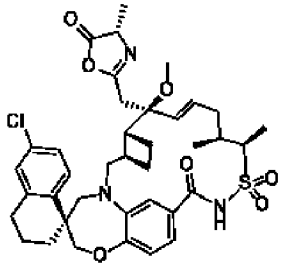

;

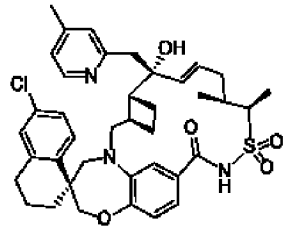

;

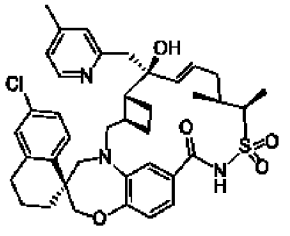

или

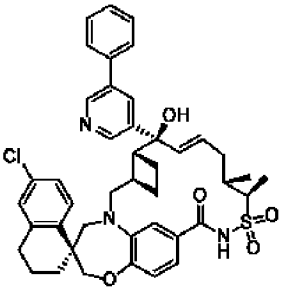
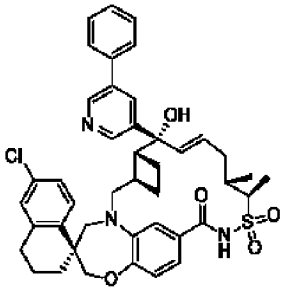

;

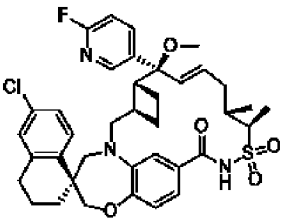
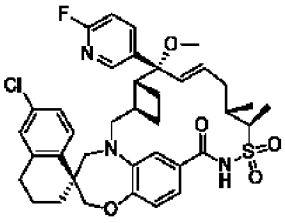

и

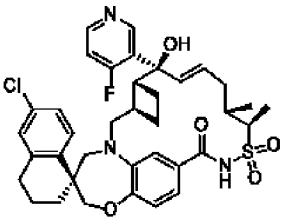
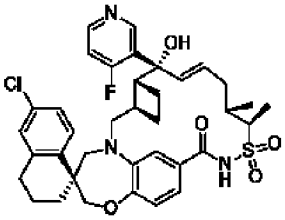

;

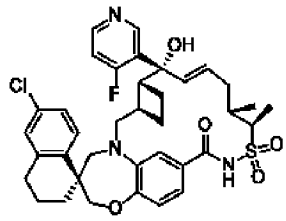
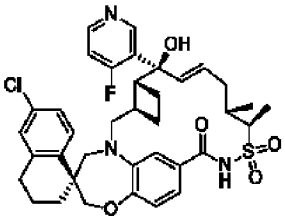

;

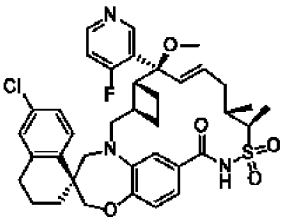
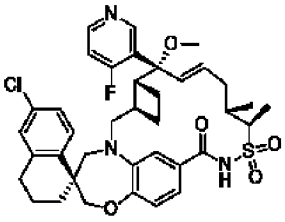

;

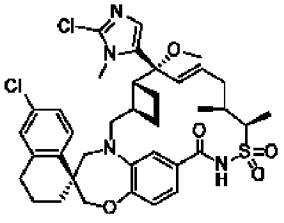
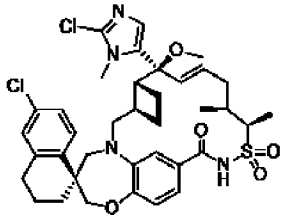

или

;

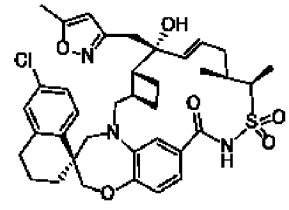
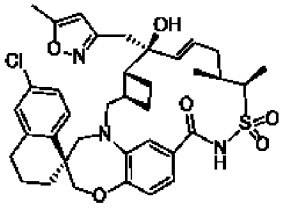

или

;

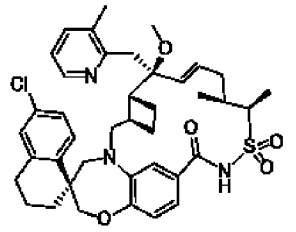

или

;

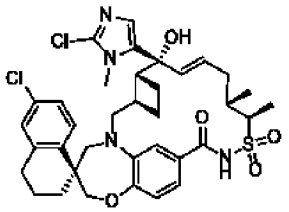

и

;

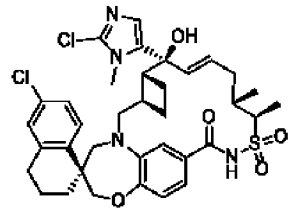

или

;

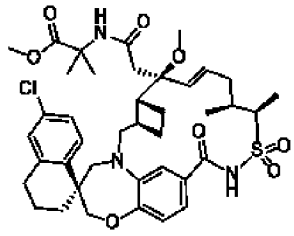

или

;

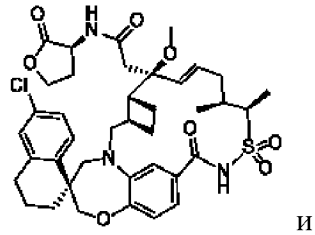

;

;

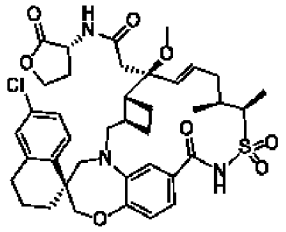

;

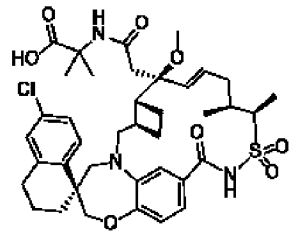

или

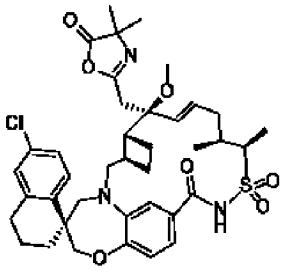

;

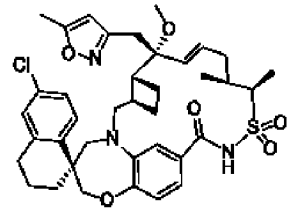

;

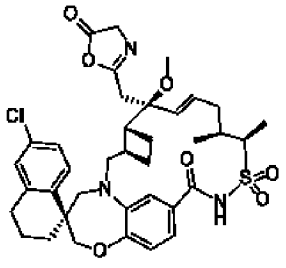

и

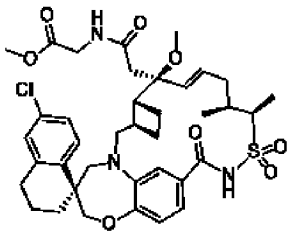

;

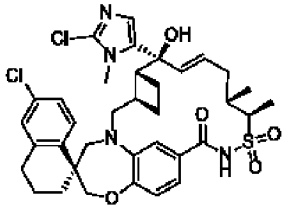

;

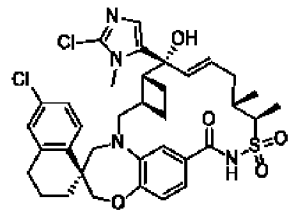

;

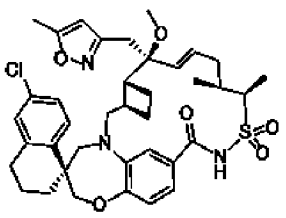

;

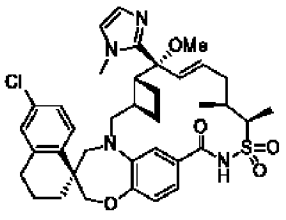

;


;

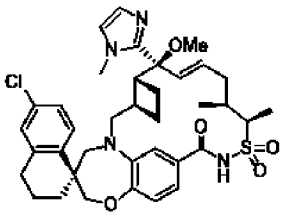

или


;

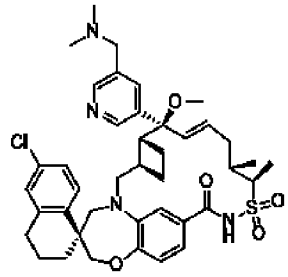

;



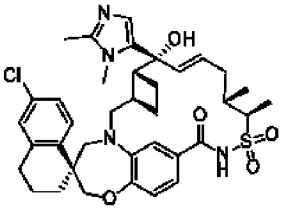
или



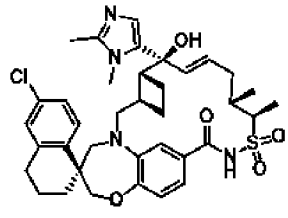
;



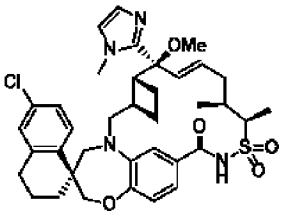
;



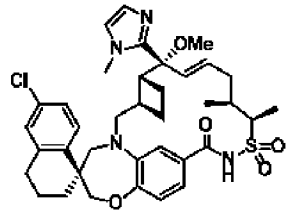
или



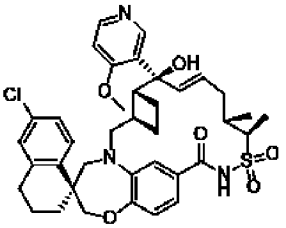
;



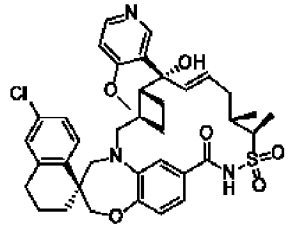
или



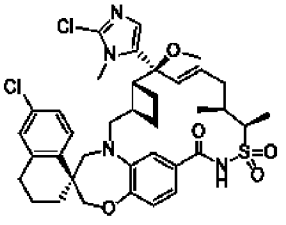
;



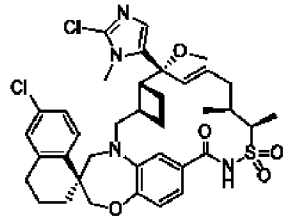
или



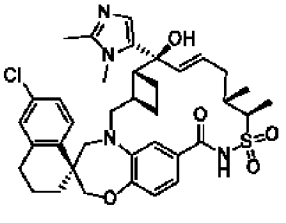
;



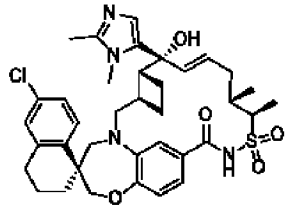
или



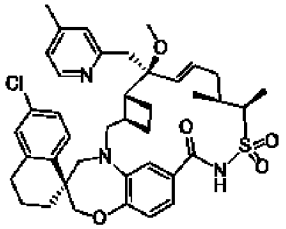
;



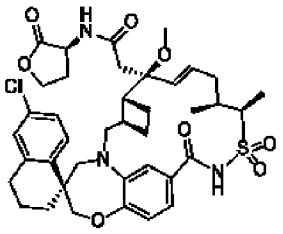
или



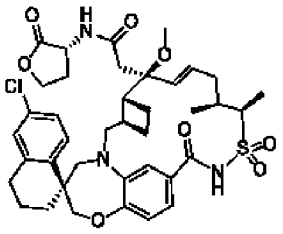
;



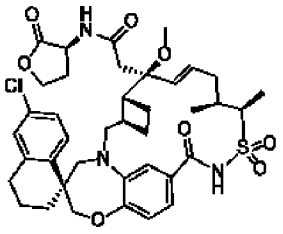
;


O
H
N
O
O
O
Cl
N
O
O
S
O
O
N
H

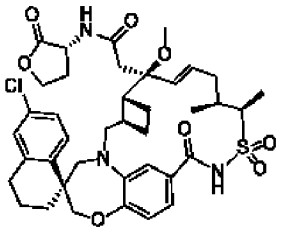
или


O
H
N
O
O
O
Cl
N
O
O
S
O
O
N
H

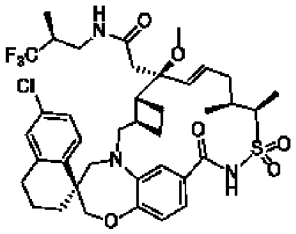
;


O
H
N
O
O
O
Cl
N
O
O
S
O
O
N
H

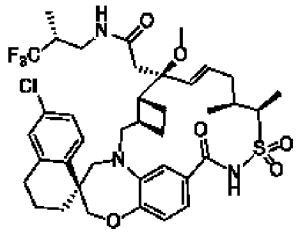
или


O
H
N
O
O
O
Cl
N
O
O
S
O
O
N
H

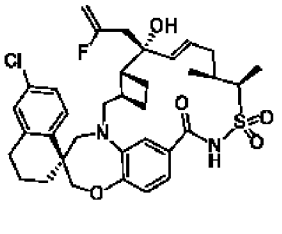
;


H
N
O
F3C
O
Cl
N
O
O
S
O
O
N
H

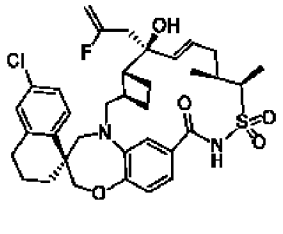
и


H
N
O
F3C
O
Cl
N
O
O
S
O
O
N
H

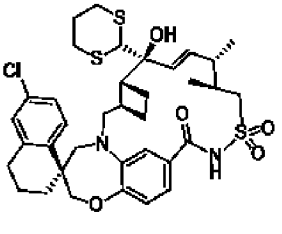
;


OH
F
Cl
N
O
O
S
O
O
N
H

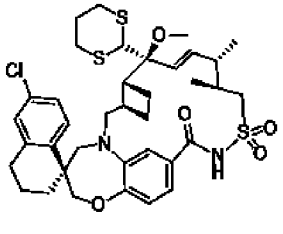
;


OH
F
Cl
N
O
O
S
O
O
N
H

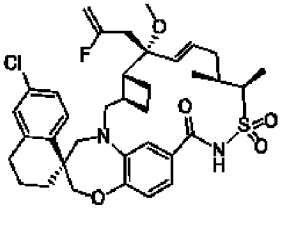
;


S
S
OH
Cl
N
O
O
S
O
O
N
H

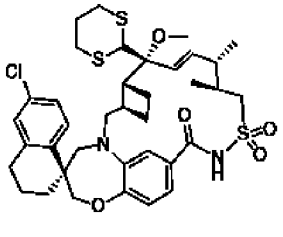
;


S
S
O
Cl
N
O
O
S
O
O
N
H

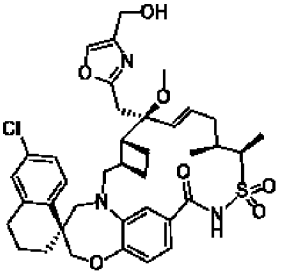
;


O
F
Cl
N
O
O
S
O
O
N
H

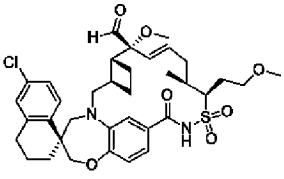
;


S
S
O
Cl
N
O
O
S
O
O
N
H

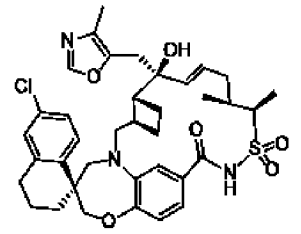
;

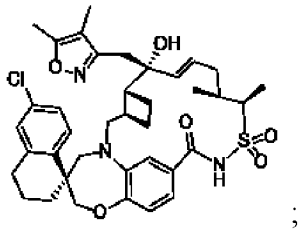

OH
N
O
O
Cl
N
O
O
S
O
O
N
H

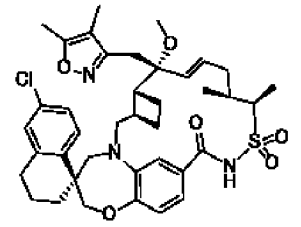
;

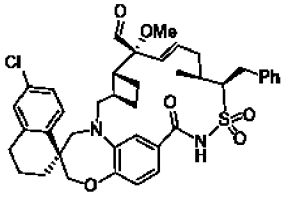

O
H
O
Cl
N
O
O
S
O
O
N
H

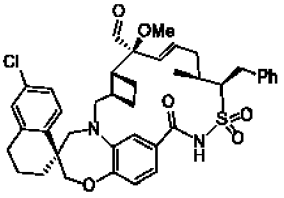
;

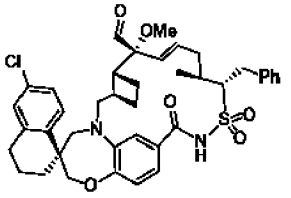

;

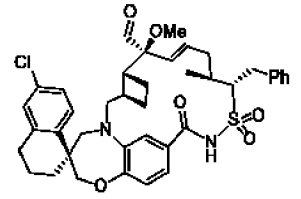

;

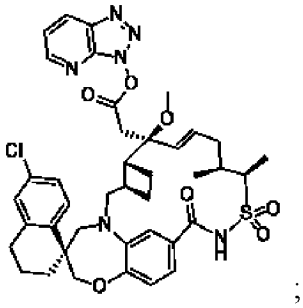

;

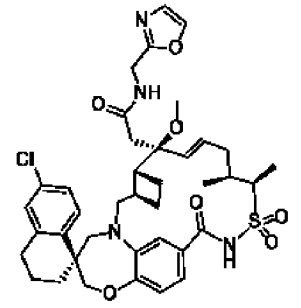

, или

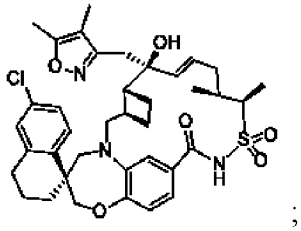

, или

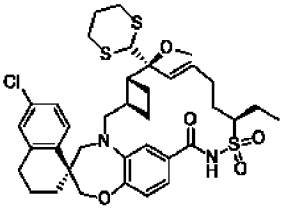

, или

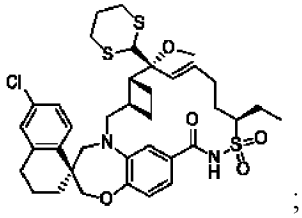

;

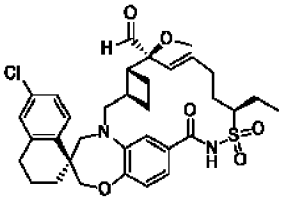

;

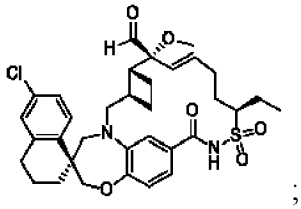

;

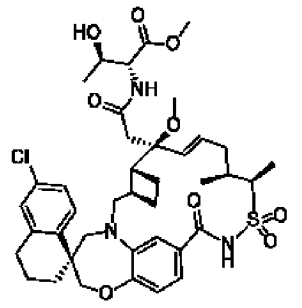

;

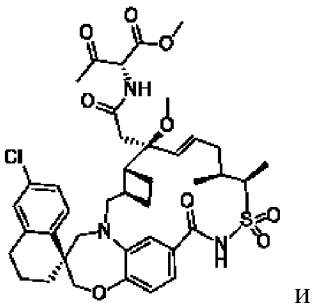

или

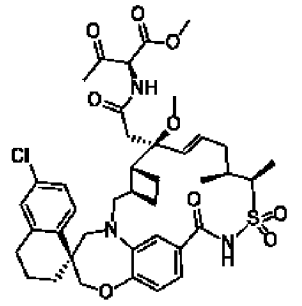

;

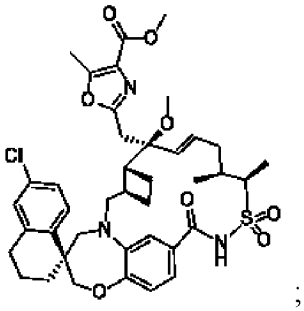

или

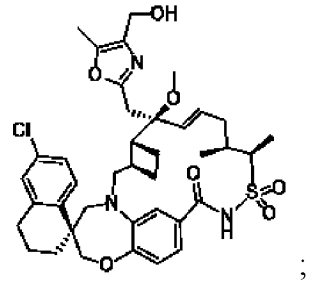

;

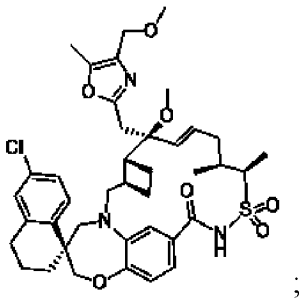

;

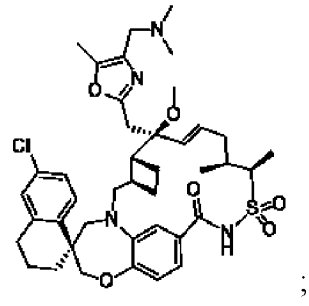

и

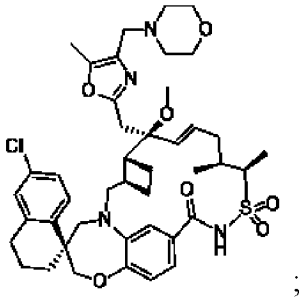

;

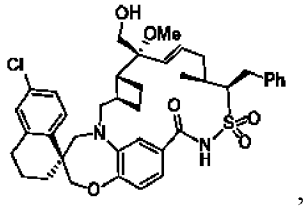

;

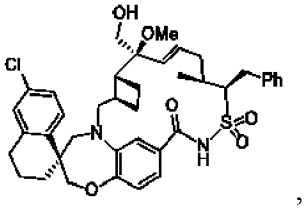

;

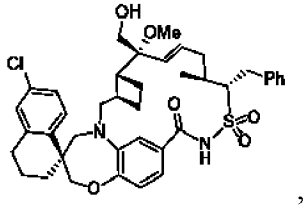

;

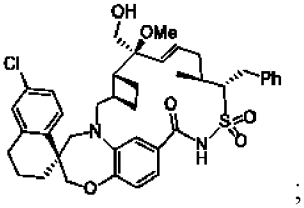

;

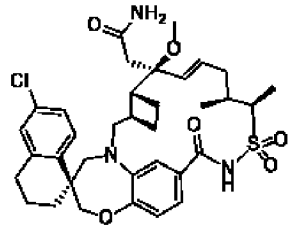

;

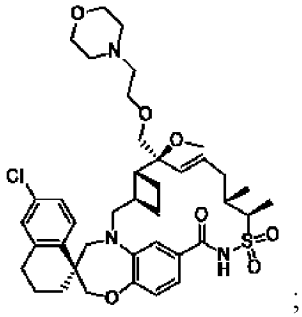

, или

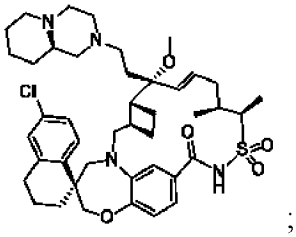

, или

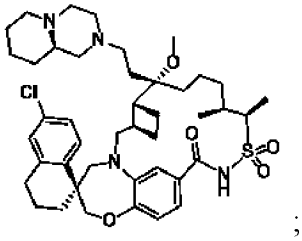

, или

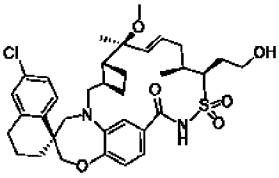

;

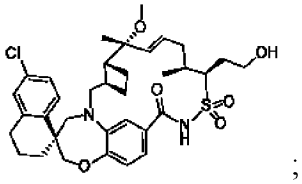

;

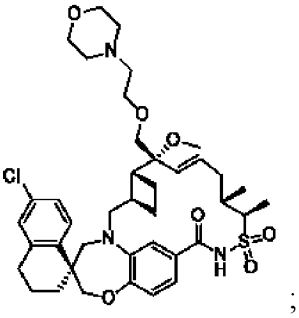

;

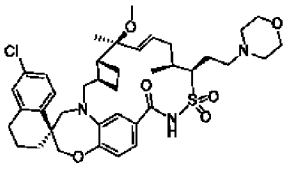

;

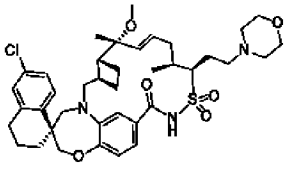

;

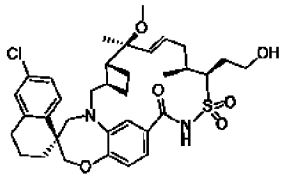

или

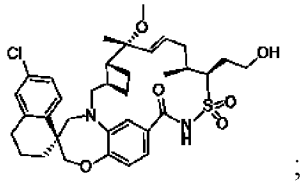

;

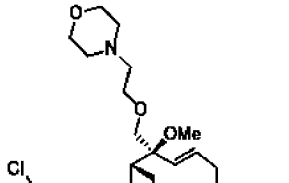

;


или

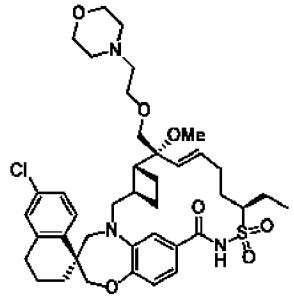

;

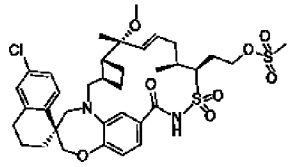

или

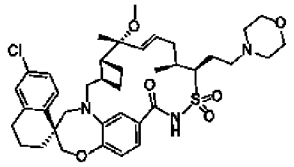

;

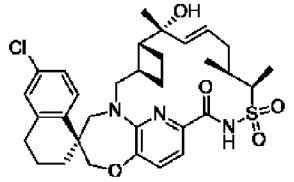

или

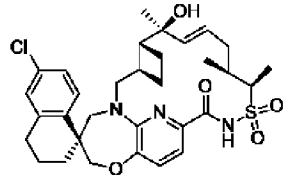
или

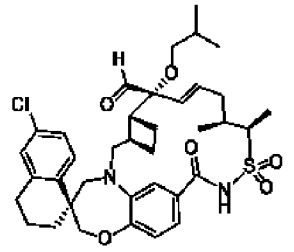

;

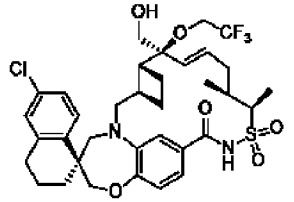

;

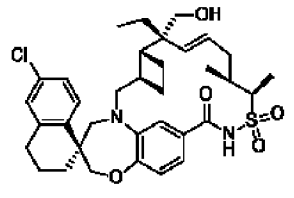

;

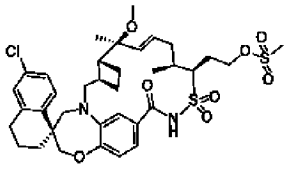

;

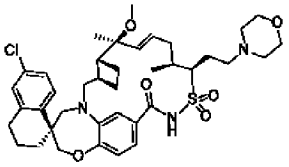

;

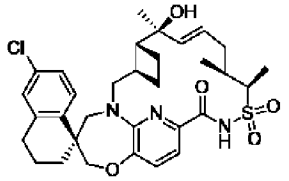

;

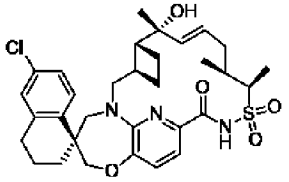

;

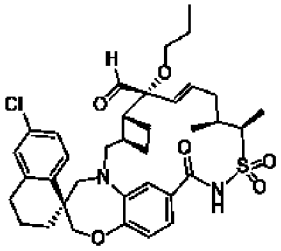

,

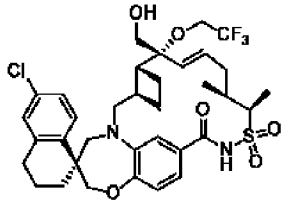

или

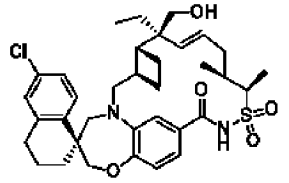

или


или


или

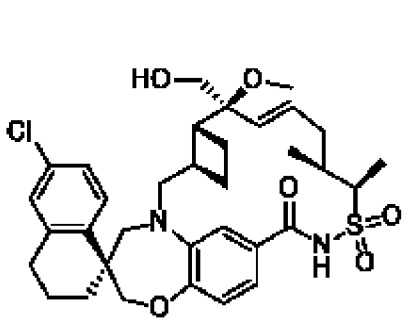
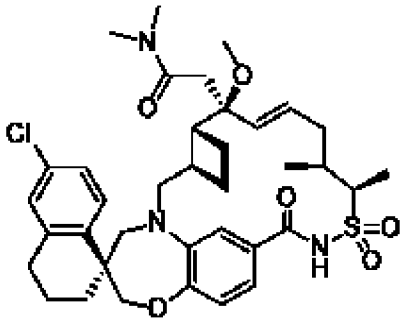
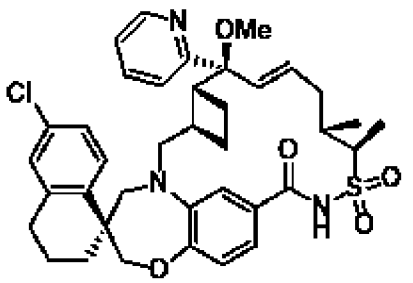
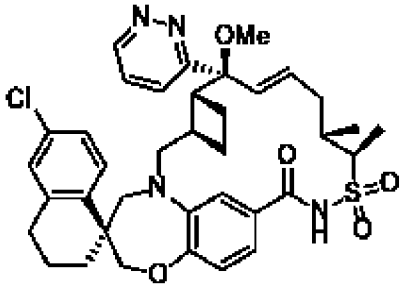
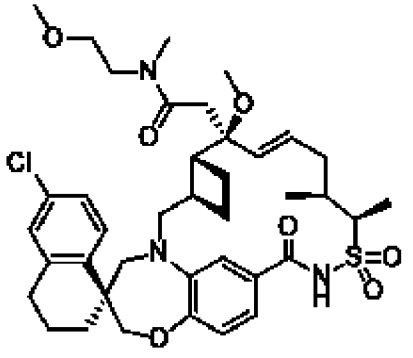
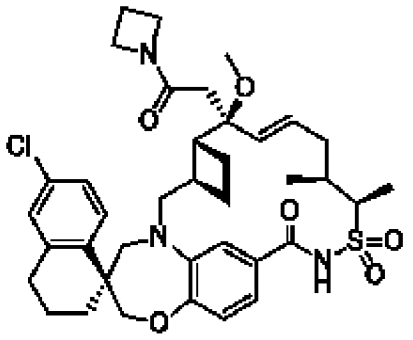
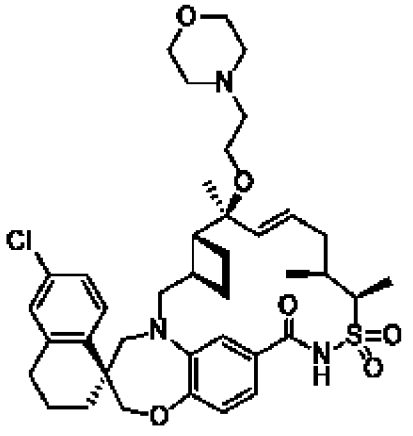
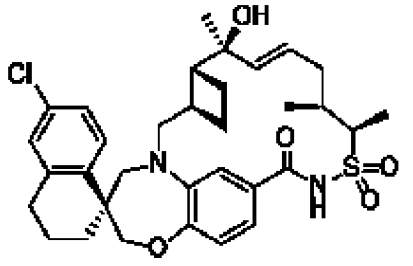

;

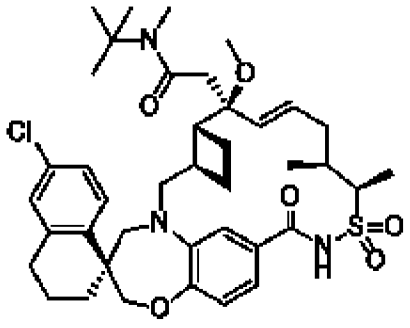
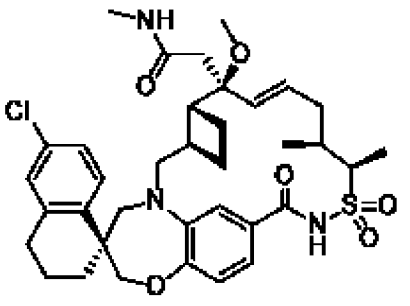
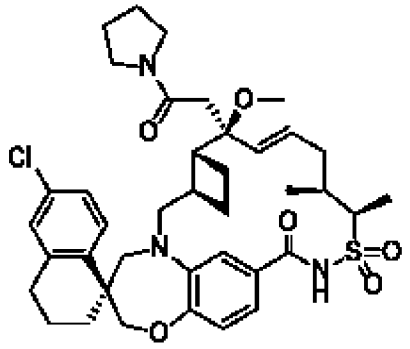
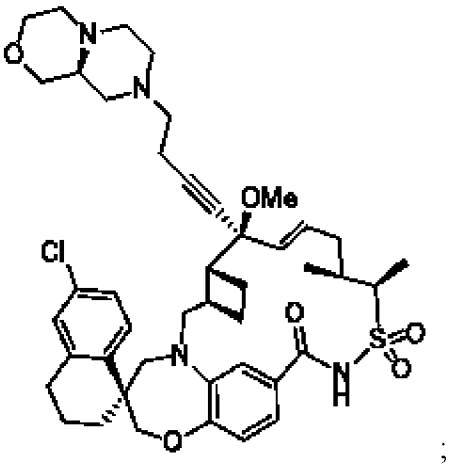
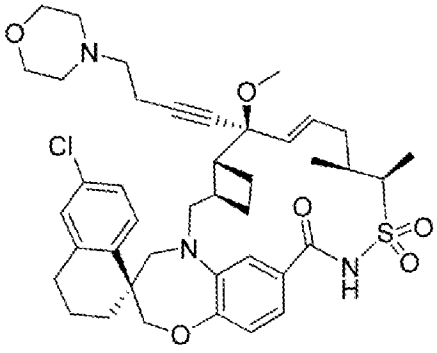
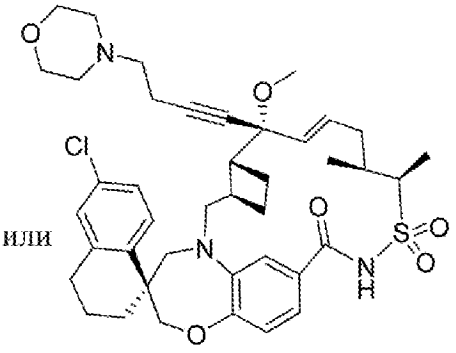
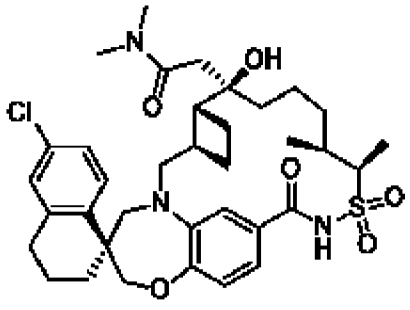
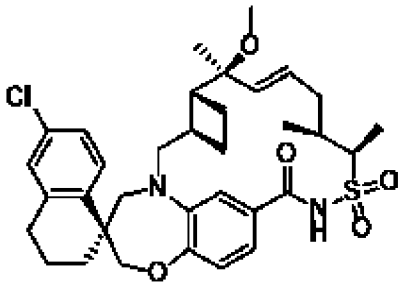
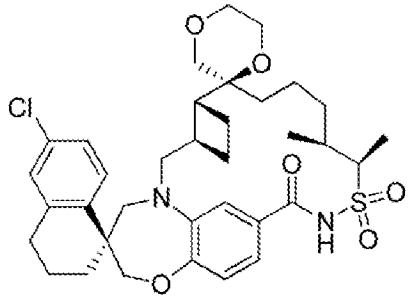
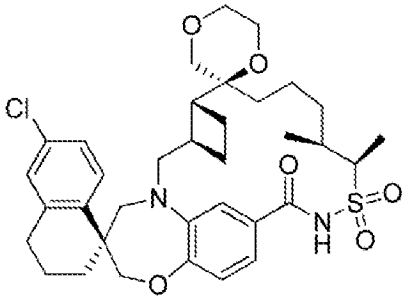

или

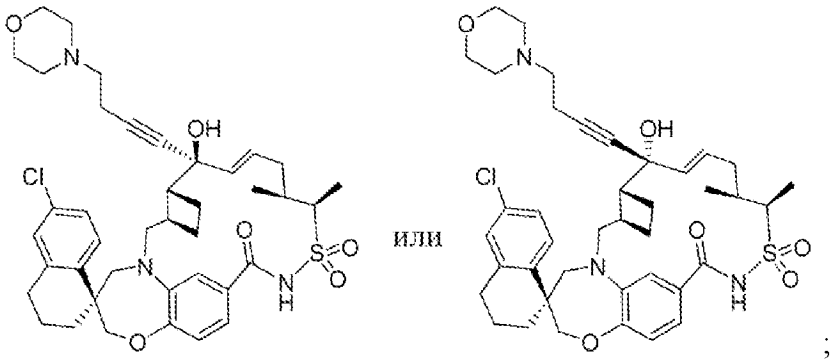

или

или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера.

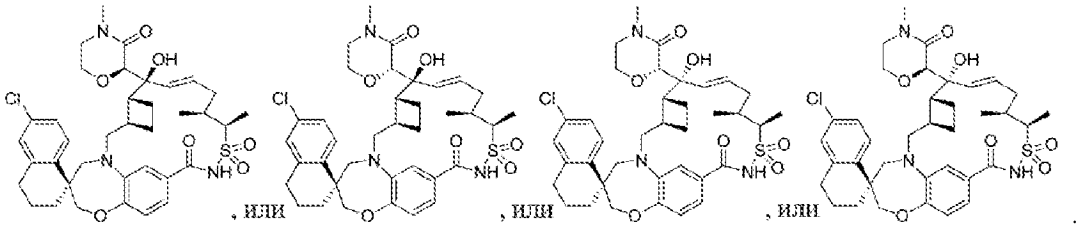
91. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение, где соединение характеризуется структурой, выбранной из:


;

;

;

;

;

;

;

;

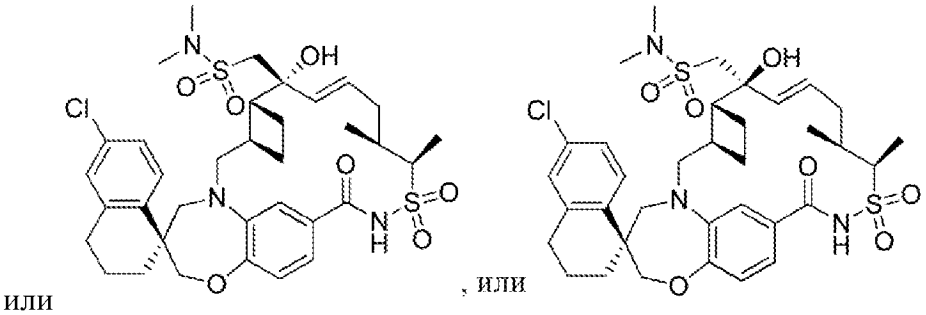

;

;

;

;

или

;

;

;

или

;



;



;



;

или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера.

92. Соединение согласно варианту осуществления 91 или его фармацевтически приемлемая соль.

93. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–92 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

94. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения рака, при этом способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из вариантов осуществления 1–92 или его фармацевтически приемлемой соли.

95. Способ согласно варианту осуществления 94, где рак представляет собой гемобластоз.

96. Способ согласно варианту осуществления 94, где рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, колоректального рака, рака кожи, меланомы, рака яичника, рака почки, рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, лимфомы, неходжкинской лимфомы, миеломы, множественной миеломы, лейкоза и острого миелогенного лейкоза.

97. Способ согласно варианту осуществления 94, где рак представляет собой

множественную миелому.

98. Способ согласно варианту осуществления 94, дополнительно включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества дополнительного фармацевтически активного соединения.

99. Способ согласно варианту осуществления 98, где дополнительное фармацевтически активное соединение представляет собой карфилзомиб.

100. Способ согласно варианту осуществления 98, где дополнительное фармацевтически активное соединение представляет собой венетоклакс.

101. Способ согласно варианту осуществления 98, где дополнительное фармацевтически активное соединение представляет собой цитарабин.

102. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено применение соединения согласно любому из вариантов осуществления 1–92 для лечения рака у субъекта.

103. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение согласно любому из вариантов осуществления 1–92 в получении лекарственного препарата для лечения рака.

104. Соединение согласно варианту осуществления 103, где рак представляет собой гемобластоз.

105. Соединение согласно варианту осуществления 102, где рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, колоректального рака, рака кожи, меланомы, рака яичника, рака почки, рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, лимфомы, неходжкинской лимфомы, миеломы, множественной миеломы, лейкоза и острого миелогенного лейкоза.

106. Соединение согласно варианту осуществления 102, где рак представляет собой множественную миелому.

107. Соединение согласно варианту осуществления 102, где рак представляет собой острый миелогенный лейкоз.

108. Соединение согласно варианту осуществления 102, где рак представляет собой неходжкинскую лимфому.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения направлен на способ ингибирования белка 1 клеток миелоидного лейкоза (Mcl–1), включающий приведение в контакт клетки с соединением формулы I в эффективном количестве для ингибирования Mcl–1 в соответствии с любым из вариантов осуществления, приведенных выше или ниже. В одном варианте осуществления приведение в контакт осуществляют *in vitro*. В другом варианте осуществления приведение в контакт осуществляют *in vivo*. В одном варианте осуществления приведение в контакт включает введение соединения субъекту. В одном варианте осуществления введение представляет собой пероральное, парентеральное введение, введение посредством инъекции, введение посредством ингаляции, трансдермальное или чресслизистое введение. В одном варианте осуществления субъект страдает от рака.

Один вариант осуществления настоящего изобретения направлен на способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, в соответствии с любым из вариантов осуществления, приведенных выше или ниже. В одном варианте осуществления рак представляет собой гемобластоз. В одном варианте осуществления рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, колоректального рака, рака кожи, меланомы, рака яичника, рака почки, рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, лимфомы, неходжкинской лимфомы, миеломы, множественной миеломы, лейкоза и острого миелогенного лейкоза. В одном варианте осуществления рак представляет собой множественную миелому. В другом варианте осуществления способ дополнительно включает стадию введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного фармацевтически активного соединения. В одном варианте осуществления дополнительное фармацевтически активное соединение представляет собой карфилзомиб, в соответствии с любым из вариантов осуществления, приведенных выше.

Способы, предусмотренные в данном документе, включают изготовление и применение фармацевтических композиций, которые включают одно или несколько соединений, предусмотренных в данном документе. Также включены фармацевтические композиции как таковые.

В некоторых пунктах формулы изобретения соединение, предусмотренное в данном документе, может содержать одну или несколько кислотных функциональных групп и, таким образом, способно к образованию фармацевтически приемлемых солей с фармацевтически приемлемыми основаниями. Термин "фармацевтически приемлемые соли" в таких случаях относится к относительно нетоксичным солям соединения, предусмотренного в данном документе, представляющим собой соли присоединения неорганических и органических оснований. Такие соли подобным образом могут быть получены *in situ* во время конечного выделения и очистки соединения или путем отдельного осуществления реакции очищенного соединения в форме его свободной кислоты с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат фармацевтически приемлемого катиона металла, с аммиаком или с фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным или третичным амином. Иллюстративные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли лития, натрия, калия, кальция, магния и алюминия и т. п. Иллюстративные органические амины, применимые для образования солей присоединения основания, включают этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтаноламин, пиперазин и т. п. (см., например, Berge et al., выше).

Смачивающие средства, эмульгаторы и смазывающие средства, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красящие средства, средства,

обеспечивающие высвобождение, средства для нанесения покрытия, подслащивающие, ароматизирующие средства и отдушки, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) растворимые в воде антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, цистеина гидрохлорид, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и т. п.; (2) растворимые в масле антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (BHA), бутилированный гидрокситолуол (BHT), лецитин, пропилгаллат, альфа–токоферол и т. п.; и (3) средства, образующие хелатные соединения с металлами, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и т. п.

Фармацевтическая композиция также может содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие средства, эмульгирующие средства и диспергирующие средства. Предотвращение воздействия микроорганизмов может быть обеспечено включением различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабена, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и т. п. Также может быть необходимо включение регуляторов тоничности, таких как сахара и т. п., в композиции. Кроме того, пролонгированная абсорбция инъекционного фармацевтического препарата может быть вызвана включением средств, которые задерживают абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях с целью продления эффекта одного или нескольких соединений, предусмотренных в данном документе, необходимо замедлять абсорбцию соединения при подкожной или внутримышечной инъекции. Например, отсроченная абсорбция соединения, вводимого парентерально, может быть достигнута посредством растворения или суспендирования соединения в масляной среде–носителе.

Соединения согласно настоящему изобретению вводят пациенту в терапевтически эффективном количестве. Соединения можно вводить отдельно или как часть фармацевтически приемлемой композиции или состава. Кроме того, соединения или композиции можно вводить одновременно, как например посредством болюсной инъекции, с помощью нескольких введений, например, путем последовательного приема таблеток, или обеспечивать практически равномерную доставку на протяжении некоторого периода времени, как например с применением трансдермальной доставки. Доза соединения или композиции может изменяться в течение времени. Предусмотрены все комбинации, способы доставки и последовательности введения.

Соединения согласно настоящему изобретению и в некоторых пунктах формулы изобретения, другие дополнительные фармацевтически активные соединения могут быть введены пациенту либо перорально, ректально, парентерально (например, внутривенно, внутримышечно или подкожно), интрацистернально, внутривагинально, внутрибрюшинно, интравезикально, местно (например, порошки, мази или капли), либо в качестве буккального или назального спрея. Предусмотрены все способы, которые применяют специалисты в данной области техники для введения фармацевтически

активного средства.

Композиции, полученные, как описано в данном документе, могут быть введены в различных формах, в зависимости от нарушения, подлежащего лечению, и возраста, состояния и веса тела пациента, как широко известно из уровня техники. Например, если композиции подлежат введению пероральным путем, они могут быть составлены в виде таблеток, капсул, гранул, порошков или сиропов; или для парентерального введения они могут быть составлены в виде инъекций (внутривенных, внутримышечных или подкожных), препаратов для капельного вливания или суппозиториев. Для применения путем нанесения на слизистую оболочку глаз они могут быть составлены в виде глазных капель или глазных мазей. Такие составы могут быть получены с помощью традиционных средств в соответствии со способами, описанными в данном документе, и при необходимости активный ингредиент может быть смешан с любой традиционной добавкой или вспомогательным веществом, такими как связующее, разрыхляющее средство, смазывающее средство, корригирующее вещество, солюбилизирующее средство, добавка для суспендирования, эмульгирующее средство или средство для нанесения покрытия.

Составы, подходящие для перорального введения, могут быть в форме капсул (например, желатиновые капсулы), крахмальных капсул, пилюль, таблеток, таблеток для рассасывания (с применением ароматизированной основы, обычно сахарозы и гуммиарабика или трагаканта), порошков, лепешек, гранул, или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии "масло в воде" или "вода в масле", или в виде настойки или сиропа, или в виде пастилок (с применением инертной матрицы, такой как желатин и глицерин или сахароза и гуммиарабик) и/или в виде ополаскивателей для полости рта и т. п., при этом каждое содержит предварительно определенное количество соединения, предусмотренного в данном документе, в качестве активного ингредиента. Композицию также можно вводить в виде болюса, электуария или пасты. Композиции для перорального применения, как правило, включают инертный разбавитель или пригодный для употребления в пищу носитель.

Фармацевтически совместимые связующие средства и/или материалы, представляющие собой адъюванты, могут быть включены как часть композиции для перорального применения. В твердых лекарственных формах для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т. п.) активный ингредиент может быть смешан с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или любым из следующего: (1) наполнители или добавки для увеличения объема, такие как крахмалы, циклодекстрины, лактоза, сахароза, сахарин, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или гуммиарабик; (3) увлажняющие средства, такие как глицерин; (4) разрыхляющие средства, такие как агар–агар, карбонат кальция, картофельный, кукурузный или

тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, Primogel, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) средства, замедляющие растворение, такие как парафин; (6) средства, ускоряющие абсорбцию, такие как соединения четвертичного аммония; (7) смачивающие средства, такие как, например, ацетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие средства, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, Sterotes, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, и их смеси; (10) вещество, способствующее скольжению, такое как коллоидный диоксид кремния; (11) красящие средства и (12) ароматизирующее средство, такое как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор. В случае капсул, таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные средства. Твердые композиции подобного типа также можно использовать в качестве наполнителей в мягких и твердых заполненных желатиновых капсулах с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п.

Таблетка может быть получена путем прессования или формования, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены с применением связующего (например, желатин или гидроксипропилметилцеллюлоза), смазывающего средства, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, крахмалгликолят натрия или сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия), поверхностно–активного или диспергирующего средства. Формованные таблетки могут быть получены посредством формования в подходящем устройстве смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые лекарственные формы, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, необязательно могут быть выполнены или получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, широко известные в области получения фармацевтических составов. Они также могут быть составлены так, чтобы обеспечивать замедленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента в них с применением, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных соотношениях с обеспечением необходимого профиля высвобождения, других полимерных матриц, липосом, микросфер и/или наночастиц. Они могут быть стерилизованы, например, путем фильтрации через фильтр, задерживающий бактерии, или путем введения стерилизующих средств в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде или некоторых других стерильных инъекционных средах непосредственно перед применением. Такие композиции также могут необязательно содержать средства, придающие непрозрачность, и могут представлять собой композицию, в которой они высвобождают активный(активные) ингредиент(ингредиенты) исключительно или предпочтительно в определенном участке желудочно–кишечного тракта, необязательно с задержкой. Примеры заливочных композиций, которые могут использоваться, включают полимерные вещества и воски.

Активный ингредиент также может быть в микроинкапсулированной форме, при необходимости, с одним или несколькими описанными выше вспомогательными веществами.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и настойки. В дополнение к активному ингредиенту, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизирующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3–бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое масло, масло земляного ореха, кукурузное масло, масло зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбитана и жирных кислот, и их смеси.

Кроме инертных разбавителей композиции для перорального применения также могут включать адъюванты, такие как смачивающие средства, эмульгирующие и суспендирующие средства, подслащивающие, ароматизирующие, красящие средства, отдушки и консервирующие средства.

Суспензии, в дополнение к активному(активным) соединению(соединениям), могут содержать суспендирующие средства, как например этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленовые сложные эфиры сорбита и сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар–агар и трагакант, и их смеси.

Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, могут включать одно или несколько соединений, предусмотренных в данном документе, в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые могут быть восстановлены в стерильные инъекционные растворы или дисперсии только перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические вещества, растворы, которые делают состав изотоническим относительно крови предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие средства.

В одном пункте формулы изобретения состав IV состоит из композиции, содержащей гидроксипропил–бета–циклодекстрин, в диапазоне pH 8–10 в виде забуференного или незабуференного раствора. Состав IV может быть составлен в виде стерильного раствора, готового для инъекции, стерильного раствора, готового для разбавления до смеси IV, или стерильного твердого вещества для восстановления. API в составе IV может находиться в виде свободных кислоты/основания или соли in situ.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях, предусмотренных в данном документе, включают воду для инъекций (например, стерильную воду для инъекций),

бактериостатическую воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, такой как жидкий полиэтиленгликоль, и т. п.), стерильный буфер (такой как цитратный буфер) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат, и Cremophor EL™ (BASF, Парсиппани, Нью–Джерси). Во всех случаях композиция должна быть стерильной и должна быть текучей до такой степени, чтобы ее можно было легко вводить шприцем. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем применения материалов для покрытия, таких как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем применения поверхностно–активных веществ.

Композиция должна быть устойчивой в условиях изготовления и хранения и должна предохранять от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Предотвращение воздействия микроорганизмов может быть достигнуто с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тиомерсала и т. п. Во многих случаях будет предпочтительным включение изотонических средств, например, сахаров, многоатомных спиртов, таких как маннит, сорбит и хлорид натрия, в композиции. Пролонгированная абсорбция инъекционных композиций может быть достигнута путем включения в композицию средства, которое замедляет абсорбцию, например моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные инъекционные растворы могут быть получены путем дополнения по мере необходимости активного соединения в требуемом количестве в соответствующем растворителе одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, с последующей стерилизацией путем фильтрации. Как правило, дисперсии получают путем включения активного соединения в стерильную среду–носитель, которая содержит основную дисперсионную среду и требуемые другие ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков, предназначенных для получения стерильных инъекционных растворов, способы получения представляют собой лиофильную сушку (лиофилизацию), которая обеспечивает получение порошка активного ингредиента плюс любого дополнительного необходимого ингредиента из его предварительно стерильно отфильтрованного раствора.

Инъекционные депо–формы могут быть получены путем образования заключенных в микрокапсулу или нанокапсулу матриц на основе соединения, предусмотренного в данном документе, в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид–полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера и природы конкретного используемого полимера скорость высвобождения лекарственного средства может быть контролированной. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают сложные поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные депо–составы также получают путем включения лекарственного средства в липосомы, микроэмульсии или наноэмульсии, которые являются совместимыми с тканью организма.

Для введения путем ингаляции соединения можно доставлять в форме распыляемого аэрозоля из контейнера под давлением, или распределяющего устройства, которое содержит подходящий пропеллент (например, газ, такой как диоксид углерода), или небулайзера. Такие способы включают описанные в патенте США № 6468798. Кроме того, интраназальную доставку можно осуществлять, как описано в, помимо прочего, Hamajima et al., *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 88(2), 205–10 (1998). Также можно применять липосомы (например, описанные в патенте США № 6472375, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте), микроинкапсуляцию и наноинкапсуляцию. Также можно применять биоразлагаемые нацеливаемые системы доставки на основе микрочастиц или биологически разлагаемые нацеливаемые системы доставки на основе наночастиц (например, описанные в патенте США № 6471996, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте).

Системное введение терапевтического соединения, описанного в данном документе, также можно осуществлять чресслизистым или трансдермальным способами. Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения, предусмотренного в данном документе, включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. Активный компонент может быть смешан в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут быть необходимы. Для чресслизистого или трансдермального введения в составе применяют пенетранты в соответствии с барьером, через который предусматривается его прохождение. Такие пенетранты широко известны из уровня техники и включают, например, в случае чресслизистого введения, детергенты, соли желчных кислот и производные фузидовой кислоты. Чресслизистое введение можно осуществлять путем применения назальных спреев или суппозиториев. Для трансдермального введения активные соединения составляют в мази, целебные мази, гели или кремы, широко известные из уровня техники.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, в дополнение к одному или нескольким соединениям, предусмотренным в данном документе, вспомогательные вещества, такие как жиры животного и растительного происхождения, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка, или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать, в дополнение к соединению, предусмотренному в данном документе, вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок, или смеси таких веществ. Спреи могут дополнительно содержать стандартные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды, и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Соединение, предусмотренное в данном документе, может быть введено с помощью аэрозоля. Это осуществляют путем получения водного аэрозоля, липосомального препарата или твердых частиц, содержащих соединение или

композицию, предусмотренные в данном документе. Можно применять неводную (например, фторуглеродный пропеллент) суспензию В некоторых пунктах формулы изобретения применяют ультразвуковые небулайзеры, поскольку они минимизируют воздействие на средство усилия сдвига, которое может приводить к разрушению соединения.

Как правило, водный аэрозоль может быть получен путем составления водного раствора или суспензии средства вместе с традиционными фармацевтически приемлемыми носителями и стабилизаторами. Носители и стабилизаторы изменяются в соответствии с требованиями в отношении конкретной композиции, но, как правило, включают неионогенные поверхностно–активные вещества (TWEEN® (полисорбаты), PLURONIC® (полоксамеры), сложные эфиры сорбитана, лецитин, CREMOPHOR® (полиэтоксилаты)), фармацевтически приемлемые сорастворители, такие как полиэтиленгликоль, безвредные белки, такие как сывороточный альбумин, сложные эфиры сорбитана, олеиновая кислота, лецитин, аминокислоты, такие как глицин, буферы, соли, сахара или сахарные спирты. Аэрозоли, как правило, получают из изотонических растворов.

Трансдермальные пластыри имеют добавочное преимущество обеспечения контролируемой доставки в организм соединения, предусмотренного в данном документе. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или диспергирования средства в подходящей среде. Усилители абсорбции также можно применять для увеличения поступления соединения через кожу. Скорость такого поступления можно контролировать либо путем обеспечения контролирующей скорость мембраны, либо диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Фармацевтические композиции также можно получать в форме суппозиториев или удерживающих клизм для ректальной и/или вагинальной доставки. Составы, представленные в виде суппозитория, могут быть получены путем смешивания одного или нескольких соединений, предусмотренных в данном документе, с одним или несколькими подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, содержащими, например, масло какао, глицериды, полиэтиленгликоль, воск для суппозитория или салицилат, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре тела и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке или влагалищной полости и высвобождать активное средство. Составы, которые являются подходящими для вагинального введения, также включают составы, представляющие собой пессарии, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или спреи, содержащие такие носители, которые являются подходящими, как известно из уровня техники.

В одном пункте формулы изобретения терапевтические соединения получают с носителями, которые будут защищать терапевтические соединения от быстрого выведения из организма, например, состав с контролируемым высвобождением, в том числе имплантаты и системы доставки на основе микрокапсул. Можно применять биоразлагаемые биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат,

полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфиры и полимолочная кислота. Такие составы могут быть получены с применением стандартных методик или получены коммерческим путем (например, от Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc). Липосомальные суспензии (в том числе липосомы, нацеленные на выбранные клетки с помощью моноклональных антител к клеточным антигенам) также можно применять в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Таковые могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники, например, описанными в патенте США № 4522811, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

Соединения согласно настоящему изобретению применяют в лечении заболеваний, нарушений или симптомов, опосредованных ингибированием Mcl–1. Примеры заболеваний, нарушений или симптомов, опосредованных ингибированием Mcl–1, включают без ограничения виды рака. Неограничивающие примеры видов рака включают рак молочной железы, колоректальный рак, рак кожи, меланому, рак яичника, рак почки, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, лимфому, неходжкинскую лимфому, миелому, множественную миелому, лейкоз и острый миелогенный лейкоз.

Виды рака могут включать виды карциномы (возникающие в наружном слое клеток кожи и внутренних мембран, например, молочных желез, почек, легких, кожи); виды саркомы (возникающие в соединительной ткани, такой как кость, мышца, хрящ и кровеносные сосуды) и гематологические злокачественные опухоли (например, виды лимфомы и лейкоза, которые возникают в крови или кроветворных органах, таких как селезенка, лимфатические узлы и костный мозг). Раковые клетки могут включать, например, опухолевые клети, неопластические клетки, клетки злокачественных новообразований, метастатические клетки и гиперпластические клетки.

В одном пункте формулы изобретения заболевание, нарушение или симптом представляет собой гиперпролиферативное нарушение, например, лимфому, лейкоз, карциному (например, почки, молочной железы, легкого, кожи), множественную миелому или саркому. В одном пункте формулы изобретения лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз. В одном пункте формулы изобретения гиперпролиферативное нарушение представляет собой рецидивирующий или резистентный рак.

Фактические уровни дозирования активных ингредиентов в фармацевтических композициях, предусмотренных в данном документе, могут изменяться так, чтобы получать количество активного ингредиента, которое является эффективным для достижения необходимого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, при этом не является токсичным для пациента.

Конкретная доза и диапазон доз зависит от ряда факторов, в том числе потребностей пациента, тяжести состояния или заболевания, подлежащего лечению, фармакокинетических характеристик используемого(используемых) соединения(соединений) и путей введения. В некоторых пунктах формулы изобретения композиции, предусмотренные в данном документе, могут быть представлены в форме

водного раствора, содержащего приблизительно 0,1–10% вес/об. соединения, раскрытого в данном документе, среди других веществ, для парентерального введения. Обычный диапазон доз может включать от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мг/кг веса тела в сутки, принимаемый в виде 1–4 разделенных доз. Каждая разделенная доза может содержать те же самые или различные соединения. Доза будет представлять собой терапевтически эффективное количество в зависимости от нескольких факторов, в том числе общего состояния здоровья пациента, и состава, и пути введения выбранного(выбранных) соединения(соединений).

Могут быть получены лекарственные формы или композиции, содержащие соединение, описанное в данном документе, в диапазоне от 0,005% до 100%, с остатком, составленным из нетоксичного носителя. Способы получения таких композиций известны специалистам в данной области техники. Предусмотренные композиции могут содержать от приблизительно 0,001% до 100% активного ингредиента, в одном пункте формулы изобретения от приблизительно 0,1 до приблизительно 95%, в другом пункте формулы изобретения от приблизительно 75 до приблизительно 85%. Хотя дозировка будет изменяться в зависимости от симптомов, возраста и веса тела пациента, природы и тяжести нарушения, подлежащего лечению или предупреждению, пути введения и формы лекарственного средства, в целом рекомендована суточная дозировка, составляющая от приблизительно 0,01 до приблизительно 3000 мг соединения, для пациента, представляющего собой взрослого человека, и она может быть введена в виде однократной дозы или в виде разделенных доз. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом носителя для получения одной лекарственной формы, будет, как правило, представлять собой такое количество соединения, которое обеспечивает терапевтический эффект.

Фармацевтическую композицию можно вводить за один прием или можно разделять на несколько меньших доз, подлежащих введению с интервалами во времени. Известно, что точная дозировка и продолжительность лечения зависят от заболевания, подлежащего лечению, и могут быть определены эмпирически с применением известных протоколов испытаний или путем экстраполяции данных, полученных в результате испытаний in vivo или in vitro. Следует отметить, что концентрации и значения дозы также могут изменяться в зависимости от тяжести состояния, подлежащего облегчению. Также следует понимать, что для любого конкретного пациента конкретные режимы дозирования должны быть отрегулированы с течением времени в соответствии с индивидуальными потребностями и профессиональным решением специалиста, осуществляющего введение или контролирующего введение композиций, и что диапазоны концентраций, изложенные в данном документе, являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения объема или практического применения заявленных композиций.

Точное время введения и/или количество композиции, при которых будут получены наиболее эффективные результаты в отношении эффективности лечения у

данного пациента, будут зависеть от активности, фармакокинетики и биологической доступности конкретного соединения, физиологического состояния пациента (в том числе возраста, пола, вида и стадии заболевания, общего физического состояния, восприимчивости к определенной дозировке и виду лекарственной терапии), пути введения и т. д. Однако приведенные выше рекомендации могут использоваться в качестве основы для точной корректировки лечения, например, определения оптимального времени и/или количества для введения, которое потребует не более чем стандартной экспериментальной процедуры, состоящей из наблюдения за пациентом и регулирования дозы и/или времени.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить отдельно, в комбинации с другими соединениями согласно настоящему изобретению или с другими фармацевтически активными соединениями или средствами. Другие фармацевтически активные соединения/средства могут быть предназначены для лечения того же заболевания или состояния, что и соединения согласно настоящему изобретению, или другого заболевания или состояния. Если пациент должен получать или получает несколько фармацевтически активных соединений или средств, соединения можно вводить одновременно или последовательно.

Соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли можно применять в комбинации с одним или несколькими дополнительными фармацевтически активными соединениями/средствами.

Одно или несколько дополнительных фармацевтически активных соединений или средств можно вводить отдельно, как часть схемы приема многократных доз, от соединения формулы I (например, последовательно, например, по различным перекрывающимся схемам с введением одного или нескольких соединений формулы I (в том числе их любой подгруппы или конкретных соединений). В других пунктах формулы изобретения одно или несколько дополнительных соединений/средств могут быть частью одной лекарственной формы, смешанной вместе с соединением формулы I в отдельной композиции. В еще одном пункте формулы изобретения одно или несколько дополнительных соединений/средств можно принимать как отдельную дозу, которую вводят приблизительно в то же время, что и вводят одно или несколько соединений формулы I (например, одновременно с введением одного или нескольких соединений формулы I (в том числе их любой подгруппы или конкретных соединений). Как соединение формулы I, так и одно или несколько дополнительных соединений/средств могут присутствовать при уровнях дозирования, составляющих от приблизительно 1 до 100%, и более предпочтительно от приблизительно 5 до 95% дозы, обычно вводимой в режиме монотерапии.

В конкретном пункте формулы изобретения дополнительное фармацевтически активное соединение/средство представляет собой соединение или средство, которое можно применять для лечения рака. Например, дополнительное фармацевтически активное соединение/средство может быть выбрано из антинеопластических средств,

антиангиогенных средств, химиотерапевтических средств и пептидных средств терапии рака. В другом пункте формулы изобретения антинеопластические средства выбраны из средств антибиотического типа, алкилирующих средств, антиметаболитных средств, гормональных средств, иммунологических средств, средств типа интерферона, ингибиторов киназ, ингибиторов протеасом и их комбинаций. Следует отметить, что дополнительное фармацевтически активное соединение/средство может представлять собой обычную небольшую органическую химическую молекулу или может представлять собой макромолекулу, такую как белок, антитело, пептидное антитело, DNA, RNA или фрагмент таких макромолекул.

Примеры дополнительных фармацевтически активных соединений/средств, которые можно применять в лечении видов рака, и которые можно применять в комбинации с одним или несколькими соединениями согласно настоящему изобретению, включают: ацеманнан; акларубицин; альдеслейкин; алитретиноин; амифостин; амрубицин; амсакрин; анагрелид; арглабин; триоксид мышьяка; BAM 002 (Novelos); бикалутамид; броксуридин; целмолейкин; цетрореликс; кладрибин; клотримазол; цитарабин; DA 3030 (Dong–A); даклизумаб; денилейкин дифтитокс; деслорелин; дилазеп; докозанол; доксеркальциферол; доксифлуридин; бромокриптин; цитарабин; HIT–диклофенак; интерферон альфа; третиноин; эдельфозин; эдреколомаб; эфлорнитин; эмитефур; эпирубицин; эпоэтин бета; этопозида фосфат; экзисулинд; фадрозол; финастерид; флударабина фосфат; форместан; фотемустин; нитрат галлия; гемтузумаб зогамицин; комбинацию гимерацил/отерацил/тегафур; гликопин; гозерелин; гептаплатин; хорионический гонадотропин человека; фетальный альфа–фетопротеин человека; ибандроновую кислоту; интерферон альфа; интерферон альфа, природный; интерферон альфа–2; интерферон альфа–2a; интерферон альфа–2b; интерферон альфа–N1; интерферон альфа–n3; интерферон альфакон–1; интерферон альфа, природный; интерферон бета; интерферон бета–1a; интерферон бета–1b; интерферон гамма, природный; интерферон гамма–1a; интерферон гамма–1b; интерлейкин–1 бета; йобенгуан; ирсогладин; ланреотид; LC 9018 (Yakult); лефлуномид; ленограстим; лентинана сульфат; летрозол; лейкоцитарный альфа–интерферон; лейпрорелин; левамизол+фторурацил; лиарозол; лобаплатин; лонидамин; ловастатин; мазопрокол; меларсопрол; метоклопрамид; мифепристон; милтефозин; миримостим; некомплементарную двухцепочечную РНК; митогуазон; митолактол; митоксантрон; молграмостим; нафарелин; налоксон+пентазоцин; нартограстим; недаплатин; нилутамид; носкапин; новый эритропоэз–стимулирующий белок; NSC 631570 октреотид; опрелвекин; озатерон; паклитаксел; памидроновую кислоту; пегинтерферон альфа–2b; 243риметил полисульфат натрия; пентостатин; пицибанил; пирарубицин; антитимоцитарные поликлональные антитела кролика; полиэтиленгликоль интерферон альфа–2a; порфимер натрия; ралтитрексед; разбуриказу; рения Re 186 этидронат; RII ретинамид; ромуртид; самария (153 Sm) лексидронам; сарграмостим; сизофуран; собузоксан; сонермин; стронция–89 хлорид; сурамин; тазонермин; тазаротен; тегафур; темопорфин; тенипозид; тетрахлордекаоксид;

тимальфазин; тиротропин альфа; торемифен; тоситумомаб–йод 131; треосульфан; третиноин; трилостан; триметрексат; трипторелин; траметиниб; фактор некроза опухоли альфа, природный; убенимекс; вакцину от рака мочевого пузыря; вакцину Маруямы; вакцину на основе лизата меланомы; валрубицин; венетоклакс; вертепорфин; вирулизин; зиностатин стималамер; абареликс; AE 941 (Aeterna); амбамустин; антисмысловой олигонуклеотид; bcl–2 (Genta); APC 8015 (Dendreon); дексаминоглутетимид; диазиквон; EL 532 (Elan); EM 800 (Endorecherche); энилурацил; этанидазол; фенретинид; галоцитабин; гастрин 17 иммуноген; HLA–B7 для генной терапии (Vical); гранулоцитный макрофаговый колониестимулирующий фактор; гистамин дигидрохлорид; ибритумомаб тиуксетан; иломастат; IM 862 (Cytran); интерлейкин–2; ипроксифен; LDI 200 (Milkhaus); леридистим; линтузумаб; моноклональное антитело (Mab) CA 125 (Biomira); Mab для лечения рака (Japan Pharmaceutical Development); Mab HER–2 и Fc (Medarex); идиотипическое Mab 105AD7 (CRC Technology); идиотипическое Mab CEA (Trilex); Mab LYM–1–йод 131 (Techniclone); полиморфическое эпителиальное Mab муцин–иттрий 90 (Antisoma); маримастат; меногарил; митумомаб; мотексафин гадолиний; MX 6 (Galderma); нолатрексед; белок P 30; пегвизомант; порфиромицин; приномастат; RL 0903 (Shire); рубитекан; сатраплатин; фенилацетат натрия; спарфозиновую кислоту; SRL 172 (SR Pharma); SU 5416 (SUGEN); TA 077 (Tanabe); тетратиомолибдат; талибластин; тромбопоэтин; этилэтиопурпурин олова; тирапазамин; противораковую вакцину (Biomira); противомеланомную вакцину; вакцину на основе онколизата меланомы; вакцину на основе лизатов клеток вирусной меланомы; валсподарл; фторурацил; 5–фторурацил; 244риметил; иматиниб; алтретамин; кладибрин; циклофосфамин; декаразин; иринотекан; митосмицин; митоксан; топотекан; винорелбин; 244риметил; митрам; имиквимод; алемтузумаб; эксеместан; бевацизумаб; цетуксимаб; азацитидин; клофарабин; децитабин; дезатиниб; дексразоксан; доцетаксел; эпирубицин; оксалиплатин; эрлотиниб; ралоксифен; фулвестрант; летрозол; гефитиниб; гемтузумаб; трастузумаб; гефитиниб; иксабепилон; лапатиниб; леналидомид; аминолевулиновую кислоту; темозоломид; неларабин; сорафениб; нилотиниб; пэгаспаргазу; пеметрексед; ритуксимаб; дазатиниб; талидомид; бексаротен; темсиролимус; бортезомиб; 244риметилам; опрозомиб; вориностат; капецитабин; золедроновую кислоту; анастрозол; сунитиниб; апрепитант и неларабин или их фармацевтически приемлемую соль.

Дополнительные фармацевтически активные соединения/средства, которые можно применять в лечении видов рака и которые можно применять в комбинации с одним или несколькими соединениями по настоящему изобретению включают: эпоэтин альфа, дарбэпоэтин альфа, панитумумаб, пэгфилграстим, палифермин, филграстим, деносумаб, анцестим, AMG 102, AMG 386, AMG 479, AMG 655, AMG 745, AMG 951 и AMG 706 или их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых пунктах формулы изобретения композицию, предусмотренную в данном документе, вводят совместно с химиотерапевтическим средством. Подходящие химиотерапевтические средства могут включать природные продукты, такие как

алкалоиды барвинка (например, винбластин, винкристин и винорелбин), паклитаксел, эпидиподофиллотоксины (например, этопозид и тенипозид), антибиотики (например, дактиномицин (актиномицин D), даунорубицин, доксорубицин и идарубицин), антрациклины, митоксантрон, блеомицины, пликамицин (митрамицин), митомицин, ферменты (например, L–аспарагиназа, которая системно метаболизирует L–аспарагин и лишает его клеток, которые не обладают способностью синтезировать собственный аспарагин), антитромбоцитарные средства, антипролиферативные/антимитотические алкилирующие средства, такие как азотистые иприты (например, мехлорэтамин, циклофосфамид и аналоги, мелфалан и хлорамбуцил), этиленимины и метилмеламины (например, гексаметилмеламин и тиотепа), ингибиторы CDK (например, селициклиб, UCN–01, P1446A–05, PD–0332991, динациклиб, P27–00, AT–7519, RGB286638 и SCH727965), алкилсульфонаты (например, бусульфан), производные нитрозомочевины (например, кармустин (BCNU) и аналоги, а также стрептозоцин), тразенес–дакарбазинин (DTIC), антипролиферативные/антимитотические антиметаболиты, такие как аналоги фолиевой кислоты (например, метотрексат), пиримидиновые аналоги (например, фторурацил, флоксуридин и цитарабин), пуриновые аналоги и родственные ингибиторы (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин и 2–хлордезоксиаденозин), ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, экземестан и летрозол) и координационные комплексы платины (например, цисплатин и карбоплатин), прокарбазин, гидроксимочевина, митотан, аминоглутетимид, ингибиторы гистондезацетилазы (HDAC) (например, трихостатин, натрия бутират, апицидан, субероиланилидгидроаминовая кислота, вориностат, LBH 589, ромидепсин, ACY–1215 и панобиностат), ингибиторы mTor (например, темсиролимус, эверолимус, ридафоролимус и сиролимус), ингибиторы KSP(Eg5) (например, Array 520), связывающиеся с ДНК средства (например, Zalypsis), ингибитор PI3K дельта (например, GS–1101 и TGR–1202), ингибитор PI3K дельта и гамма (например, CAL–130), ингибитор мультикиназы (например, TG02 и сорафениб), гормоны (например, эстроген) и агонисты гормонов, такие как агонисты рилизинг–фактора лютеинизирующего гормона (LHRH) (например, гозерелин, лейпролид и трипторелин), BAFF–нейтрализующее антитело (например, LY2127399), ингибиторы IKK, ингибиторы p38MAPK, антитела к IL–6 (например, CNTO328), ингибиторы теломеразы (например, GRN 163L), ингибиторы аврораки назы (например, MLN8237), моноклональные антитела поверхности клеток (например, антитела к CD38 (HUMAX–CD38), антитела к CS1 (например, элотузумаб), ингибиторы KRAS, в том числе ковалентные ингибиторы KRAS G12C, ингибитор MEK, в том числе траметиниб, ингибиторы HSP90 (например, 17 AAG и KOS 953), ингибиторы P13K/Akt (например, перифозин), ингибитор Akt (например, GSK–2141795), ингибиторы PKC (например, энзастаурин), разновидности FTI (например, Zarnestra™), антитела к CD138 (например, BT062), ингибитор специфичной киназы Torc1/2 (например, INK128), ингибитор киназы (например, GS–1101), ER/UPR нацеливающее средство (например, MKC–3946), ингибитор cFMS (например, ARRY–382), ингибитор JAK1/2 (например, CYT387), ингибитор PARP (например, олапариб и

велипариб (ABT–888)), антагонист BCL–2. Другие химиотерапевтические средства могут включать мехлорэтамин, камптотецин, ифосфамид, тамоксифен, ралоксифен, гемцитабин, навелбин, сорафениб или любой аналог или производный вариант вышеуказанных.

Соединения по настоящему изобретению также можно применять в комбинации с лучевой терапией, гормональной терапией, хирургией и иммунотерапией, при этом такие виды терапии широко известны специалистам в данной области техники.

В некоторых пунктах формулы изобретения фармацевтическую композицию, предусмотренную в данном документе, вводят совместно со стероидом. Подходящие стероиды могут включать без ограничения 21–ацетоксипрегненолон, алклометазон, алгестон, амцинонид, беклометазон, бетаметазон, будесонид, хлорпреднизон, клобетазол, клокортолон, клопреднол, кортикостерон, кортизон, кортивазол, дефлазакорт, десонид, дезоксиметазон, дексаметазон, дифлоразон, дифлукортолон, дифупреднат, эноксолон, флуазакорт, флуклоронид, флуметазон, флунизолид, флуопинолон ацетонид, флуоцинонид, флуокортин бутил, флуокортолон, флуорометолон, флуперолона ацетат, флупреднидена ацетат, флупреднизолон, флурандренолид, флутиказона пропионат, формокортал, галцинонид, галобетазола пропионат, галометазон, гидрокортизон, лотепреднол этабонат, мазипредон, медризон, мепреднизон, метилпреднизолон, мометазона фуроат, параметазон, предникарбат, преднизолон, преднизолон 25–диэтиламиноацетат, преднизолон натрия фосфат, преднизон, преднивал, преднилиден, римексолон, тиксокортол, триамцинолон, триамцинолон ацетонид, триамцинолон бенетонид, триамцинолон гексацетонид, а также их соли и/или производные. В конкретном пункте формулы изобретения соединения по настоящему изобретению также можно применять в комбинации с дополнительными фармацевтически активными средствами, которые лечат тошноту. Примеры средств, которые можно применять для лечения тошноты, включают дронабинол, гранисетрон, метоклопрамид, ондансетрон и прохлорпемазин или их фармацевтически приемлемые соли.

Поскольку в одном аспекте настоящего изобретения предусмотрено лечение заболевания/состояний с помощью комбинации фармацевтически активных соединений, которые можно вводить раздельно, настоящее изобретение дополнительно относится к объединению отдельных фармацевтических композиций в форме набора. Набор содержит две отдельные фармацевтические композиции: соединение по настоящему изобретению и второе фармацевтическое соединение. Набор содержит контейнер для содержания отдельных композиций, такой как разделенный на части флакон или пакет из фольги, разделенный на части. Дополнительные примеры контейнеров включают шприцы, коробки и мягкие резервуары. В некоторых пунктах формулы изобретения набор содержит инструкции по применению отдельных компонентов. Форма набора особенно предпочтительна, когда отдельные компоненты предпочтительно вводят в разных лекарственных формах (например, перорально и парентерально), вводят с различными интервалами между введением лекарственного средства, или когда подбор дозы отдельных компонентов комбинации будет назначаться специалистом в области

здравоохранения, который прописывает лечение.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в виде фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров, амидов или пролекарств. Термин "соли" относится к неорганическим и органическим солям соединений согласно настоящему изобретению. Соли могут быть получены in situ в ходе заключительного выделения и очистки соединения или посредством отдельного осуществления реакции очищенного соединения в форме его свободных основания или кислоты с подходящими органическими или неорганическими основанием или кислотой и выделения полученной таким образом соли. Иллюстративные соли включают соли, представляющие собой гидробромид, гидрохлорид, сульфат, бисульфат, нитрат, ацетат, оксалат, пальмитат, стеарат, лаурат, борат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтилат, мезилат, глюкогептонат, лактобионат и лаурилсульфонат и т. п. Соли могут включать соли на основе катионов щелочных и щелочноземельных металлов, таких как натрий, литий, калий, кальций, магний и т. п., а также нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, в том числе без ограничения аммония, тетраметиламмония, тетраэтиламмония, метиламина, диметиламина, триметиламина, 247риметиламина, этиламина и т. п. См., например, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J Pharm Sci, 66: 1–19 (1977).

Термин "пролекарство" означает соединения, которые преобразуются in vivo с получением соединения согласно настоящему изобретению. Преобразование может происходить с помощью различных механизмов, например, посредством гидролиза в крови. Обсуждение применения пролекарств представлено в T. Higuchi and W. Stella, "Pro–drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 of the A.C.S., и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Для иллюстрации, если соединение согласно настоящему изобретению содержит функциональную группу карбоновой кислоты, пролекарство может содержать сложный эфир, образованный путем замены атома водорода кислотной группы группой, такой как (C_1–C_8алкил, (C_2–$C1_2$)алканоилоксиметил, 1–(алканоилокси)этил, содержащий от 4 до 9 атомов углерода, 1–метил–1–(алканоилокси)этил, содержащий от 5 до 10 атомов углерода, алкоксикарбонилоксиметил, содержащий от 3 до 6 атомов углерода, 1–(алкоксикарбонилокси)этил, содержащий от 4 до 7 атомов углерода, 1–метил–1–(алкоксикарбонилокси)этил, содержащий от 5 до 8 атомов углерода, N–(алкоксикарбонил)аминометил, содержащий от 3 до 9 атомов углерода, 1–(N–(алкоксикарбонил)аминометил, содержащий от 4 до 10 атомов углерода, 3–фталидил, 4–кротонолактонил, гамма–бутиролактон–4–ил, ди–N, N–(C_1–C_2)алкиламино(C_2–C_3)алкил (такой как β–диметиламиноэтил), карбамоил–(C_1–C_2)алкил, N, N–ди(C_1–C_2)алкилкарбамоил–(C_1–C_2)алкил и пиперидино–, пирролидино– или морфолино(C_2–$_3$)алкил.

Подобным образом, если соединение согласно настоящему изобретению содержит

функциональную группу спирта, пролекарство может быть образовано путем замены атома водорода спиртовой группы группой, такой как (C_1–C_6)алканоилоксиметил, 1–((C_1–C_6)алканоилокси)этил, 1–метил–1–((C_1–C_6)алканоилокси)этил, (C_1–C_6)алкоксикарбонилоксиметил, N–(C_1–C_6)алкоксикарбониламинометил, сукцинил, (C_1–C_6)алканоил, α–амино(C_1–C_4)алканоил, арилацил и α–аминоацил или α–аминоацил–α–аминоацил, где каждая α–аминоацильная группа независимо выбрана из встречающихся в природе L–аминокислот, –P(O)$(OH)_2$, –P(O)(O(C_1–C_6)алкил)$_2$ или гликозила (радикала, полученного в результате удаления гидроксильной группы полуацетальной формы углевода).

Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать асимметричные или хиральные центры и, следовательно, существовать в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений, а также их смеси, в том числе рацемические смеси, составляют часть настоящего изобретения. Кроме того, в настоящем изобретении предусмотрены все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение содержит двойную связь, предусмотрены как цис–, так и транс–формы (обозначенные как Z и E, соответственно), а также смеси.

Смесь стереоизомеров, такая как диастереомерные смеси, может быть разделена на ее отдельные стереохимические компоненты, исходя из их физико–химических различий, с помощью известных способов, таких как хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры также могут быть разделены путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем осуществления реакции с соответствующим оптически активным соединением (например, спиртом), разделения диастереомеров и превращения (например, в результате гидролиза) отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры.

Соединения согласно настоящему изобретению могут находиться в несольватированной, а также сольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода (гидрат), этанол и т. п. В настоящем изобретении предусмотрены и охвачены как сольватированные, так и несольватированные формы.

Также возможно, что соединения согласно настоящему изобретению могут находиться в различных таутомерных формах. Предусмотрены все таутомеры соединений согласно настоящему изобретению. Специалистам в данной области техники будет понятно, что названия и структуры соединений, содержащиеся в данном документе, могут быть основаны на конкретном таутомере соединения. Хотя могут применяться название или структура только для конкретного таутомера, подразумевается, что в настоящем изобретении охвачены все таутомеры, если не указано иное.

Также подразумевается, что в настоящем изобретении охвачены соединения, которые синтезированы in vitro с применением лабораторных методик, таких как широко известные специалистам в области химического синтеза; или синтезированы с применением методик in vivo, например, посредством метаболизма, ферментации, расщепления и т. п. Также предусматривается, что соединения согласно настоящему

изобретению могут быть синтезированы с применением комбинации методик in vitro и in vivo.

Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в различных твердых состояниях, в том числе кристаллических состояниях и в аморфном состоянии. Различные кристаллические состояния, также называемые полиморфами, и аморфные состояния соединений согласно настоящему изобретению рассматриваются как часть настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

Примеры, представленные ниже, иллюстрируют конкретные пункты формулы настоящего изобретения. Такие примеры предназначены для иллюстрации и не предназначены для ограничения объема формулы изобретения каким–либо образом.

Следующие аббревиатуры могут применяться в данном документе:

~ приблизительно

Ac ацетат

Ac_2O уксусный ангидрид

AcOH уксусная кислота

Al_2O_3 оксид алюминия

br широкий

Boc трет–бутилоксикарбонил

$B(OiPr)_3$ триизопропилборат

$B(Oаллил)_3$ триаллилборат

$B(OCH_2CF_3)_3$ трис(2,2,2–трифторэтил)борат

$B(On–Bu)_3$ три–*н*–бутилборат

рассч. рассчитанный

CO_2 диоксид углерода

CSA 10–камфорсульфоновая кислота

d день или дублет

DBU 1,8–диазабицикло[5.4.0]ундец–7–ен

DCE дихлорэтан

DCM дихлорметан

DEA диэтиламин

Периодинан Десса–Мартина 1,1,1–триацетокси–1,1–дигидро–1,2–бензйодоксол–3–(1H)–он

DIPEA или DIEA диизопропилэтиламин

DMA N, N–диметилацетамид

DMF N, N–диметилформамид

DMSO диметилсульфоксид

EDC N–этил–N'–(3–диметиламинопропил)карбодиимид

ee или e.e. энантиомерный избыток

ELISA твердофазный иммуноферментный анализ

экв. или эквив. эквивалент

ESI или ES ионизация электрораспылением

Et этил

Et_2O диэтиловый эфир

EtOAc этилацетат

Et_3N триэтиламин

EtOH этиловый спирт

EtI этилйодид

г грамм(–ы)

GC газовая хроматография

ч. час(–ы)

H_2 газообразный водород

HCl хлористоводородная кислота

^1H ЯМР протонно–ядерная магнитно–резонансная спектроскопия

HATU 1–[бис(диметиламино)метилен]–1H–1,2,3–триазоло[4,5–b]пиридиний–3–оксида гексафторфосфат

H_2O вода

HPLC высокоэффективная жидкостная хроматография

H_2SO_4 серная кислота

Гц герц

IP интраперитонеальный

IPA изопропиловый спирт

K_2CO_3 карбонат калия

KF титрование по методу Карла Фишера

KHMDS гексаметилдисилазид калия

KOAc ацетат калия

KOH гидроксид калия

K_3PO_4 фосфат калия

KOtBu трет–бутоксид калия

л литр

LAH алюмогидрид лития

LCMS, LC–MS или LC/MS жидкостная хроматография с масс–спектрометрией

LHMDS гексаметилдисилазид лития

m мультиплет

мм миллиметр

M молярная концентрация (моль/л) или масса

Me метил

MeCN ацетонитрил

MeI йодметан

MeOH метиловый спирт

MeTHF 2–метилтетрагидрофуран

Me_3SI йодид триметилсульфония

$MeNH_2$ метиламин

Me_2NH диметиламин

мг миллиграмм(–ы)

$MgSO_4$ сульфат магния

МГц мегагерц

мкм микрометр

мкл микролитр

мин минута(–ы)

мл миллилитр(–ы)

мм миллиметр(–ы)

моль моль

MS масс–спектрометрия

MSA метансульфоновая кислота

MsCl метансульфонилхлорид

MTBE метил–трет–бутиловый эфир

масса/заряд соотношение массы и заряда

н. нормальность (экв./л)

N_2 газообразный азот

nBuLi н–бутиллитий

NaCl хлорид натрия

Na_2CO_3 карбонат натрия

$NaHCO_3$ бикарбонат натрия

NaH_2PO_4 дигидрофосфат натрия

$NaNO_2$ нитрит натрия

NaOH гидроксид натрия

NaOtBu трет–бутоксид натрия

Na_2SO_4 сульфат натрия

$Na_2S_2O_3$ тиосульфат натрия

NH_3 аммиак, азан

NH_4Cl хлорид аммония

NH_4OH гидроксид аммония

NMP 1–метил–2–пирролидинон

ЯМР ядерная магнитно–резонансная спектроскопия

OMe метокси

PO перорально

+ve положительный

Ph фенил

PhMe толуол

PMB *n*–метоксибензил

$POCl_3$ фосфорилхлорид

ppm части на миллион

prep препаративный

psi фунты на квадратный дюйм

q квартет

QD один раз в сутки

QNMR количественный ЯМР

Rac рацемический

RBF круглодонная колба

К. Т., к. т. или комн. темп. комнатная температура

s синглет

нас., или насыщ., или насыщен. насыщенный

SFC сверхкритическая флюидная хроматография

SIMes 1,3–бис(2,4,6–триметилфенил)–4,5–дигидроимидазол–2–илиден

SiO_2 диоксид кремния

$SOCl_2$ тионилхлорид

t триплет

TBDPS трет–бутилдифенилсилил

TBS трет–бутилдиметилсилил

TEMPO (2,2,6,6–тетраметилпиперидин–1–ил)оксиданил

t–BuOH *трет*–бутанол

TFA трифторуксусная кислота

THF тетрагидрофуран

$Ti(OiPr)_4$ изопропоксид титана

TLC тонкослойная хроматография

TsOH толуолсульфоновая кислота

УФ ультрафиолет

об./об. объемная доля

вес. % процент по весу

Следует отметить, что, если процент (%) применяют по отношению к жидкости, он представляет собой процент по объему относительно раствора. При применении по отношению к твердому веществу он представляет собой процент относительно композиции твердых веществ.

ОБЩИЕ СХЕМЫ СИНТЕЗА

Если не указано иное, исходные материалы и реагенты, применяемые при получении таких соединений, либо доступны от коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemical Co., (Милуоки, Висконсин), либо получены способами, известными

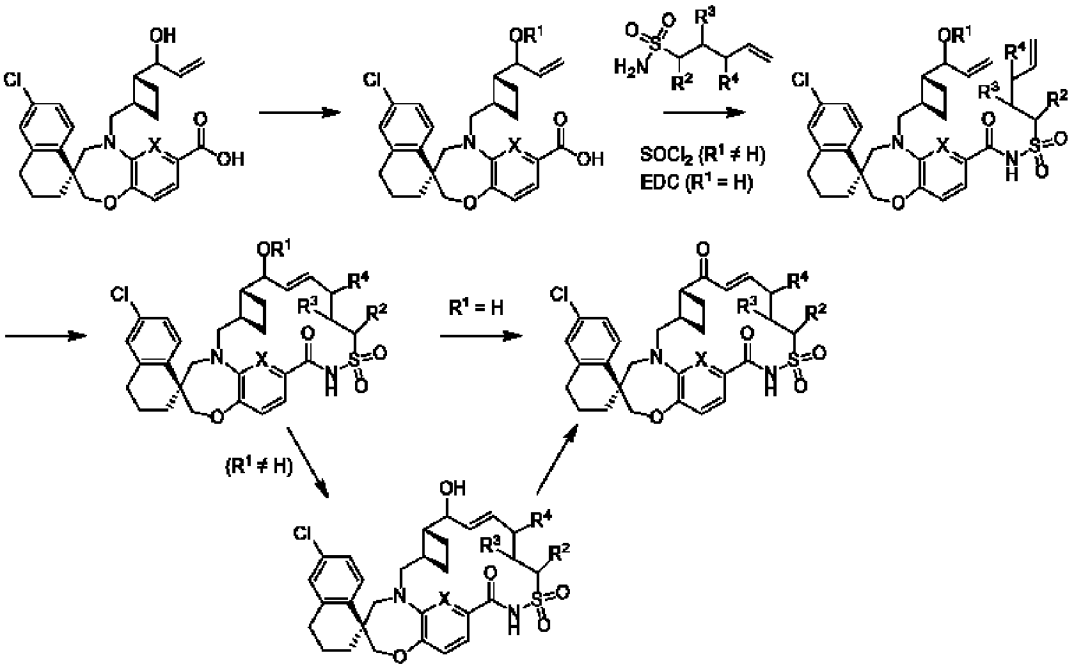
специалистам в данной области техники, с последующими процедурами, представленными в ссылочных материалах, таких как Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, тома 1–17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, тома 1–5 и дополнения (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, тома 1–40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4–е издание) и Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

Исходные материалы для следующих способов синтеза можно найти в общих способах и общем синтезе промежуточных соединений. Синтез некоторых исходных материалов и промежуточных соединений раскрыт в патенте США № 9562061 и PCT/US17/19336 соответственно, включенных в данный документ посредством ссылки во всей полноте для всех целей. Такие способы синтеза лишь иллюстрируют некоторые способы, посредством которых соединения согласно данному изобретению могут быть синтезированы, и различные модификации таких способов могут быть осуществлены и будут предложены специалисту в данной области техники со ссылкой на настоящее изобретение. Исходные материалы и промежуточные соединения, а также конечные продукты реакции могут быть выделены и очищены при необходимости с применением традиционных методик, включая, но без ограничения, фильтрацию, перегонку, кристаллизацию, хроматографию и т. п. Такие материалы могут быть охарактеризованы с применением традиционных средств, включая физические постоянные и спектральные данные.

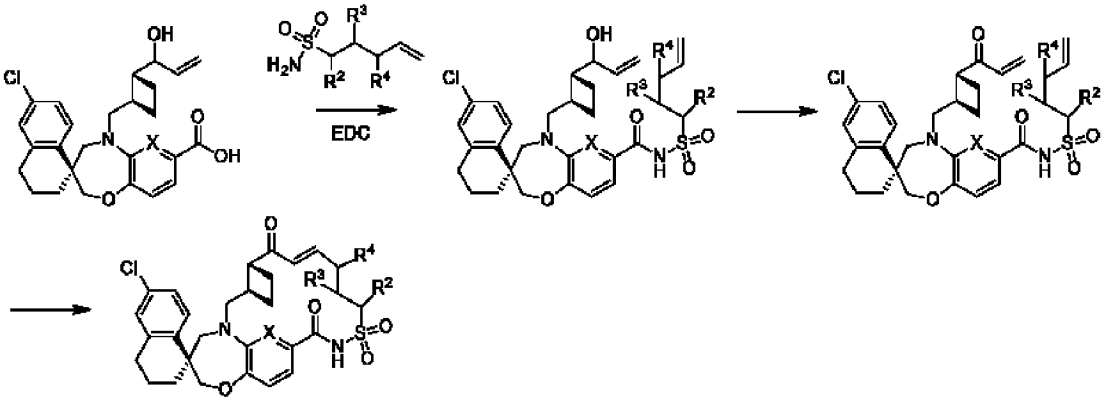
Если не указано иное, реакции, описанные в данном документе, происходят при атмосферном давлении в температурном диапазоне от приблизительно –78°C до приблизительно 150°C, более предпочтительно от приблизительно 0°C до приблизительно 125°C и наиболее предпочтительно при приблизительно комнатной температуре (или температуре окружающей среды), например, при температуре приблизительно 22°C.

Названия согласно IUPAC были образованы с применением либо ACD/Name v2015, либо ChemBioDraw Ultra 12.

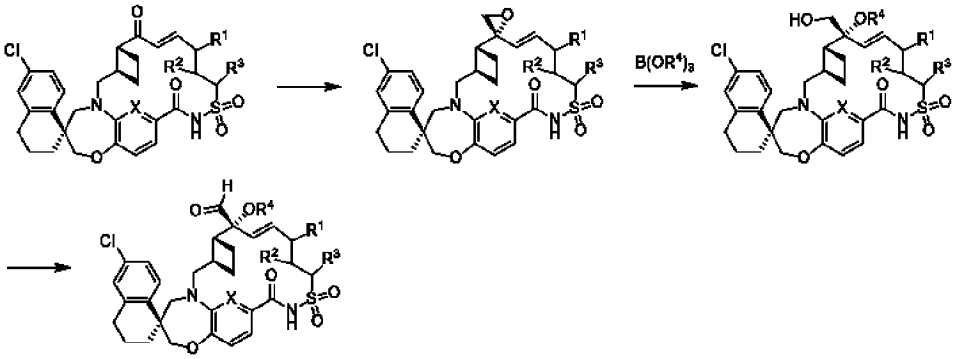
Общий способ 1: синтез енона



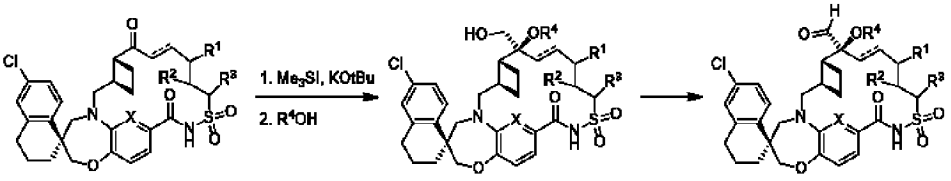
Общий способ 2: синтез енона



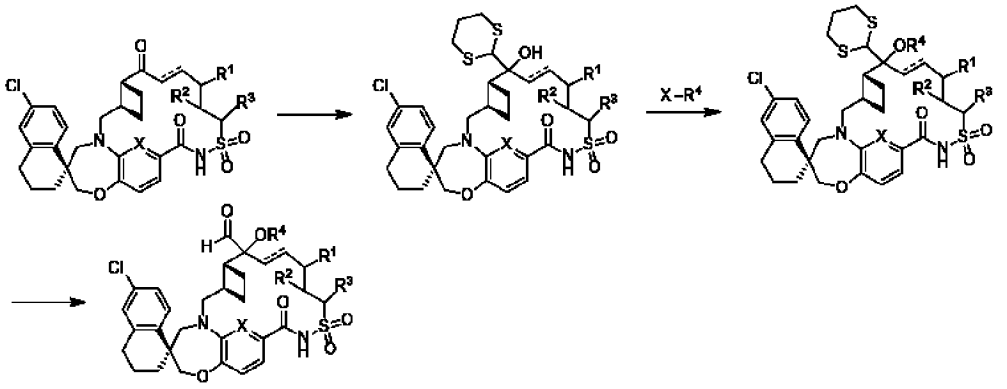
Общий способ 3: превращение енона в альдегид посредством эпоксида



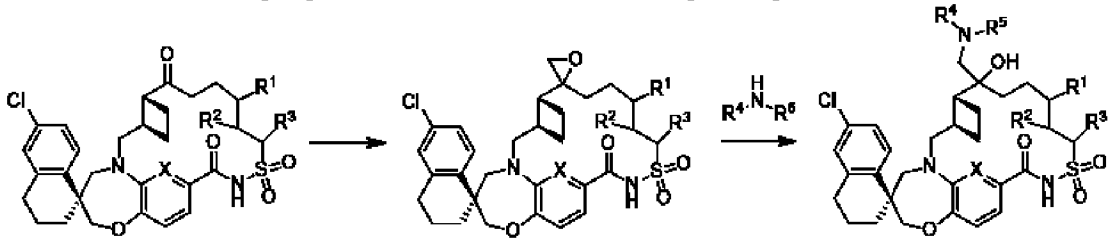
Общий способ 4: превращение енона в альдегид посредством эпоксида



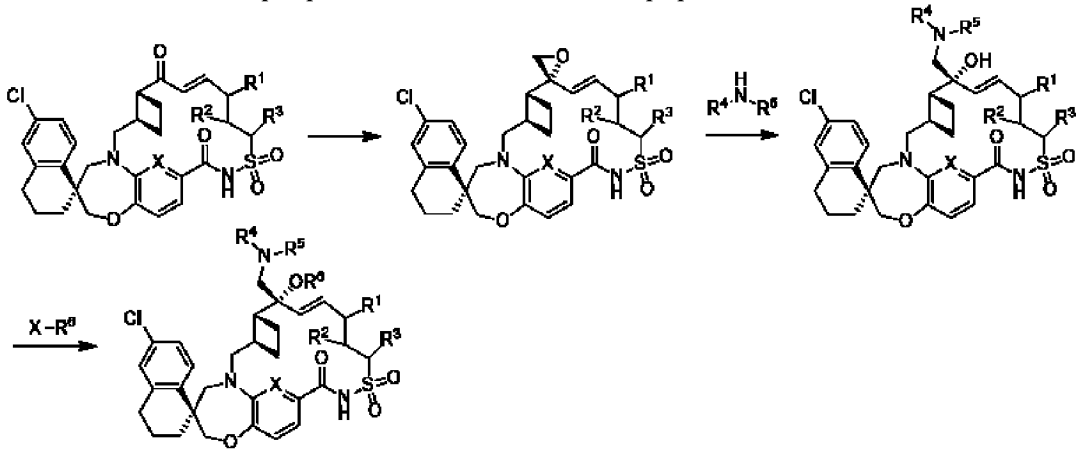
Общий способ 5: превращение кетона в альдегид посредством дитиана



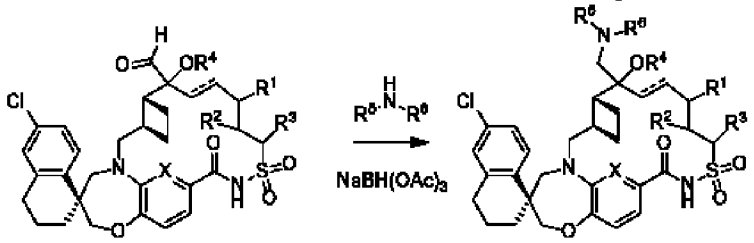
Общий способ 6: превращение кетона в аминоспирт посредством эпоксида



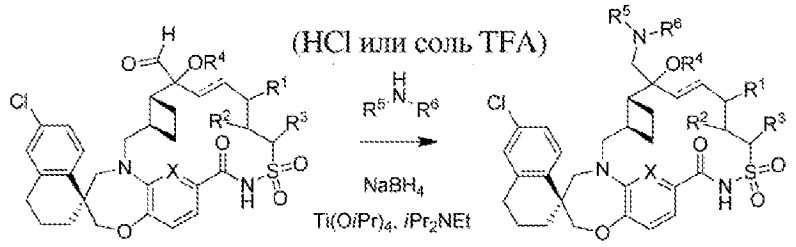
Общий способ 7: превращение енона в аминоэфир



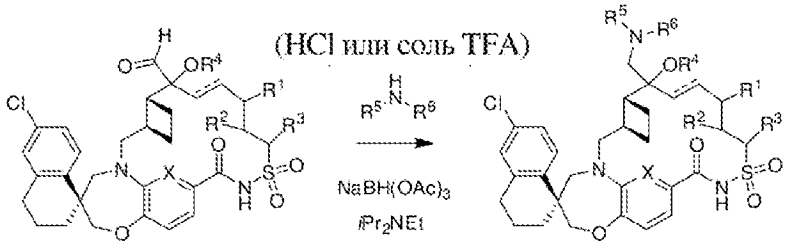
Общие способы 8: восстановительное аминирование с помощью $NaBH(OAc)_3$



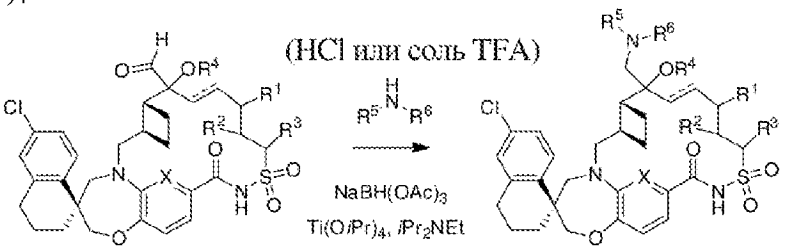
Общие способы 9: восстановительное аминирование с помощью $NaBH_4$, $Ti(OiPr)_4$ и соли амина



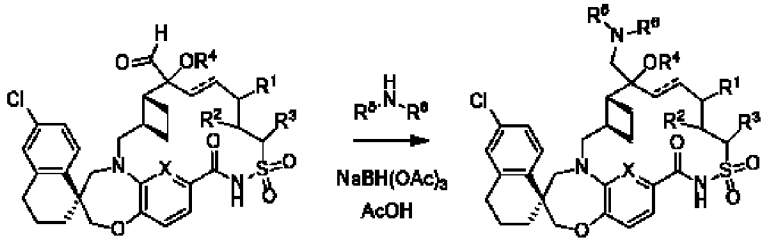
Общие способы 10: восстановительное аминирование с помощью $NaBH(OAc)_3$ и соли амина



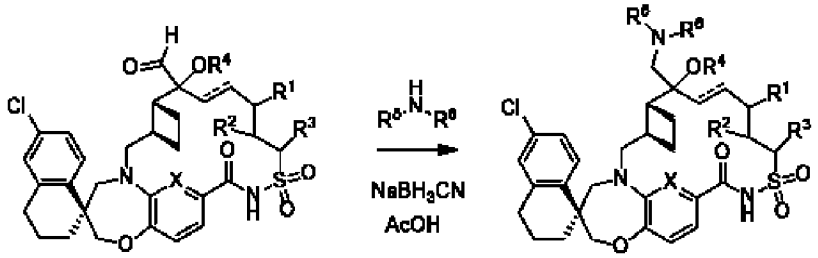
Общие способы 11: восстановительное аминирование с помощью $NaBH(OAc)_3$, $Ti(OiPr)_4$ и соли амина



Общие способы 12: восстановительное аминирование с помощью $NaBH(OAc)_3$ и AcOH



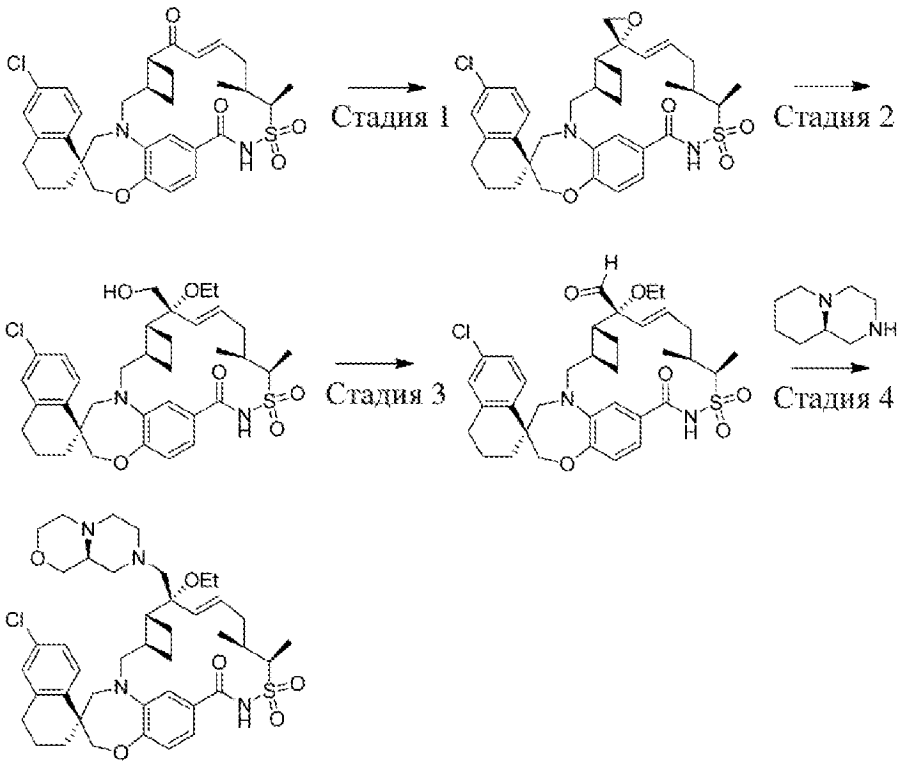
Общие способы 13: восстановительное аминирование с помощью $NaBH_3CN$ и AcOH



Пример 1

(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–этокси–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

Общий способ 3 (стадии 1–3), общий способ 7 (стадия 1), общий способ 8 (стадия 4)



Пример 1

Стадия 1: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',2''–оксиран]–15'–он–13',13'–диоксид

В 3–горлую колбу объемом 250 мл, оснащенную термопарой, впускным отверстием для азота и септой, загружали (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7',15'–дион–13',13'–диоксид (10,05 г, 15,48 ммоль) и йодид триметилсульфония (4,79 г, 23,47 ммоль). Добавляли диметилсульфоксид (80 мл) и тетрагидрофуран (20 мл) и реакционную смесь охлаждали до 5°C с применением бани с ледяной водой. Реакционную смесь обрабатывали 1 M трет–бутоксидом калия в THF (39,0 мл, 39,0 ммоль) посредством шприца в течение периода 20 мин. Реакционную смесь гасили ледяной уксусной кислотой (2,20 мл, 38,1 ммоль) и перемешивали в течение 1 мин. Смесь выливали в изопропилацетат (200 мл) и промывали водой (200 мл). Водный слой экстрагировали изопропилацетатом (100 мл) и объединенные органические слои промывали водой (3×200 мл), солевым раствором (60 мл) и высушивали над Na_2SO_4. Раствор фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали азеотропной перегонке с помощью DCM (2×200 мл), затем растворяли в DCM (40 мл). Гептан (400 мл) добавляли по каплям в течение периода 1 ч. и смесь затем перемешивали в течение 30 мин. Твердые вещества фильтровали и высушивали продувкой азотом на фритте в течение 3 ч. с получением 8,60 г (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–

[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',2''–оксиран]–15'–он–13',13'–диоксида в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРМЕТАН–d_2) δ ppm 8,08 (s, 1 H), 7,72 (d, *J*=8,41 Гц, 1 H), 7,22 (d, *J*=0,98 Гц, 1 H), 7,19 (dd, *J*=8,41, 2,35 Гц, 1 H), 7,09 (d, *J*=2,15 Гц, 1 H), 6,83–6,95 (m, 2 H), 5,73–5,91 (m, 1 H), 5,60 (d, *J*=15,26 Гц, 1 H), 4,20 (q, *J*=7,24 Гц, 1 H), 4,01–4,14 (m, 2 H), 3,92 (dd, *J*=15,45, 4,50 Гц, 1 H), 3,73 (br d, *J*=14,28 Гц, 1 H), 3,20 (d, *J*=14,28 Гц, 1 H), 2,96 (dd, *J*=15,55, 6,55 Гц, 1 H), 2,65–2,85 (m, 2 H), 2,47 (d, *J*=5,48 Гц, 1 H), 2,25–2,43 (m, 2 H), 1,73–2,08 (m, 9 H), 1,60–1,72 (m, 1 H), 1,33–1,44 (m, 4 H), 1,03 (br d, *J*=5,87 Гц, 3 H).

Стадия 2: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

В 3–горлую колбу объемом 1 л, оснащенную термопарой, переходником для азота и септой, загружали (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',2''–оксиран]–15'–он–13',13'–диоксид (10,22 г, 16,72 ммоль) и 2–метилтетрагидрофуран (300 мл). Триэтилборат (50 мл, 291 ммоль) добавляли посредством шприца и реакционную смесь помещали на термостат, предварительно нагретый до 65°C. Через 12 ч. реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ (100 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат выпаривали на силикагель и очищали с помощью флеш–хроматографии (Isco (330 грамм)), с элюированием с помощью 0,3% AcOH в EtOAc:0,3% AcOH в гептане (0:1 → 1:1), с получением 6,27 г (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 657,3 $(M+1)^+$.

Стадия 3: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид

В 3–горлую колбу объемом 250 мл, оснащенную термопарой, переходником для азота и септой, загружали исходный (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (6,27 г, 7,54 ммоль), DCM (50 мл) и диметилсульфоксид (20 мл). Раствор охлаждали (0°C) на ледяной бане и добавляли N, N–диизопропилэтиламин (6,6 мл, 37,8 ммоль) с последующим добавлением комплекса триоксид серы – пиридин (3,02 г,

18,97 ммоль) порциями в течение 15 мин. Ледяную баню удаляли и обеспечивали нагревание до комнатной температуры в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в изопропилацетат (200 мл) и раствор промывали водой (200 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (1×100 мл) и объединенные органические слои промывали 50% насыщенным раствором NH_4Cl (2×100 мл), водой (50 мл), солевым раствором (50 мл) и высушивали над Na_2SO_4. Раствор фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением светло–желтого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в EtOAc, выпаривали на силикагель и очищали с помощью флеш–хроматографии (Isco (220 грамм)), с элюированием с помощью 0,3% AcOH в EtOAc:0,3% AcOH в гептане (0:1 → 1:1), с получением 4,44 г (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида в виде белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 655,3 $(M+1)^+$.

Стадия 4: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

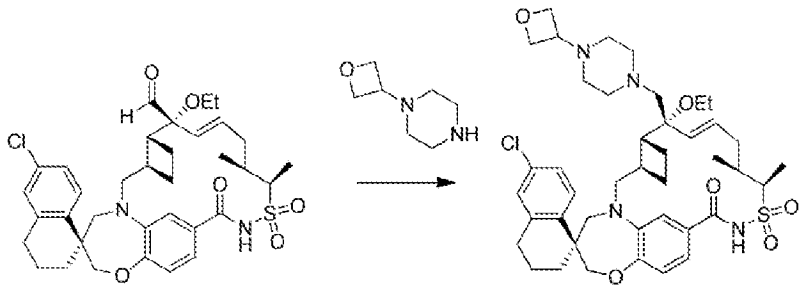
Получение амина в форме свободного основания. К суспензии дигидрохлорида (S)–октагидропиперазино[2,1–c]морфолина комнатной температуры (7,04 г, 32,7 ммоль; Synthonix, Уэйк Форест, Северная Каролина) в DCM (100 мл) добавляли метоксид натрия (25 вес. % раствор в метаноле, 15 мл, 65,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток перемешивали над EtOAc (100 мл) в течение 1 ч. Раствор фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (S)–октагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазина (4,33 г) в виде светло–желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРМЕТАН–d_2) δ ppm 3,70–3,82 (m, 1 H), 3,61–3,67 (m, 1 H), 3,52–3,60 (m, 1 H), 3,15 (t, *J*=10,47 Гц, 1 H), 2,79–2,93 (m, 2 H), 2,60–2,71 (m, 2 H), 2,55 (br d, *J*=11,54 Гц, 1 H), 2,27–2,39 (m, 2 H), 2,05–2,21 (m, 2 H).

К раствору (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида (4,44 г, 6,51 ммоль) в 1,2–дихлорэтане (40 мл) комнатной температуры добавляли раствор (S)–октагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазина (2,91 г, 18,01 ммоль) в 1,2–дихлорэтане (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,350 г, 1,651 ммоль) в виде твердого вещества. Добавляли дополнительное количество триацетоксиборгидрида натрия (0,350 г, 1,651 ммоль) до завершения реакции. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (40 мл) и слои разделяли.

Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2 x) и объединенные органические слои промывали 1 M KH_2PO_4 (40 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и хранили в морозильной камере. Остаточный материал растворяли в DCM, выпаривали на силикагель и очищали с помощью флеш–хроматографии (Isco (330 грамм)), с элюированием EtOAc:гептан:MeOH:DCM (0:1:0:0 → 3:2:0:0 → 0:0:1:49 → 0:0:3:47), с получением 3,63 г (70%) грязно–белого твердого вещества. Материал перемешивали над MeOH (15 мл) в течение 1 ч. В густую взвесь добавляли MeOH (30 мл) для поддержания хорошего перемешивания. Через еще 1 ч. растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток высушивали in vacuo. Твердое вещество высушивали в условиях продувки азотом/вакуума в течение 24 ч. с получением 3,10 г (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида в виде белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 781,3 $(M+1)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРМЕТАН–d_2) δ ppm 7,72 (d, *J*=8,41 Гц, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,17 (dd, *J*=8,41, 1,96 Гц, 1 H), 7,09 (d, *J*=1,96 Гц, 1 H), 6,89 (s, 2 H), 5,58–5,75 (m, 1 H), 5,43 (br d, *J*=15,85 Гц, 1 H), 4,15 (q, *J*=6,85 Гц, 1 H), 4,07 (s, 2 H), 4,01 (br d, *J*=15,45 Гц, 1 H), 3,74–3,82 (m, 1 H), 3,71 (br d, *J*=14,08 Гц, 1 H), 3,54–3,66 (m, 3 H), 3,43–3,52 (m, 1 H), 3,27 (d, *J*=14,28 Гц, 1 H), 3,17 (br t, *J*=10,37 Гц, 1 H), 2,89–3,03 (m, 2 H), 2,72–2,85 (m, 2 H), 2,58–2,71 (m, 2 H), 2,54 (m, 2 H), 2,48 (br d, *J*=14,28 Гц, 1 H), 2,20–2,40 (m, 5 H), 2,03–2,20 (m, 4 H), 1,65–2,00 (m, 6 H), 1,54–1,64 (m, 2 H), 1,41 (d, *J*=7,24 Гц, 3 H), 1,30–1,38 (m, 4 H), 1,01 (br d, *J*=5,67 Гц, 3 H).

Пример 2

(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–этокси–11',12'–диметил–7'–((4–(3–оксетанил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид



Пример 2

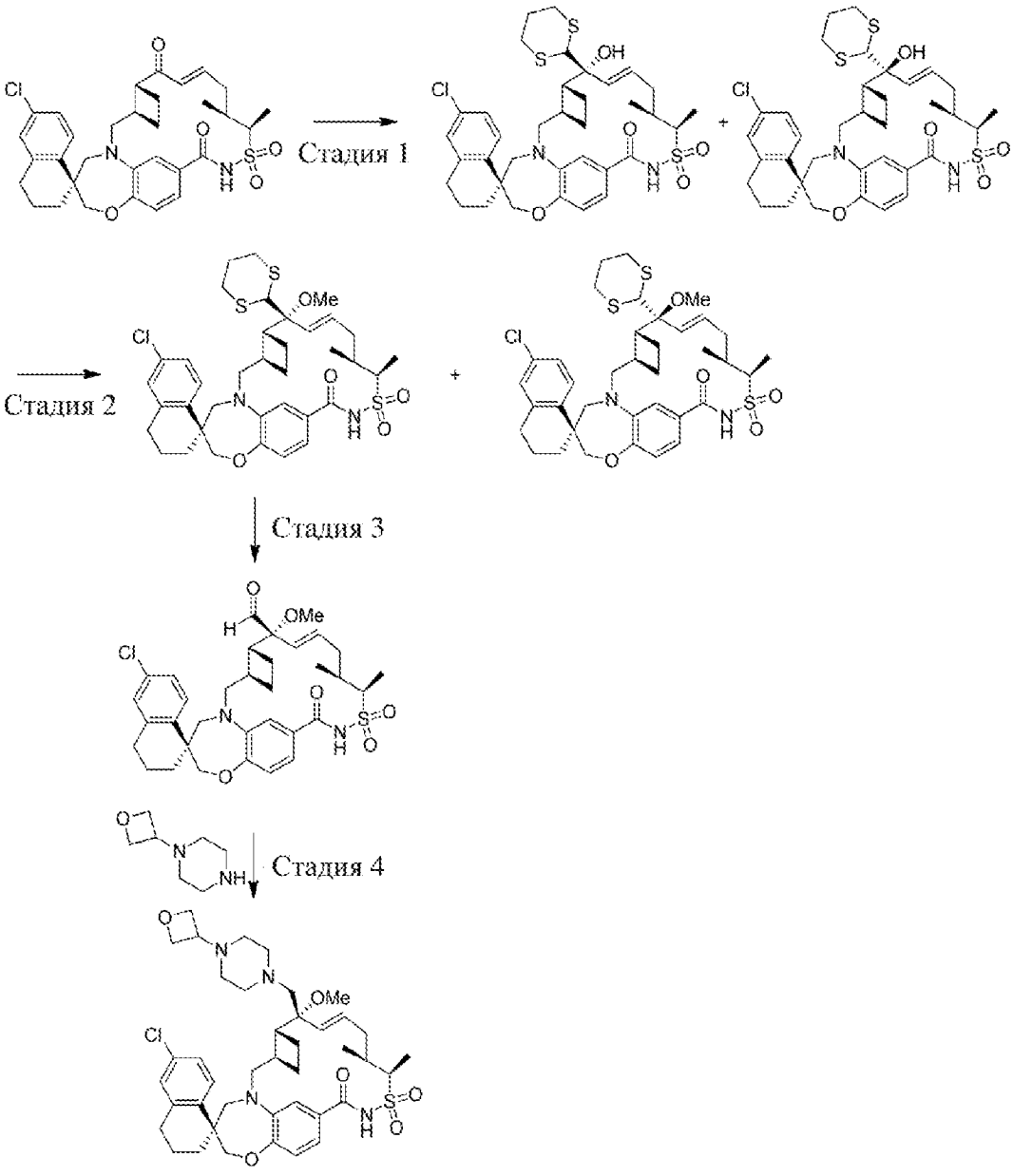
К раствору (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида (0,050 г, 0,076 ммоль) в 1,2–дихлорэтане (1 мл) комнатной температуры добавляли 1–(оксетан–3–ил)пиперазин (0,100 мл, 0,823 ммоль,

Astatech, Inc., Бристоль, Пенсильвания) посредством шприца и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,050 г, 0,236 ммоль) в виде твердого вещества и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили буфером с pH 7 и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3x) и объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH и очищали с помощью обращенно–фазовой HPLC (Gilson; Gemini–NX 10m C18 110 Å AXIA, колонка 100×50 мм) с элюированием с помощью 0,1% TFA–H_2O:0,1% TFA CH_3CN (7:3 → 5:95). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли, обрабатывали буфером с pH 7 (1 M KH_2PO_4/1 M K_2HPO_4; 5 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3x) и объединенные органические слои промывали солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4. Раствор фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–11',12'–диметил–7'–((4–(3–оксетанил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (47 мг, 79%) в виде белого кристаллического твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 781,2 $(M+1)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРМЕТАН–d_2) δ ppm 8,07 (br s, 1 H), 7,71 (d, *J*=8,41 Гц, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,17 (dd, *J*=8,51, 2,25 Гц, 1 H), 7,08 (d, *J*=2,15 Гц, 1 H), 6,82–6,93 (m, 2 H), 5,61–5,78 (m, 1 H), 5,45 (br d, *J*=15,85 Гц, 1 H), 4,56–4,66 (m, 2 H), 4,44–4,54 (m, 2 H), 4,15 (br d, *J*=7,04 Гц, 1 H), 4,03–4,10 (m, 2 H), 3,99 (br d, *J*=14,67 Гц, 1 H), 3,70 (br d, *J*=14,28 Гц, 1 H), 3,61 (quin, *J*=7,24 Гц, 1 H), 3,35–3,52 (m, 2 H), 3,26 (d, *J*=14,28 Гц, 1 H), 2,95 (br dd, *J*=14,87, 9,98 Гц, 1 H), 2,72–2,85 (m, 2 H), 2,59–2,71 (m, 2 H), 2,46–2,57 (m, 4 H), 2,24–2,41 (m, 4 H), 2,02–2,19 (m, 4 H), 1,78–1,98 (m, 3 H), 1,70 (br s, 1 H), 1,57 (br d, *J*=6,26 Гц, 4 H), 1,29–1,45 (m, 7 H), 1,00 (br d, *J*=5,09 Гц, 3 H).

Пример 3

(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(3–оксетанил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

Общий способ 5 (стадии 1–3)



Пример 3

Стадия 1: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–(1,3–ДИТИАН–2–ИЛ)–7'–ГИДРОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД И (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–(1,3–ДИТИАН–2–ИЛ)–7'–ГИДРОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД

В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 1,3–дитиан (4,79 г, 39,8 ммоль) и THF (100 мл). Смесь охлаждали до –78°C и добавляли н–бутиллитий (1,6 M раствор в гексане, 22,5 мл, 36,1 ммоль) в течение 8 мин. Раствор перемешивали в бане при –78°C в течение 30 мин. В отдельную колбу объемом 100 мл добавляли (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–

[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7',15'–дион–13',13'–диоксид и THF (5 мл). К полученному добавляли раствор комплекса хлорид лантана(III) – бис(хлорид лития) (0,6 М в THF, 60,1 мл, 36,1 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин. при комнатной температуре. Затем раствор охлаждали до –78°C и добавляли посредством канюли в раствор дитиана. Через 2,5 ч. при –78°C раствор обрабатывали нас. раствором NH_4Cl и водой. pH раствора регулировали до pH=4 с помощью 10% водного раствора лимонной кислоты и водного раствора $NaHCO_3$. Раствор экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные экстракты фильтровали через целит. Фильтрат промывали водой и солевым раствором и затем высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением смеси (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида в виде коричневого масла, которое переносили непосредственно на следующую стадию. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 717,5 $(M+H)^+$.

Стадия 2: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–(1,3–ДИТИАН–2–ИЛ)–7'–МЕТОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД И (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–(1,3–ДИТИАН–2–ИЛ)–7'–МЕТОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД

В повторно герметизируемый флакон добавляли смесь (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (6,81 г, 9,49 ммоль) и THF (100 мл). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли бис(триметилсилил)амид калия (1 М в THF, 38,0 мл, 38,0 ммоль) в течение 10 мин. Раствор перемешивали при 0°C в течение 5 мин. и затем добавляли йодметан (2,36 мл, 38,0 ммоль) в течение 3 мин. Через 2,5 ч. при 0°C раствор выливали в насыщенный раствор NH_4Cl и pH регулировали до 4 с помощью 1 М лимонной кислоты. Раствор экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные экстракты промывали солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали на диоксиде кремния. Посредством

очистки с помощью хроматографии на силикагеле (от 0% до 35% EtOAc/гептан, оба с 0,3% AcOH об./об., колонка Redi–Sep Gold 330 г) получали (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (1,66 г, 2,27 ммоль, выход 24%), MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 731,5 $(M+H)^+$; и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (4,69 г, 6,41 ммоль, выход 68%), MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 731,5 $(M+H)^+$.

Стадия 3: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид

В круглодонную колбу объемом 250 мл, оснащенную обратным конденсатором, добавляли (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (1,63 г, 2,23 ммоль), ацетонитрил (40 мл) и воду (10 мл). Смесь нагревали до 50°C и добавляли карбонат кальция (1,12 г, 11,1 ммоль) и йодметан (1,38 мл, 22,3 ммоль). Через 23 ч. при 50°C раствор выливали в нас. раствор NH_4Cl и воду и затем экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные экстракты промывали солевым раствором и затем высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали на диоксиде кремния. Посредством очистки с помощью хроматографии на силикагеле (от 0% до 40% EtOAc/гептан (оба с 0,3% AcOH), колонка HP 120 г) получали (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид (1,34 г, 2,09 ммоль, выход 94%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 641,3 $(M+H)^+$.

Стадия 4: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–МЕТОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–7'–((4–(3–ОКСЕТАНИЛ)–1–ПИПЕРАЗИНИЛ)МЕТИЛ)–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД

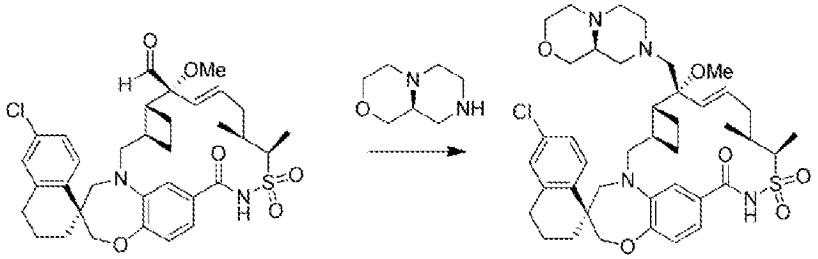
В повторно герметизируемый флакон добавляли (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид (0,135 г, 0,211 ммоль), 1,2–дихлорэтан (2,0 мл) и 1–

(оксетан–3–ил)пиперазин (0,090 г, 0,632 ммоль, AstaTech, Inc.). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К данному раствору добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,011 г, 0,053 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре добавляли дополнительные порции триацетоксиборгидрида натрия (0,011 г, 0,053 ммоль) до завершения реакции. Реакционную смесь осторожно гасили с помощью MeOH, перемешивали в течение 1 ч. и затем фильтровали для очистки с помощью препаративной HPLC. Раствор очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna 5 мкм C18, 100 Å, 150×20 мм; растворитель: A=вода (0,1% TFA), B = (R) (0,1% TFA), 30 мл/мин., от 30% B до 100% B в течение 18 мин., затем 2 мин. при 100% B) и фракции, содержащие продукт, обрабатывали водным буфером с pH 7 (на основе KH_2PO_4/K_2HPO_4) и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные экстракты промывали солевым раствором и затем высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(3–оксетанил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида в виде белого твердого вещества (0,101 г, 0,132 ммоль, выход 63%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРМЕТАН–d_2) δ ppm 7,72 (d, *J*=9,8 Гц, 1 H), 7,25 (br s, 1 H), 7,16 (br d, *J*=8,6 Гц, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 6,89 (s, 2 H), 5,62 (br s, 1 H), 5,37 (br d, *J*=14,9 Гц, 1 H), 4,56–4,66 (m, 2 H), 4,52 (br t, *J*=5,9 Гц, 2 H), 4,12 (br d, *J*=6,5 Гц, 1 H), 4,06 (s, 2 H), 3,98 (br d, *J*=14,9 Гц, 1 H), 3,70 (br d, *J*=14,1 Гц, 1 H), 3,40–3,52 (m, 1 H), 3,36 (s, 3 H), 3,19–3,30 (m, 1 H), 2,90–3,03 (m, 1 H), 2,64–2,85 (m, 4 H), 2,45–2,63 (m, 5 H), 2,26–2,41 (m, 4 H), 2,15–2,25 (m, 1 H), 2,02–2,15 (m, 3 H), 1,78–1,99 (m, 4 H), 1,66–1,76 (m, 1 H), 1,49–1,64 (m, 2 H), 1,40 (br d, *J*=7,2 Гц, 4 H), 1,01 (br d, *J*=5,7 Гц, 3 H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 767,3 $(M+H)^+$.

Пример 4

(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–((9AS)–ГЕКСАГИДРОПИРАЗИНО[2,1–C][1,4]ОКСАЗИН–8(1H)–ИЛМЕТИЛ)–7'–МЕТОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД

Общий способ 9



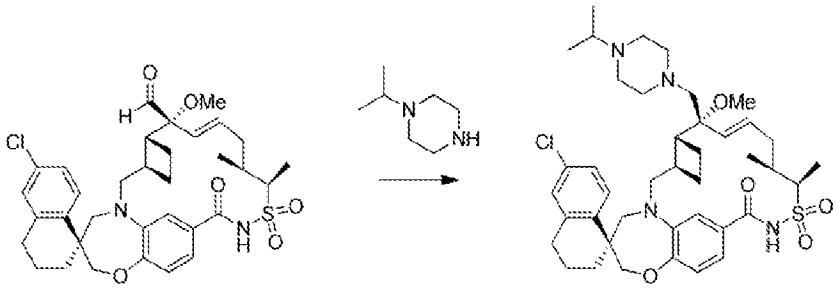
Пример 4

В 3–горлую колбу объемом 100 мл добавляли (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–

хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид (0,486 г, 0,758 ммоль), DCM (20 мл) и этанол (8,0 мл). К данному раствору добавляли дигидрохлорид (9aS)–октагидропиперазино[2,1–c]морфолин (1,96 г, 9,10 ммоль), затем N, N–диизопропилэтиламин (4,0 мл, 22,7 ммоль). К раствору добавляли изопропоксид титана(iv) (2,24 мл, 7,58 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. К данному раствору добавляли 3 порциями боргидрид натрия (0,143 г, 3,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 18 ч. добавляли дополнительное количество боргидрида натрия (35 мг) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение дополнительных 24 ч. Реакционную смесь осторожно гасили нас. раствором NH_4Cl и затем разбавляли водным буфером с pH 7 (на основе KH_2PO_4/K_2HPO_4), фильтровали через целит и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные экстракты промывали солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением белого твердого вещества. Твердое вещество очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini C18 110 Å, 100×50 мм; растворитель: A=вода (0,1% TFA), B = (R) (0,1% TFA), 100 мл/мин., от 10% B до 100% B в течение 11 мин., затем 2 мин. при 100% B) и фракции, содержащие продукт, обрабатывали водным буфером с pH 7 (на основе KH_2PO_4/K_2HPO_4), концентрировали для удаления ацетонитрила и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные экстракты промывали солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида в виде белого твердого вещества (0,478 г, 0,622 ммоль, выход 82%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРМЕТАН–d_2) δ ppm 7,72 (d, *J*=8,6 Гц, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,17 (dd, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1 H), 7,09 (d, *J*=2,3 Гц, 1 H), 6,85–6,93 (m, 2 H), 5,57–5,68 (m, 1 H), 5,35 (s, 1 H), 4,08–4,17 (m, 1 H), 4,07 (s, 2 H), 3,96–4,04 (m, 1 H), 3,78 (br d, *J*=9,6 Гц, 1 H), 3,70 (br d, *J*=14,3 Гц, 1 H), 3,59 (br d, *J*=10,8 Гц, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 3,25 (d, *J*=14,3 Гц, 1 H), 3,17 (br s, 1 H), 2,88–3,06 (m, 2 H), 2,72–2,81 (m, 2 H), 2,58–2,67 (m, 2 H), 2,45–2,54 (m, 3 H), 2,30–2,37 (m, 2 H), 2,17–2,27 (m, 3 H), 2,07–2,14 (m, 2 H), 2,03–2,07 (m, 1 H), 1,90–1,99 (m, 2 H), 1,81–1,90 (m, 2 H), 1,66–1,75 (m, 1 H), 1,48–1,65 (m, 4 H), 1,36–1,44 (m, 4 H), 1,02 (d, *J*=6,1 Гц, 3 H) MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 767,7 $(M+H)^+$.

Пример 5

(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–МЕТОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–7'–((4–(1–МЕТИЛЭТИЛ)–1–ПИПЕРАЗИНИЛ)МЕТИЛ)–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД



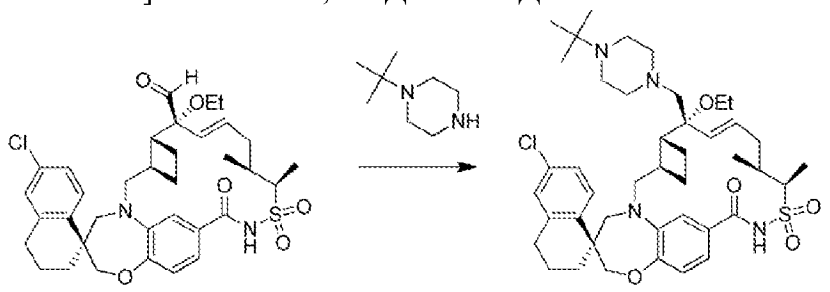
Пример 5

В повторно герметизируемый флакон добавляли (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид (0,135 г, 0,211 ммоль), 1,2–дихлорэтан (2 мл) и 1–изопропилпиперазин (0,090 мл, 0,632 ммоль, Across Organics). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К данному раствору добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,011 г, 0,053 ммоль). Через 2 ч. при комнатной температуре добавляли дополнительные 0,25 экв. порции триацетоксиборгидрида натрия (всего 4) до завершения реакции. Реакционную смесь осторожно гасили с помощью MeOH, перемешивали в течение 1 ч. и затем фильтровали для очистки с помощью препаративной HPLC. Раствор очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18, 100 Å, 150×21,20 мм; растворитель: A=вода (0,1% TFA), B = (R) (0,1% TFA), 30 мл/мин., от 30% B до 100% B в течение 18 мин., затем 2 мин. при 100% B) и фракции, содержащие продукт, обрабатывали водным буфером с pH 7 (на основе KH_2PO_4/K_2HPO_4) и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные экстракты промывали солевым раствором и затем высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(1–метилэтил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида в виде белого твердого вещества (0,0855 г, 0,113 ммоль, выход 54%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРМЕТАН–d_2) δ ppm 7,76 (d, *J*=8,6 Гц, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,20 (br d, *J*=8,4 Гц, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,00 (d, *J*=8,2 Гц, 1 H), 6,92 (d, *J*=9,0 Гц, 1 H), 5,63–5,74 (m, 1 H), 5,49 (d, *J*=15,8 Гц, 1 H), 4,10 (s, 2 H), 3,96–4,05 (m, 2 H), 3,74 (br d, *J*=14,3 Гц, 1 H), 3,46 (s, 1 H), 3,38–3,43 (m, 1 H), 3,37 (s, 3 H), 3,30 (br d, *J*=14,3 Гц, 1 H), 2,96–3,04 (m, 2 H), 2,85–2,94 (m, 2 H), 2,77–2,84 (m, 2 H), 2,54–2,68 (m, 3 H), 2,36–2,43 (m, 1 H), 2,23–2,35 (m, 2 H), 2,14–2,23 (m, 2 H), 2,06–2,14 (m, 2 H), 1,83–2,03 (m, 4 H), 1,50–1,76 (m, 4 H), 1,35–1,47 (m, 10 H), 1,05 (d, *J*=6,7 Гц, 3 H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 753,2 $(M+H)^+$.

Пример 6

(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–7'–((4–ТРЕТ–БУТИЛ–1–ПИПЕРАЗИНИЛ)МЕТИЛ)–6–ХЛОР–7'–ЭТОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–

[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД



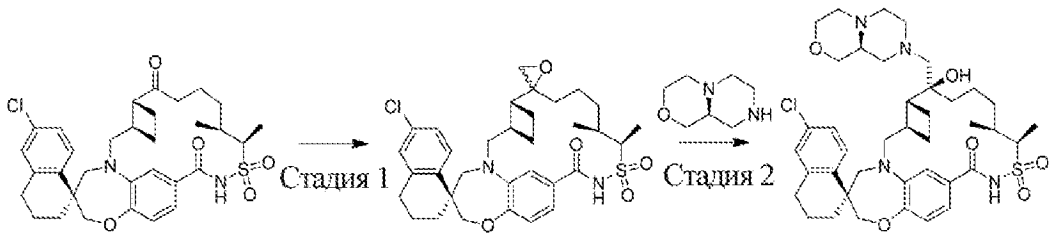
Пример 6

В повторно герметизируемый флакон добавляли (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид (0,035 г, 0,053 ммоль), 1,2–дихлорэтан (0,7 мл) и *N*–трет–бутилпиперазин (0,026 мл, 0,160 ммоль, Oakwood Products, Inc.). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К данному раствору добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,83 мг, 0,013 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч. добавляли дополнительные порции триацетоксиборгидрида натрия (2,83 мг, 0,013 ммоль) каждый 1 ч. до завершения реакции. Реакционную смесь осторожно гасили с помощью MeOH, перемешивали в течение 30 мин. и затем концентрировали. Посредством очистки с помощью хроматографии на силикагеле (от 0% до 10% $MeOH/CH_2Cl_2$) получали (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–7'–((4–трет–бутил–1–пиперазинил)метил)–6–хлор–7'–этокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид в виде белого твердого вещества (0,0284 г, 0,036 ммоль, выход 68%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРМЕТАН–d_2) δ ppm 7,73 (d, *J*=8,6 Гц, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,16 (dd, *J*=8,5, 2,2 Гц, 1 H), 7,08 (d, *J*=2,2 Гц, 1 H), 7,02 (br d, *J*=8,0 Гц, 1 H), 6,84 (d, *J*=8,2 Гц, 1 H), 5,55–5,74 (m, 2 H), 3,96–4,10 (m, 3 H), 3,79 (br s, 1 H), 3,69 (br d, *J*=14,5 Гц, 1 H), 3,50–3,65 (m, 1 H), 3,34–3,45 (m, 1 H), 3,30 (d, *J*=14,3 Гц, 1 H), 2,94–3,04 (m, 1 H), 2,73–2,80 (m, 2 H), 2,58–2,68 (m, 3 H), 2,45–2,57 (m, 3 H), 2,29–2,35 (m, 1 H), 2,03–2,18 (m, 4 H), 1,90–1,98 (m, 2 H), 1,81–1,90 (m, 2 H), 1,55–1,70 (m, 3 H), 1,45–1,53 (m, 1 H), 1,34–1,44 (m, 1 H), 1,24–1,31 (m, 9 H), 1,17–1,24 (m, 9 H), 1,00 (d, *J*=6,8 Гц, 3 H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 781,3 $(M+H)^+$.

Пример 7

(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–((9AS)–ГЕКСАГИДРОПИРАЗИНО[2,1–C][1,4]ОКСАЗИН–8(1H)–ИЛМЕТИЛ)–7'–ГИДРОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[16,18,24]ТРИЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД

Общий способ 6 (стадии 1–2)



Пример 7

Стадия 1: (1S,3'R,6'R,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',2''–оксиран]–15'–он–13',13'–диоксид

К перемешиваемому раствору (1S,3'R,6'R,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7',15'–дион–13',13'–диоксида (100 мг, 0,167 ммоль) и йодида триметилсульфоксония (38,6 мг, 0,175 ммоль) в DMSO (1,5 мл) добавляли гидроксид калия (33,0 мг, 0,501 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение периода 18 ч. Смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали с помощью EtOAc (2 X). Объединенные органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток подвергали колоночной флеш–хроматографии в системе Combi–Flash на колонке ISCO Gold 12 г с элюированием с помощью EtOAc/гексаны от 10% до 100% с получением (1S,3'R,6'R,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',2''–оксиран]–15'–он–13',13'–диоксида (72 мг, 0,117 ммоль, выход 70%) в виде смеси диастереомеров. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 613,1 $(M+H)^+$.

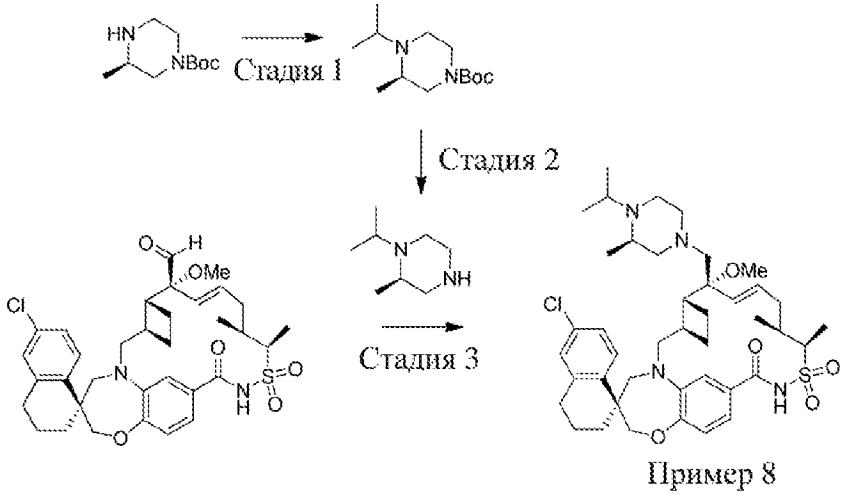
Стадия 2: (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид

Смесь (1S,3'R,6'R,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',2''–оксиран]–15'–он–13',13'–диоксида (840 мг, 1,37 ммоль), дигидрохлорида (S)–октагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазина (1,47 г, 6,85 ммоль) и триэтиламина (3,00 мл, 21,6 ммоль) в EtOH (6,0 мл) в герметичном сосуде для проведения реакций под воздействием микроволнового излучения подвергали условиям проведения реакции под воздействием микроволнового излучения (24 ч., 90°C). Неочищенную смесь непосредственно загружали в заполненную силикагелем предколонку (25 г) и подвергали колоночной флеш–хроматографии в системе Combi–Flash на колонке ISCO Gold 12 г с элюированием с

помощью MeOH/DCM от 0% до 20% с получением неочищенной смеси двух продуктов, представляющих собой эпимеры бета–гидроксиламина, которую подвергали разделению с помощью SFC (колонка: MSA, подвижная фаза: 65:35 (A:B) изократичная, A: жидкий CO_2, B: метанол (20 мМ NH_3), расход: 70 г/мин., температура колонки/печи: 40°C, обнаружение: УФ при 240 нм). Эпимер, элюируемый первым на колонке как для проведения обращенно–фазовой препаративной HPLC, так и для проведения SFC, собирали и подвергали колоночной флеш–хроматографии в системе Combi–Flash на колонке ISCO Gold 12 г с элюированием с помощью MeOH/DCM от 0 до 20% с получением (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксида (340 мг, 0,45 ммоль, выход 33%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРМЕТАН–d_2) δ 7,72 (d, *J*=8,61 Гц, 1H), 7,17 (dd, *J*=2,15, 8,41 Гц, 1H), 7,09 (d, *J*=2,15 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,91–6,99 (m, 2H), 4,04–4,15 (m, 3H), 3,87 (br d, *J*=15,06 Гц, 1H), 3,78 (dd, *J*=2,93, 11,15 Гц, 1H), 3,69 (br d, *J*=14,28 Гц, 1H), 3,56–3,65 (m, 2H), 3,16–3,27 (m, 2H), 3,00 (br dd, *J*=8,71, 15,16 Гц, 1H), 2,87 (br d, *J*=9,98 Гц, 1H), 2,59–2,79 (m, 7H), 2,44–2,54 (m, 3H), 2,23–2,41 (m, 4H), 1,98–2,12 (m, 3H), 1,87–1,96 (m, 2H), 1,80–1,86 (m, 1H), 1,69–1,78 (m, 2H), 1,55 (br dd, *J*=9,29, 13,79 Гц, 3H), 1,20–1,44 (m, 9H), 0,98 (d, *J*=6,65 Гц, 3H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 755,3 $(M+H)^+$.

Пример 8

(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–МЕТОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–7'–(((3R)–3–МЕТИЛ–4–(1–МЕТИЛЭТИЛ)–1–ПИПЕРАЗИНИЛ)МЕТИЛ)–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД



Пример 8

Стадия 1: (R)–ТРЕТ–БУТИЛ–4–ИЗОПРОПИЛ–3–МЕТИЛПИПЕРАЗИН–1–КАРБОКСИЛАТ

Смесь (R)–1–boc–3–метилпиперазина (630 мг, 3,15 ммоль) и ацетона (3,0 мл, 40,9

ммоль) в DCM (4,0 мл) перемешивали в течение 10 мин. перед добавлением одной порцией триацетоксиборгидрида натрия (1333 мг, 6,29 ммоль) в виде твердого вещества. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 дня. В реакционную смесь добавляли MeOH (0,5 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин. и затем непосредственно загружали в заполненную силикагелем предколонку (25 г) и подвергали колоночной флеш–хроматографии в системе Combi–Flash на колонке ISCO Gold 24 г с элюированием с помощью MeOH/DCM от 2% до 20% с получением (R)–трет–бутил–4–изопропил–3–метилпиперазин–1–карбоксилата (0,72 г, 2,97 ммоль, выход 94%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРМЕТАН–d_2) δ 3,54–3,90 (m, 2H), 3,25 (td, *J*=6,41, 13,01 Гц, 1H), 3,02 (br s, 1H), 2,64–2,84 (m, 2H), 2,52–2,63 (m, 1H), 2,19–2,34 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,10 (d, *J*=6,65 Гц, 3H), 1,04 (d, *J*=6,26 Гц, 3H), 0,90 (d, *J*=6,65 Гц, 3H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 243,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2: БИС–TFA–СОЛЬ (R)–1–ИЗОПРОПИЛ–2–МЕТИЛПИПЕРАЗИНА

К перемешиваемому раствору (R)–трет–бутил–4–изопропил–3–метилпиперазин–1–карбоксилата (670 мг, 2,76 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3,0 мл, 40 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Летучие вещества удаляли и остаток подвергали высокому вакууму с получением бис–TFA–соли (R)–1–изопропил–2–метилпиперазина в виде грязно–белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРМЕТАН–d_2) δ 11,33–12,07 (m, 2H), 10,45–11,02 (m, 1H), 3,88–4,10 (m, 3H), 3,72–3,86 (m, 2H), 3,49–3,65 (m, 3H), 1,46 (dd, *J*=6,46, 12,91 Гц, 6H), 1,31 (d, *J*=6,65 Гц, 3H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 143,2 $(M+H)^+$.

Стадия 3: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((3R)–3–метил–4–(1–метилэтил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

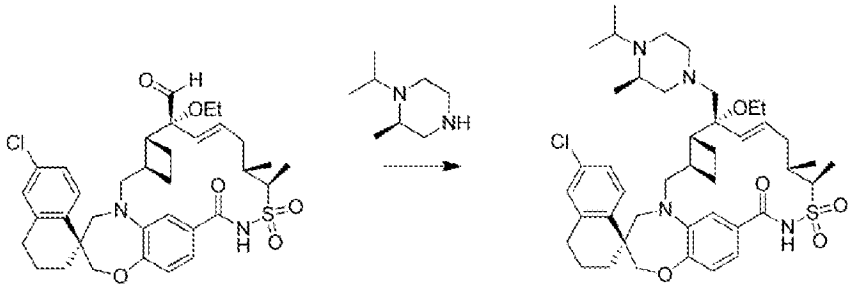
К перемешиваемой смеси (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида (20 мг, 0,031 ммоль) и бис–TFA–соли (R)–1–изопропил–2–метилпиперазина (76,2 мг, 0,206 ммоль) в DCM (1,5 мл) добавляли N, N–диизопропилэтиламин (0,50 мл, 2,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. перед добавлением одной порцией триацетоксиборгидрида натрия (26,4 мг, 0,125 ммоль) в виде твердого вещества. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 25 ч. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток растворяли и поглощали в MeOH и подвергали препаративной обращенно–фазовой HPLC (колонка Gemini™ Prep C_{18} 10 мкм; Phenomenex, Торранс, Калифорния; градиентное элюирование с помощью MeCN в воде от 35 до 90%, где оба растворителя содержат 0,1% TFA, 15–мин. градиент в 24–мин.

способе) с получением после лиофилизации (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((3R)–3–метил–4–(1–метилэтил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (17,6 мг, 0,020 ммоль, выход 64%) в виде соли TFA в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРМЕТАН–d_2) δ 8,08 (br s, 1H), 7,71 (d, *J*=8,61 Гц, 1H), 7,11–7,20 (m, 2H), 7,09 (d, *J*=1,76 Гц, 1H), 6,90 (s, 2H), 5,78–5,96 (m, 1H), 5,47 (br d, *J*=15,65 Гц, 1H), 4,13–4,26 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,82–3,99 (m, 2H), 3,58–3,77 (m, 2H), 3,20–3,51 (m, 9H), 2,92–3,04 (m, 1H), 2,74–2,82 (m, 3H), 2,51–2,62 (m, 2H), 2,02–2,18 (m, 6H), 1,85–1,97 (m, 3H), 1,72–1,79 (m, 1H), 1,55–1,68 (m, 2H), 1,35–1,45 (m, 10H), 1,24 (d, *J*=6,85 Гц, 3H), 1,02 (d, *J*=6,65 Гц, 3H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 767,2 $(M+H)^+$.

Пример 9

(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–ЭТОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–7'–(((3R)–3–МЕТИЛ–4–(1–МЕТИЛЭТИЛ)–1–ПИПЕРАЗИНИЛ)МЕТИЛ)–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД

Общий способ 10



Пример 9

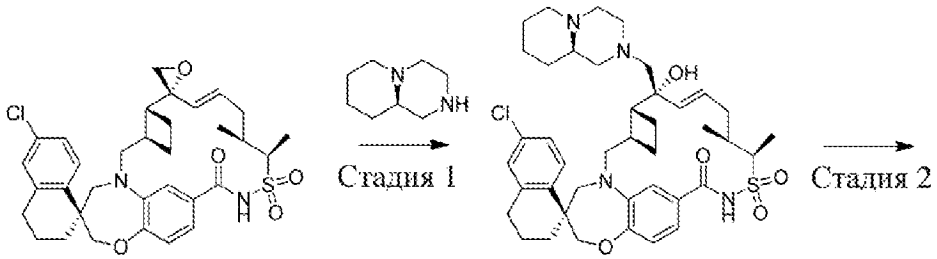
Во флакон объемом 1 драхма помещали (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид (12 мг, 0,018 ммоль), затем раствор (R)–1–изопропил–2–метилпиперазин–2,2,2–трифторацетата (46,9 мг, 0,126 ммоль) в DCM (1,5 мл) и N, N–диизопропилэтиламина (0,60 мл, 3,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. перед добавлением одной порцией триацетоксиборгидрида натрия (16 мг, 0,073 ммоль) в виде твердого вещества. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 58 ч. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток растворяли и поглощали в MeOH и подвергали препаративной обращенно–фазовой HPLC (колонка Gemini™ Prep C18 10 мкм; Phenomenex, Торранс, Калифорния; градиентное элюирование с помощью MeCN в воде от 20% до 90%, где оба растворителя содержат 0,1% TFA, 15–мин. градиент в 24–мин. способе) с получением после лиофилизации (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–

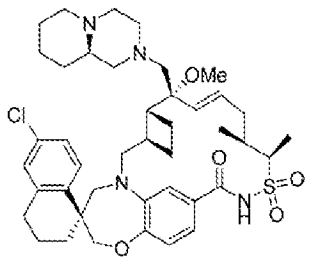
этокси–11',12'–диметил–7'–(((3R)–3–метил–4–(1–метилэтил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (11,2 мг, 0,013 ммоль, выход 70%) в виде соли TFA в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРМЕТАН–d_2) δ 8.05 (br s, 1H), 7,71 (d, *J*=8,61 Гц, 1H), 7,17 (dd, *J*=2,25, 8,51 Гц, 1H), 7,08–7,13 (m, 2H), 6,90 (s, 2H), 5,94–6,08 (m, 1H), 5,55–5,64 (m, 1H), 4,20–4,29 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,85–3,92 (m, 2H), 3,70–3,83 (m, 2H), 3,62–3,68 (m, 1H), 3,46–3,58 (m, 3H), 3,33 (br d, *J*=4,50 Гц, 2H), 3,26 (d, *J*=14,28 Гц, 1H), 2,99 (br dd, *J*=10,07, 14,57 Гц, 2H), 2,73–2,87 (m, 3H), 2,57 (br dd, *J*=7,92, 14,18 Гц, 2H), 2,11–2,18 (m, 3H), 2,06 (br d, *J*=13,89 Гц, 2H), 1,86–1,98 (m, 4H), 1,79 (br d, *J*=8,02 Гц, 1H), 1,67 (br d, *J*=4,89 Гц, 2H), 1,37–1,45 (m, 13H), 1,24 (d, *J*=6,65 Гц, 3H), 1,01 (d, *J*=6,65 Гц, 3H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 781,2 $(M+H)^+$.

Пример 10

(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–МЕТОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–7'–((9AR)–ОКТАГИДРО–2H–ПИРИДО[1,2–A]ПИРАЗИН–2–ИЛМЕТИЛ)–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД

Общий способ 7 (стадии 1–2)





Пример 10

Стадия 1: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–ГИДРОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–7'–((9AR)–ОКТАГИДРО–2H–ПИРИДО[1,2–A]ПИРАЗИН–2–ИЛМЕТИЛ)–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД

Получение амина в форме свободного основания. В круглодонную колбу объемом 150 мл добавляли дигидрохлорид (R)–октагидро–1H–пиридо[1,2–a]пиразина (5,0 г, 23,5 ммоль, WuXi) и метанол (30 мл). В раствор при комнатной температуре добавляли

метоксид натрия (25 вес. % раствор в метаноле, 14,0 мл, 58,6 ммоль) в течение 2 мин. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. и затем концентрировали. Материал обрабатывали 2–метилтетрагидрофураном с образованием суспензии и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали с образованием вязкого коричневого масла. Масло обрабатывали 2–метилтетрагидрофураном и гептаном, фильтровали через шприцевой фильтр и затем концентрировали с получением (R)–октагидро–1H–пиридо[1,2–a]пиразина (3,4 г) в виде коричневого полутвердого вещества.

В 3–горлую колбу объемом 250 мл добавляли (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',2''–оксиран]–15'–он–13',13'–диоксид (4,75 г, 7,77 ммоль), трет–бутоксид натрия (1,49 г, 15,5 ммоль) и 2–метилтетрагидрофуран (40 мл). К раствору добавляли (R)–октагидро–1H–пиридо[1,2–a]пиразин (1,64 г, 11,7 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали при 65°C в течение 1 дня. Обеспечивали охлаждение раствора до комнатной температуры и обрабатывали буфером с pH 7 (на основе K_2HPO_4/KH_2PO_4). Раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x) и объединенные экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт, (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, переносили непосредственно.

Стадия 2: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–МЕТОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–7'–((9AR)–ОКТАГИДРО–2H–ПИРИДО[1,2–A]ПИРАЗИН–2–ИЛМЕТИЛ)–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД

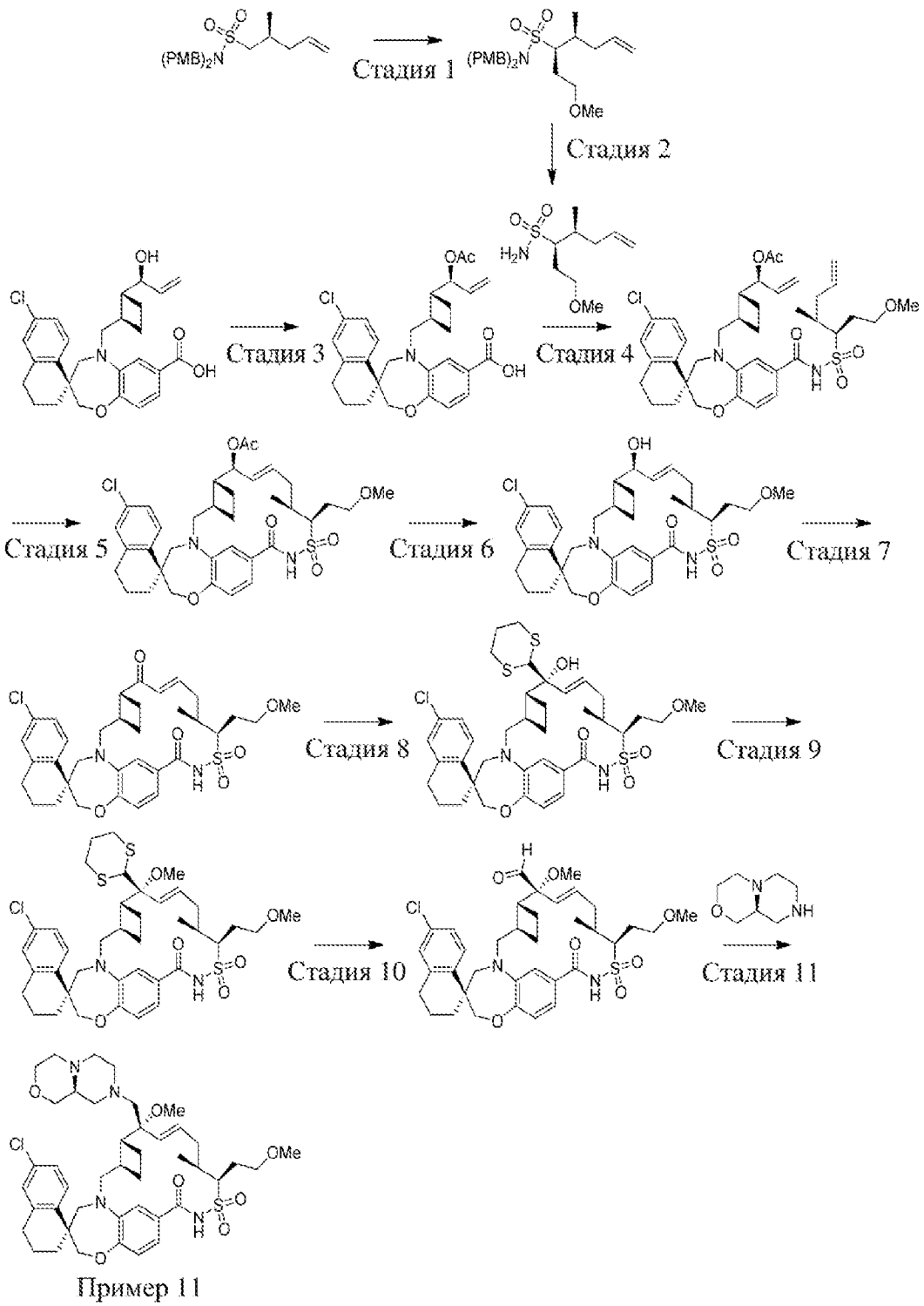
В колбу объемом 250 мл, содержащую (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (5,8 г, 7,7 ммоль), добавляли 2–метилтетрагидрофуран (80 мл). Раствор охлаждали до 0°C и бис(триметилсилил)амид калия (1 M в THF, 19,3 мл, 19,3 ммоль) добавляли в течение 5 мин. После перемешивания в течение 10 мин. при 0°C добавляли одной порцией йодметан (1,44 мл, 23,2 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч. и затем добавляли дополнительное количество бис(триметилсилил)амида калия (4 мл), перемешивали в течение 10 мин. и затем добавляли дополнительное количество йодметана (0,48 мл). Раствор перемешивали в течение 1 ч. при 0°C и затем добавляли водный буфер с pH 7 (на основе KH_2PO_4/K_2HPO_4) и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры. Раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x) и объединенные экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4

и концентрировали на диоксиде кремния. Посредством очистки с помощью хроматографии на силикагеле (от 10% до 60% EtOAc/гептан и затем от 5% до 10% MeOH/CH_2Cl_2) получали (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид в виде грязно–белого твердого вещества (3,30 г, 4,31 ммоль, выход 56%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРМЕТАН–d_2) δ ppm 7,72 (d, *J*=8,6 Гц, 1 H), 7,26 (d, *J*=1,4 Гц, 1 H), 7,17 (dd, *J*=8,6, 2,2 Гц, 1 H), 7,09 (d, *J*=2,0 Гц, 1 H), 6,92–6,99 (m, 1 H), 6,89 (d, *J*=8,0 Гц, 1 H), 5,64 (dt, *J*=15,7, 5,3 Гц, 1 H), 5,42 (br d, *J*=16,4 Гц, 1 H), 4,07 (s, 2 H), 4,03 (br d, *J*=7,2 Гц, 1 H), 3,98 (br d, *J*=14,9 Гц, 1 H), 3,70 (br d, *J*=14,3 Гц, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,23–3,30 (m, 1 H), 3,06–3,22 (m, 2 H), 2,90–3,01 (m, 1 H), 2,74–2,81 (m, 2 H), 2,65–2,73 (m, 2 H), 2,52–2,62 (m, 4 H), 2,28–2,35 (m, 1 H), 2,16–2,26 (m, 2 H), 2,03–2,15 (m, 3 H), 1,81–1,99 (m, 6 H), 1,71–1,79 (m, 2 H), 1,57–1,71 (m, 4 H), 1,47–1,56 (m, 2 H), 1,34–1,44 (m, 5 H), 1,02 (d, *J*=6,7 Гц, 3 H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 765,3 $(M+H)^+$.

Пример 11

(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

Общий способ 1 (стадии 3–7) и общий способ 11 (стадия 11)



Пример 11

Стадия 1: (3R,4S)–1–метокси–N, N–бис(4–метоксибензил)–4–метилгепт–6–ен–3–сульфонамид

В сухую трехгорлую колбу объемом 2 л с термопарой и стержнем магнитной мешалки в атмосфере азота загружали (S)–N, N–бис(4–метоксибензил)–2–метилпент–4–ен–1–сульфонамид (54 г, 134 ммоль) и 300 мл сухого толуола. Раствор охлаждали до внутренней температуры –76°C (баня с ацетоном/сухим льдом). Медленно добавляли раствор н–бутиллития (1,6 М в гексанах, 100 мл, 161 ммоль) посредством канюли при положительном давлении азота. Смесь перемешивали при –78°C в течение 1 часа. Затем

медленно добавляли 2–бромэтилметиловый эфир (18,88 мл, 201 ммоль) посредством шприца. После добавления баню с температурой –78°C заменяли баней с ледяной водой. После того, как продолжительность реакции достигала в целом 105 минут, реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония при 0°C. Смесь разбавляли водой и EtOAc и нагревали до комнатной температуры при перемешивании. Слои разделяли и экстрагировали дополнительным количеством EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенные продукты дополнительно разделяли с получением 20,4 г (3R,4S)–1–метокси–N, N–бис(4–метоксибензил)–4–метилгепт–6–ен–3–сульфонамида (44,2 ммоль, выход 55%). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 484,0 $(M+Na)^+$.

Стадия 2: (3R,4S)–1–метокси–4–метилгепт–6–ен–3–сульфонамид

При 0°C трифторуксусную кислоту (164 мл, 2210 ммоль) добавляли по каплям посредством капельной воронки в раствор (3R,4S)–1–метокси–N, N–бис(4–метоксибензил)–4–метилгепт–6–ен–3–сульфонамида (20,4 г, 44,2 ммоль) и анизола (48,0 мл, 442 ммоль) в DCM (221 мл). Обеспечивали достижение раствором комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали in vacuo. Оставшийся материал разделяли между DCM и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и высушивали над сульфатом натрия. Раствор фильтровали и концентрировали in vacuo с получением неочищенного материала. Посредством очистки с помощью колоночной флеш–хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью EtOAc в гептане от 0% до 100%) получали (3R,4S)–1–метокси–4–метилгепт–6–ен–3–сульфонамид (9,85 г, 44,5 ммоль, выход 101%) в виде светло–желтого масла. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 243,9 $(M+Na)^+$.

Стадия 3: (S)–5–(((1R,2R)–2–((S)–1–ацетоксиаллил)циклобутил)метил)–6'–хлор–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоновая кислота

В заполненную инертным азотом 3–горлую колбу объемом 1 л, оснащенную термометром и стержнем магнитной мешалки, при комнатной температуре добавляли 4–(диметиламино)пиридин (0,821 г, 6,72 ммоль), 2–метилтетрагидрофуран (80 мл), триэтиламин (7,02 мл, 50,4 ммоль), уксусный ангидрид (4,76 мл, 50,4 ммоль), и раствор (S)–6'–хлор–5–(((1R,2R)–2–((S)–1–гидроксиаллил)циклобутил)метил)–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоновой кислоты (15,72 г, 33,6 ммоль) в 2–метилтетрагидрофуране (80 мл) добавляли посредством канюли в течение 20 мин. (во время добавления внутренняя температура повышалась от 20°C до 25°C). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавляли воду (40 мл) (внутренняя температура повышалась от 23°C до 26°C), затем 1 M Na_2HPO_4 (60 мл). Гидроксид натрия (1 M, 20 мл, 220 ммоль) добавляли до достижения pH

9. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч. и pH регулировали до 3 с помощью 2 M HCl (80 мл). Смесь разбавляли с помощью PhMe (150 мл) и переносили в делительную воронку. Водный слой отбрасывали и органическую фазу промывали водой (75 мл), 20% солевым раствором (75 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат разбавляли с помощью PhMe (100 мл) и PhMe удаляли при пониженном давлении. Это повторяли три раза с получением (S)–5–(((1R,2R)–2–((S)–1–ацетоксиаллил)циклобутил)метил)–6'–хлор–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоновой кислоты в виде оранжевого масла, которое применяли без дополнительной очистки. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 510,2 $(M+H)^+$.

Стадия 4: (S)–1–((1R,2R)–2–(((S)–6'–хлор–7–((((3R,4S)–1–метокси–4–метилгепт–6–ен–3–ил)сульфонил)карбамоил)–3',4'–дигидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–5(4H)–ил)метил)циклобутил)аллилацетат

В 3–горлую колбу объемом 1 л загружали (S)–5–(((1R,2R)–2–((S)–1–ацетоксиаллил)циклобутил)метил)–6'–хлор–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоновую кислоту (28,73 г, 35,8 ммоль) в виде раствора в толуоле (228 мл). Добавляли DMF (0,277 мл, 3,58 ммоль) с последующим медленным добавлением тионилхлорида (2,74 мл, 37,6 ммоль) посредством шприца. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. и добавляли дополнительное количество тионилхлорида (0,50 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. В отдельной колбе объединяли (3R,4S)–1–метокси–4–метилгепт–6–ен–3–сульфонамид (9,85 г, 42,5 ммоль) и 4–(диметиламино)пиридин (0,437 г, 3,58 ммоль) и подвергали азеотропной перегонке путем концентрирования in vacuo с помощью PhMe (80 мл), а затем поглощали в 100 мл PhMe. Полученный раствор добавляли посредством канюли в описанный выше раствор хлорангидрида. Раствор охлаждали на ледяной бане в течение 10 мин. перед добавлением по каплям триэтиламина (17,41 мл, 125 ммоль) посредством капельной воронки. После добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония. В смесь добавляли 0,1 M водную HCl и затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Посредством очистки с помощью колоночной флеш–хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью EtOAc в гептане от 0% до 100%) получали (S)–1–((1R,2R)–2–(((S)–6'–хлор–7–((((3R,4S)–1–метокси–4–метилгепт–6–ен–3–ил)сульфонил)карбамоил)–3',4'–дигидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–5(4H)–ил)метил)циклобутил)аллилацетат (28,11 г, 39,4 ммоль) в виде оранжевой пены, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 713,0 $(M+H)^+$.

Стадия 5: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–

[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–илацетат

В реактор объемом 5 л, оснащенный механической мешалкой, термопарой, барботажной трубкой для азота, конденсатором, загружали 3,6 л толуола. PhMe нагревали при 79°C с барботированием азота через раствор. В отдельной колбе (S)–1–((1R,2R)–2–(((S)–6'–хлор–7–((((3R,4S)–1–метокси–4–метилгепт–6–ен–3–ил)сульфонил)карбамоил)–3',4'–дигидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–5(4H)–ил)метил)циклобутил)аллилацетат (25,14 г, 32,0 ммоль) подвергали азеотропной перегонке с помощью 300 мл толуола и затем растворяли в 1,2 л PhMe, который добавляли посредством шприцевого насоса в течение 2 ч. Одновременно 4 партии Umicore M73 SIMes (4×238 мг) (Umicore AG & Co. KG, Precious Metals Chemistry, Rodenbacher Chaussee 4, 63457 Ханау–Вольфганг, Германия) добавляли в виде взвеси в 5 мл PhMe. Каждую партию добавляли с интервалами 40 мин. Через 4 ч. реакционную смесь охлаждали до 30°C, и добавляли ди(этиленгликоль)виниловый эфир (0,350 мл, 2,56 ммоль), и раствор перемешивали в течение ночи, причем барботирование азота заменяли подачей через впускное отверстие. Реактор осушали и объем реакционной смеси уменьшали до 1 л. Добавляли тиол SilaMetS (70 г) (SiliCycle Inc. 2500, Parc–Technologique Blvd Quebec City, Квебек, Канада) и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь фильтровали и тиол SilaMetS промывали с помощью EtOAc и фильтрат концентрировали. Посредством очистки с помощью колоночной флеш–хроматографии на силикагеле (Gold Rf 330 г, элюировали с помощью EtOAc в гептане от 0% до 100%) получали (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–илацетат (19,76 г, 28,8 ммоль, выход 90%) в виде оранжевого масла. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 685,0 $(M+H)^+$.

Стадия 6: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

Метоксид натрия (25% раствор в метаноле, 11,35 мл, 49,7 ммоль) добавляли в раствор (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–илацетата (19,76 г, 24,83 ммоль) в толуоле (100 мл) и метаноле (20,00 мл) при комнатной температуре. Через 45 мин. реакционную смесь гасили лимонной кислотой (2 М водный раствор, 37,2 мл, 74,5 ммоль) и разбавляли с помощью EtOAc и воды. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали 2 х водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия и высушивали над сульфатом натрия. Смесь фильтровали и концентрировали in vacuo и

высушивали в течение ночи с получением (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида в виде оранжевого масла. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 643,0 $(M+H)^+$.

Стадия 7: (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7',15'–дион–13',13'–диоксид

В колбу объемом 1 л, содержащую (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (19,1 г, 29,7 ммоль), полученный на предыдущей стадии, добавляли DCM (300 мл). Раствор охлаждали на ледяной бане в течение 20 мин. Добавляли одной порцией периодинан Десса–Мартина (15,11 г, 35,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали во время охлаждения на ледяной бане в течение 40 мин. Реакционную смесь удаляли из ледяной бани и перемешивали в течение 1,5 ч. при комнатной температуре. Добавляли тиосульфат натрия, затем воду и смесь энергично перемешивали в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Посредством очистки с помощью хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью EtOAc в гептане от 0% до 60%) получали (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7',15'–дион–13',13'–диоксид (14,29 г, 22,3 ммоль, выход 75%) в виде светло–желтого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 640,8 $(M+H)^+$.

Стадия 8: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–гидрокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 1,3–дитиан (2,025 г, 16,84 ммоль) в THF (42,1 мл). При –78°C в раствор добавляли н–бутиллитий (2,5 M раствор в гексане, 5,90 мл, 14,7 ммоль). Раствор перемешивали в течение 15 мин. и затем медленно добавляли (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7',15'–дион–13',13'–диоксид (2,70 г, 4,21 ммоль) в 10 мл THF. Смесь перемешивали в течение 1 ч. и добавляли 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония для гашения

реакционной смеси. Смесь разбавляли 1 н. HCl (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×40 мл). Органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (40 мл) и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали и концентрировали in vacuo. Материал очищали с помощью хроматографии на предварительно заполненной силикагелем колонке Redi–Sep (80 г) с градиентным элюированием от 0% до 60% EtOAc (с 0,1% HOAc) в гептане с получением (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–гидрокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (1,6 г, 2,1 ммоль, выход 50%). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 761,1 $(M+H)^+$.

Стадия 9: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–гидрокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (1,6 г, 2,1 ммоль) и йодметан (1,044 мл, 16,81 ммоль) в THF (21 мл). При 0°C добавляли порциями гидрид натрия (0,504 г, 21,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (15 мл) и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали и концентрировали in vacuo. Посредством очистки с помощью хроматографии на предварительно заполненной силикагелем колонке Redi–Sep (40 г) с градиентным элюированием от 0% до 60% EtOAc (с 0,1% HOAc) в гептане получали (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (0,93 г, 1,2 ммоль, выход 57%) в виде грязно–белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 775,1 $(M+H)^+$.

Стадия 10: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид

В повторно герметизируемый флакон добавляли (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–

[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (0,93 г, 1,2 ммоль), ацетонитрил (9,6 мл) и воду (2,4 мл). В смесь добавляли карбонат кальция (0,600 г, 6,00 ммоль) и йодметан (0,745 мл, 12,0 ммоль). Смесь нагревали при 45°C в течение ночи. Раствор выливали в насыщенный раствор NH_4Cl и воду и затем экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные экстракты промывали солевым раствором и затем высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Посредством очистки с помощью хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью EtOAc в гептане от 0% до 60% (с 0,1% AcOH)) получали (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид (0,70 г, 1,021 ммоль, выход 85%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 685,1 $(M+H)^+$.

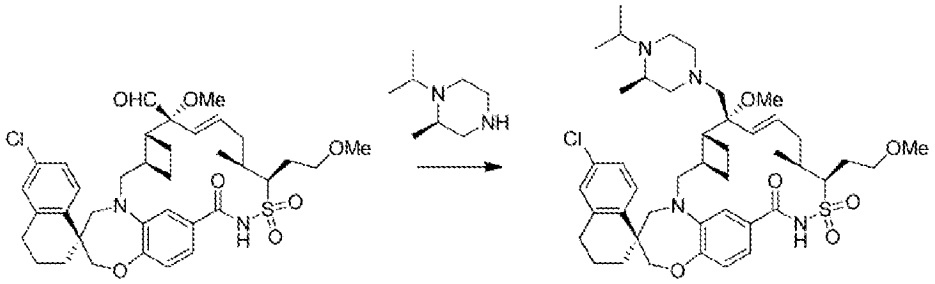
Стадия 11: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид (450 мг, 0,657 ммоль), соль HCl и (S)–октагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазина (1130 мг, 5,25 ммоль) и N, N–диизопропилэтиламин (2,341 мл, 13,13 ммоль) в DCM (13,1 мл). В раствор медленно добавляли изопропоксид титана(IV) (0,770 мл, 2,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В реакционную смесь добавляли порциями триацетоксиборгидрид натрия (278 мг, 1,31 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NaCl (20 мл). Белый осадок удаляли посредством фильтрации через целит. Фильтрат концентрировали и разбавляли 1 н. HCl (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (50 мл) и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали и концентрировали in vacuo. Концентрат абсорбировали на пробку из силикагеля и очищали с помощью хроматографии на предварительно заполненной силикагелем колонке Redi–Sep (40 г, причем слой бикарбоната натрия находился сверху). Посредством элюирования с использованием градиента от 0% до 10% метанола в DCM получали (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–

[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (420 мг, 0,518 ммоль, выход 79%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 811,0 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (400 МГц, дихлорметан–d2) δ ppm 0,91–1,10 (m, 3 H), 1,33–1,72 (m, 10 H, с водным остатком), 1,81–1,97 (m, 5 H), 2,03–2,39 (m, 10 H), 2,41–2,69 (m, 6 H), 2,71–2,83 (m, 2 H), 2,90–3,08 (m, 2 H), 3,12–3,27 (m, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 3,53–3,83 (m, 6 H), 3,95–4,09 (m, 3 H), 4,11–4,22 (m, 1 H), 5,23–5,29 (m, 1 H), 5,55–5,62 (m, 1 H), 6,80–6,93 (m, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 7,13–7,22 (m, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,72 (d, J=8,41 Гц, 1 H).

Пример 12

(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–7'–(((3R)–3–метил–4–(1–метилэтил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид



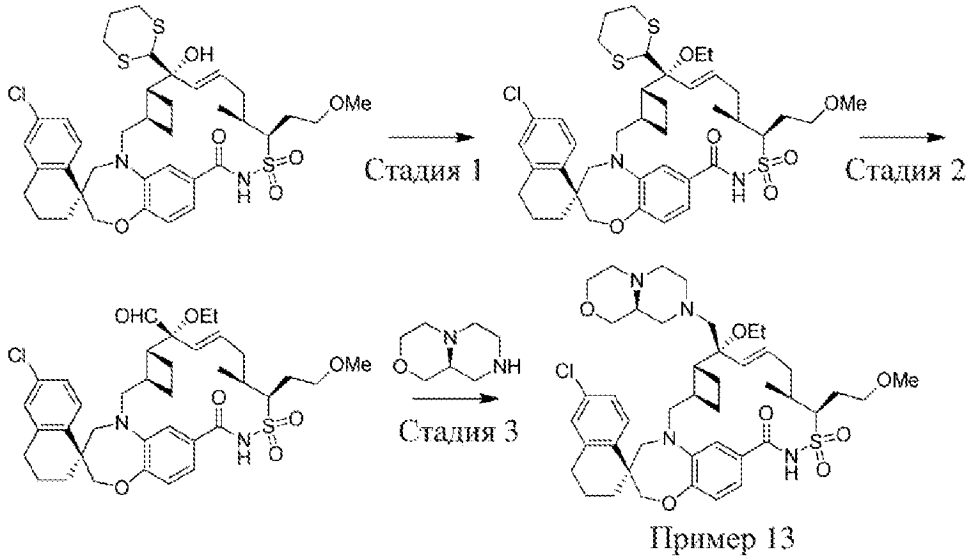
Пример 12

В колбу объемом 25 мл добавляли (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид (80 мг, 0,117 ммоль), (R)–1–изопропил–2–метилпиперазин–бис(2,2,2–трифторацетат) (330 мг, 0,891 ммоль), N, N–диизопропилэтиламин (366 мкл, 2,10 ммоль) и изопропоксид титана(IV) (137 мкл, 0,467 ммоль) в DCM (2335 мкл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К данному раствору добавляли триацетоксиборгидрид натрия (99 мг, 0,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли 1 н. HCl (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Органический растворитель концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–7'–(((3R)–3–метил–4–(1–метилэтил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида в виде соли TFA. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 811,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH–d_4) δ ppm 1,06 (d, J=6,06 Гц, 3 H), 1,25–1,48 (m, 10 H), 1,49–2,30 (m, 12 H), 2,42–2,84 (m, 8 H), 2,94–3,27 (m, 4 H), 3,35 (s, 3 H), 3,42 (s, 4 H),

3,51–3,74 (m, 5 H), 3,91–4,10 (m, 3 H), 4,14–4,25 (m, 1 H), 5,35 (d, J=16,04 Гц, 1 H), 5,69–5,82 (m, 1 H), 6,86–6,94 (m, 1 H), 7,01 (dd, J=8,02, 1,76 Гц, 1 H), 7,10 (d, J=1,96 Гц, 1 H), 7,16 (dd, J=8,41, 2,15 Гц, 1 H), 7,26 (d, J=1,37 Гц, 1 H), 7,73 (d, J=8,61 Гц, 1 H).

Пример 13

(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–этокси–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид



Пример 13

Стадия 1: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–этокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–гидрокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (0,62 г, 0,814 ммоль) и йодэтан (0,655 мл, 8,14 ммоль) в N, N–диметилформамиде (8,14 мл). При 0°C медленно добавляли бис(триметилсилил)амид калия (1 M в THF, 8,14 мл, 8,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли 1 н. HCl (15 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×15 мл). Органический экстракт промывали насыщенным раствором NaCl (15 мл) и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали и концентрировали in vacuo. Концентрат абсорбировали на пробку из силикагеля и очищали с помощью хроматографии на колонке ISCO Gold 24 г с градиентным элюированием от 0% до 40% EtOAc (с 0,1% HOAc) в гептане с получением (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–этокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен

]–15'–он–13',13'–диоксида (0,24 г, 0,304 ммоль, выход 37%). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 789,1 $(M+H)^+$.

Стадия 2: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид

В повторно герметизируемый флакон добавляли (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–этокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (510 мг, 0,646 ммоль), ацетонитрил (5168 мкл) и воду (1292 мкл). В смесь добавляли карбонат кальция (323 мг, 3,23 ммоль) и йодметан (401 мкл, 6,46 ммоль). Смесь нагревали при 45°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (20 мл) и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали и концентрировали in vacuo. Концентрат абсорбировали на пробку из силикагеля и очищали с помощью хроматографии на предварительно заполненной силикагелем колонке Redi–Sep (40 г) с градиентным элюированием от 0% до 60% EtOAc (с 0,1% HOAc) с получением (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида (230 мг, 0,329 ммоль, выход 50,9%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 699,1 $(M+H)^+$.

Стадия 3: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

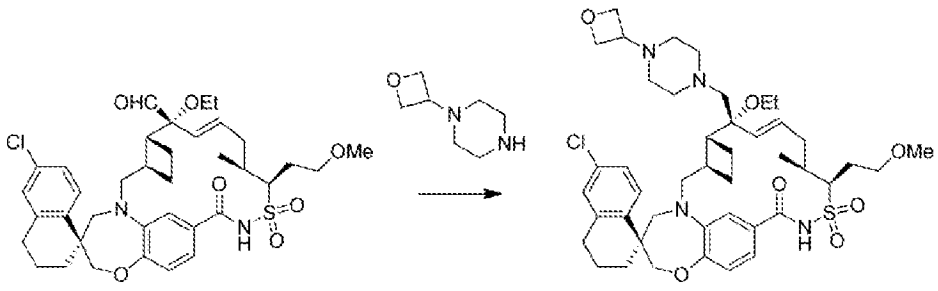
В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид (150 мг, 0,215 ммоль), соль HCl и (S)–октагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазина (277 мг, 1,29 ммоль) и N, N–диизопропилэтиламин (574 мкл, 3,22 ммоль) в DCM (4290 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Триацетоксиборгидрид натрия (182 мг, 0,858 ммоль) добавляли в реакционную смесь. Реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью 1 н. HCl (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Органический слой полностью концентрировали. Остаток дополнительно

очищали посредством препаративной HPLC. Раствор после препаративной HPLC промывали раствором с pH 7 и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Органический экстракт промывали насыщенным раствором NaCl (20 мл) и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали и концентрировали in vacuo с получением (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида в виде белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 825,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, дихлорметан–d2) δ ppm 1,01 (d, J=6,26 Гц, 3 H), 1,35 (t, J=6,85 Гц, 3 H), 1,44–1,74 (m, 7 H), 1,77–2,01 (m, 5 H), 2,04–2,38 (m, 9 H), 2,41–2,65 (m, 5 H), 2,70–2,83 (m, 2 H), 2,86–3,08 (m, 2 H), 3,27 (d, J=14,28 Гц, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 3,40–3,49 (m, 1 H), 3,52–3,83 (m, 7 H), 3,99–4,10 (m, 3 H), 4,12–4,28 (m, 1 H), 5,35–5,42 (m, 1 H), 5,57–5,76 (m, 1 H), 6,85–6,92 (m, 2 H), 7,09 (d, J=2,15 Гц, 1 H), 7,13–7,20 (m, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,72 (d, J=8,41 Гц, 1 H).

Пример 14

(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–этокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–7'–((4–(3–оксетанил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

Общий способ 12



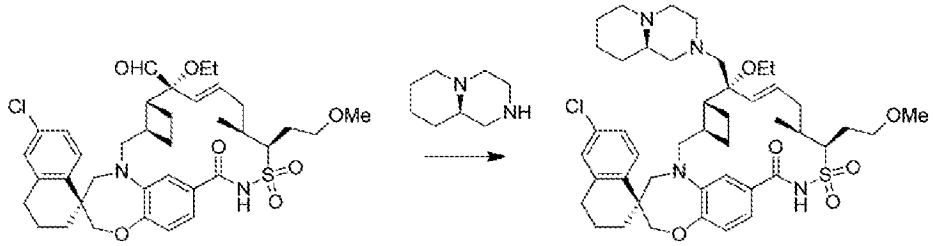
Пример 14

В колбу объемом 25 мл добавляли (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид (130 мг, 0,186 ммоль) в DCM (3718 мкл). В данный раствор добавляли 1–(оксетан–3–ил)пиперазин (159 мг, 1,12 ммоль) и каплю уксусной кислоты. Смесь перемешивали в течение 8 ч. и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (158 мг, 0,744 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч., и разбавляли с помощью 1 н. HCl (10 мл), и экстрагировали с помощью DCM (3×15 мл). Органический слой концентрировали. Концентрат очищали посредством препаративной HPLC. Раствор после препаративной HPLC промывали буфером с pH 7 и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали с получением (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–

6–хлор–7'–этокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–7'–((4–(3–оксетанил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида в виде белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 825,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, дихлорметан–d2) δ ppm 0,98 (br s, 3 H), 1,29–1,43 (m, 4 H), 1,47–2,24 (m, 12 H), 2,24–2,41 (m, 4 H), 2,45–2,84 (m, 9 H), 2,87–3,07 (m, 1 H), 3,27 (br d, J=14,09 Гц, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,39–3,52 (m, 2 H), 3,57–3,76 (m, 4 H), 3,95–4,20 (m, 4 H), 4,45–4,55 (m, 2 H), 4,57–4,65 (m, 2 H), 5,38–5,51 (m, 1 H), 5,59–5,74 (m, 1 H), 6,89 (s, 2 H), 7,09 (d, J=1,96 Гц, 1 H), 7,13–7,19 (m, 1 H), 7,21–7,28 (m, 1 H), 7,72 (d, J=8,41 Гц, 1 H).

Пример 15

(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–этокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид



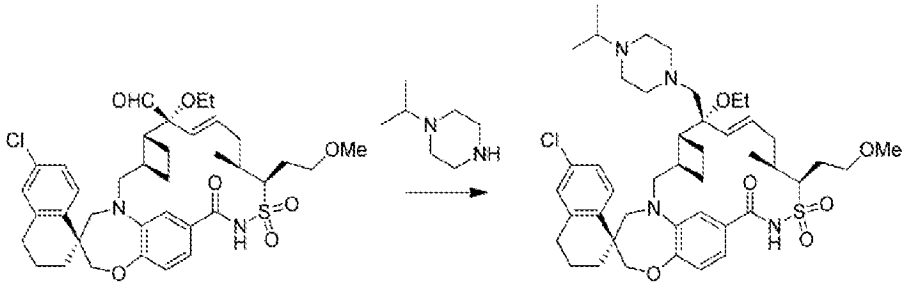
Пример 15

В колбу объемом 25 мл добавляли (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид (60 мг, 0,086 ммоль) и (9ar)–октагидро–2h–пиридо[1,2–a]пиразин (120 мг, 0,858 ммоль) в DCM (1716 мкл). Добавляли каплю уксусной кислоты. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В данный раствор добавляли триацетоксиборгидрид натрия (73 мг, 0,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч., и разбавляли с помощью 1 н. HCl (10 мл), и экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Концентрат очищали с помощью препаративной HPLC с получением (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида в виде соли TFA. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 823,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH–d_4) δ ppm 1,05 (d, J=6,46 Гц, 3 H), 1,37 (t, J=6,85 Гц, 3 H), 1,41–2,02 (m, 14 H), 2,04–2,26 (m, 5 H), 2,30–2,51 (m, 2 H), 2,51–2,87 (m, 6 H), 2,92–3,08 (m, 3 H), 3,11–3,26 (m, 2 H), 3,35–3,54 (m, 7 H), 3,60–3,78 (m, 4 H), 3,94–4,11 (m,

3 H), 4,18–4,29 (m, 1 H), 5,43 (d, J=16,04 Гц, 1 H), 5,67–5,89 (m, 1 H), 6,87–6,94 (m, 1 H), 6,95–7,03 (m, 1 H), 7,10 (d, J=1,96 Гц, 1 H), 7,14–7,19 (m, 1 H), 7,24 (d, J=1,56 Гц, 1 H), 7,73 (d, J=8,61 Гц, 1 H).

Пример 16

(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–этокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–7'–((4–(1–метилэтил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид



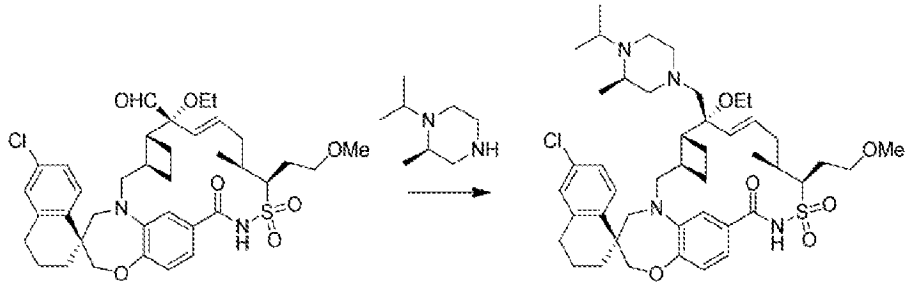
Пример 16

В колбу объемом 10 мл добавляли 1–изопропилпиперазин (123 мкл, 0,858 ммоль) и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид (60 мг, 0,086 ммоль) в DCM (1716 мкл). Добавляли каплю уксусной кислоты и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Триацетоксиборгидрид натрия (72,7 мг, 0,343 ммоль) добавляли в реакционную смесь. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью 1 н. HCl (5 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл). Органический слой концентрировали. Концентрат очищали с помощью препаративной HPLC с получением (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–7'–((4–(1–метилэтил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида в виде соли TFA. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 811,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH–d4) δ ppm 1,05 (d, J=6,46 Гц, 3 H), 1,29–1,47 (m, 10 H), 1,52–2,30 (m, 12 H), 2,51–2,87 (m, 8 H), 2,93–3,11 (m, 2 H), 3,38 (s, 4 H), 3,45–3,57 (m, 3 H), 3,59–3,78 (m, 4 H), 3,95–4,11 (m, 3 H), 4,20–4,33 (m, 1 H), 5,45 (d, J=15,85 Гц, 1 H), 5,77–5,91 (m, 1 H), 6,84–6,94 (m, 1 H), 6,96–7,02 (m, 1 H), 7,10 (d, J=1,96 Гц, 1 H), 7,16 (br d, J=8,41 Гц, 1 H), 7,23 (d, J=1,57 Гц, 1 H), 7,73 (d, J=8,41 Гц, 1 H).

Пример 17

(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–этокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–7'–(((3R)–3–метил–4–(1–метилэтил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–

[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид



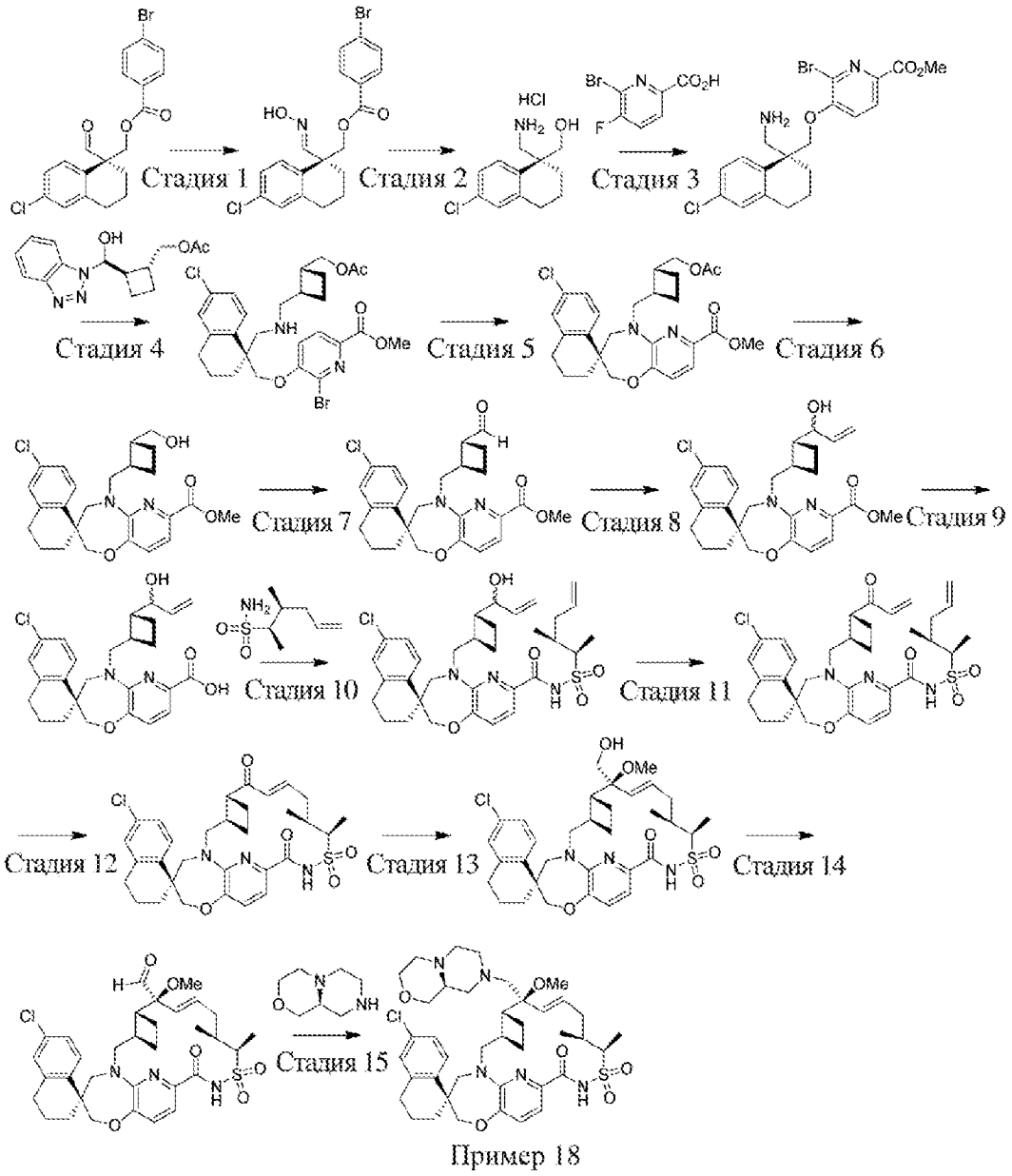
Пример 17

В колбу объемом 25 мл добавляли (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид (80 мг, 0,11 ммоль), (R)–1–изопропил–2–метилпиперазин–бис(2,2,2–трифторацетат) (254 мг, 0,686 ммоль), N, N–диизопропилэтиламин (408 мкл, 2,29 ммоль) и изопропоксид титана(IV) (134 мкл, 0,458 ммоль) в DCM (2288 мкл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. К данному раствору добавляли триацетоксиборгидрид натрия (97 мг, 0,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью 1 н. HCl (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл). Растворитель концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–7'–(((3R)–3–метил–4–(1–метилэтил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида в виде соли TFA. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 825,4 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH–d_4) δ ppm 1,05 (d, J=6,46 Гц, 3 H), 1,21–1,49 (m, 13 H), 1,51–2,28 (m, 12 H), 2,37–2,87 (m, 8 H), 2,92–3,20 (m, 3 H), 3,36–3,57 (m, 7 H), 3,60–3,79 (m, 4 H), 3,97–4,07 (m, 3 H) 4,20–4,31 (m, 1 H), 5,43 (d, J=16,04 Гц, 1 H), 5,75–5,90 (m, 1 H), 6,87–6,94 (m, 1 H), 6,98–7,01 (m, 1 H), 7,10 (d, J=1,37 Гц, 1 H), 7,14–7,19 (m, 1 H), 7,24 (d, J=1,37 Гц, 1 H), 7,73 (d, J=8,61 Гц, 1 H).

Пример 18

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

Общий способ 2 (стадии 10–12) и общий способ 4 (стадии 13–14)



Пример 18

Стадия 1: (S, E)–(6–хлор–1–((гидроксиимино)метил)–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1–ил)метил–4–бромбензоат

К перемешиваемому раствору (R)–(6–хлор–1–формил–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1–ил)метил–4–бромбензоата (425 г, 1042 ммоль) в DCM (5100 мл) и MeOH (5100 мл) в атмосфере азота добавляли пиридин (337 мл, 4170 ммоль), затем гидрохлорид гидроксиламина (145 г, 2085 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (2,0 л) и органический слой промывали водой (2,0 л). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (S, E)–(6–хлор–1–((гидроксиимино)метил)–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1–ил)метил–4–бромбензоата в виде желтой жидкости. Материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ–d) δ 7,85–7,80 (dd, J=8,7, 2,1 Гц, 2H), 7,58–7,55 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,23–7,26 (m, 1H), 7,14–7,16 (m, 2H), 4,66–4,64 (d, J=11,3 Гц, 1H), 4,56–4,53 (d, J=11,2 Гц, 1H), 2,84–2,81 (t, J=6,3 Гц, 2H), 2,14–

2,02 (dddd, J=14,8, 13,2, 7,1, 3,8 Гц, 2H), 1,96–1,83 (dddt, J=13,9, 11,8, 5,9, 3,7 Гц, 2H).

Стадия 2: гидрохлорид (S)–(1–(аминометил)–6–хлор–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1–ил)метанола

(S, E)–(6–Хлор–1–((гидроксиимино)метил)–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1–ил)метил–4–бромбензоат (425 г, 1005 ммоль), полученный на предыдущей стадии, растворяли в THF (5160 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям алюмогидрид лития (1,0 M в THF, 3519 мл, 3519 ммоль). Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли воду (160 мл), затем 15% водный раствор NaOH (160 мл) и воду (500 мл). Обеспечивали перемешивание смеси в течение 10 мин. при комнатной температуре и фильтровали реакционную смесь. Остаточные твердые вещества промывали горячим этилацетатом (3×4,0 л). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла. Остаток растворяли в DCM (5160 мл) и раствор охлаждали до 0°C. Раствор HCl (4,0 M в диоксане, 65 мл) добавляли по каплям и обеспечивали перемешивание смеси в течение 15 мин. при комнатной температуре. Осадок собирали путем фильтрации. Твердое вещество промывали ледяным DCM (100 мл) и высушивали с получением гидрохлорида (S)–(1–(аминометил)–6–хлор–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1–ил)метанола (192 г, выход 72,8%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол–d_4) δ 7,38–7,36 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,23–7,20 (m, 2H), 3,81–3,78 (m, 1H), 3,69–3,68 (dd, J=10,9, 1,3 Гц, 1H), 3,48–3,45 (d, J=13,1 Гц, 1H), 3,23–3,20 (d, J=13,2 Гц, 1H), 2,83–2,81 (d, J=6,3 Гц, 2H), 2,17–2,11 (m, 1H), 1,91–1,85 (m, 2H), 1,83–1,74 (m, 1H); способных к обмену протонов не наблюдали.

Стадия 3: (S)–метил–5–((1–(аминометил)–6–хлор–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1–ил)метокси)–6–бромпиколинат

В перемешиваемом растворе гидрохлорида (S)–(1–(аминометил)–6–хлор–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1–ил)метанола (150 г, 572 ммоль) растворяли сухой DMSO (2250 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре. Раствор обрабатывали 6–бром–5–фторпиколиновой кислотой (151 г, 687 ммоль) и полученный раствор обрабатывали 2–метилпропан–2–олатом калия (218 г, 1945 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и гасили путем добавления уксусной кислоты (~170 мл) при комнатной температуре с последующим добавлением воды (1,5 л), что приводило в результате к осаждению твердого вещества. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой (1,0 л) и высушивали. Твердое вещество добавляли в предварительно смешанный раствор MeOH/H_2SO_4 (10:1, об./об., 5400 мл) и перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно добавляли твердый K_2CO_3 (600 г) для гашения серной кислоты. Смесь суспендировали в воде (2 л) и этилацетате (2 л). Слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×2,5 л). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (2,0 л), высушивали над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Посредством

очистки с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (60–120 меш, элюировали с помощью MeOH в DCM от 0% до 5%) получали (S)–метил–5–((1–(аминометил)–6–хлор–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1–ил)метокси)–6–бромпиколинат (170 г, выход 67,6%) в виде грязно–белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 439,0 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ–d) δ 8,06–8,04 (dd, J=8,4, 1,0 Гц, 1H), 7,51–7,49 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,18–7,14 (m, 3H), 4,18–4,11 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,25–3,17 (m, 2H), 2,80–2,76 (m, 2H), 2,06–1,97 (m, 2H), 1,94–1,85 (tdd, J=9,5, 6,7, 4,2 Гц, 2H); способных к обмену протонов не наблюдали.

Стадия 4: метил–5–(((S)–1–(((((1R,2R)–2–(ацетоксиметил)циклобутил)метил)амино)метил)–6–хлор–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1–ил)метокси)–6–бромпиколинат

К перемешиваемому раствору (S)–метил–5–((1–(аминометил)–6–хлор–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1–ил)метокси)–6–бромпиколината (170 г, 387 ммоль) в сухом DCM (1,7 л) и уксусной кислоте (1105 мл) в атмосфере азота добавляли ((1R,2S)–2–((S)–(1H–бензо[d][1,2,3]триазол–1–ил)(гидрокси)метил)циклобутил)метилацетат (128 г, 464 ммоль), затем цианоборгидрид натрия (31,6 г, 503 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь поддерживали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали медленно в холодный 10% раствор бикарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×2,0 л). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (1,0 л), и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Посредством очистки с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (60–120 меш, элюировали с помощью MeOH в DCM от 2% до 5%) получали метил–5–(((S)–1–(((((1R,2R)–2–(ацетоксиметил)циклобутил)метил)амино)метил)–6–хлор–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1–ил)метокси)–6–бромпиколинат (149 г, выход 66,5%) в виде желтой жидкости. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 579,1 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ–d) δ 8,08–8,06 (dt, J=8,4, 1,3 Гц, 1H), 7,55–7,53 (dd, J=8,3, 1,6 Гц, 1H), 7,19–7,13 (m, 3H), 4,13 (s, 2H), 4,10–4,00 (t, J=2,3 Гц, 2H), 3,98 (d, J=1,4 Гц, 3H), 3,05–2,98 (m, 2H), 2,79–2,78 (m, 2H), 2,69–2,58 (m, 2H), 2,18–2,11 (dd, J=8,9, 4,9 Гц, 2H), 2,09–2,06 (dq, J=9,7, 4,8, 3,1 Гц, 1H), 2,00 (t, J=1,3 Гц, 3H), 1,97–1,82 (m, 6H), 1,65–1,61 (d, J=9,2 Гц, 1H), 1,59–1,51 (q, J=8,9 Гц, 1H).

Стадия 5: (S)–метил–5'–(((1R,2R)–2–(ацетоксиметил)циклобутил)метил)–6–хлор–3,4,4',5'–тетрагидро–2H,2'H–спиро[нафталин–1,3'–пиридо[3,2–b][1,4]оксазепин]–7'–карбоксилат

Раствор метил–5–(((S)–1–(((((1R,2R)–2–(ацетоксиметил)циклобутил)метил)амино)метил)–6–хлор–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1–ил)метокси)–6–бромпиколината (36 г, 62,1 ммоль) и N–этил–N–изопропилпропан–2–амина (161 мл, 933 ммоль) в N–метил–2–пирролидиноне (360 мл) перемешивали при 130°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (1,0 л). Смесь промывали водой (5×400 мл). Органический слой высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении. Посредством очистки с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (60–120 меш, от 0% до 10% EtOAc в гексане) получали (S)–метил–5'–(((1R,2R)–2–(ацетоксиметил)циклобутил)метил)–6–хлор–3,4,4',5'–тетрагидро–2H,2'H–спиро[нафталин–1,3'–пиридо[3,2–b][1,4]оксазепин]–7'–карбоксилат (16 г, выход 51,7%) в виде желтой жидкости. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 499,1 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ–d) δ 7,72–7,70 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,46–7,44 (dd, J=7,9, 1,1 Гц, 1H), 7,21–7,20 (dd, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,18–7,11 (m, 2H), 4,18–4,15 (d, J=12,2 Гц, 1H), 4,05–3,98 (m, 3H), 3,95–3,93 (d, J=4,5 Гц, 1H), 3,91–3,89 (d, J=1,0 Гц, 3H), 3,74–3,70 (d, J=14,5 Гц, 1H), 3,42–3,32 (m, 2H), 2,79–2,76 (dt, J=9,0, 5,1 Гц, 2H), 2,55–2,49 (dt, J=15,5, 7,4 Гц, 2H), 1,98–1,85 (m, 8H), 1,76–1,74 (t, J=9,4 Гц, 1H), 1,62–1,61 (d, J=1,1 Гц, 1H), 1,50–1,49 (d, J=1,1 Гц, 1H).

Стадия 6: (S)–метил–6–хлор–5'–(((1R,2R)–2–(гидроксиметил)циклобутил)метил)–3,4,4',5'–тетрагидро–2H,2'H–спиро[нафталин–1,3'–пиридо[3,2–b][1,4]оксазепин]–7'–карбоксилат

К перемешиваемому раствору (S)–метил–5'–(((1R,2R)–2–(ацетоксиметил)циклобутил)метил)–6–хлор–3,4,4',5'–тетрагидро–2H,2'H–спиро[нафталин–1,3'–пиридо[3,2–b][1,4]оксазепин]–7'–карбоксилата (68 г, 136 ммоль) в THF (680 мл) и воде (680 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (22,87 г, 545 ммоль) при комнатной температуре. Обеспечивали перемешивание реакционной смеси при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток поглощали в MTBE (1,0 л), добавляли 10% раствор моногидрата лимонной кислоты (500 мл) и раствор перемешивали в течение 10 мин. Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором (500 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат растворяли в сухом метаноле (600 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли тионилхлорид (14,92 мл, 204 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и гасили путем медленного добавления 10% раствора бикарбоната натрия (500 мл), и экстрагировали этилацетатом (2×500 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (300 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат суспендировали в ацетонитриле (140 мл) и добавляли воду (140 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин. Твердое вещество собирали путем фильтрации и высушивали с получением (S)–метил–6–хлор–5'–(((1R,2R)–2–(гидроксиметил)циклобутил)метил)–3,4,4',5'–тетрагидро–2H,2'H–спиро[нафталин–1,3'–пиридо[3,2–b][1,4]оксазепин]–7'–карбоксилата (58 г, выход 93%). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 457,1 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ–d) δ 7,73–7,72 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,47–7,45 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,21–7,19 (dd, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,14–7,11 (m, 2H), 4,44–4,40 (m, 1H), 4,16–4,13 (d, J=12,1 Гц, 1H), 4,06–4,03 (d, J=12,1 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,84–3,80 (d, J=14,4 Гц, 1H), 3,75–3,68 (m, 1H), 3,57–3,56 (ddt, J=14,1, 9,3, 4,2 Гц, 2H), 3,37–3,36 (d, J=14,5 Гц, 1H), 2,96–2,90 (dd, J=14,0, 9,1 Гц, 1H), 2,82–2,76 (m, 2H), 2,58–2,54 (m, 1H), 2,32 (td, J=12,2, 10,4, 6,3 Гц, 1H), 2,02–1,95 (m, 3H), 1,88–1,83 (m, 2H),

1,67–1,55 (m, 2H), 1,49–1,43 (m, 1H).

Стадия 7: (S)–метил–6–хлор–5'–(((1R,2R)–2–формилциклобутил)метил)–3,4,4',5'–тетрагидро–2H,2'H–спиро[нафталин–1,3'–пиридо[3,2–b][1,4]оксазепин]–7'–карбоксилат

В 3–горлую колбу объемом 1 л, оснащенную стержнем механической мешалки и датчиком температуры, загружали DCM (220 мл, 5 об.), затем оксалилхлорид (10,16 мл, 116 ммоль). Раствор охлаждали до –73°C на ацетоновой бане с сухим льдом. DMSO (17,15 мл, 242 ммоль) добавляли посредством шприца в течение 7 мин. (во время добавления внутренняя температура повышалась от –74°C до –60°C). Смесь выдерживали в течение 14 мин. и раствор (S)–метил–6–хлор–5'–(((1R,2R)–2–(гидроксиметил)циклобутил)метил)–3,4,4',5'–тетрагидро–2H,2'H–спиро[нафталин–1,3'–пиридо[3,2–b][1,4]оксазепин]–7'–карбоксилата (44,2 г, 97 ммоль) в DCM (220 мл, 5 об.), охлажденный на ацетоновой бане с сухим льдом, добавляли посредством канюли в течение 12 мин. (во время добавления внутренняя температура повышалась от –75°C до –72°C). Раствор перемешивали в течение 17 мин. и триэтиламин (67,4 мл, 484 ммоль) добавляли в течение 7 мин. (во время добавления внутренняя температура повышалась от –76°C до –65°C). После добавления Et_3N реакционную смесь выдерживали в ацетоновой бане с сухим льдом в течение 5 мин., затем нагревали до 7°C в течение 4 ч. и гасили водой (220 мл, 5 об.) (во время гашения внутренняя температура повышалась от 7°C до 15°C). Смесь переносили на делительную воронку и водный слой отбрасывали. Нижний слой промывали насыщенным раствором NH_4Cl (220 мл, 5 об.), смесью вода:насыщенный раствор $NaHCO_3$ 1:1 (220 мл, 5 об.) и смесью вода:солевой раствор 1:1 (220 мл, 5 об.). Нижний органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали через мелкую фритту и концентрировали при пониженном давлении с получением грязно–белой пены. Пену растворяли в смеси EtOAc/DCM 1:1 (100 мл) и фильтровали через 2–см подушку из диоксида кремния (элюировали с помощью 400 мл смеси EtOAc/DCM 1:1). Раствор концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью PhMe (100 мл) и концентрировали. Это повторяли еще два раза и продукт (S)–метил–6–хлор–5'–(((1R,2R)–2–формилциклобутил)метил)–3,4,4',5'–тетрагидро–2H,2'H–спиро[нафталин–1,3'–пиридо[3,2–b][1,4]оксазепин]–7'–карбоксилат применяли без дополнительной очистки. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 454,9 $(M+H)^+$.

Стадия 8: (1S)–метил–6–хлор–5'–(((1R,2R)–2–(1–гидроксиаллил)циклобутил)метил)–3,4,4',5'–тетрагидро–2H,2'H–спиро[нафталин–1,3'–пиридо[3,2–b][1,4]оксазепин]–7'–карбоксилат

В оснащенный рубашкой реактор объемом 2 л загружали (–)–цинхонидин (5,69 г, 19,34 ммоль), затем PhMe (220 мл, 5 об.) и THF (220 мл, 5 об.). Раствор охлаждали до –23°C (внутренняя температура) и хлорид цинка (1,9 M в 2–метилтетрагидрофуране, 81 мл, 155 ммоль) добавляли в течение 3 мин. (во время добавления внутренняя температура повышалась от –23°C до –19°C). Раствор перемешивали в течение 5 мин. и хлорид винилмагния (1,6 M раствор в THF, 206 мл, 329 ммоль) добавляли посредством капельной воронки в течение 24 мин. (во время добавления внутренняя температура повышалась от –

21°C до –13°C). Раствор перемешивали в течение 20 мин. (внутренняя температура понижалась до –22°C) и посредством канюли в течение 8 мин. добавляли раствор (S)–метил–6–хлор–5'–(((1R,2R)–2–формилциклобутил)метил)–3,4,4',5'–тетрагидро–2H,2'H–спиро[нафталин–1,3'–пиридо[3,2–b][1,4]оксазепин]–7'–карбоксилата, полученный на предыдущей стадии, в PhMe (220 мл, 5 об.), охлажденный на бане с ледяной водой (во время добавления внутренняя температура повышалась от –22°C до –16°C). Реакционную смесь перемешивали при –20°C в течение 1 ч. и нагревали до 0°C. Через 45 мин. реакционную смесь охлаждали до –8°C и гасили насыщенным раствором NH_4Cl (350 мл, 8 об.). Добавляли воду (88 мл, 2 об.). Добавляли гидроксид аммония (20 мл, 0,45 об.) и твердые вещества растворяли. Водную фазу отбрасывали. Органическую фазу промывали насыщенным раствором NH_4Cl (220 мл, 5 об.), 1 М лимонной кислотой (4×88 мл, 2 об.), смесью вода:солевой раствор 1:1 (440 мл, 10 об.), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением желтого масла. MeOH (200 мл) добавляли и удаляли при пониженном давлении. Это повторяли второй раз и продукт (1S)–метил–6–хлор–5'–(((1R,2R)–2–(1–гидроксиаллил)циклобутил)метил)–3,4,4',5'–тетрагидро–2H,2'H–спиро[нафталин–1,3'–пиридо[3,2–b][1,4]оксазепин]–7'–карбоксилат применяли без дополнительной очистки в виде смеси диастереомеров. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 483,0 $(M+H)^+$.

Стадия 9: (1S)–6–хлор–5'–(((1R,2R)–2–(1–гидроксиаллил)циклобутил)метил)–3,4,4',5'–тетрагидро–2H,2'H–спиро[нафталин–1,3'–пиридо[3,2–b][1,4]оксазепин]–7'–карбоновая кислота

В оснащенный рубашкой реактор объемом 2 л загружали раствор (1S)–метил–6–хлор–5'–(((1R,2R)–2–(1–гидроксиаллил)циклобутил)метил)–3,4,4',5'–тетрагидро–2H,2'H–спиро[нафталин–1,3'–пиридо[3,2–b][1,4]оксазепин]–7'–карбоксилата, полученный на предыдущей стадии, в MeOH (234 мл, 5 об.) и THF (234 мл, 5 об.). Добавляли моногидрат гидроксида лития (16,23 г, 387 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Добавляли лимонную кислоту (1 М в воде, 180 мл), затем воду (187 мл, 4 об.) и EtOAc (234 мл, 5 об.). Все твердые вещества растворяли. Смесь откачивали из реактора в колбу объемом 3 л и смесь концентрировали до половины исходного объема. Добавляли EtOAc (234 мл, 5 об.) и смесь переносили на делительную воронку. Показатель pH водного слоя составлял 5. Водный слой отбрасывали. Органический слой промывали смесью вода:солевой раствор 1:1 (235 мл, 5 об.), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением 47,0 г желтого твердого вещества, которое представляло собой 79 вес. % (1S)–6–хлор–5'–(((1R,2R)–2–(1–гидроксиаллил)циклобутил)метил)–3,4,4',5'–тетрагидро–2H,2'H–спиро[нафталин–1,3'–пиридо[3,2–b][1,4]оксазепин]–7'–карбоновую кислоту (37,1 г, 79 ммоль, выход 82%) и смесь диастереомеров. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 469,0 $(M+H)^+$.

Стадия 10: (1S)–6–хлор–5'–(((1R,2R)–2–(1–гидроксиаллил)циклобутил)метил)–N–(((2R,3S)–3–метилгекс–5–ен–2–ил)сульфонил)–3,4,4',5'–тетрагидро–2H,2'H–спиро[нафталин–1,3'–пиридо[3,2–b][1,4]оксазепин]–7'–карбоксамид

К смеси (1S)–6–хлор–5'–(((1R,2R)–2–(1–гидроксиаллил)циклобутил)метил)–3,4,4',5'–тетрагидро–2H,2'H–спиро[нафталин–1,3'–пиридо[3,2–b][1,4]оксазепин]–7'–карбоновой кислоты (34,7 г, 58,5 ммоль), 4–(диметиламино)пиридина (21,42 г, 175 ммоль) и (2R,3S)–3–метилгекс–5–ен–2–сульфонамида (21,41 г, 117 ммоль) в 1–горлой колбе объемом 500 мл добавляли PhMe (100 мл). PhMe удаляли при пониженном давлении и концентрат разбавляли с помощью DCM (347 мл, 10 об.) и переносили в 3–горлую колбу объемом 1 л, оснащенную датчиком температуры и магнитной мешалкой. Добавляли триэтиламин (24,44 мл, 175 ммоль) и 1–(3–диметиламинопропил)–3–этилкарбодиимид–HCl (22,41 г, 117 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 43 ч. реакционную смесь разбавляли водой (240 мл, 7 об.) и переносили в делительную воронку. pH водной фазы регулировали до 4 с помощью 1 М лимонной кислоты (240 мл, 7 об.) и водную фазу отбрасывали. Органическую фазу промывали смесью солевой раствор:вода 1:1 (240 мл, 7 об.), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Посредством очистки с помощью колоночной флеш–хроматографии на силикагеле (330 г диоксида кремния, элюировали с помощью DCM в гептане от 50% до 100%) получали (1S)–6–хлор–5'–(((1R,2R)–2–(1–гидроксиаллил)циклобутил)метил)–N–(((2R,3S)–3–метилгекс–5–ен–2–ил)сульфонил)–3,4,4',5'–тетрагидро–2H,2'H–спиро[нафталин–1,3'–пиридо[3,2–b][1,4]оксазепин]–7'–карбоксамид (24,7 г, 39,3 ммоль, выход 67%) в виде бледно–желтой пены и смеси диастереомеров. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 628,0 $(M+H)^+$.

Стадия 11: (S)–5'–(((1R,2R)–2–акрилоилциклобутил)метил)–6–хлор–N–(((2R,3S)–3–метилгекс–5–ен–2–ил)сульфонил)–3,4,4',5'–тетрагидро–2H,2'H–спиро[нафталин–1,3'–пиридо[3,2–b][1,4]оксазепин]–7'–карбоксамид

Раствор (1S)–6–хлор–5'–(((1R,2R)–2–(1–гидроксиаллил)циклобутил)метил)–N–(((2R,3S)–3–метилгекс–5–ен–2–ил)сульфонил)–3,4,4',5'–тетрагидро–2H,2'H–спиро[нафталин–1,3'–пиридо[3,2–b][1,4]оксазепин]–7'–карбоксамида (2,82 г, 4,49 ммоль) в DCM (28 мл, 10 об.) в 1–горлой колбе объемом 100 мл, оснащенной датчиком температуры и стержнем магнитной мешалки, охлаждали до 2°C на бане с ледяной водой и добавляли одной порцией периодинан Десса–Мартина (2,094 г, 4,94 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 20 мин. и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Раствор охлаждали до 2°C на бане с ледяной водой и гасили раствором тиосульфата натрия (2,4 г) в воде (8,4 мл, 3 об.), затем насыщенным раствором $NaHCO_3$ (20 мл, 7 об.). Во время гашения внутренняя температура повышалась от 2°C до 7°C. Реакционную смесь удаляли из бани с ледяной водой, нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Смесь переносили на делительную воронку. pH регулировали до 7 с помощью 1 М лимонной кислоты. Водный слой отбрасывали. Органическую фазу промывали смесью вода:солевой раствор 1:1 (28 мл, 10 об.), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением желтой пены. Концентрат растворяли в 10% растворе EtOAc в DCM (~50 мл) и фильтровали через 1–см подушку из силикагеля (элюировали с помощью ~100 мл 10%

раствора EtOAc в DCM). Фильтрат концентрировали с получением (S)–5'–(((1R,2R)–2–акрилоилциклобутил)метил)–6–хлор–N–(((2R,3S)–3–метилгекс–5–ен–2–ил)сульфонил)–3,4,4',5'–тетрагидро–2H,2'H–спиро[нафталин–1,3'–пиридо[3,2–b][1,4]оксазепин]–7'–карбоксамида в виде бледно–желтой пены, которую применяли без дополнительной очистки. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 625,8 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ–d) δ ppm 1,14 (d, J=6,85 Гц, 3H), 1,45 (d, J=7,04 Гц, 3H), 1,48–1,56 (m, 1H), 1,81–2,05 (m, 6H), 2,10–2,19 (m, 2H), 2,27 (q, J=8,80 Гц, 1H), 2,62 (qd, J=7,14, 2,45 Гц, 1H), 2,73–2,87 (m, 2H), 3,04–3,17 (m, 1H), 3,30 (q, J=8,80 Гц, 1H), 3,36–3,43 (m, 1H), 3,43–3,47 (m, 1H), 3,78 (d, J=14,48 Гц, 1H), 3,89–4,07 (m, 3H), 4,20 (d, J=12,32 Гц, 1H), 5,07–5,15 (m, 2H), 5,74–5,87 (m, 2H), 6,15–6,32 (m, 2H), 7,12 (d, J=2,15 Гц, 1H), 7,18–7,22 (m, 2H), 7,58 (d, J=7,83 Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,41 Гц, 1H), 9,90 (s, 1H).

Стадия 12: (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7',15'–дион–13',13'–диоксид

В 4–горлую колбу, оснащенную стержнем магнитной мешалки, датчиком температуры и конденсатором с воздушным охлаждением, загружали PhMe (1,8 л, 250 об.). Растворитель нагревали до 80°C и погружали в растворитель газодисперсионную трубку. Газообразный азот барботировали через растворитель посредством газодисперсионной трубки. Раствор (S)–5'–(((1R,2R)–2–акрилоилциклобутил)метил)–6–хлор–N–(((2R,3S)–3–метилгекс–5–ен–2–ил)сульфонил)–3,4,4',5'–тетрагидро–2H,2'H–спиро[нафталин–1,3'–пиридо[3,2–b][1,4]оксазепин]–7'–карбоксамида (8,93 г, 80 вес. %, 11,41 ммоль) в PhMe (65 мл) добавляли посредством капельной воронки в течение 2 ч. Во время добавления диена Umicore M73 SIMes (Umicore AG & Co. KG, Precious Metals Chemistry, Rodenbacher Chaussee. 4, 63457 Ханау–Вольфганг, Германия) добавляли четырьмя равными порциями (общее количество катализатора составляло 0,346 г, 0,456 ммоль) в виде суспензии в PhMe (4 мл) посредством шприца при: t=0 мин., t=30 мин., t=60 мин. и t=90 мин. После завершения добавления диена реакционную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч. при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 2–(2–(винилокси)этокси)этанол (0,125 мл, 0,913 ммоль) и тиол SilaMetS (SiliCycle Inc. 2500, Parc–Technologique Blvd Quebec City, Квебек, Канада) (7,71 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. и тиол SilaMetS удаляли путем фильтрации, и промывали с помощью EtOAc, и концентрировали с получением твердого вещества песочного цвета. MeOH (~50 мл) добавляли и удаляли при пониженном давлении. Добавляли MeOH (107 мл, 15 об.) и взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней и собирали фильтрацией. Твердое вещество промывали с помощью MeOH (1×40 мл) и высушивали на фритте под вакуумом с принудительным потоком азота, с получением 6,39 г грязно–белого твердого вещества, которое представляло собой 66 вес. % (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–

[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7',15'–дион–13',13'–диоксид (4,22 г, 7,0 ммоль, выход 62%). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 598,1 $(M+H)^+$.

Стадия 13: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

В 3–горлую колбу, оснащенную датчиком температуры, септой и впускным отверстием для азота, загружали (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7',15'–дион–13',13'–диоксид (6,33 г, 66 вес. %, 6,98 ммоль) и йодид триметилсульфония (2,138 г, 10,48 ммоль). Добавляли DMSO (35 мл) и THF (8,75 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. до растворения твердых веществ. Раствор охлаждали на бане с ледяной водой. Когда внутренняя температура достигала 6,5°C, медленно добавляли трет–бутоксид калия (1,0 M раствор в THF, 17,46 мл, 17,46 ммоль) посредством шприца. Через 40 мин. добавляли небольшое количество йодида триметилсульфония, затем трет–бутоксида калия (1 M раствор в THF, 1,2 мл, 1,2 ммоль). Через 15 минут добавляли трифторметансульфонат цинка(II) (0,5 M в MeOH, 84 мл, 41,9 ммоль) в течение 5 мин. После добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 2 ч. и гасили насыщенным раствором хлорида аммония (~150 мл). Добавляли воду и EtOAc. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 x). Объединенные органические экстракты концентрировали. Концентрат растворяли в EtOAc, промывали водой (2 x), солевым раствором (1 x), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Материал абсорбировали на силикагель. Посредством очистки с помощью колоночной флеш–хроматографии (330 г диоксида кремния, элюировали с помощью EtOAc (2% AcOH) в гептане от 10% до 80%) получали 5,17 г светло–желтого твердого вещества, которое представляло собой 57 вес. % (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (2,93 г, 4,55 ммоль, выход 65%). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 644,0 $(M+H)^+$.

Стадия 14: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид

В раствор (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тет

раен]–15'–он–13',13'–диоксида (79 вес. %, 7,4 г, 9,07 ммоль) в DCM (60 мл) и DMSO (30 мл) добавляли N, N–диизопропилэтиламин (7,92 мл, 45,4 ммоль). Раствор охлаждали на бане с ледяной водой и добавляли комплекс пиридин–триоксид серы (3,61 г, 22,69 ммоль). Через 40 мин. реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и разбавляли водой и EtOAc. Органическую фазу промывали водой. Объединенную водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2 х). Объединенную органическую фазу промывали 50% насыщенным раствором хлорида аммония (2 х), солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида, который применяли без дополнительной очистки. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 641,9 $(M+H)^+$.

Стадия 15: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–с][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

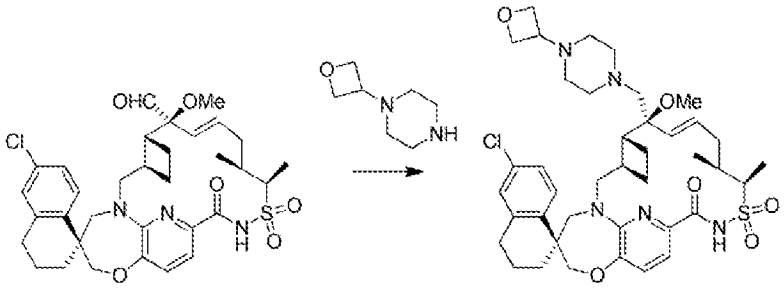
В раствор (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида (5,28 г, 8,22 ммоль) и (S)–октагидропиразино[2,1–с][1,4]оксазина (3,51 г, 24,67 ммоль) в DCM (82 мл) при комнатной температуре добавляли уксусную кислоту (0,475 мл, 8,22 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. и триацетоксиборгидрид натрия (2,091 г, 9,87 ммоль) медленно добавляли в течение 1 мин. Через 1 ч. добавляли дополнительное количество триацетоксиборгидрида натрия (300 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. и гасили насыщенным раствором NH_4Cl. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (3 х). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NH_4Cl (1 х), солевым раствором (1 х), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Посредством очистки с помощью колоночной флеш–хроматографии (330 г диоксида кремния, элюировали с помощью MeOH в DCM от 0% до 10%) получали (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–с][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (6,02 г, 7,83 ммоль, выход 95%) в виде грязно–белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 768,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ–d) δ ppm 1,17 (d, J=6,85 Гц, 3H), 1,46 (d, J=7,04 Гц, 3H), 1,48–1,63 (m, 4H), 1,68–2,09 (m, 8H), 2,19 (br d, J=17,22 Гц, 1H), 2,49 (br s, 3H), 2,33 (br s, 3H), 2,42 (br s,

1H), 2,55–2,70 (m, 2H), 2,77–3,04 (m, 6H), 3,08 (s, 3H), 3,15 (br s, 1H), 3,54 (br s, 1H), 3,66 (br s, 1H), 3,74–3,96 (m, 2H), 3,95–3,95 (m, 1H), 4,02 (d, J=12,32 Гц, 1H), 4,09–4,21 (m, 2H), 5,51 (br d, J=17,02 Гц, 1H), 5,64 (br d, J=16,82 Гц, 1H), 7,11–7,17 (m, 2H), 7,21 (dd, J=8,51, 2,25 Гц, 1H), 7,38 (d, J=7,82 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,61 Гц, 1 H), 9,12 (br s, 1H).

Пример 19

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(3–оксетанил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

Общий способ 13



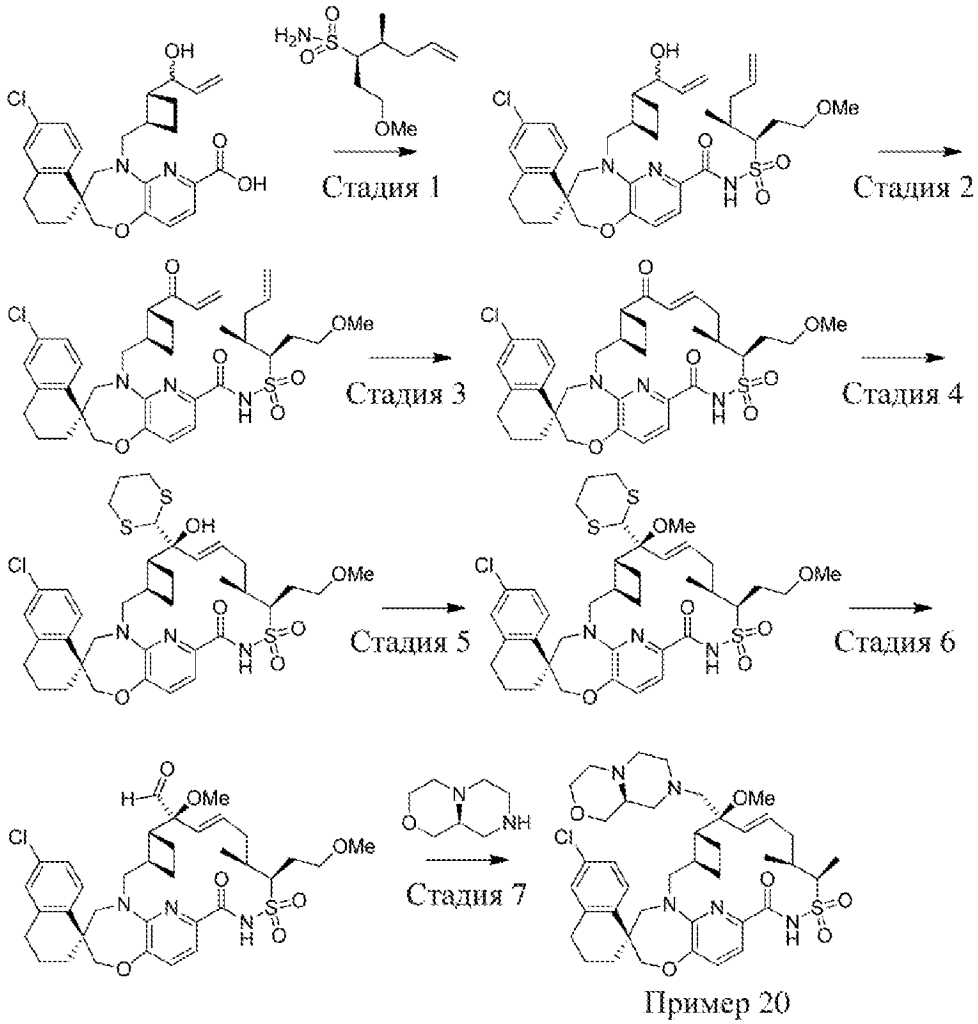
Пример 19

В раствор (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида (12 мг, 0,019 ммоль) и 1–(оксетан–3–ил)пиперазина (26,6 мг, 0,187 ммоль) в DCM (374 мкл) при комнатной температуре добавляли несколько капель изопропоксида титана(IV). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. и триацетоксиборгидрид натрия (15,84 мг, 0,075 ммоль) медленно добавляли в течение 1 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и гасили с помощью 5 мл 1 н. раствора HCl. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (3 x). Объединенные органические экстракты концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(3–оксетанил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида в виде соли TFA. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 768,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH–d_4) δ ppm 1,11 (d, J=6,65 Гц, 3 H), 1,39 (d, J=7,24 Гц, 3 H), 1,44–1,58 (m, 1 H,) 1,64–2,01 (m, 6 H), 2,03–2,27 (m, 2 H), 2,29–2,43 (m, 2 H,) 2,45–2,56 (m, 1 H), 2,32–3,04 (m, 7 H), 3,35–3,67 (m, 6 H), 3,35–3,65 (m, 6 H), 3,72–3,93 (m, 4 H), 4,03–4,10 (m, 1 H), 4,12–4,28 (m, 2 H), 4,61 (t, J=6,16 Гц, 2 H), 4,69–4,77 (m, 2 H), 5,78–5,90 (m, 2 H), 7,12 (d, J=1,96 Гц, 1 H), 7,15–7,20 (m, 1 H), 7,21–7,26 (m, 2 H), 7,70 (d, J=8,41 Гц, 1 H).

Пример 20

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–

c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид



Пример 20

Стадия 1: (1S)–6–хлор–5'–(((1R,2R)–2–(1–гидроксиаллил)циклобутил)метил)–N–(((3R,4S)–1–метокси–4–метилгепт–6–ен–3–ил)сульфонил)–3,4,4',5'–тетрагидро–2H,2'H–спиро[нафталин–1,3'–пиридо[3,2–b][1,4]оксазепин]–7'–карбоксамид

В раствор (3R,4S)–1–метокси–4–метилгепт–6–ен–3–сульфонамида (4,94 г, 22,34 ммоль) в DCM (80 мл) добавляли (1S)–6–хлор–5'–(((1R,2R)–2–(1–гидроксиаллил)циклобутил)метил)–3,4,4',5'–тетрагидро–2H,2'H–спиро[нафталин–1,3'–пиридо[3,2–b][1,4]оксазепин]–7'–карбоновую кислоту (6,8 г, 11,5 ммоль), 4–(диметиламино)пиридин (4,20 г, 34,4 ммоль), триэтиламин (3,2 мл, 23,0 ммоль) и 1–(3–диметиламинопропил)–3–этилкарбодиимид–HCl (6,6 г, 34,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 2 н. HCl (5 мл) и разбавляли водой (30 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×40 мл). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (330 г диоксида кремния, от 0% до 40%

ацетона в гептане) с получением (1S)–6–хлор–5'–(((1R,2R)–2–(1–гидроксиаллил)циклобутил)метил)–N–(((3R,4S)–1–метокси–4–метилгепт–6–ен–3–ил)сульфонил)–3,4,4',5'–тетрагидро–2H,2'H–спиро[нафталин–1,3'–пиридо[3,2–b][1,4]оксазепин]–7'–карбоксамида в виде светло–коричневого твердого вещества (6,1 г). ^{1}H ЯМР (ДИХЛОРМЕТАН–d_2) δ 10,43 (br. S., 1H), 7,70 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,52 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,19 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,10 (s, 1H), 5,67–5,87 (m, 2H), 5,19 (d, J=17,2 Гц, 1H), 5,01–5,12 (m, 3H), 4,60 (d, J=13,7 Гц, 1H), 4,10–4,20 (m, 1H), 3,96–4,07 (m, 3H), 3,89 (d, J=14,7 Гц, 1H), 3,53 (t, J=6,4 Гц, 1H), 3,43–3,50 (m, 1H), 3,34–3,42 (m, 1H), 3,19–3,25 (m, 2H), 3,13 (s, 1H), 2,82–2,92 (m, 1H), 2,73–2,82 (m, 2H), 2,55–2,69 (m, 1H), 2,37–2,48 (m, 1H), 2,33 (br. S., 1H), 2,04–2,22 (m, 3H), 1,91–2,01 (m, 4H), 1,76–1,91 (m, 2H), 1,62–1,74 (m, 1H), 1,54–1,61 (m, 1H), 1,41 (t, J=12,8 Гц, 1H), 1,07 (dd, J=11,2, 7,0 Гц, 3H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 672,4 $(M+H)^+$.

Стадия 2: (S)–5'–(((1R,2R)–2–акрилоилциклобутил)метил)–6–хлор–N–(((3R,4S)–1–метокси–4–метилгепт–6–ен–3–ил)сульфонил)–3,4,4',5'–тетрагидро–2H,2'H–спиро[нафталин–1,3'–пиридо[3,2–b][1,4]оксазепин]–7'–карбоксамид

В раствор (1S)–6–хлор–5'–(((1R,2R)–2–(1–гидроксиаллил)циклобутил)метил)–N–(((3R,4S)–1–метокси–4–метилгепт–6–ен–3–ил)сульфонил)–3,4,4',5'–тетрагидро–2H,2'H–спиро[нафталин–1,3'–пиридо[3,2–b][1,4]оксазепин]–7'–карбоксамида (6,1 г, 9,07 ммоль) в DCM (70 мл) при 0°C добавляли периодинан Десса–Мартина (4,5 г, 10,61 ммоль). После добавления ледяную баню удаляли и полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 10% раствора тиосульфата натрия (5 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Полученную смесь промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (30 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (330 г диоксида кремния, от 0% до 40% ацетона в гептане) с получением (S)–5'–(((1R,2R)–2–акрилоилциклобутил)метил)–6–хлор–N–(((3R,4S)–1–метокси–4–метилгепт–6–ен–3–ил)сульфонил)–3,4,4',5'–тетрагидро–2H,2'H–спиро[нафталин–1,3'–пиридо[3,2–b][1,4]оксазепин]–7'–карбоксамида в виде светло–коричневой пены. ^{1}H ЯМР (ДИХЛОРМЕТАН–d_2) δ 9,25–9,54 (m, 1H), 7,70–7,76 (m, 1H), 7,44–7,51 (m, 1H), 7,14–7,21 (m, 1H), 7,03–7,13 (m, 2H), 5,85–6,03 (m, 2H), 4,13–4,22 (m, 1H), 4,01–4,12 (m, 2H), 3,85–3,99 (m, 1H), 3,72–3,81 (m, 1H), 3,58–3,70 (m, 2H), 3,29–3,33 (m, 7H), 3,17–3,27 (m, 6H), 2,94–3,04 (m, 3H), 2,83–2,93 (m, 4H), 2,73–2,80 (m, 2H), 2,51–2,64 (m, 1H), 2,32–2,41 (m, 1H), 2,23–2,31 (m, 1H), 2,05–2,12 (m, 2H), 1,97–2,05 (m, 1H), 1,87–1,96 (m, 2H), 1,76–1,87 (m, 2H), 1,61–1,70 (m, 2H), 1,51–1,59 (m, 5H), 1,40–1,51 (m, 2H), 1,04–1,11 (m, 5H), 0,96–1,02 (m, 3H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 670,2 $(M+H)^+$.

Стадия 3: (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7',15'–дион–13',13'–диоксид

В раствор (S)–5'–(((1R,2R)–2–акрилоилциклобутил)метил)–6–хлор–N–(((3R,4S)–1–метокси–4–метилгепт–6–ен–3–ил)сульфонил)–3,4,4',5'–тетрагидро–2H,2'H–спиро[нафталин–1,3'–пиридо[3,2–b][1,4]оксазепин]–7'–карбоксамида (2,2 г, 3,28 ммоль) в 1,2–дихлорэтане (1200 мл) в атмосфере азота добавляли катализатор Ховейды–Граббса 2го поколения (0,206 г, 0,328 ммоль). Полученную смесь нагревали при 55°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (220 г диоксида кремния, от 0% до 30% ацетона в гептане) с получением (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7',15'–дион–13',13'–диоксида в виде бледно–желтого твердого вещества (1,5 г). ^{1}H ЯМР (ДИХЛОРМЕТАН–d_2) δ 8,69 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,20 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,08–7,18 (m, 3H), 6,71–6,82 (m, 1H), 5,86–5,96 (m, 1H), 4,44 (dd, J=14,1, 8,4 Гц, 1H), 4,14 (d, J=12,1 Гц, 1H), 3,99 (d, J=12,1 Гц, 1H), 3,92 (d, J=15,3 Гц, 1H), 3,85–3,89 (m, 1H), 3,73–3,82 (m, 1H), 3,70 (dd, J=8,0, 5,1 Гц, 1H), 3,59–3,66 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,39 (d, J=14,7 Гц, 1H), 2,94 (dd, J=14,0, 3,8 Гц, 1H), 2,82–2,90 (m, 1H), 2,72–2,82 (m, 2H), 2,35–2,45 (m, 1H), 2,26–2,34 (m, 1H), 2,09–2,19 (m, 3H), 1,97–2,06 (m, 2H), 1,75–1,94 (m, 5H), 1,37–1,48 (m, 1H), 1,18 (d, J=6,8 Гц, 3H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 642,2 $(M+H)^+$.

Стадия 4: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–гидрокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

В высушенную в печи 3–горлую колбу объемом 50 мл, которая была оснащена стержнем мешалки и датчиком температуры, добавляли 1,3–дитиан (0,890 г, 7,40 ммоль) и THF (15 мл). Полученную смесь охлаждали при температуре от –20 до –30°C и раствор н–бутиллития (2,5 M в гексанах, 2,7 мл, 6,75 ммоль) добавляли по каплям посредством шприца. Полученную смесь перемешивали при –20°C в течение 30 мин., охлаждали до температуры ниже –70°C и перемешивали в течение 20 мин. В данную реакционную смесь добавляли по каплям комплекс хлорид лантана(III) – хлорид лития (0,6 M в THF, 5,6 мл, 3,36 ммоль, Strem Chemical, Ньюберипорт, Массачусетс) посредством шприца (внутреннюю температуру поддерживали ниже –70°C). Через 10 мин. (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7',15'–дион–13',13'–диоксид (0,430 г, 0,670 ммоль) в THF (5 мл) добавляли по каплям посредством шприца (внутреннюю температуру поддерживали ниже –70°C). После добавления реакционную смесь перемешивали при –70°C в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (3 мл), нагревали до комнатной температуры и разделяли между EtOAc (60 мл) и водой (30 мл). Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Посредством очистки с

помощью колоночной хроматографии (80 г диоксида кремния, от 0% до 30% ацетона в гептане) получали (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–гидрокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид в виде белого твердого вещества (0,350 г). ^{1}H ЯМР (ДИХЛОРМЕТАН–d_2) δ 9,24 (br. S., 1H), 7,65–7,73 (m, 1H), 7,35–7,41 (m, 1H), 7,19 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,11 (s, 1H), 5,76–5,87 (m, 1H), 5,60–5,71 (m, 1H), 4,61 (dd, J=13,5, 4,9 Гц, 1H), 4,12–4,22 (m, 2H), 3,94–4,03 (m, 2H), 3,89 (d, J=14,5 Гц, 1H), 3,53–3,63 (m, 2H), 3,44 (d, J=14,5 Гц, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,94–3,04 (m, 2H), 2,85–2,93 (m, 4H), 2,73–2,84 (m, 3H), 2,54–2,70 (m, 2H), 2,17–2,33 (m, 2H), 2,04–2,13 (m, 4H), 1,87–2,00 (m, 3H), 1,71–1,83 (m, 3H), 1,64 (dt, J=18,6, 9,5 Гц, 1H), 1,47 (d, J=14,9 Гц, 1H), 1,15 (d, J=6,8 Гц, 3H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 762,2 $(M+H)^+$.

Стадия 5: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

В колбу объемом 15 мл добавляли (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–гидрокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (0,350 г, 0,459 ммоль) и THF (15,0 мл). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли гидрид натрия (60 весовых процентов в масле, 0,165 г, 4,13 ммоль). После добавления ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин., затем добавляли йодметан (0,520 мл, 8,37 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч., затем гасили водой (5 мл). Полученную смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (20 мл). Органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Посредством очистки с помощью колоночной хроматографии (40 г диоксида кремния, от 0% до 30% ацетона в гептане) получали (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (ДИХЛОРМЕТАН–d_2) δ 9,20 (br. S., 1H), 7,69 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,36 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,16–7,22 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 5,73–5,86 (m, 1H), 5,49–5,60 (m, 1H), 4,82 (dd, J=14,0, 5,0 Гц, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,09–4,20 (m, 2H), 3,99 (d, J=12,3 Гц, 1H), 3,91 (d, J=14,5 Гц, 1H), 3,56–3,71 (m, 2H), 3,40–3,50 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,09 (br. S., 1H), 2,92–3,00 (m, 1H), 2,83–2,91 (m, 4H), 2,75–2,83 (m, 2H), 2,66–2,74 (m, 1H), 2,63 (br. S., 1H), 2,17–2,33 (m, 2H), 2,04–2,14 (m, 3H), 1,91 (td, J=11,7, 3,6 Гц, 4H), 1,71–1,80 (m, 1H), 1,62–1,70 (m, 2H), 1,54–1,62 (m, 1H), 1,39–1,49 (m, 1H), 1,15 (d, J=6,8 Гц, 3H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 776,2 $(M+H)^+$.

Стадия 6: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид

В раствор (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (0,250 г, 0,322 ммоль) в ацетонитриле (12,0 мл) добавляли карбонат кальция (0,161 г, 1,610 ммоль), воду (3,00 мл) и йодметан (0,250 мл, 4,02 ммоль). Полученную смесь нагревали при 40°C в течение 20 ч. Реакционную смесь разделяли между водой (20 мл) и DCM (50 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (30 мл). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Посредством очистки с помощью колоночной хроматографии (24 г диоксида кремния, от 0% до 30% ацетона в гептане) получали (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид в виде белого твердого вещества (0,130 г). ^{1}H ЯМР (ДИХЛОРМЕТАН–d_2) δ 9,74 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,47 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,21 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,12 (d, J=2,2 Гц, 1H), 5,69 (d, J=16,2 Гц, 1H), 5,38–5,47 (m, 1H), 4,42 (dd, J=14,0, 8,5 Гц, 1H), 4,19 (d, J=12,3 Гц, 1H), 4,04 (d, J=12,1 Гц, 1H), 3,87 (d, J=14,7 Гц, 1H), 3,60 (td, J=8,7, 4,9 Гц, 1H), 3,46–3,54 (m, 2H), 3,38–3,45 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,96 (dd, J=14,1, 5,9 Гц, 1H), 2,74–2,90 (m, 4H), 2,46 (ddd, J=11,2, 7,1, 3,7 Гц, 1H), 2,21–2,28 (m, 1H), 2,11–2,20 (m, 1H), 1,97–2,08 (m, 2H), 1,81–1,96 (m, 5H), 1,67–1,79 (m, 1H), 1,55–1,66 (m, 1H), 1,40–1,50 (m, 1H), 1,14 (d, J=6,8 Гц, 3H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 686,2 $(M+H)^+$.

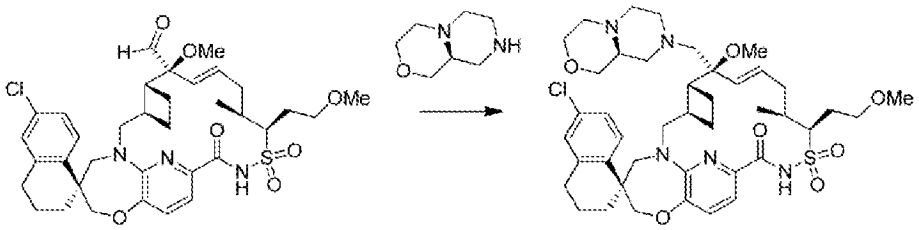
Стадия 7: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

В раствор (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида (0,080 г, 0,117 ммоль) в DCM (4,0 мл) добавляли (S)–октагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин (0,093 г, 0,653 ммоль) в DCM (4,0 мл) и уксусной кислоте (1 капля). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,100 г, 0,472 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разделяли между водой (10 мл) и DCM (20 мл). Водный слой экстрагировали с

помощью DCM (20 мл). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Посредством очистки с помощью колоночной хроматографии (24 г диоксида кремния, от 0% до 10% MeOH в DCM) получали (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид в виде белого твердого вещества (0,066 г). ^{1}H ЯМР (ДИХЛОРМЕТАН–d_2) δ 7,70 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,40 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,19 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,08–7,16 (m, 2H), 5,53–5,66 (m, 2H), 4,13–4,19 (m, 1H), 4,02–4,12 (m, 2H), 3,74–3,83 (m, 2H), 3,65–3,73 (m, 1H), 3,53–3,63 (m, 3H), 3,46 (d, J=14,7 Гц, 1H), 3,32 (s, 4H), 2,98–3,10 (m, 7H), 2,74–2,85 (m, 2H), 2,72 (d, J=6,1 Гц, 1H), 2,52–2,64 (m, 3H), 2,46 (d, J=16,8 Гц, 3H), 2,23–2,37 (m, 2H), 2,06–2,15 (m, 1H), 1,96–2,03 (m, 2H), 1,85–1,94 (m, 4H), 1,72–1,81 (m, 2H), 1,45–1,63 (m, 6H), 1,08 (d, J=6,8 Гц, 3H). Один способный к обмену протон не наблюдали. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 812,4 $(M+H)^+$.

Пример 21

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид



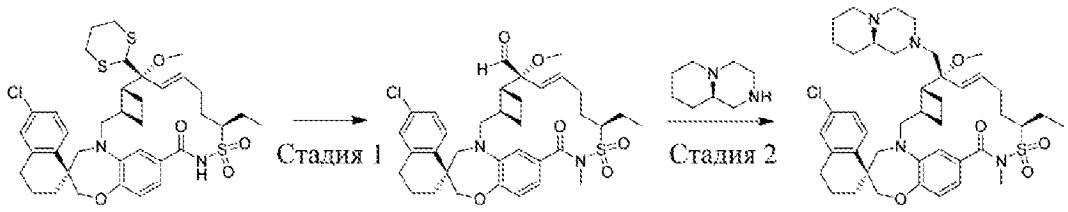
Пример 21

В раствор (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида (0,140 г, 0,204 ммоль) в DCM (5,0 мл) добавляли (R)–октагидро–1H–пиридо[1,2–a]пиразин (0,160 г, 1,141 ммоль) в DCM (1 мл) и AcOH (2 капли). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1 ч., затем обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (0,173 г, 0,816 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч., затем разделяли между водой (10 мл) и DCM (20 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (20 мл). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Посредством очистки с помощью колоночной хроматографии (24 г диоксида кремния, от 0% до 10% MeOH в DCM) получали (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–

2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид в виде белого твердого вещества (0,120 г). ^{1}H ЯМР (ДИХЛОРМЕТАН–d_2) δ 7,69–7,76 (m, 1H), 7,42–7,50 (m, 1H), 7,18 (dd, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,04–7,14 (m, 2H), 5,77 (br. S., 2H), 4,17 (d, J=12,9 Гц, 1H), 4,00–4,13 (m, 2H), 3,77 (d, J=14,5 Гц, 1H), 3,64–3,73 (m, 1H), 3,57 (d, J=9,2 Гц, 2H), 3,35–3,47 (m, 1H), 3,21–3,34 (m, 5H), 3,09 (br. S., 3H), 2,99 (br. S., 1H), 2,83–2,95 (m, 2H), 2,65–2,82 (m, 5H), 2,55 (br. S., 2H), 2,25–2,44 (m, 3H), 2,09–2,21 (m, 1H), 1,97–2,08 (m, 3H), 1,89 (d, J=19,2 Гц, 4H), 1,61–1,73 (m, 4H), 1,38–1,51 (m, 4H), 1,29–1,35 (m, 1H), 1,17 (br. S., 2H), 1,02 (d, J=6,8 Гц, 4H). Один способный к обмену протон не наблюдали. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 810,4 $(M+H)^+$.

Пример 33

(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,12'R)–6–Хлор–12'–этил–7'–метокси–14'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид



Пример 33

Стадия 1: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–метокси–14'–метил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид

Во флакон объемом 2 драхмы загружали (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–12'–этил–7'–метокси–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (27 мг, 0,037 ммоль; полученный посредством общих способов 1 (R^1=H, с применением (S)–6'–хлор–5–(((1R,2R)–2–((S)–1–гидроксиаллил)циклобутил)метил)–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоновой кислоты и (R)–гепт–6–ен–3–сульфонамид) и общих способов 5 (с применением MeI)), стержня магнитной мешалки, ацетонитрила (820 мкл) и воды (205 мкл). В полученную суспензию добавляли карбонат кальция (18,5 мг, 0,185 ммоль) и йодметан (23 мкл, 0,37 ммоль). Флакон герметизировали и смесь перемешивали при 45°C. Через 2,5 ч., 19 ч., 23 ч. и 27 ч. добавляли дополнительное количество йодметана (10 экв.). После завершения времени прохождения реакции, которое составляло 51 ч., реакционную смесь гасили путем добавления

насыщенного водного раствора хлорида аммония (1 мл) и воды (1 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 2 мл) и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением смеси (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–метокси–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–метокси–14'–метил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида в соотношении 3:1, которую переносили далее на следующую стадию без очистки.

Стадия 2: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–метокси–14'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

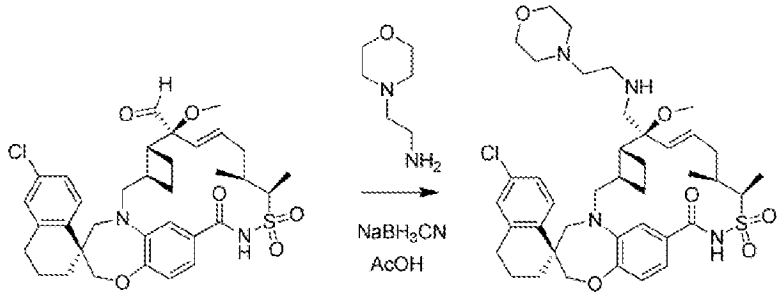
Во флакон объемом 1 мл загружали смесь 3:1 (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–метокси–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–метокси–14'–метил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида (0,022 г, 0,034 ммоль), (R)–октагидро–1H–пиридо[1,2–a]пиразина (26,5 мг, 0,189 ммоль; Aurum Pharmatech, Франклин Парк, Нью–Джерси), стержень магнитной мешалки и 1,2–дихлорэтан (343 мкл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (3,6 мг, 0,017 ммоль). Через 45 мин. добавляли вторую порцию триацетоксиборгидрида натрия (3,6 мг, 0,017 ммоль) и реакцию продолжали еще 2 ч. перед добавлением третьей порции триацетоксиборгидрида натрия (3,6 мг, 0,017 ммоль). После дополнительных 3 ч. реакционную смесь гасили путем добавления метанола. (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–метокси–14'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид выделяли в виде соответствующей соли TFA после очистки посредством RP–HPLC (колонка: Phenomenex Luna, C18, 150×21 мм; растворитель: A=вода (0,1% TFA), B = (R) (0,1% TFA), 30 мл/мин., от 30% B до 100% B в течение 18 мин., затем 2 мин. при 100% B): 5,2 мг (0,006 ммоль, выход 17%); MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 779,3 $(M+H)^+$.

Пример 34

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((2–(4–

морфолинил)этил)амино)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

Общий способ 13

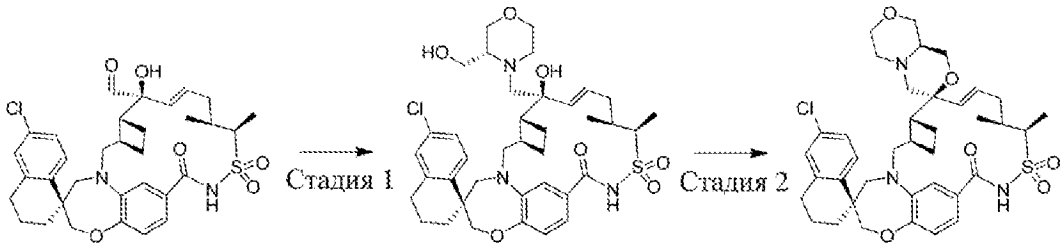


Пример 34

Раствор (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–15'–оксо–7'–метокси–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида (52 мг, 0,081 ммоль) и 2–морфолиноэтанамина (106 мкл, 0,811 ммоль) в THF (810 мкл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 90 мин. Добавляли цианотригидроборат натрия (25,5 мг, 0,405 ммоль) и уксусную кислоту (93 мкл, 1,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (2 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5 мл); слои разделяли и водный слой промывали EtOAc (2×5 мл). Органические экстракты объединяли, высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением грязно–белого твердого вещества. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((2–(4–морфолинил)этил)амино)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид выделяли в виде соответствующей соли TFA после очистки посредством RP–HPLC (колонка: Phenomenex Luna, C18, 150×21 мм; растворитель: A=вода (0,1% TFA), B = (R) (0,1% TFA), 30 мл/мин., от 30% B до 100% B в течение 18 мин., затем 2 мин. при 100% B): 41,8 мг (0,048 ммоль, выход 59%); MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 755,2 $(M+H)^+$.

Пример 99

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,9a"S,11'S,12'R)–6–Хлор–11',12'–диметил–3,4,6",7",9",9a"–гексагидро–1"H,2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',3"–[1,4]оксазино[3,4–c][1,4]оксазин]–15'–он–13',13'–диоксид



Пример 99

Стадия 1: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(((3R)–3–(гидроксиметил)–4–морфолинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

В смесь (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида (0,050 г, 0,080 ммоль) и гидрохлорида (R)–морфолин–3–илметанола (0,124 г, 0,807 ммоль; J&W Pharmlab, Левиттаун, Пенсильвания) комнатной температуры добавляли N, N–диизопропилэтиламин (0,230 мл, 1,32 ммоль) посредством шприца. Через 30 мин. добавляли 1,0 М цианоборгидрид натрия в тетрагидрофуране (0,400 мл, 0,400 ммоль) и уксусную кислоту (0,100 мл, 1,73 ммоль) и обеспечивали перемешивание реакционной смеси при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 х). Объединенные органические слои выпаривали на силикагель и очищали с помощью флеш–хроматографии (Isco, (4 грамма HP)) с элюированием с помощью 2 М NH_3 в MeOH в DCM от 0% до 100% с получением 70 мг (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(((3R)–3–(гидроксиметил)–4–морфолинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида в виде белого кристаллического твердого вещества. (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 728,3 $(M+1)^+$.

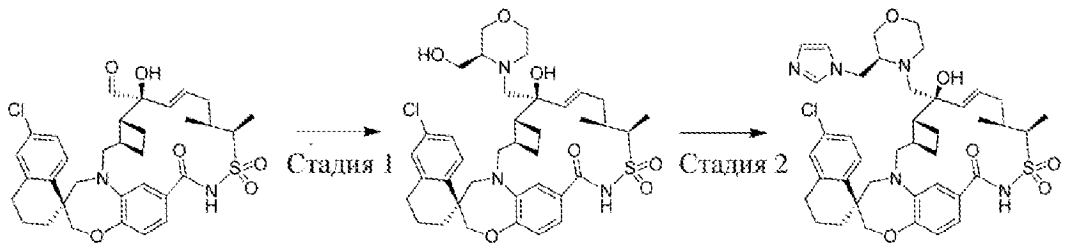
Стадия 2: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,9a"S,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4,6",7",9",9a"–гексагидро–1"H,2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',3"–[1,4]оксазино[3,4–c][1,4]оксазин]–15'–он–13',13'–диоксид

В раствор (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(((3R)–3–(гидроксиметил)–4–морфолинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида в тетрагидрофуране (0,3 мл) комнатной температуры добавляли 60% гидрид натрия в минеральном масле (0,011 г, 0,275 ммоль) в виде твердого вещества. Через 30 мин. смесь охлаждали (0°C) и обрабатывали 1–(п–толуолсульфонил)имидазолом

(0,064 г, 0,288 ммоль) и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 х). Объединенные органические слои выпаривали на силикагель и очищали с помощью флеш–хроматографии (Isco, (4 грамма HP)) с элюированием 2 М NH_3 в MeOH:CH_2Cl_2 (0:1 → 1:9) с получением (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,9a"S,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4,6",7",9",9a"–гексагидро–1"H,2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',3"–[1,4]оксазино[3,4–c][1,4]оксазин]–15'–он–13',13'–диоксида (2,1 мг, 9%) в виде кристаллического твердого вещества песочного цвета. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 710,3 $(M+1)^+$.

Пример 100

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–гидрокси–7'–(((3S)–3–(1H–имидазол–1–илметил)–4–морфолинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид



Пример 100

Стадия 1: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(((3S)–3–(гидроксиметил)–4–морфолинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

В смесь (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида (0,052 г, 0,083 ммоль) и 3(S)–гидроксиметилморфолина (0,099 г, 0,845 ммоль; J&W Pharmlab, Левиттаун, Пенсильвания) в тетрагидрофуране (2 мл) комнатной температуры добавляли N, N–диизопропилэтиламин (0,250 мл, 1,437 ммоль). Через 1 ч. добавляли 1,0 М цианоборгидрид натрия в тетрагидрофуране (0,450 мл, 0,450 ммоль) и уксусную кислоту (0,100 мл, 1,73 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили буфером с pH 7 и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 х). Объединенные органические слои выпаривали на силикагель и очищали с помощью флеш–хроматографии (Isco (4 грамма)) с элюированием с помощью 25%

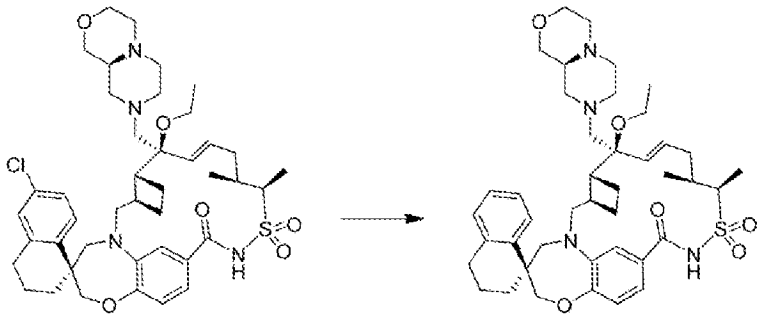
EtOH/EtOAc:гептан (0:1 → 1:1) с получением (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(((3S)–3–(гидроксиметил)–4–морфолинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (46 мг, 76%) в виде белого кристаллического твердого вещества. (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 728,2 $(M+1)^+$.

Стадия 2: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(((3S)–3–(1H–имидазол–1–илметил)–4–морфолинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

В раствор (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(((3S)–3–(гидроксиметил)–4–морфолинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида в тетрагидрофуране (1 мл) комнатной температуры добавляли гидрид натрия (0,020 г, 0,51 ммоль) в виде твердого вещества. Через 30 мин. реакционную смесь охлаждали (0°C) и обрабатывали 1–(п–толуолсульфонил)имидазолом (0,112 г, 0,505 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь гасили буфером с pH 7 и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 x). Объединенные органические слои выпаривали на силикагель и очищали с помощью флеш–хроматографии (Isco (4 грамма)) с элюированием с помощью 25% EtOH/EtOAc:гептан (0:1 → 1:0) с получением (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(((3S)–3–(1H–имидазол–1–илметил)–4–морфолинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (27 мг, 55%) в виде белого кристаллического твердого вещества. (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 778,3 $(M+1)^+$.

Пример 105

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–Этокси–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

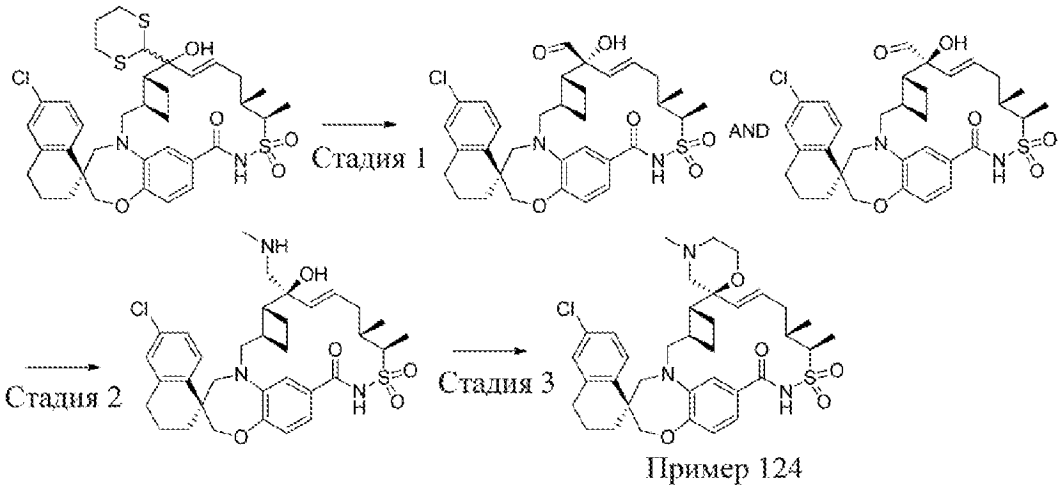


Пример 101 Пример 105

Смесь (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (0,010 г, 0,013 ммоль) и палладия, 10 вес. % (в пересчете на сухое вещество) на активированном угле, влажного, типа Degussa (0,005 г, 2,3 мкмоль) в EtOAc (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (18 фунтов/кв. дюйм (изб.)) в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через подушку из целита и подушку промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, разбавляли MeOH и очищали с помощью обращенно–фазовой HPLC (Gilson; Gemini–NX C18 AXIA, колонка 100×50 мм) с элюированием с помощью 0,1%TFA–H_2O:0,1%TFA CH_3CN (9:1 → 1:9). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и разделяли между буфером с pH 7 (1 M K_2HPO_4/KH_2PO_4)/EtOAc. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x) и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–этокси–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (6,5 мг, 68%) в виде белого кристаллического твердого вещества. (ESI, положительный ион) масса/заряд: 747,3 $(M+1)^+$.

Пример 124

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–4",11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',2"–[1,4]оксазинан]–15'–он–13',13'–диоксид



Пример 124

Стадия 1: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид

Последовательно добавляли карбонат кальция (2,60 г, 18,5 ммоль) и йодметан (1 М в TBME; 18,5 мл, 37,1 ммоль) в раствор (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (2,66 г, 3,71 ммоль) в ацетонитриле (44 мл)/воде (6,5 мл) при 50°C; реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Взвесь фильтровали для удаления любого избытка карбоната кальция и фильтрат концентрировали. Твердое вещество разбавляли с помощью EtOAc (150 мл); смесь молочного цвета выливали; оставшееся твердое вещество разбавляли с помощью DCM/IPA (3:2, 200 мл), и объединенные органические вещества разделяли с помощью нас. водн. раствора NH_4Cl (100 мл). Органический слой отделяли, солюбилизировали с помощью MeOH, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт адсорбировали на силикагель и очищали посредством автоматизированной флеш–хроматографии (силикагель, от 0% до 50% EtOAc/гептан w/0,3% AcOH) с получением (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида (396 мг, 0,631 ммоль, выход 17%) и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–

2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида (0,810, 1,29 ммоль, выход 35%), оба в виде белых твердых веществ. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 627,2 $(M+1)^+$ для обоих.

Стадия 2: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((метиламино)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

Смесь (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида (48 мг, 0,077 ммоль), гидрохлорида метанамина (91 мг, 1,3 ммоль) и DIPEA (227 мкл, 1,30 ммоль) в DCM (383 мкл)/MeOH (580 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин.; затем добавляли цианотригидроборат натрия (14 мг, 0,23 ммоль). Взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл), добавляли в делительную воронку и промывали водой (50 мл); органический слой отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт адсорбировали на силикагель и очищали посредством автоматизированной флеш–хроматографии (силикагель, от 0% до 20% MeOH/DCM) с получением (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((метиламино)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (14 мг, 0,022 ммоль, выход 29%) в виде белой пленки. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 642,2 $(M+1)^+$.

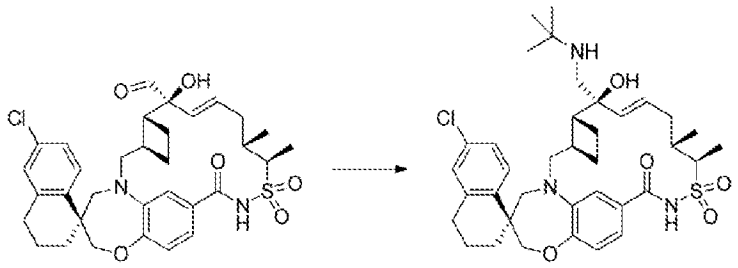
Стадия 3: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–4'',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',2''–[1,4]оксазинан]–15'–он–13',13'–диоксид

Карбонат цезия (85 мг, 0,26 ммоль) добавляли в раствор (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((метиламино)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (14 мг, 0,022 ммоль) и 1,2–дибромэтана (8 мкл, 0,09 ммоль) в DMF (0,22 мл) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. 1–Тозил–1H–имидазол (4,8 мг, 0,022 ммоль) и гидрид натрия (60% в минеральном масле; 0,5 мг, 0,02 ммоль) добавляли в реакционную смесь, которую затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), добавляли в делительную воронку и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 × 50 мл);

органический слой отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт адсорбировали на силикагель и очищали посредством автоматизированной флеш–хроматографии (силикагель, от 0% до 10% MeOH/DCM) с получением (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–4",11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',2"–[1,4]оксазинан]–15'–он–13',13'–диоксида (2 мг, 3 мкмоль, выход 14%) в виде светло–желтого масла. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 668,3 $(M+1)^+$.

Пример 125

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–((трет–Бутиламино)метил)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид



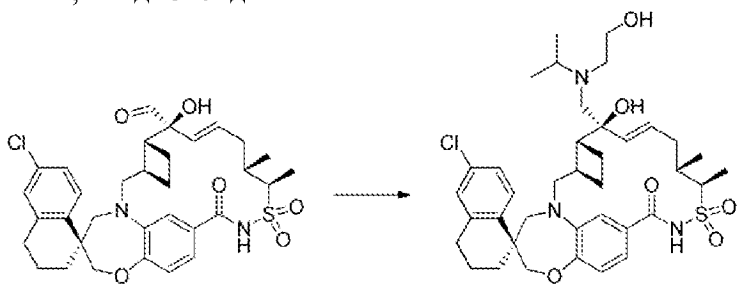
Пример 125

Раствор (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида (99 мг, 0,16 ммоль) и 2–метилпропан–2–амина (115 мг, 1,58 ммоль) в THF (1,6 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч.; добавляли цианотригидроборат натрия (50 мг, 0,79 ммоль) и уксусную кислоту (181 мкл, 3,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (75 мл), добавляли в делительную воронку и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл); органический слой отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт адсорбировали на силикагель и очищали посредством автоматизированной флеш–хроматографии (силикагель, от 0% до 10% MeOH/DCM) с получением (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–((трет–бутиламино)метил)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (53 мг, 0,077 ммоль, выход 49%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 684,3 $(M+1)^+$.

Пример 126

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–гидрокси–7'–(((2–гидроксиэтил)(1–

метилэтил)амино)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

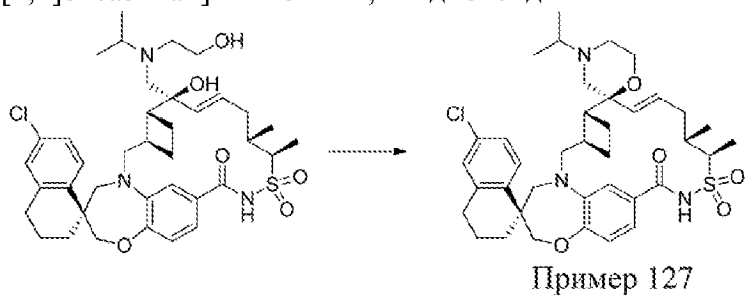


Пример 126

Раствор (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида (68 мг, 0,11 ммоль) и 2–(изопропиламино)этанола (Enamine, Monmouth Jct, Нью–Джерси; 112 мг, 1,08 ммоль) в THF (1,1 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2,5 ч.; добавляли цианотригидроборат натрия (34 мг, 0,54 ммоль) и уксусную кислоту (0,1 мл, 2,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (75 мл), добавляли в делительную воронку и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл); органический слой отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт адсорбировали на силикагель и очищали посредством автоматизированной флеш–хроматографии (силикагель, от 0% до 8% MeOH/DCM) с получением (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(((2–гидроксиэтил)(1–метилэтил)амино)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (20 мг, 0,028 ммоль, выход 26%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 714,2 $(M+1)^+$.

Пример 127

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–11',12'–диметил–4''–(1–метилэтил)–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',2''–[1,4]оксазинан]–15'–он–13',13'–диоксид

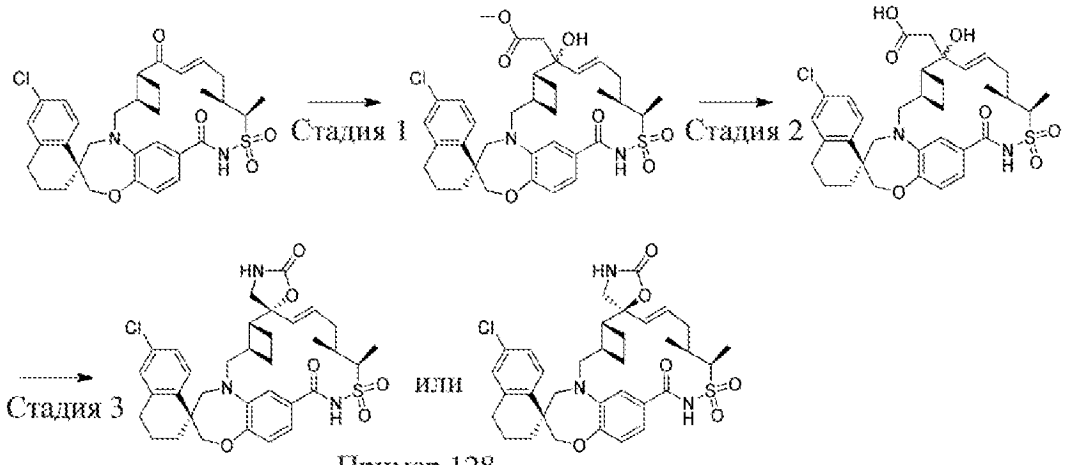


Пример 127

Гидрид натрия (60% в минеральном масле; 3 мг, 0,07 ммоль) добавляли в раствор (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(((2–гидроксиэтил)(1–метилэтил)амино)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (17 мг, 0,024 ммоль) и 1–тозил–1H–имидазола (6,9 мг, 0,031 ммоль) в THF (0,24 мл) при 0°C; реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (75 мл), добавляли в делительную воронку и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл); органический слой отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали in vacuo. Раствор неочищенного продукта в DCM загружали в колонку и очищали посредством автоматизированной флеш–хроматографии (силикагель, от 0% до 6% MeOH/DCM) с получением (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–4''–(1–метилэтил)–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',2''–[1,4]оксазинан]–15'–он–13',13'–диоксида (6 мг, 9 мкмоль, выход 36%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд*: 696,3 $(M+1)^+$.

Пример 128

(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,2''H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',5''–[1,3]оксазолидин]–2'',15'–дион–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,2''H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',5''–[1,3]оксазолидин]–2'',15'–дион–13',13'–диоксид



Пример 128

Стадия 1: метил–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетат и метил–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–

[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетат

Раствор метилацетата (0,172 мл, 2,17 ммоль) в THF (1 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору диизопропиламида лития (1,0 М раствор в гексанах/тетрагидрофуране, 2,17 мл, 2,17 ммоль) в THF (1 мл) при –78°C. Смесь перемешивали при –78°C в течение 0,5 ч. перед тем, как раствор (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7',15'–дион–13',13'–диоксида (216 мг, 0,362 ммоль) в THF (2 мл) медленно добавляли посредством шприца. Реакционную смесь перемешивали при –78°C в течение 1,5 ч., перед тем как обеспечивали нагревание до комнатной температуры, и гасили водой (15 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью 1 М водного раствора HCl (15 мл), промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением неочищенной смеси метил–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетата и метил–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетата (246 мг, 0,366 ммоль, выход 101%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли непосредственно на следующей стадии. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 671,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2: ((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)уксусная кислота и ((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)уксусная кислота

Гидроксид лития (2,0 М водный, 0,453 мл, 0,905 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетата и метил–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетата (243 мг, 0,362 ммоль) в тетрагидрофуране (7 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали три раза с помощью

EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали in vacuo. Посредством хроматографической очистки остатка (силикагель, от 0% до 100% EtOAc с 0,3% AcOH в качестве модификатора в гептане) получали необходимый продукт, загрязненный AcOH. Выделенный продукт подвергали азеотропной перегонке с толуолом с получением смеси ((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)уксусной кислоты и ((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)уксусной кислоты (66 мг, 0,100 ммоль, выход 27,7%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 657,2 $(M+H)^+$.

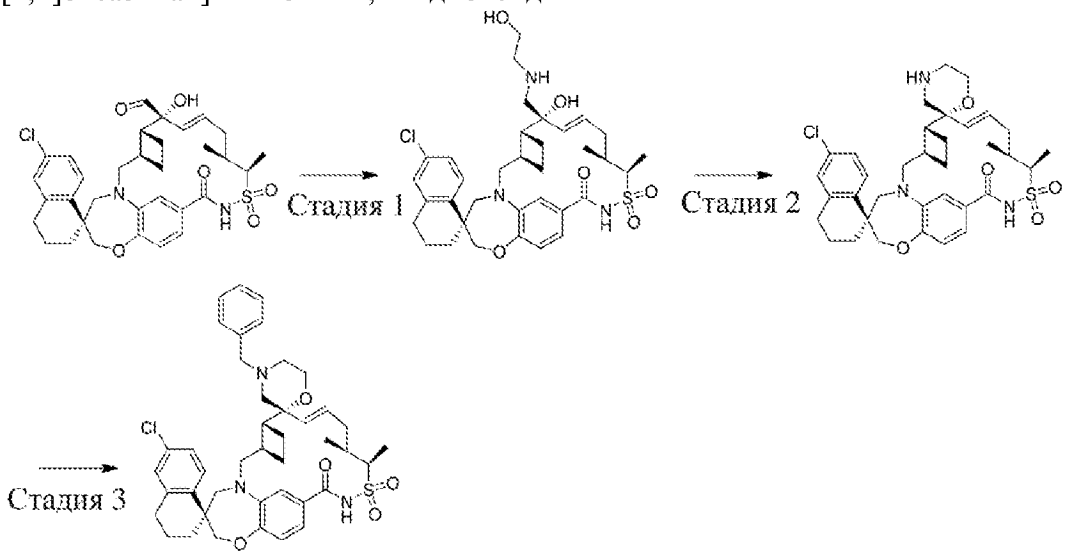
Стадия 3: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,2''H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',5''–[1,3]оксазолидин]–2'',15'–дион–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,2''H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',5''–[1,3]оксазолидин]–2'',15'–дион–13',13'–диоксид

Смесь ((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)уксусной кислоты и ((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)уксусной кислоты (66 мг, 0,100 ммоль), триэтиламина (0,031 мл, 0,221 ммоль) и дифенилфосфорилазида (0,024 мл, 0,110 ммоль) в трет–бутаноле (2 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Реакционную смесь концентрировали in vacuo. Посредством хроматографической очистки остатка (силикагель, от 0% до 100% EtOAc с 0,3% AcOH в качестве модификатора в гептане) получали (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,2''H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',5''–[1,3]оксазолидин]–2'',15'–дион–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,2''H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',5''–[1,3]оксазолидин]–2'',15'–дион–13',13'–диоксид (30 мг, 0,046 ммоль, выход 45,7%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 654,2 $(M+H)^+$.

Пример 138

(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–4''–Бензил–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–

2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',2''–[1,4]оксазинан]–15'–он–13',13'–диоксид



Пример 138

Стадия 1: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(((2–гидроксиэтил)амино)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

Смесь (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида (199 мг, 0,317 ммоль) и 2–аминоэтанола (322 мг, 5,27 ммоль) перемешивали в дихлорметане (6 мл) в течение 20 мин. перед добавлением уксусной кислоты (0,366 мл, 6,35 ммоль) и цианоборгидрида натрия (59,8 мг, 0,952 ммоль). Реакционная смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (40 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали in vacuo. Посредством хроматографической очистки остатка (силикагель, от 0% до 10% 2 М аммиака в MeOH в DCM) получали (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(((2–гидроксиэтил)амино)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (115 мг, 0,171 ммоль, выход 53,9%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 672,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–

[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',2''–[1,4]оксазинан]–15'–он–13',13'–диоксид

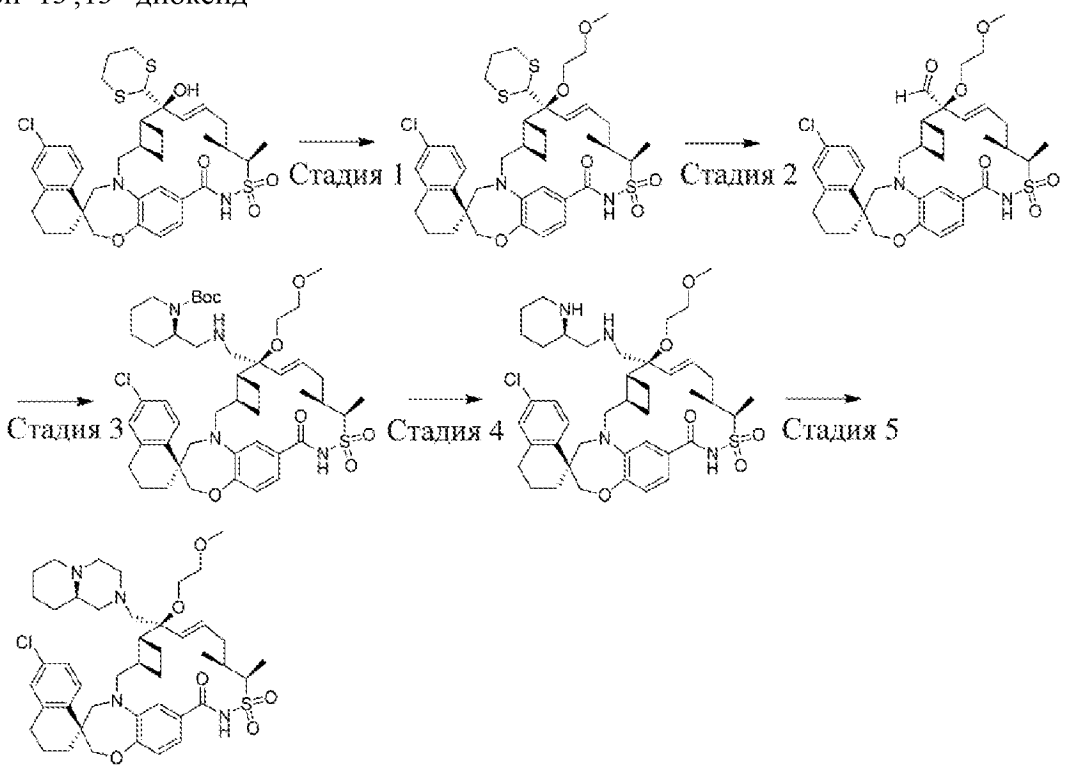
Гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 20,5 мг, 0,513 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(((2–гидроксиэтил)амино)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (115 мг, 0,171 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 20 мин. перед охлаждением до 0°C с последующим добавлением 1–(п–толуолсульфонил)имидазола (38,0 мг, 0,171 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали in vacuo. Посредством хроматографической очистки остатка (силикагель, от 0% до 10% 2 М аммиака в MeOH в DCM) получали (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',2''–[1,4]оксазинан]–15'–он–13',13'–диоксид (67 мг, 0,102 ммоль, выход 60%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 654,2 $(M+H)^+$.

Стадия 3: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–4''–бензил–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',2''–[1,4]оксазинан]–15'–он–13',13'–диоксид

(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',2''–[1,4]оксазинан]–15'–он–13',13'–диоксид (17 мг, 0,026 ммоль), (бромметил)бензол (3,40 мкл, 0,029 ммоль) и триэтиламин (7,95 мкл, 0,057 ммоль) смешивали в ацетонитриле (0,25 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали in vacuo. Посредством хроматографической очистки остатка (силикагель, от 0 до 10% 2 М аммиака в MeOH в DCM) получали (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–4''–бензил–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',2''–[1,4]оксазинан]–15'–он–13',13'–диоксид (9 мг, 0,012 ммоль, выход 47%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 744,3 $(M+H)^+$.

Пример 151

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–(2–метоксиэтокси)–11',12'–диметил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид



Пример 151

Стадия 1: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–(2–метоксиэтокси)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

В раствор (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (460 мг, 0,641 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли порциями гидрид натрия, 60% дисперсию в минеральном масле (679 мг, 19,24 ммоль). После добавления смесь затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 10 мин., затем добавляли 2–бромэтилметиловый эфир (1,809 мл, 19,24 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (150 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали in vacuo. Посредством хроматографической очистки остатка (силикагель, от 0% до 100% EtOAc/гептан) получали (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–(2–метоксиэтокси)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–

[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (391 мг, 0,504 ммоль, выход 79%) в виде светло–желтого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 699,2, 755,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–метоксиэтокси)–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид

В раствор (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–(2–метоксиэтокси)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (391 мг, 0,504 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) и воде (2,500 мл) добавляли метилйодид (0,313 мл, 5,04 ммоль) и карбонат кальция (252 мг, 2,52 ммоль). Полученную смесь затем перемешивали при 50°C в течение 14 ч. Смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты затем высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали in vacuo. Посредством хроматографической очистки остатка (силикагель, от 0% до 100% EtOAc/гептан) получали (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–метоксиэтокси)–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид (233 мг, 0,340 ммоль, выход 67,4%) в виде светло–желтого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 685,3 $(M+H)^+$.

Стадия 3: 2–метил–2–пропанил–(2R)–2–(((((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–метоксиэтокси)–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метил)амино)метил)–1–пиперидинкарбоксилат

Раствор (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–метоксиэтокси)–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида (55 мг, 0,080 ммоль) и (R)–трет–бутил–2–(аминометил)пиперидин–1–карбоксилата (172 мг, 0,803 ммоль) в 1,2–дихлорэтане (0,8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Добавляли в смесь триацетоксиборгидрид натрия (0,059 мл, 0,401 ммоль) и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли с помощью MeOH (5 мл) и добавляли силикагель. Смесь концентрировали и высушивали in vacuo. Затем смесь твердых веществ очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (загрузка твердых веществ, от 0% до 100% EtOAc/гептан) с получением 2–метил–2–пропанил–(2R)–2–(((((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–метоксиэтокси)–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен

]–7'–ил)метил)амино)метил)–1–пиперидинкарбоксилата (64 мг, 0,072 ммоль, выход 90%) в виде светло–желтого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 883,5 $(M+H)^+$.

Стадия 4: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–метоксиэтокси)–11',12'–диметил–7'–((((2R)–2–пиперидинилметил)амино)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

В раствор 2–метил–2–пропанил–(2R)–2–(((((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–метоксиэтокси)–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метил)амино)метил)–1–пиперидинкарбоксилата (58 мг, 0,066 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,098 мл, 1,3 ммоль). Полученную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли *i*Pr_2Net (0,457 мл, 2,63 ммоль) с последующим добавлением 1,2–дибромэтана (0,023 мл, 0,263 ммоль) и DMA (0,1 мл). Полученную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. и при 50°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали in vacuo и посредством хроматографической очистки остатка (силикагель, от 0% до 100% EtOAc/гептан) получали (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–метоксиэтокси)–11',12'–диметил–7'–((((2R)–2–пиперидинилметил)амино)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид в виде бесцветного масла, которое применяли на следующей стадии. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 783,3 $(M+H)^+$.

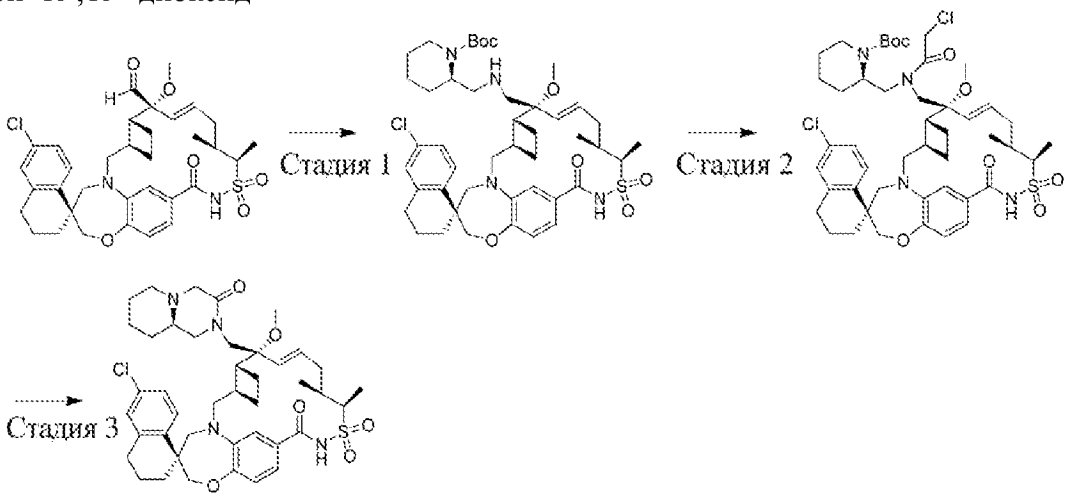
Стадия 5: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–метоксиэтокси)–11',12'–диметил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

В раствор (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–метоксиэтокси)–11',12'–диметил–7'–((((2R)–2–пиперидинилметил)амино)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (51,4 мг, 0,066 ммоль) в N, N–диметилацетамиде (0,4 мл) добавляли *i*Pr_2Net (0,057 мл, 0,328 ммоль) и 1,2–дибромэтан (0,028 мл, 0,328 ммоль). Полученную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем добавляли 1,2–дибромэтан (0,2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч., затем при 55°C в течение 72 ч. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от 0% до 10% MeOH/DCM) с получением

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–метоксиэтокси)–11',12'–диметил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (17 мг, 0,021 ммоль, выход 32,0%) в виде светло–желтого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 809,2 $(M+H)^+$.

Пример 154

(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aR)–3–оксооктагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид



Пример 154

Стадия 1: 2–метил–2–пропанил–(2R)–2–(((((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метил)амино)метил)–1–пиперидинкарбоксилат

В раствор (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида (44 мг, 0,069 ммоль) в 1,2–дихлорэтане (1 мл) добавляли (R)–трет–бутил–2–(аминометил)пиперидин–1–карбоксилат (147 мг, 0,686 ммоль). Полученную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли порциями триацетоксиборгидрид натрия (73 мг, 0,343 ммоль). После добавления смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от 0% до 20% MeOH/DCM) с получением 2–метил–2–пропанил–(2R)–2–(((((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–

[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метил)амино)метил)–1–пиперидинкарбоксилата (57,6 мг, 0,069 ммоль, выход 100%) в виде светло–желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 839,4 $(M+H)^+$.

Стадия 2: 2–метил–2–пропанил–(2R)–2–(((хлорацетил)(((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метил)амино)метил)–1–пиперидинкарбоксилат

В раствор 2–метил–2–пропанил–(2R)–2–(((((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метил)амино)метил)–1–пиперидинкарбоксилата (57,6 мг, 0,069 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл) при –78°C в атмосфере азота добавляли хлорацетилхлорид (10,92 мкл, 0,137 ммоль) с последующим добавлением *i*Pr_2Net (0,036 мл, 0,206 ммоль). После добавления смесь затем перемешивали при –78°C в течение 1,5 ч. Добавляли хлорацетилхлорид (0,022 мл) и смесь перемешивали при –25°C в течение 1 ч. и помещали в морозильную камеру с температурой –20°C в течение 16 ч. Смесь гасили с помощью MeOH (2 мл) и концентрировали in vacuo. Посредством хроматографической очистки (силикагель, от 0% до 100% EtOAc/гептан) получали 2–метил–2–пропанил–(2R)–2–(((хлорацетил)(((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метил)амино)метил)–1–пиперидинкарбоксилат (62,8 мг, 0,069 ммоль, выход 100%) в виде светло–желтого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 937,3, 939,2 $(M+Na)^+$.

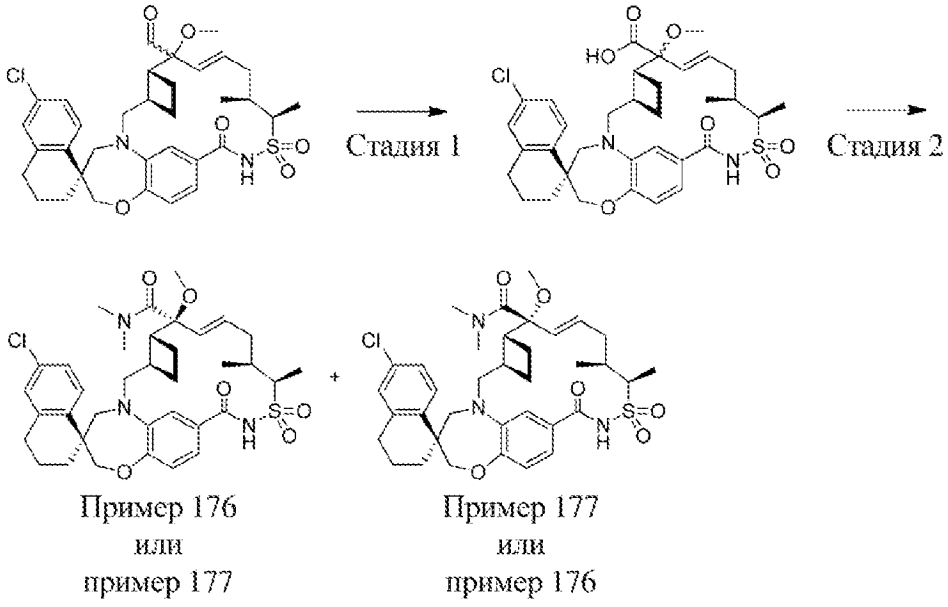
Стадия 3: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aR)–3–оксооктагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

В раствор 2–метил–2–пропанил–(2R)–2–(((хлорацетил)(((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метил)амино)метил)–1–пиперидинкарбоксилата (61,8 мг, 0,067 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,251 мл, 3,37 ммоль). После добавления смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 17 мин. Смесь охлаждали до –78°C и добавляли по каплям *i*PrNEt (0,704 мл, 4,05 ммоль). После

добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от 0% до 20% MeOH/DCM) с последующим осуществлением препаративной HPLC (колонка Phenomenex Gemini C18, 150 × 30 мм, от 10% до 100% 0,1% TFA в $MeCN/H_2O$) с получением необходимого продукта в растворе $MeCN/H_2O$ 0,1% TFA. pH регулировали до 7 с помощью буфера (KH_2PO_4/K_2HPO_4) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4), концентрировали и высушивали in vacuo с получением (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aR)–3–оксооктагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (33 мг, 0,042 ммоль, выход 62,8%) в виде грязно–белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 779,3 $(M+H)^+$.

Примеры 176 и 177

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–метокси–N, N,11',12'–тетраметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбоксамид–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–N, N,11',12'–тетраметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбоксамид–13',13'–диоксид



Стадия 1: (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–15'–оксо–7'–метиокси–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбоновой кислоты 13',13'–диоксид

В круглодонную колбу объемом 15 мл добавляли (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–15'–оксо–7'–метокси–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–

[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид (18 мг, 0,028 ммоль, смесь двух эпимеров) и 2–метил–2–бутен (149 мкл, 1,404 ммоль) в трет–бутаноле (281 мкл) и воде (281 мкл). Добавляли в раствор одноосновный фосфат калия (38,2 мг, 0,281 ммоль) и хлорит натрия (25,4 мг, 0,281 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором Na_2SO_3 (5 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл). Органический экстракт промывали насыщенным раствором NaCl (10 мл) и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали и концентрировали in vacuo с получением грязно–белого твердого вещества. Материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 657,2 $(M+H)^+$.

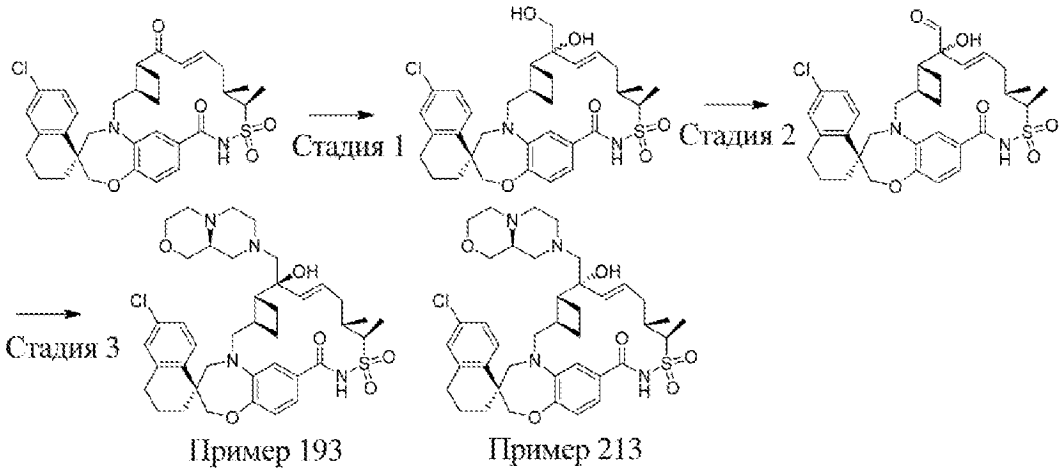
Стадия 2: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–N, N,11',12'–тетраметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбоксамид–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–N, N,11',12'–тетраметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбоксамид–13',13'–диоксид

В круглодонную колбу объемом 5 мл добавляли (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–15'–оксо–7'–метиокси–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбоновой кислоты 13',13'–диоксид (13 мг, 0,020 ммоль, смесь двух эпимеров) и диэтиламин (2 M в THF, 39,6 мкл, 0,079 ммоль) в DCM (396 мкл). Циклический ангидрид 1–пропанфосфоновой кислоты (50 вес. % раствор в этилацетате, 62,9 мкл, 0,099 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором $NaHCO_3$ (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Органический слой концентрировали. Неочищенный материал дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC с получением двух продуктов. Установлено, что первый полученный пик относился к примеру 176, и второй полученный пик относился к примеру 177. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 684,2 $(M+H)^+$ для обоих изомеров.

Примеры 193 и 213

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен

]–15'–он–13',13'–диоксид



Пример 193 Пример 213

Стадия 1: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–ГИДРОКСИ–7'–(ГИДРОКСИМЕТИЛ)–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД И (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–ГИДРОКСИ–7'–(ГИДРОКСИМЕТИЛ)–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД

К перемешиваемому охлажденному льдом раствору (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7',15'–дион–13',13'–диоксида (1,015 г, 1,700 ммоль) и йодида триметилсульфония (0,364 г, 1,785 ммоль) в диметилсульфоксиде (4,0 мл) добавляли по каплям трет–бутоксид калия, 1,0 М раствор в тетрагидрофуране (4,25 мл, 4,25 ммоль) в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали на ледяной бане в течение 5 мин. и при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Неочищенную реакционную смесь непосредственно загружали в заполненную силикагелем предколонку (25 г) с предварительно нанесенным слоем хлорида аммония и подвергали колоночной флеш–хроматографии в системе Combi–Flash на колонке ISCO Gold 24 г с элюированием с помощью EtOAc/гексаны от 0% до 100%, затем с помощью MeOH/DCM от 5% до 20% с получением смеси (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (0,82 г, 1,3 ммоль, выход 79%) приблизительно 3:1 в виде

белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 629,2 $(M+1)^+$.

Стадия 2: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–ГИДРОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–15'–ОКСО–3,4–ДИГИДРО–2H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–7'–КАРБАЛЬДЕГИД–13',13'–ДИОКСИД И (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–ГИДРОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–15'–ОКСО–3,4–ДИГИДРО–2H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–7'–КАРБАЛЬДЕГИД–13',13'–ДИОКСИД

К перемешиваемому охлажденному льдом раствору смеси (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (180 мг, 0,286 ммоль) в DCM (5,0 мл) одной порцией добавляли в атмосфере аргона периодинан Десса–Мартина (121 мг, 0,286 ммоль) в виде твердого вещества. Полученную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 0°C в течение 10 мин. и при температуре окружающей среды в течение периода, составляющего 3 ч. Неочищенную смесь непосредственно загружали в заполненную силикагелем предколонку (25 г) и подвергали колоночной флеш–хроматографии в системе Combi–Flash на колонке ISCO Gold 12 г с элюированием с помощью MeOH/DCM от 0% до 20% с получением 180 мг неочищенной смеси (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида в виде грязно–белого твердого вещества. Его применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 627,2 $(M+1)^+$.

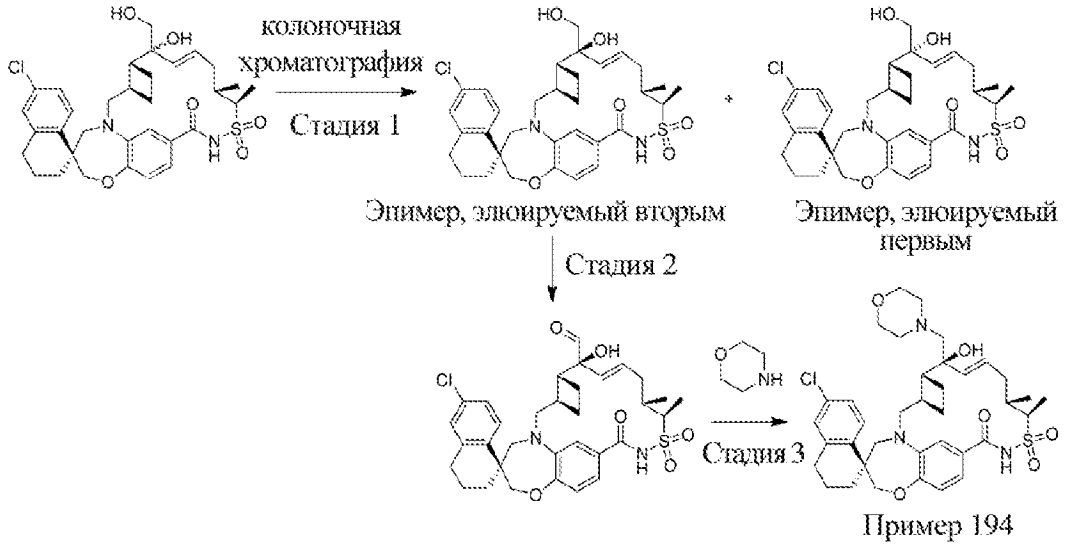
Стадия 3: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–((9AS)–ГЕКСАГИДРОПИРАЗИНО[2,1–C][1,4]ОКСАЗИН–8(1H)–ИЛМЕТИЛ)–7'–ГИДРОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД И (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–((9AS)–ГЕКСАГИДРОПИРАЗИНО[2,1–C][1,4]ОКСАЗИН–8(1H)–ИЛМЕТИЛ)–7'–ГИДРОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16

,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД

Указанные в заголовке соединения получали из смеси (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида в соответствии с общим способом 10. (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (пример 193) представлял собой эпимер, элюируемый вторым из колонки с силикагелем. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 753,3 $(M+1)^+$. (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (пример 213) представлял собой эпимер, элюируемый первым из колонки с силикагелем. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 753,3 $(M+1)^+$.

Пример 194

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–ГИДРОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–7'–(4–МОРФОЛИНИЛМЕТИЛ)–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД



Стадия 1: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–ГИДРОКСИ–7'–(ГИДРОКСИМЕТИЛ)–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–

[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД

Указанное в заголовке соединение получали в виде одного стереоизомера в результате разделения посредством колоночной хроматографии на силикагеле эпимерной смеси (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида с элюированием с помощью MeOH/DCM от 1% до 20%. Указанное в заголовке соединение представляло собой эпимер, элюируемый вторым из колонки с силикагелем. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 629,3 $(M+1)^+$.

Стадия 2: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–ГИДРОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–15'–ОКСО–3,4–ДИГИДРО–2H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–7'–КАРБАЛЬДЕГИД–13',13'–ДИОКСИД

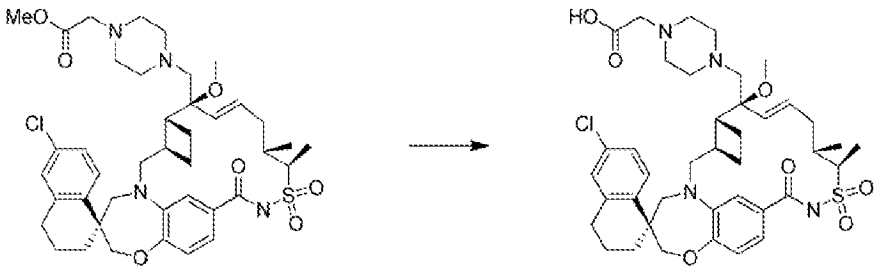
Указанное в заголовке соединение синтезировали из (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида в соответствии с протоколом в примере 193 (стадия 2). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 627,4 $(M+1)^+$.

Стадия 3: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–ГИДРОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–7'–(4–МОРФОЛИНИЛМЕТИЛ)–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД

Указанное в заголовке соединение синтезировали из (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида в соответствии с общим способом 10. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 698,5 $(M+1)^+$.

Пример 270

(4–(((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–МЕТОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–13',13'–ДИОКСИДО–15'–ОКСО–3,4–ДИГИДРО–2H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–7'–ИЛ)МЕТИЛ)–1–ПИПЕРАЗИНИЛ)УКСУСНАЯ КИСЛОТА

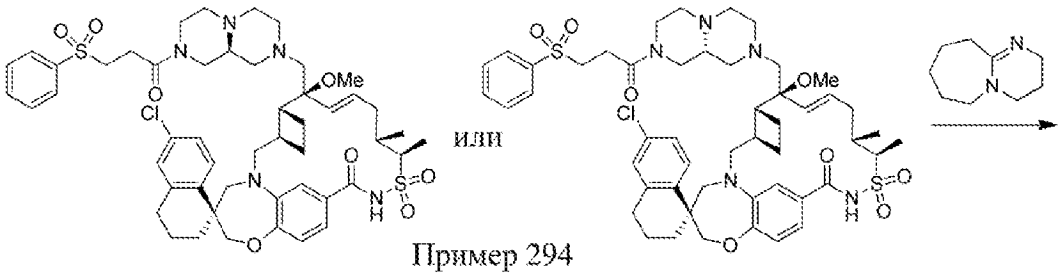


Пример 269 Пример 270

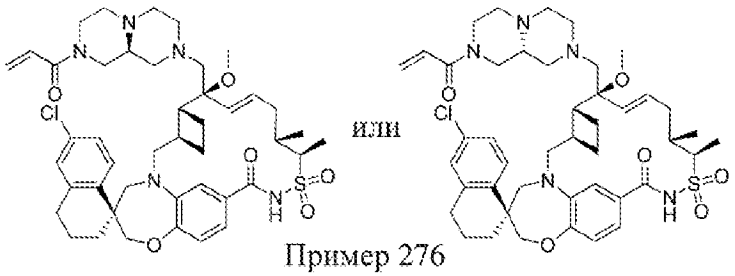
К перемешиваемому раствору метил–(4–(((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метил)–1–пиперазинил)ацетата (пример 269) (15 мг, 0,019 ммоль) в MeOH (1,5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (8,0 мг, 0,19 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Остаток поглощали в MeOH и подвергали препаративной обращенно–фазовой HPLC (колонка Gemini™ Prep C18 10 мкм; Phenomenex, Торранс, Калифорния; градиентное элюирование от 20 до 90% MeCN в воде, где оба растворителя содержат 0,1% TFA, 15–мин. градиент в 24–мин. способе) с получением после лиофилизации 11 мг (4–(((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метил)–1–пиперазинил)уксусной кислоты в виде белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 769,7 $(M+1)^+$.

Пример 276

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–(((9AS)–8–АКРИЛОИЛОКТАГИДРО–2H–ПИРАЗИНО[1,2–A]ПИРАЗИН–2–ИЛ)МЕТИЛ)–6–ХЛОР–7'–МЕТОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–
[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД ИЛИ (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–(((9AR)–8–АКРИЛОИЛОКТАГИДРО–2H–ПИРАЗИНО[1,2–A]ПИРАЗИН–2–ИЛ)МЕТИЛ)–6–ХЛОР–7'–МЕТОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–
[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД



Пример 294

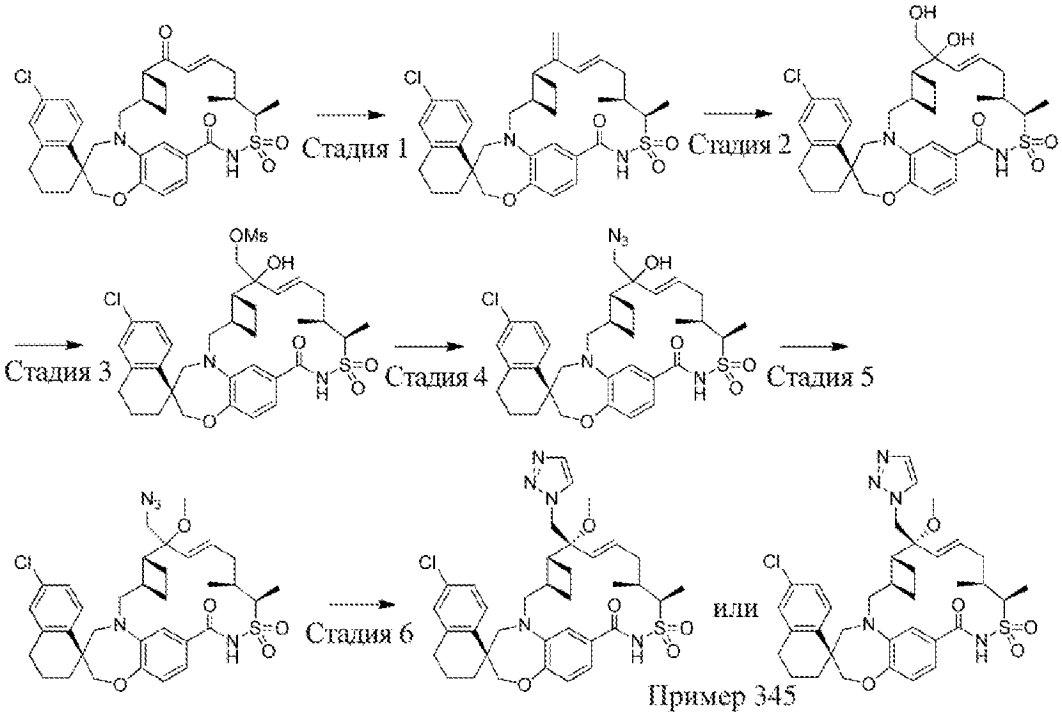


Пример 276

Раствор (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aS)–8–(3–(фенилсульфонил)пропаноил)октагидро–2H–пиразино[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aR)–8–(3–(фенилсульфонил)пропаноил)октагидро–2H–пиразино[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (15 мг, 0,016 ммоль) и 1,8–диазабицикло–[5.4.0]ундец–7–ена (0,15 мл, 1,0 ммоль) в пиридине (0,30 мл) в сосуде для проведения реакций под воздействием микроволнового излучения подвергали воздействию микроволнового излучения в течение 50 мин. при 75°C. Неочищенную смесь поглощали в MeOH и подвергали препаративной обращенно–фазовой HPLC (колонка Gemini™ Prep C_{18} 10 мкм; Phenomenex, Торранс, Калифорния; градиентное элюирование от 20 до 90% MeCN в воде, где оба растворителя содержат 0,1% TFA, 15–мин. градиент в 24–мин. способе) с получением после лиофилизации 7,5 мг (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–(((9AS)–8–АКРИЛОИЛОКТАГИДРО–2H–ПИРАЗИНО[1,2–A]ПИРАЗИН–2–ИЛ)МЕТИЛ)–6–ХЛОР–7'–МЕТОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИДА ИЛИ (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–(((9AR)–8–АКРИЛОИЛОКТАГИДРО–2H–ПИРАЗИНО[1,2–A]ПИРАЗИН–2–ИЛ)МЕТИЛ)–6–ХЛОР–7'–МЕТОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИДА. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 821,0 $(M+1)^+$.

Пример 345

(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(1H–1,2,3–триазол–1–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(1H–1,2,3–триазол–1–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид



Стадия 1: (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–7'–метилиден–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

Раствор бромида метилтрифенилфосфония (1,80 г, 5,0 ммоль) в THF (15 мл) охлаждали до 0°C. Раствор н–бутиллития (2,5 M в гексанах, 1,8 мл, 4,5 ммоль) добавляли по каплям и его перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Раствор бромида добавляли по каплям в раствор (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7',15'–дион–13',13'–диоксида (0,30 г, 0,50 ммоль) в THF (6,0 мл) (охлаждали на ледяной бане) до тех пор, пока сохранялся желтый цвет. Его перемешивали при 0°C в течение 12 мин. Реакционную смесь добавляли в перемешиваемую ледяную воду (20 мл). Ее подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH 2–4. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом магния. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Соединение очищали посредством хроматографии среднего давления (диоксид кремния, от 0% до 50% EtOAc (+0,3% HOAc:гексаны) с

получением (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–7'–метилиден–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (290 мг, 0,49 ммоль, выход 97%). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 595,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2: (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

Смесь AD–mix–alpha (640 мг, 0,43 ммоль) растворяли в 20 мл смеси трет–бутанола (10,0 мл) и воды (10.0 мл) 1:1 и охлаждали до 0°C. Добавляли (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–7'–метилиден–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (255 мг, 0,428 ммоль) и реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Добавляли еще 5,0 мл t–BuOH для гомогенизации смеси. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли еще 320 мг смеси AD–Mix–alpha и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 3 дней. Реакционную смесь гасили путем добавления 575 мг сульфита натрия при 0°C и перемешивания в течение 45 минут. Затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×20 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Неочищенный продукт затем очищали посредством хроматографии среднего давления (диоксид кремния, от 0% до 100% EtOAc (+0,3% HOAc):гептаны) с получением (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (31 мг, 0,049 ммоль, выход 12%). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 629,2 $(M+H)^+$.

Стадия 3: ((1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метилметансульфонат

(1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–гидрокси–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (25,0 мг, 0,040 ммоль) растворяли в DCM (800 мкл) и охлаждали до 0°C. Добавляли триэтиламин (17 мкл, 0,12 ммоль) с последующим добавлением мезилхлорида (6,50 мкл, 0,083 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью DCM (15 мл) и смесь промывали водой (2×10 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Неочищенный продукт затем

очищали посредством хроматографии среднего давления (диоксид кремния, от 0% до 70% EtOAc (+0,3% HOAc):гептаны) с получением ((1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метилметансульфоната. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 707,2 $(M+H)^+$.

Стадия 4: (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–7'–(азидометил)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

((1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метилметансульфонат (10 мг, 0,014 ммоль) растворяли в 0,36 мл смеси DMF:вода 5:1. В раствор добавляли азид натрия (2,1 мг, 3,2 мкмоль). Смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом натрия и неочищенный продукт очищали посредством хроматографии среднего давления (диоксид кремния, от 0% до 60% EtOAc (+0,3%HOAc):гептаны) с получением (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–7'–(азидометил)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–
спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (2,1 мг, 3,2 мкмоль, выход 23%). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 654,2 $(M+H)^+$.

Стадия 5: (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–7'–(азидометил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

(1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–7'–(Азидометил)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (2,0 мг, 3,1 мкмоль) растворяли в 2–метилтетрагидрофуране (1,0 мл) и добавляли гидрид натрия (60% дисперсия) (0,73 мг, 0,031 ммоль) с последующим добавлением метилйодида (0,956 мкл, 0,015 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали в течение ночи до завершения реакции. Реакционную смесь гасили путем добавления по каплям воды и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои затем промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом магния с получением (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–7'–(азидометил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–
дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен

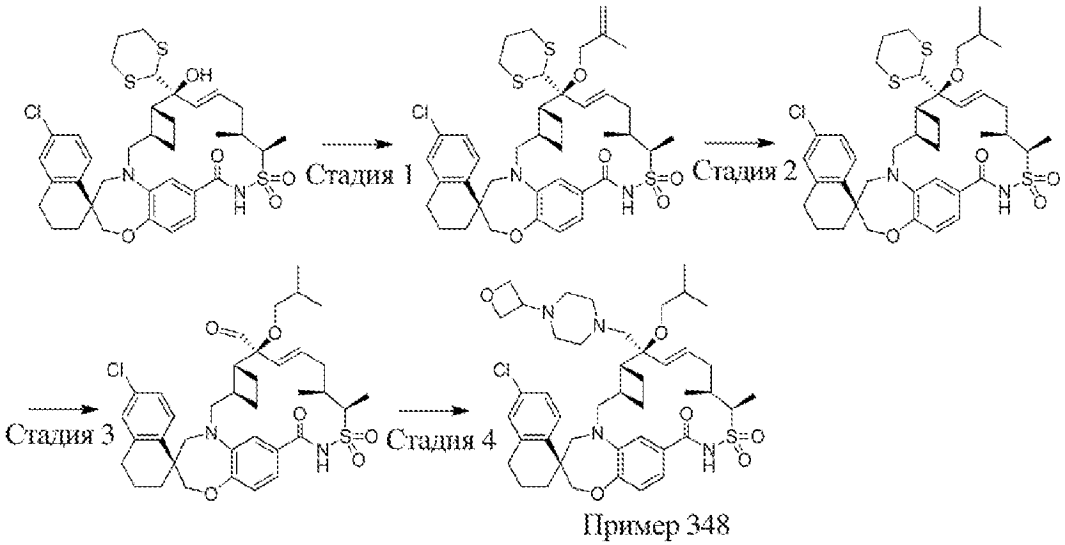
]–15'–он–13',13'–диоксида (3,0 мг), который применяли непосредственно в следующей реакции без какой–либо дополнительной очистки. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 668,2 $(M+H)^+$.

Стадия 6: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(1H–1,2,3–триазол–1–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(1H–1,2,3–триазол–1–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

(1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–7'–(Азидометил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (20 мг, 0,030 ммоль) суспендировали в 3,0 мл раствора t–BuOH:вода:DMF 1:1:1. В раствор добавляли сульфат меди(II) (2,9 мг, 0,018 ммоль), (+)–натрия l–аскорбат (12,0 мг, 0,061 ммоль) и (триметилсилил)ацетилен (65 мкл, 0,46 ммоль). Раствор затем нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой и EtOAc. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали 1 н. раствором хлорида лития (1×15 мл) и солевым раствором (1×15 мл), затем высушивали над сульфатом магния. Остаток затем очищали посредством хроматографии среднего давления (диоксид кремния, от 25% до 100% EtOAc (+0,3% HOAc):гептаны) с получением (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(1H–1,2,3–триазол–1–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(1H–1,2,3–триазол–1–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 694,3 $(M+H)^+$.

Пример 348

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–11',12'–диметил–7'–(2–метилпропокси)–7'–((4–(3–оксетанил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид



Пример 348

Стадия 1: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–11',12'–диметил–7'–((2–метил–2–пропен–1–ил)окси)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

Реакцию проводили после процедуры для общего способа 5, стадии 2. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 771,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–11',12'–диметил–7'–(2–метилпропокси)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–11',12'–диметил–7'–((2–метил–2–пропен–1–ил)окси)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (200 мг, 0,26 ммоль) растворяли в EtOAc (5,0 мл) и добавляли оксид платины(IV) (180 мг, 0,78 ммоль). Затем сосуд подвергали воздействию давления до 40 psi с помощью водорода и перемешивали в течение 3,5 ч. до завершения реакции. Черную взвесь затем фильтровали через подушку из целита и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат затем концентрировали с получением (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–11',12'–диметил–7'–(2–метилпропокси)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (200 мг, 0,26 ммоль, выход 100%). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 773,2 $(M+H)^+$.

Стадия 3: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–7'–(2–метилпропокси)–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид

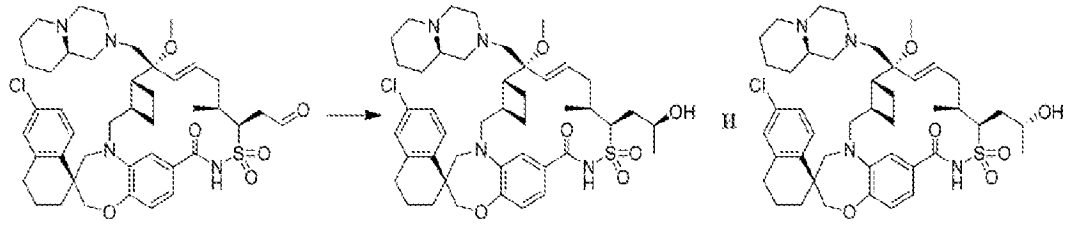
Реакцию проводили после процедуры для общего способа 5, стадии 3. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 683,3 $(M+H)^+$.

Стадия 4: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–7'–(2–метилпропокси)–7'–((4–(3–оксетанил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

Реакцию проводили после процедуры для общего способа 8. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 809,2 $(M+H)^+$.

Примеры 362 и 363

(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–12'–((2S)–2–гидроксипропил)–7'–метокси–11'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–((2R)–2–гидроксипропил)–7'–метокси–11'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид



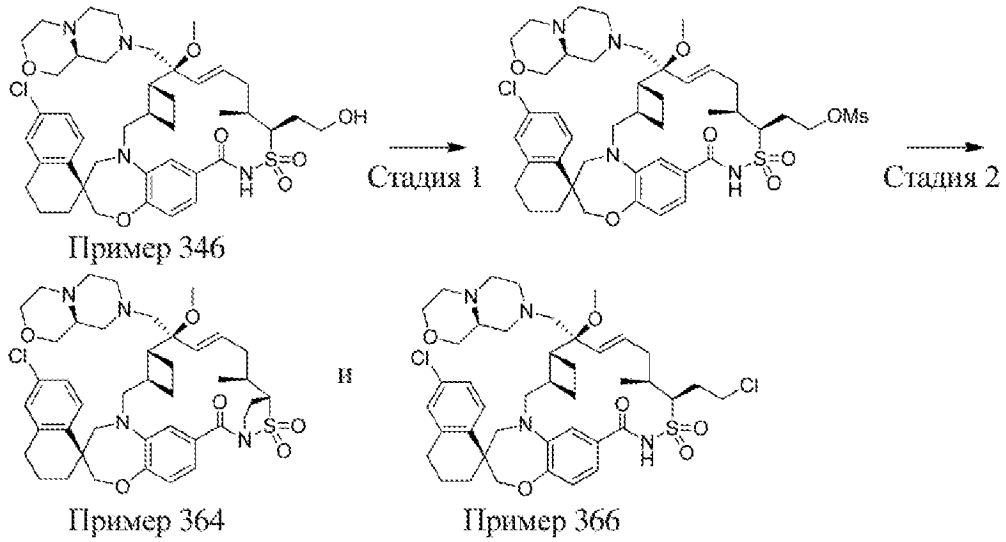
Пример 360 → Пример 362 или пример 363 и Пример 363 или пример 362

((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–метокси–11'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–12'–ил)ацетальдегид (пример 360) (32 мг, 0,040 ммоль) растворяли в THF (2,0 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям бромид метилмагния (3,4 M в 2–MeTHF, 0,12 мл, 0,40 ммоль) и перемешивали в течение 45 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (15 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×20 мл) и затем высушивали над сульфатом натрия. Смесь затем очищали посредством препаративной SCF–хроматографии (4FBSA, колонка 250 мм x 21 мм, Phenomenex, Торранс, Калифорния; 28 г/минута MeOH (+20 мМ NH_3) + 42 г/минута CO_2 на Thar 200 SFC; давление на выходе=100 бар; температура=40°C; длина волны=220 нм; применяли объем введенного 28 мг/3 мл (9,3 мг/мл) раствора образца в MeOH (3 мл), который составляет 1,1

мл, с получением (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–((2S)–2–гидроксипропил)–7'–метокси–11'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–((2R)–2–гидроксипропил)–7'–метокси–11'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (пример 362, элюируемый первым изомер, t_R=3,19 минуты на аналитическом SFC; 4FBSA; 40% MeOH (+20 мМ NH_3 в CO_2) с >99,5% *de*) (6,2 мг, 7,7 мкмоль, выход 19%), MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 809,4 $(M+H)^+$, и с получением (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–((2S)–2–гидроксипропил)–7'–метокси–11'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–((2R)–2–гидроксипропил)–7'–метокси–11'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (пример 363, элюируемый вторым изомер, t_R=6,49 минуты на аналитическом SFC; 4FBSA; 40% MeOH (+20 мМ NH_3 в CO_2) с >99,5% *de*) (13 мг, 0,016 ммоль, выход 39%), MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 809,4 $(M+H)^+$.

Примеры 364 и 366

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–11'–метил–3,4–дигидро–2H,16'H–спиро[нафталин–1,23'–[21]окса[27]тиа[1,15]диазапентацикло[15.7.2.1~12,15~.0~3,6~.0~20,25~]гептакоза[8,17,19,25]тетраен]–16'–он–27',27'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–(2–хлорэтил)–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид



Пример 346 Пример 364 Пример 366

Стадия 1: 2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–11'–метил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–12'–ил)этилметансульфонат

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–12'–(2–гидроксиэтил)–7'–метокси–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (пример 346) (15 мг, 0,018 ммоль) растворяли в DCM (1,0 мл) и добавляли основание Хунига (0,011 мл, 0,064 ммоль) и мезилхлорид (3,7 мкл, 0,048 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. практически до завершения реакции. Смесь затем разбавляли с помощью DCM (20 мл) и воды (15 мл). Слои разделяли и органический слой высушивали над сульфатом натрия. Фильтрат концентрировали до сухого состояния под вакуумом с получением 2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–11'–метил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–12'–ил)этилметансульфоната (16 мг, 0,018 ммоль, выход 100%), который применяли непосредственно в следующей реакции. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 875,3 $(M+H)^+$.

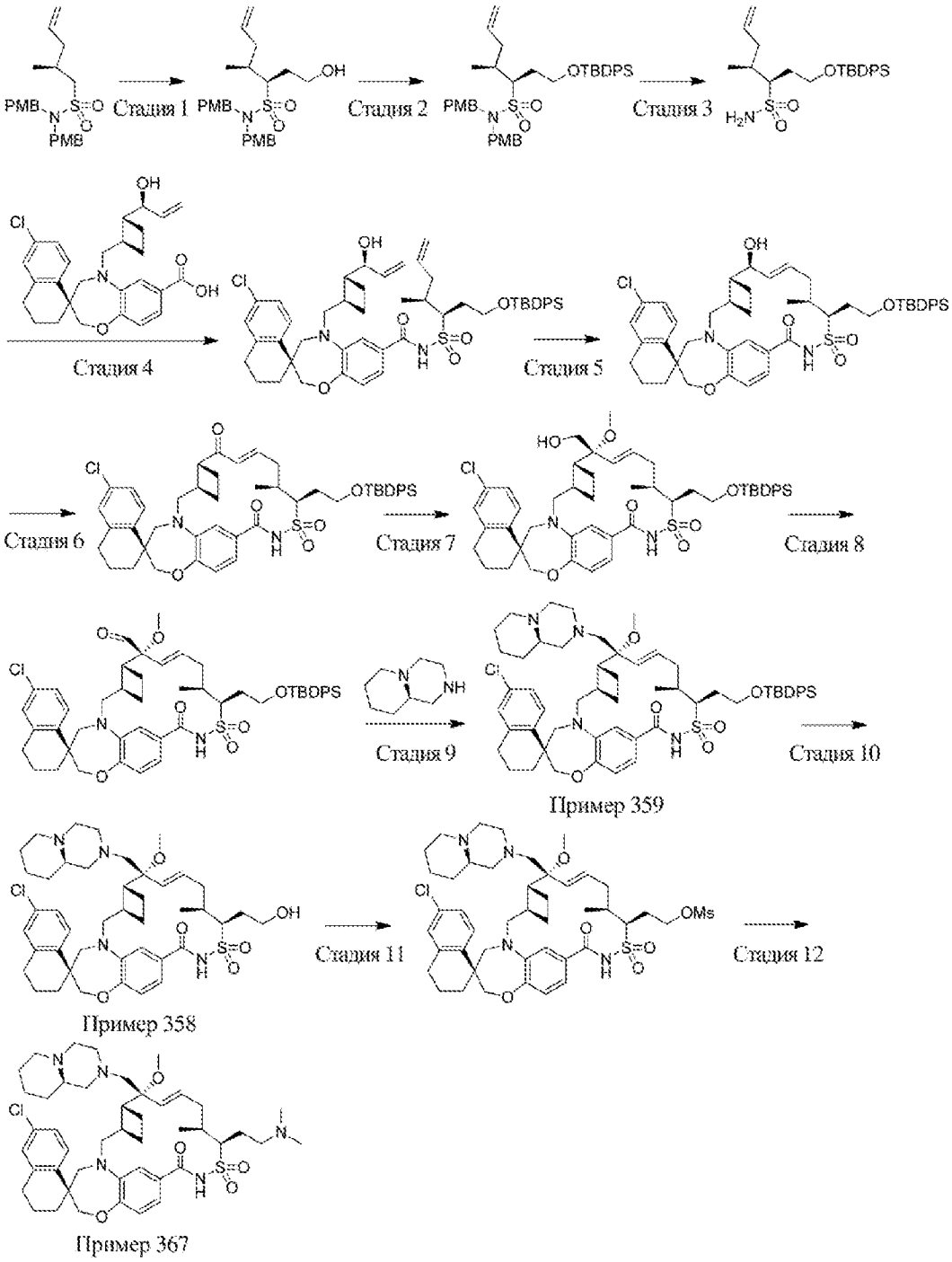
Стадия 2: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–11'–метил–3,4–дигидро–2H,16'H–спиро[нафталин–1,23'–[21]окса[27]тиа[1,15]диазапентацикло[15.7.2.1~12,15~.0~3,6~.0~20,25~]гептакоза[8,17,19,25]тетраен]–16'–он–27',27'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–(2–хлорэтил)–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–

[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–11'–метил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–12'–ил)этилметансульфонат (16 мг, 0,018 ммоль) растворяли в ацетонитриле (1,0 мл) и добавляли дифтортрифенилсиликат тетрабутиламмония (59 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали при 75°C до завершения реакции. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли с помощью EtOAc (25 мл) и воды (20 мл). Слои разделяли и органический слой промывали снова водой (1×20 мл) и солевым раствором (1×20 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Неочищенный продукт затем очищали посредством хроматографии среднего давления (диоксид кремния, от 0% до 100% (10% 2 M аммиак в MeOH):DCM) с получением двух продуктов, (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–11'–метил–3,4–дигидро–2H,16'H–спиро[нафталин–1,23'–[21]окса[27]тиа[1,15]диазапентацикло[15.7.2.1~12,15~.0~3,6~.0~20,25~]гептакоза[8,17,19,25]тетраен]–16'–он–27',27'–диоксида (пример 364) (4,9 мг, 6,3 мкмоль, выход 34%), MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 779,3 $(M+H)^+$; и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–(2–хлорэтил)–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (пример 366) (3,5 мг, 4,29 мкмоль, выход 23%), MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 815,3 $(M+H)^+$.

Примеры 358, 359 и 367

(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–12'–(2–гидроксиэтил)–7'–метокси–11'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (пример 358), и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11'–метил–12'–(2–(((2–метил–2–пропанил)(дифенил)силил)окси)этил)–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (пример 359), и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–(2–(диметиламино)этил)–7'–метокси–11'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (пример 367)



Стадия 1: (3R,4S)–1–ГИДРОКСИ–N, N–БИС(4–МЕТОКСИБЕНЗИЛ)–4–МЕТИЛ–6–ГЕПТЕН–3–СУЛЬФОНАМИД

В раствор (S)–N, N–бис(4–метоксибензил)–2–метилпент–4–ен–1–сульфонамида (2,8 г, 6,9 ммоль) в THF (15 мл) добавляли по каплям н–бутиллитий (2,5 М в гексанах, 3,1 мл, 7,6 ммоль) при –78°C. Смесь перемешивали при –78°C в течение 5 мин. и затем добавляли оксид этилена (2,5 М в THF, 5,6 мл, 14 ммоль). Обеспечивали нагревание смеси до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 18 ч. Смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc (2 X). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали ($MgSO_4$) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и полученный остаток подвергали хроматографии

(силикагель, от 20% до 60%, EtOAc/гексан) с получением смеси диастереомеров указанного в заголовке соединения. Смесь затем очищали с помощью препаративной SFC–хроматографии (колонка ChiralPak IC–H 250 мм x 30 мм, Phenomenex, Торранс, Калифорния; 35 г/минута MeOH+105 г/минута CO_2 на Thar 200 SFC; давление на выходе=100 бар; температура=22°C; длина волны=215 нм; применяли объем введенного 25000 мг/50 мл (500 мг/мл) раствора образца MeOH (50 мл), который составлял 1,0 мл, с получением (3R,4S)–1–гидрокси–N, N–бис(4–метоксибензил)–4–метил–6–гептен–3–сульфонамида в качестве более медленно элюируемого изомера в виде желтой жидкости (t_R=2,51 минуты на аналитическом SFC; колонка IC–H; 25% MeOH в CO_2) со 100% *de*. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРМЕТАН–d2) δ ppm 7,24 (d, J=8,61 Гц, 4H), 6,90 (d, J=8,61 Гц, 4H), 5,62 (ddt, J=16,75, 10,20, 7,07, 7,07 Гц, 1H), 5,08 (s, 1H), 5,05 (br d, J=7,83 Гц, 1H), 4,39 (d, J=15,26 Гц, 2H), 4,23 (d, J=15,26 Гц, 2H), 3,83 (s, 6H), 3,66–3,81 (m, 2H), 3,00–3,16 (m, 1H), 1,97–2,23 (m, 3H), 1,79–1,96 (m, 3H), 1,06 (d, J=6,85 Гц, 3H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 470,2 $(M+Na)^+$.

Стадия 2: (3R,4S)–N, N–бис(4–метоксибензил)–4–метил–1–(((2–метил–2–пропанил)(дифенил)силил)окси)–6–гептен–3–сульфонамид

(3R,4S)–1–Гидрокси–N, N–бис(4–метоксибензил)–4–метилгепт–6–ен–3–сульфонамид (6,4 г, 14 ммоль) растворяли в DMF (34 мл). Добавляли имидазол (1,7 г, 24 ммоль) и хлорид трет–бутилдифенилсилила (6,3 мл, 24 ммоль) и смесь перемешивали в течение 45 мин. Реакционную смесь затем гасили насыщенным раствором хлорида аммония (150 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (1×300 мл). Слои разделяли и органический слой промывали (1×100 мл) 1 н. раствором LiCl (1×100 мл), 1 н. раствором HCl и (1×100 мл) солевым раствором и затем высушивали над сульфатом магния. Неочищенный продукт затем очищали посредством хроматографии среднего давления (диоксид кремния, от 5% до 100% EtOAc:гептаны) с получением (3R,4S)–N, N–бис(4–метоксибензил)–4–метил–1–(((2–метил–2–пропанил)(дифенил)силил)окси)–6–гептен–3–сульфонамида (9,70 г, 14,14 ммоль, выход 98%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ–d) δ 7,67 (dt, J=1,5, 7,3 Гц, 4H), 7,47–7,35 (m, 6H), 7,16 (d, J=8,8 Гц, 4H), 6,79–6,78 (m, 1H), 6,81 (d, J=8,6 Гц, 3H), 5,56 (tdd, J=7,0, 10,1, 17,0 Гц, 1H), 4,97 (dd, J=1,8, 10,0 Гц, 1H), 4,91 (dd, J=1,6, 17,0 Гц, 1H), 4,31–4,10 (m, 4H), 3,84–3,80 (m, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,77–3,72 (m, 1H), 3,09 (ddd, J=1,6, 4,2, 7,4 Гц, 1H), 2,22–2,07 (m, 2H), 1,98–1,79 (m, 3H), 1,07 (s, 9H), 1,02 (d, J=6,8 Гц, 3H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 708,3 $(M+Na)^+$.

Стадия 3: (3R,4S)–4–метил–1–(((2–метил–2–пропанил)(дифенил)силил)окси)–6–гептен–3–сульфонамид

В колбу объемом 1000 мл, охлажденную до 0°C, добавляли (3R,4S)–N, N–бис(4–метоксибензил)–4–метил–1–(((2–метил–2–пропанил)(дифенил)силил)окси)–6–гептен–3–сульфонамид (9,4 г, 14 ммоль), DCM (290 мл), анизол (7,5 мл, 69 ммоль) и затем трифторуксусную кислоту (49 мл). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры в течение ночи до завершения реакции. Реакционную смесь затем концентрировали на роторном испарителе до объема ~25 мл. Неочищенный продукт затем

очищали посредством хроматографии среднего давления (диоксид кремния, от 10% до 50% EtOAc:гептаны) с получением (3R,4S)–4–метил–1–(((2–метил–2–пропанил)(дифенил)силил)окси)–6–гептен–3–сульфонамида (2,7 г, 6,1 ммоль, выход 44%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ–d) δ 7,67 (ddd, J=1,5, 5,8, 7,2 Гц, 4H), 7,49–7,37 (m, 6H), 5,72 (tdd, J=6,9, 10,1, 17,0 Гц, 1H), 5,06–4,94 (m, 2H), 4,41 (br s, 2H), 3,93–3,80 (m, 2H), 3,23–3,16 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,13–2,06 (m, 1H), 2,05–2,01 (m, 1H), 1,91 (dtd, J=3,7, 7,1, 14,7 Гц, 2H), 1,07 (s, 9H), 1,02 (d, J=7,0 Гц, 3H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 468,2 $(M+Na)^+$.

Стадия 4: (3S)–6'–хлор–5–(((1R,2R)–2–((1S)–1–гидрокси–2–пропен–1–ил)циклобутил)метил)–N–(((3R,4S)–4–метил–1–(((2–метил–2–пропанил)(дифенил)силил)окси)–6–гептен–3–ил)сульфонил)–3',4,4',5–тетрагидро–2'H–спиро[1,5–бензоксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоксамид

Реакцию проводили после процедуры для общего способа 1 (R^1=H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 895,3 $(M+H)^+$.

Стадия 5: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11'–метил–12'–(2–(((2–метил–2–пропанил)(дифенил)силил)окси)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

Реакцию проводили после процедуры для общего способа 1 (R^1=H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 867,3 $(M+H)^+$.

Стадия 6: (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11'–метил–12'–(2–(((2–метил–2–пропанил)(дифенил)силил)окси)этил)–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7',15'–дион–13',13'–диоксид

Реакцию проводили после процедуры для общего способа 1 (R^1=H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 865,3 $(M+H)^+$.

Стадия 7: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–7'–метокси–11'–метил–12'–(2–(((2–метил–2–пропанил)(дифенил)силил)окси)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

Реакцию проводили после процедуры для общего способа 3 (R^4=Me). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 911,4 $(M+H)^+$.

Стадия 8: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11'–метил–12'–(2–(((2–метил–2–пропанил)(дифенил)силил)окси)этил)–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид

Реакцию проводили после процедуры для общего способа 3 (R^4=Me). MS (ESI,

положительный ион) *масса/заряд* 909,3 $(M+H)^+$.

Стадия 9: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11'–метил–12'–(2–(((2–метил–2–пропанил)(дифенил)силил)окси)этил)–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (пример 359)

Реакцию проводили после процедуры для общего способа 8. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 1033,3 $(M+H)^+$.

Стадия 10: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–(2–гидроксиэтил)–7'–метокси–11'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (пример 358)

(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–метокси–11'–метил–12'–(2–(((2–метил–2–пропанил)(дифенил)силил)окси)этил)–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (пример 359) (38 мг, 0,037 ммоль) растворяли в THF (1,0 мл). Затем добавляли фторид тетрабутиламмония (1,0 М в THF, 1,1 мл, 1,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. до завершения реакции. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью DCM и затем загружали непосредственно в колонку для очищения посредством хроматографии среднего давления (диоксид кремния, от 0% до 100% (удержание) (10% 2 М аммиака в MeOH:DCM):DCM) с получением продукта, который был загрязнен фторидом тетрабутиламмония. Данное вещество затем разбавляли водой (50 мл) и EtOAc (20 мл). Слои затем разделяли и органический слой затем снова промывали водой (1×50 мл) для удаления остаточного фторида тетрабутиламмония. Органический слой затем экстрагировали солевым раствором (1×15 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Взвесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–(2–гидроксиэтил)–7'–метокси–11'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (пример 358) (150 мг, 0,18 ммоль, выход 61%). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 795,3 $(M+H)^+$.

Стадия 11: 2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–илметил)–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–12'–ил)этилметансульфонат

(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–12'–(2–гидроксиэтил)–7'–метокси–11'–метил–

7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (пример 358) (50 мг, 0,063 ммоль) растворяли в DCM (3,0 мл) и добавляли основание Хунига (66 мкл, 0,38 ммоль) и мезилхлорид (21 мкл, 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч до завершения реакции. Смесь затем разбавляли с помощью DCM (20 мл) и воды (25 мл). Слои разделяли и органический слой промывали снова водой (25 мл) и затем высушивали над сульфатом натрия. Фильтрат концентрировали до сухого состояния под вакуумом с получением 2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–12'–ил)этилметансульфоната (63 мг). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 873,3 $(M+H)^+$.

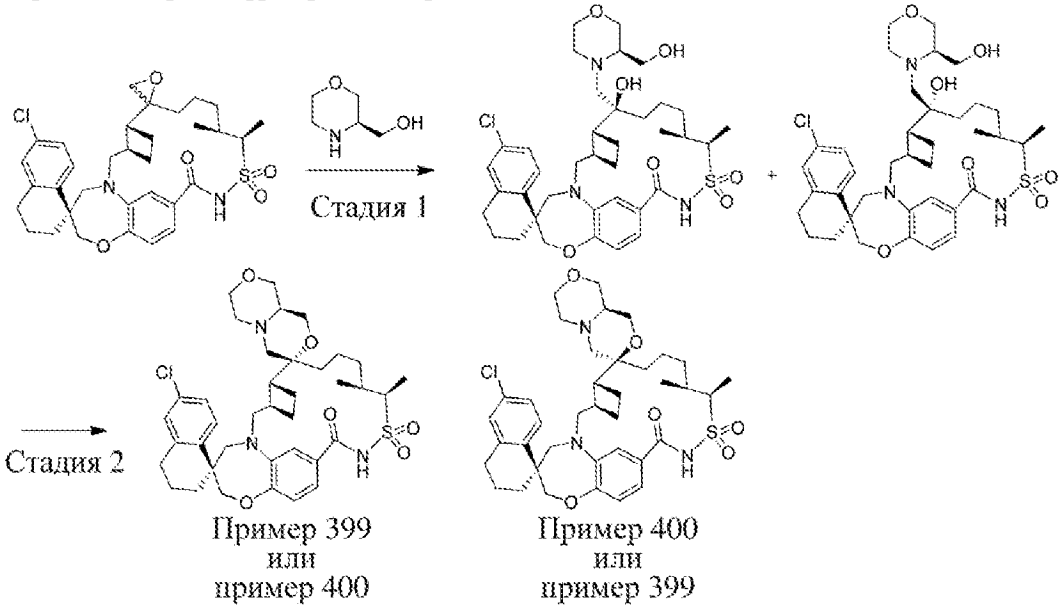
Стадия 12: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–(2–(диметиламино)этил)–7'–метокси–11'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (пример 367)

2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–метокси–11'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–12'–ил)этилметансульфонат (30 мг, 0,34 ммоль), диметиламин (2 M в THF, 0,17 мл, 0,34 ммоль), карбонат калия (95 мг, 0,69 ммоль) и каталитическое количество йодида калия растворяли в ацетонитриле (1,0 мл) во флаконе и закупоривали герметичной крышкой. Реакционную смесь затем нагревали до 65°C в течение 40 мин. до завершения реакции. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью DCM и фильтровали через мелкую стеклообразную фритту. Фильтрат затем концентрировали и остаток затем очищали посредством препаративной SFC–хроматографии (колонка Kromasil Cyano 250 мм x 21 мм; 17,5 г/минута MeOH (+20 мМ аммиака) + 52,5 г/минута CO_2 на Thar 200 SFC; давление на выходе=100 бар; температура=22°C; длина волны=215 нм; применяли объем введенного 31 мг/4 мл (7,8 мг/мл) раствора образца в MeOH (4 мл), составляющий 1,0 мл, с получением (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–(2–(диметиламино)этил)–7'–метокси–11'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (пример 367) (4,7 мг, 5,7 ммоль, выход 17%) в качестве соединения с пиком, соответствующим более медленному элюированию (t_R=2,90 минуты

на аналитическом SFC; колонка Kromasil Cyano; 25% MeOH в CO_2), с чистотой 97,8%. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 822,3 $(M+H)^+$.

Примеры 399 и 400

(1S,3'R,6'R,7'R,9a"S,11'S,12'R)–6–Хлор–11',12'–диметил–3,4,6",7",9",9a"–гексагидро–1"H,2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',3"–[1,4]оксазино[3,4–c][1,4]оксазин]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,9a"S,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4,6",7",9",9a"–гексагидро–1"H,2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',3"–[1,4]оксазино[3,4–c][1,4]оксазин]–15'–он–13',13'–диоксид



Стадия 1: (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(((3R)–3–(гидроксиметил)–4–морфолинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(((3R)–3–(гидроксиметил)–4–морфолинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид

В стеклянный сосуд для проведения реакции под воздействием микроволнового излучения загружали (1S,3'R,6'R,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',2"–оксиран]–15'–он–13',13'–диоксид (0,300 г, 0,489 ммоль) и 3(R)–гидроксиметилморфолин (0,650 г, 5,55 ммоль; Matrix Sci., Элгин, Южная Каролина). Добавляли этанол (3 мл) и триэтиламин (1,8 мл, 12,9 ммоль), реакционную смесь

герметизировали в атмосфере аргона и нагревали в микроволновом реакторе Initiator при 90°C в течение в целом 27 ч. Реакционную смесь нагревали при 90°C в микроволнах в течение еще 16 ч. Реакционную смесь очищали посредством обращенно–фазовой HPLC (колонка Gilson; Gemini–NX 10 мкм, C18, AXIA, 100×50 мм) с элюированием с помощью 0,1% TFA–H_2O:0,1% TFA CH_3CN (9:1 → 1:9). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и разделяли между буфером с pH 7 (1 M K_2HPO_4/KH_2PO_4)/EtOAc. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x) и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением смеси (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(((3R)–3–(гидроксиметил)–4–морфолинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксида и (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(((3R)–3–(гидроксиметил)–4–морфолинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксида (177 мг, 50%) в виде белого кристаллического твердого вещества.

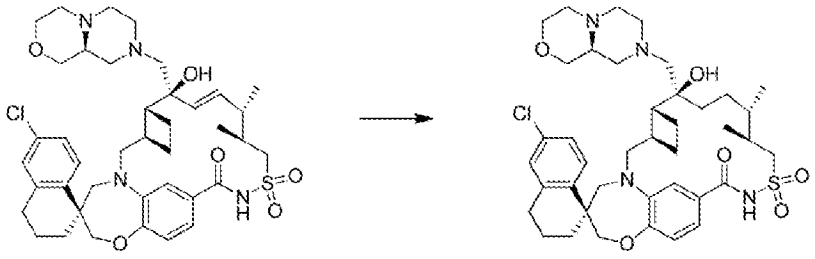
Стадия 2: (1S,3'R,6'R,7'R,9a"S,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4,6",7",9",9a"–гексагидро–1"H,2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',3"–[1,4]оксазино[3,4–c][1,4]оксазин]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,9a"S,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4,6",7",9",9a"–гексагидро–1"H,2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',3"–[1,4]оксазино[3,4–c][1,4]оксазин]–15'–он–13',13'–диоксид

В смесь (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(((3R)–3–(гидроксиметил)–4–морфолинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксида и (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(((3R)–3–(гидроксиметил)–4–морфолинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксида (0,136 г, 0,186 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) комнатной температуры добавляли гидрид натрия, 60% дисперсию в минеральном масле (0,050 г, 1,250 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли п–толуолсульфоновый ангидрид (0,250 г, 0,766 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 5,5 ч. В реакционную смесь добавляли гидрид натрия, 60% дисперсию в минеральном масле (0,050 г, 1,250 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. В реакционную смесь добавляли п–толуолсульфоновый

ангидрид (0,180 г) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. В реакционную смесь добавляли гидрид натрия, 60% дисперсию в минеральном масле (0,050 г, 1,25 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 24 ч. Реакционную смесь гасили буфером с pH 7 (1 M K_2HPO_4/KH_2PO_4) и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором и фильтрат очищали посредством обращенно–фазовой HPLC (Gilson; Gemini–NX 10 мкм, C18, AXIA, колонка 100×50 мм) с элюированием с помощью 0,1% TFA–H_2O:0,1% TFA CH_3CN (9:1 → 1:9). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и разделяли между буфером с pH 7 (1 M K_2HPO_4/KH_2PO_4)/EtOAc. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x) и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 118 мг (89%) белого твердого вещества. Материал очищали посредством ахиральной SFC–хроматографии с получением (1S,3'R,6'R,7'R,9a"S,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4,6",7",9",9a"–гексагидро–1"H,2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',3"–[1,4]оксазино[3,4–c][1,4]оксазин]–15'–он–13',13'–диоксида или (1S,3'R,6'R,7'S,9a"S,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4,6",7",9",9a"–гексагидро–1"H,2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',3"–[1,4]оксазино[3,4–c][1,4]оксазин]–15'–он–13',13'–диоксида (10 мг, 8%, пик первого элюированного соединения) в виде белого кристаллического твердого вещества. *масса/заряд* (ESI, положительный ион) 712,7 $(M+1)^+$. Элюируемое вторым соединение выделяли в виде (1S,3'R,6'R,7'R,9a"S,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4,6",7",9",9a"–гексагидро–1"H,2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',3"–[1,4]оксазино[3,4–c][1,4]оксазин]–15'–он–13',13'–диоксида или (1S,3'R,6'R,7'S,9a"S,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4,6",7",9",9a"–гексагидро–1"H,2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',3"–[1,4]оксазино[3,4–c][1,4]оксазин]–15'–он–13',13'–диоксида (12 мг, 9%, пик второго элюированного соединения) в виде кристаллического твердого вещества. (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 712,6 $(M+1)^+$.

Пример 405

(1S,3'R,6'R,7'S,10'S,11'S)–6–Хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–гидрокси–10',11'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид

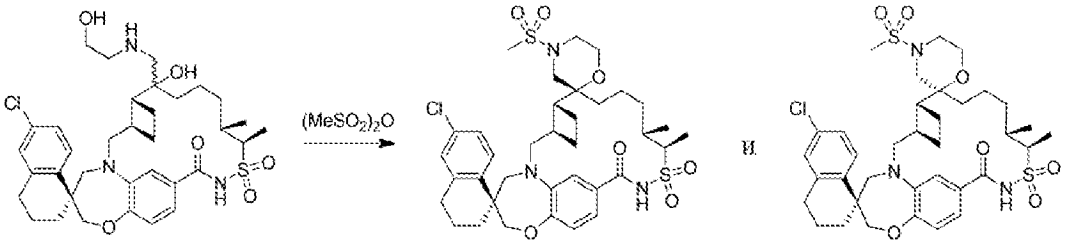


Пример 405

Во флакон загружали (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,10'S,11'S)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–гидрокси–10',11'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (0,012 г, 0,016 ммоль) и оксид платины(IV) (0,4 мг, 1,6 мкмоль). Добавляли этанол (2 мл) и метанол (0,3 мл). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 мин., затем вакуумировали/заполняли водородом три раза. Реакционную смесь перемешивали под давлением водорода, составляющим 20 psi, при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь продували азотом. Добавляли метанол (5 мл) и DCM (5 мл). Реакционную смесь продували азотом, затем вакуумировали/заполняли водородом три раза. Реакционную смесь перемешивали под давлением водорода, составляющим 20 psi, при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь продували азотом и фильтровали через целит, ополаскивая этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флеш–хроматографии на силикагеле, с применением градиента от 0% до 10% MeOH в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (0,007 г, 9 мкмоль, выход 58%). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 755,2 $(M+H)^+$.

Пример 466

(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–ХЛОР–11',12'–ДИМЕТИЛ–4''–(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–ДИСПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[16,18,24]ТРИЕН–7',2''–[1,4]ОКСАЗИНАН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД И (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–ХЛОР–11',12'–ДИМЕТИЛ–4''–(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–ДИСПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[16,18,24]ТРИЕН–7',2''–[1,4]ОКСАЗИНАН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД



Пример 452 Пример 466 Пример 466

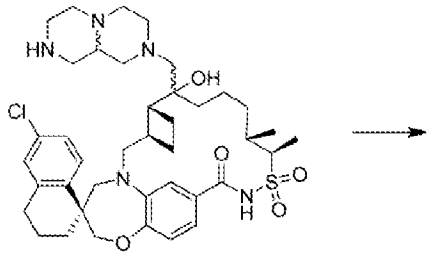
К перемешиваемому раствору (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–

(((2–гидроксиэтил)амино)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксида и (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(((2–гидроксиэтил)амино)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксида (пример 452) (34 мг, 0,043 ммоль) в THF (1,5 мл) в сосуде для проведения реакции под воздействием микроволнового излучения добавляли при комнатной температуре диизопропилэтиламин (0,075 мл, 0,431 ммоль) в атмосфере аргона с последующим добавлением метансульфонового ангидрида (37,6 мг, 0,216 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин., во время чего цвет смеси изменялся от бесцветного до светло–зеленовато–желтого. Сосуд закрывали и подвергали реакции под воздействием микроволнового излучения (3 ч. при 70°C). Затем добавляли 4–(диметиламино)пиридин (15,81 мг, 0,129 ммоль) с последующим добавлением большего количества метансульфонового ангидрида (18 мг, 0,11 ммоль). Сосуд закупоривали и снова подвергали воздействию микроволнового излучения (4 ч. при 70°C). Летучие вещества удаляли и концентрат растворяли в DMSO и очищали с помощью препаративной обращенно–фазовой HPLC (колонка Gemini™ Prep C18 5 мкм; Phenomenex, Торранс, Калифорния; градиентное элюирование от 30% до 95% MeCN в воде, где оба растворителя содержат 0,1% TFA, 25–мин. способ) с получением после лиофилизации 4,0 мг (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–4''–(метилсульфонил)–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',2''–[1,4]оксазинан]–15'–он–13',13'–диоксида и (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–4''–(метилсульфонил)–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',2''–[1,4]оксазинан]–15'–он–13',13'–диоксида в виде белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 734,2 $(M+1)^+$.

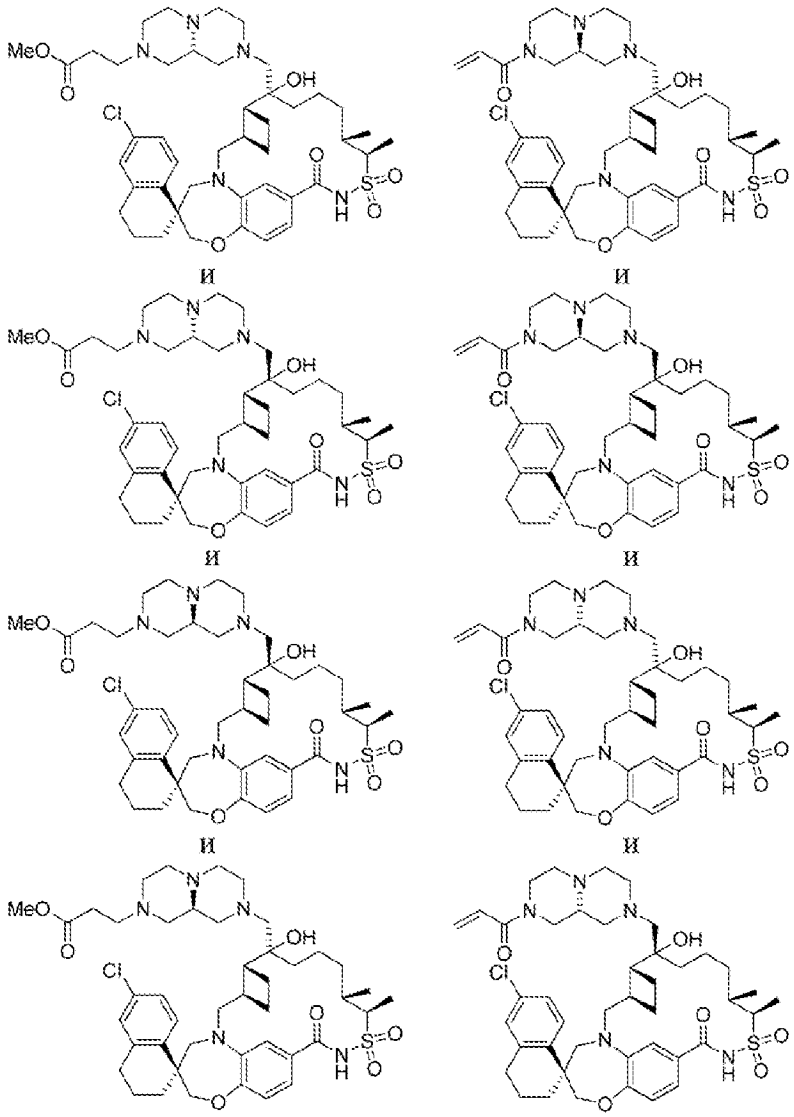
Примеры 499 и 500

МЕТИЛ–3–((9AR)–8–(((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–ГИДРОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–13',13'–ДИОКСИДО–15'–ОКСО–3,4–ДИГИДРО–2H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–
[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[16,18,24]ТРИЕН]–7'–ИЛ)МЕТИЛ)ОКТАГИДРО–2H–ПИРАЗИНО[1,2–A]ПИРАЗИН–2–ИЛ)ПРОПАНОАТ, И МЕТИЛ–3–((9AR)–8–(((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–ГИДРОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–13',13'–ДИОКСИДО–15'–ОКСО–3,4–ДИГИДРО–2H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–
[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[16,18,24]ТРИЕН]–7'–ИЛ)МЕТИЛ)ОКТАГИДРО–2H–ПИРАЗИНО[1,2–A]ПИРАЗИН–2–

ИЛ)ПРОПАНОАТ, И МЕТИЛ–3–((9AS)–8–(((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–ГИДРОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–13',13'–ДИОКСИДО–15'–ОКСО–3,4–ДИГИДРО–2H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[16,18,24]ТРИЕН]–7'–ИЛ)МЕТИЛ)ОКТАГИДРО–2H–ПИРАЗИНО[1,2–A]ПИРАЗИН–2–ИЛ)ПРОПАНОАТ, И МЕТИЛ–3–((9AS)–8–(((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–ГИДРОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–13',13'–ДИОКСИДО–15'–ОКСО–3,4–ДИГИДРО–2H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[16,18,24]ТРИЕН]–7'–ИЛ)МЕТИЛ)ОКТАГИДРО–2H–ПИРАЗИНО[1,2–A]ПИРАЗИН–2–ИЛ)ПРОПАНОАТ (пример 499) И (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–7'–(((9AR)–8–АКРИЛОИЛОКТАГИДРО–2H–ПИРАЗИНО[1,2–A]ПИРАЗИН–2–ИЛ)МЕТИЛ)–6–ХЛОР–7'–ГИДРОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[16,18,24]ТРИЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД, И (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–7'–(((9AS)–8–АКРИЛОИЛОКТАГИДРО–2H–ПИРАЗИНО[1,2–A]ПИРАЗИН–2–ИЛ)МЕТИЛ)–6–ХЛОР–7'–ГИДРОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[16,18,24]ТРИЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД, И (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–7'–(((9AR)–8–АКРИЛОИЛОКТАГИДРО–2H–ПИРАЗИНО[1,2–A]ПИРАЗИН–2–ИЛ)МЕТИЛ)–6–ХЛОР–7'–ГИДРОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[16,18,24]ТРИЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД, И (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–7'–(((9AS)–8–АКРИЛОИЛОКТАГИДРО–2H–ПИРАЗИНО[1,2–A]ПИРАЗИН–2–ИЛ)МЕТИЛ)–6–ХЛОР–7'–ГИДРОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[16,18,24]ТРИЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД (пример 500)



Пример 479



Пример 499 Пример 500

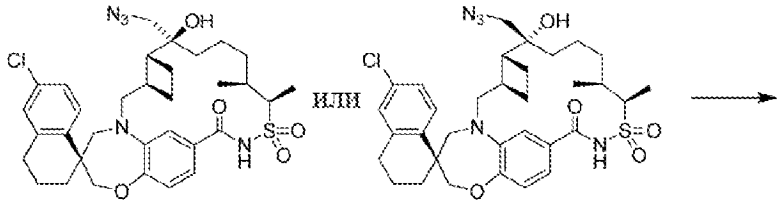
К перемешиваемому раствору (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиразино[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксида, (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((9aS)–октагидро–2H–пиразино[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–

15'–он–13',13'–диоксида, (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиразино[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксида, (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((9aS)–октагидро–2H–пиразино[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксида (пример 479) (0,15 г, 0,199 ммоль) и диизопропилэтиламина (1,5 мл, 8,62 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли одной порцией при комнатной температуре н–гидроксисукцинимидный сложный эфир акриловой кислоты (0,303 г, 1,789 ммоль) в виде твердого вещества. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. MeOH (8 мл) добавляли в реакционную смесь. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. перед концентрированием in vacuo. Неочищенный остаток непосредственно загружали в заполненную силикагелем предколонку (25 г) и подвергали колоночной флеш–хроматографии в системе Combi–Flash на колонке ISCO Gold 12 г, с элюированием с помощью MeOH/DCM от 1% до 20%, с получением 30 мг неочищенной смеси продукта, которую подвергали препаративной обращенно–фазовой HPLC (колонка Gemini™ Prep C18 10 мкм; Phenomenex, Торранс, Калифорния; градиентное элюирование от 20% до 90% MeCN в воде, где оба растворителя содержат 0,1% TFA, 15–мин. градиент в 24–мин. способе) с получением, после лиофилизации, 18,5 мг МЕТИЛ–3–((9AR)–8–(((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–ГИДРОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–13',13'–ДИОКСИДО–15'–ОКСО–3,4–ДИГИДРО–2H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–
[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[16,18,24]ТРИЕН]–7'–ИЛ)МЕТИЛ)ОКТАГИДРО–2H–ПИРАЗИНО[1,2–A]ПИРАЗИН–2–ИЛ)ПРОПАНОАТА И МЕТИЛ–3–((9AR)–8–(((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–ГИДРОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–13',13'–ДИОКСИДО–15'–ОКСО–3,4–ДИГИДРО–2H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–
[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[16,18,24]ТРИЕН]–7'–ИЛ)МЕТИЛ)ОКТАГИДРО–2H–ПИРАЗИНО[1,2–A]ПИРАЗИН–2–ИЛ)ПРОПАНОАТА, МЕТИЛ–3–((9AS)–8–(((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–ГИДРОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–13',13'–ДИОКСИДО–15'–ОКСО–3,4–ДИГИДРО–2H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–
[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[16,18,24]ТРИЕН]–7'–ИЛ)МЕТИЛ)ОКТАГИДРО–2H–ПИРАЗИНО[1,2–A]ПИРАЗИН–2–ИЛ)ПРОПАНОАТА И МЕТИЛ–3–((9AS)–8–(((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–ГИДРОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–13',13'–ДИОКСИДО–15'–ОКСО–3,4–ДИГИДРО–2H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–
[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[16,1

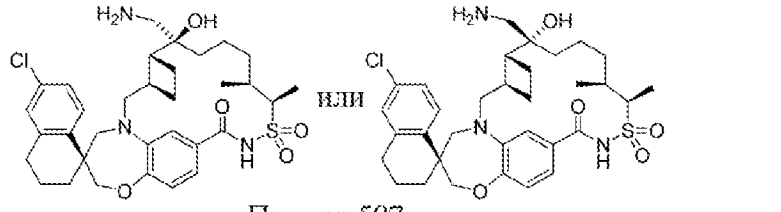
8,24]ТРИЕН]–7'–ИЛ)МЕТИЛ)ОКТАГИДРО–2Н–ПИРАЗИНО[1,2–А]ПИРАЗИН–2–ИЛ)ПРОПАНОАТА (ПРИМЕР 499) в виде смеси эпимеров с соотношением приблизительно 1:1:1:1. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 841,0 $(M+1)^+$. Кроме того, (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–7'–(((9AR)–8–АКРИЛОИЛОКТАГИДРО–2Н–ПИРАЗИНО[1,2–А]ПИРАЗИН–2–ИЛ)МЕТИЛ)–6–ХЛОР–7'–ГИДРОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2Н,15'Н–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[16,18,24]ТРИЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД, И (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–7'–(((9AS)–8–АКРИЛОИЛОКТАГИДРО–2Н–ПИРАЗИНО[1,2–А]ПИРАЗИН–2–ИЛ)МЕТИЛ)–6–ХЛОР–7'–ГИДРОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2Н,15'Н–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[16,18,24]ТРИЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД, И (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–7'–(((9AR)–8–АКРИЛОИЛОКТАГИДРО–2Н–ПИРАЗИНО[1,2–А]ПИРАЗИН–2–ИЛ)МЕТИЛ)–6–ХЛОР–7'–ГИДРОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2Н,15'Н–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[16,18,24]ТРИЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД, И (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–7'–(((9AS)–8–АКРИЛОИЛОКТАГИДРО–2Н–ПИРАЗИНО[1,2–А]ПИРАЗИН–2–ИЛ)МЕТИЛ)–6–ХЛОР–7'–ГИДРОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2Н,15'Н–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[16,18,24]ТРИЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД (ПРИМЕР 500) выделяли в виде белого твердого вещества в виде смеси эпимеров с соотношением 1:1:1:1. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 808,8 $(M+1)^+$.

Пример 507

(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–7'–(Аминометил)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2Н,15'Н–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–7'–(аминометил)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2Н,15'Н–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид



Пример 506

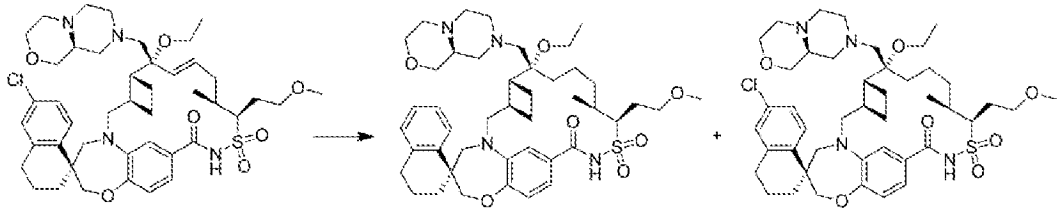


Пример 507

(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–7'–(Азидометил)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6.0~19,24]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–7'–(азидометил)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6.0~19,24]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид (пример 506) (36,0 мг, 0,055 ммоль) растворяли в этилацетате (5,0 мл) и добавляли оксид платины(IV) (2,49 мг, 11,0 мкмоль). Реакционный сосуд заполняли водородом до 15 psi и энергично перемешивали в течение 2,5 ч. Добавляли MeOH (1,5 мл) и реакционный сосуд снова заполняли водородом (15 psi) и перемешивали в течение ночи. Взвесь фильтровали и осадок промывали DMSO для обеспечения того, чтобы на катализаторе совсем не осталось продукта. Фильтрат концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством обращенно–фазовой препаративной HPLC с применением колонки Phenomenex Gemini, 10 мкм, C18, 100 Å, 150×30 мм, 0,1% TFA в CH_3CN/H_2O, градиент от 20% до 85% в течение 30 мин. с получением (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–7'–(аминометил)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксида или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–7'–(аминометил)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксида (32 мг, 0,037 ммоль, выход 68%) в виде соли ди–TFA. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 630,2 $(M+H)^+$.

Примеры 517 и 518

(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–7'–Этокси–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид



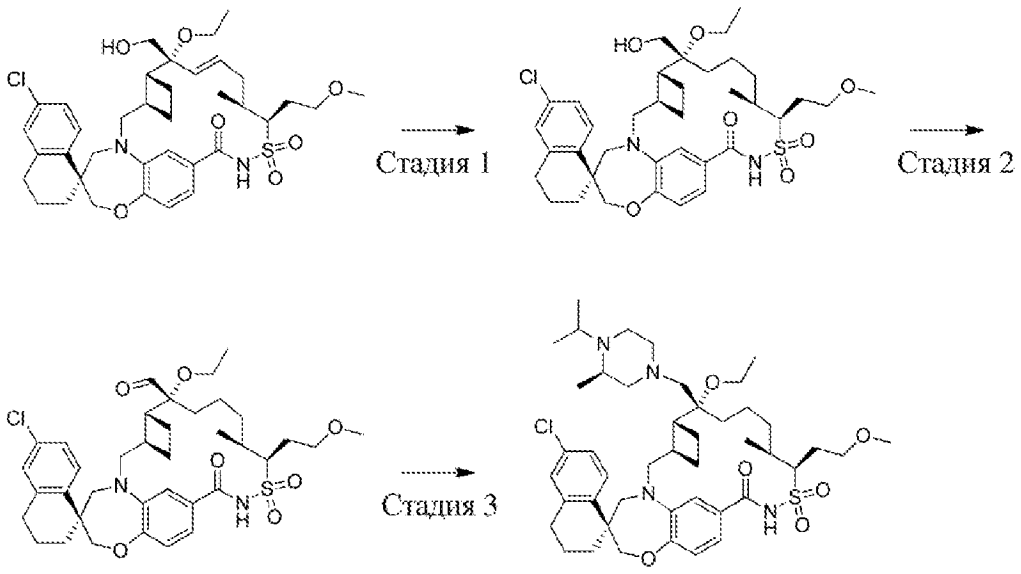
Пример 517 Пример 518

В реакционный сосуд загружали оксид платины(IV) (18,6 мг, 0,082 ммоль), затем

помещали в систему Biotage Endeavor и обрабатывали раствором (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (128 мг) в EtOAc (3 мл). Сосуд продували с помощью Ar (3 X), затем его подвергали воздействию давления до 200 psi с помощью H_2 и перемешивали (250 об./мин.) при 80°C в течение 20 ч. Сосуд охлаждали до комнатной температуры и продували с помощью Ar (3 X), затем фильтровали через подушку из целита, которую обильно ополаскивали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали in vacuo и очищали с помощью обращенно–фазовой препаративной HPLC (Shimadzu) на колонке Phenomenex Luna (5 мкм, C18, 110 Å, Axia, 150 мм X 21,2 мм) с элюированием при расходе 30 мл/мин. с линейным градиентом от 25% до 100% MeCN (0,1% TFA) в воде (0,1% TFA) в течение 20 мин. Необходимые фракции выливали в 10% Na_2CO_3 и экстрагировали с помощью DCM (2 X 5 мл). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали in vacuo с получением (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксида (пример 518) (32,8 мг, 0,040 ммоль, выход 13%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 827,2 $(M+H)^+$. Кроме того, (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–7'–этокси–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид (пример 517) выделяли в качестве соединения с пиком, соответствующим более раннему элюированию (12,9 мг, 0,016 ммоль, выход 6%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 793,3 $(M+H)^+$.

Пример 519

(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–этокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–7'–(((3R)–3–метил–4–(2–пропанил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид



Пример 519

Стадия 1: (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–7'–(гидроксиметил)–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид

В реакционный сосуд загружали сульфидированную Pt на угле (5% вес. %, 54,2 мг, 0.295 ммоль), затем его помещали в Biotage Endeavor и смесь обрабатывали раствором (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–7'–(гидроксиметил)–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида [полученного с помощью способов, аналогичных общему способу 3, стадиям 1–2, с применением (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7',15'–дион–13',13'–диоксид] (207 мг, 0,295 ммоль) в EtOAc (3,25 мл). Сосуд продували с помощью Ar (3 X), затем его подвергали воздействию давления до 200 psi с помощью H_2 и перемешивали (250 об./мин.) при 80°C в течение 20 ч. Сосуд охлаждали до комнатной температуры и продували с помощью Ar (3 X), затем фильтровали через подушку из целита, которую обильно ополаскивали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали in vacuo с получением (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–7'–(гидроксиметил)–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксида (196 мг, 0,279 ммоль, выход 94%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 703,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2: (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид

В охлажденный на ледяной бане раствор (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–7'–(гидроксиметил)–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксида (161 мг, 0,229 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли по каплям 0,3 M периодинан Десса–Мартина в DCM (1,0 мл, 0,300 ммоль) в течение 2 мин. Через 1,5 ч. LC–MS свидетельствовала о приблизительно 60% превращении, реакционную смесь обрабатывали по каплям еще 0,9 мл 0,3 M периодинана Десса–Мартина в DCM в течение 1 мин. Через дополнительные 2,5 ч. LC–MS свидетельствовала о полном превращении. Реакционную смесь обрабатывали с помощью 5 мл насыщенного раствора бисульфита натрия и перемешивали в течение 20 мин. Реакционную смесь выливали в воду (15 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (1 X 5 мл). Объединенные органические слои концентрировали in vacuo и адсорбировали на пробку из силикагеля и подвергали хроматографии на предварительно заполненной силикагелем колонке Redi–Sep® (Gold, 12 г), с элюированием с помощью EtOAc в гептанах от 0% до 25%, с получением (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида (105 мг, 0,150 ммоль, выход 65,4%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 701,2 $(M+H)^+$.

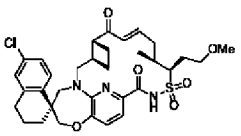
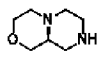
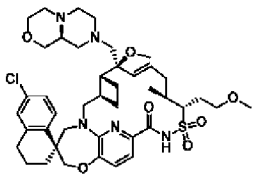
Стадия 3: (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–7'–(((3R)–3–метил–4–(2–пропанил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид

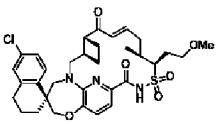
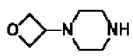
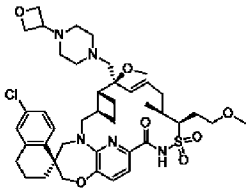
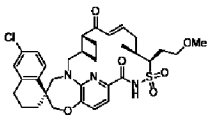
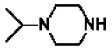
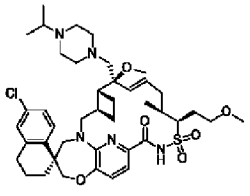
В круглодонную колбу загружали соль TFA (R)–1–изопропил–2–метилпиперазина (68,2 мг, 0,285 ммоль) и (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид (50 мг, 0,071 ммоль) в DCE (2 мл) и N, N–диизопропилэтиламин (0,1 мл, 0,574 ммоль). Через 1,5 ч. раствор обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (6 мг). Через дополнительные 3 ч. реакционную смесь обрабатывали большим количеством триацетоксиборгидрида натрия (7 мг). Через дополнительные 16 ч. реакционную смесь снова обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (6 мг). Реакционную смесь контролировали с помощью LC–MS и порциями по 5–10 мг добавляли триацетоксиборгидрид натрия, пока реакцию не считали завершенной. Через дополнительные 24 ч. реакционную смесь разбавляли с помощью DCE (3 мл). Через 4 дня реакционную смесь обрабатывали уксусной кислотой (12 мкл, 0,208 ммоль). Через дополнительные 24 ч. добавляли большее количество уксусной кислоты (18 мкл). Через дополнительные 24 ч. реакционную смесь обрабатывали еще 30 мг амина. Через

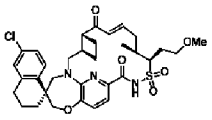
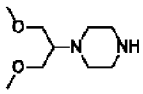
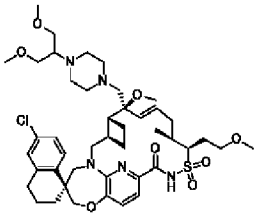
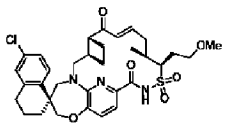
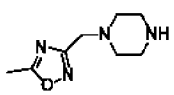
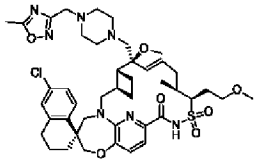
дополнительные 96 ч. реакционную смесь обрабатывали большими порциями триацетоксиборгидрида натрия для доведения реакции до образования необходимого продукта или спирта, получаемого в результате восстановления альдегида. LC–MS свидетельствовала об отсутствии дальнейшего протекания реакции, реакционную смесь гасили водой и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2 X 10 мл). Объединенные DCM–слои концентрировали in vacuo, и адсорбировали на пробку из силикагеля, и подвергали хроматографии на предварительно заполненной силикагелем колонке Redi–Sep® (Gold, 12 г), с элюированием с помощью EtOAc:EtOH (3:1) в гептанах от 0% до 80%, с получением (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–7'–(((3R)–3–метил–4–(2–пропанил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксида (24,2 мг, 0,029 ммоль, выход 41,0%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 827,4 $(M+H)^+$.

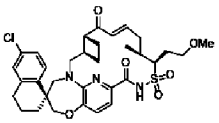
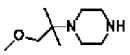
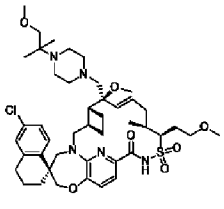
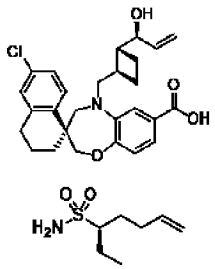
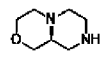
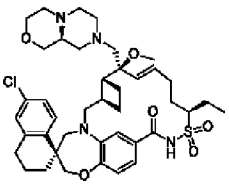
В таблице 1 перечислены соединения, полученные с помощью общих способов, изложенных в настоящем изобретении.

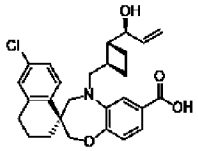
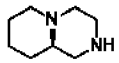
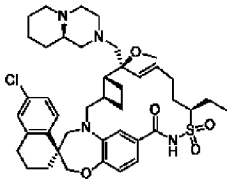
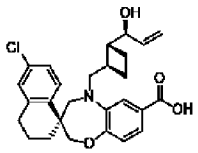
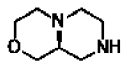
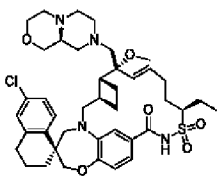
ТАБЛИЦА 1. Примеры, полученные с помощью общих способов

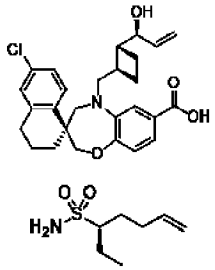
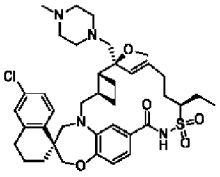
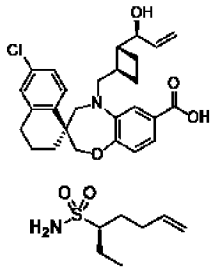
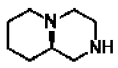
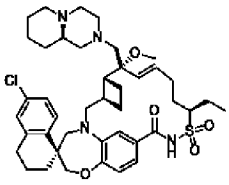
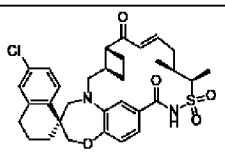
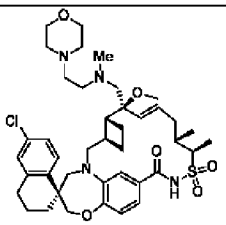
Номер примера	Исходные материалы	Общий способ	Структура продукта	Название продукта	Данные MS $(M+1)^+$
22	 MeI  (Pharmablock)	5, 12		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–	812,4

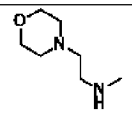
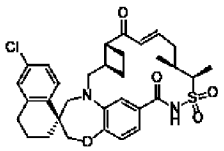
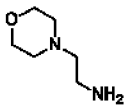
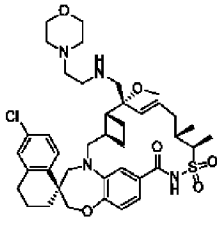
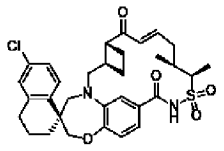
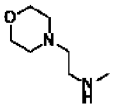
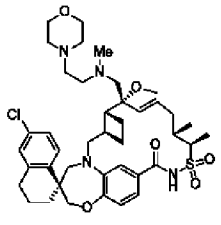
				13',13'–диоксид	
23	 MeI  (Asta Tech)	5, 12		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–7'–((4–(3–оксетанил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	812,2
24	 MeI  (Combi–Blocks)	5, 12		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–7'–((4–(1–метилэтил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	798,2

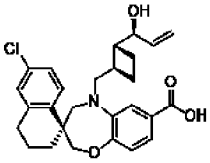
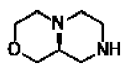
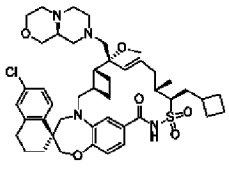
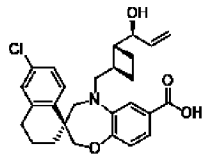
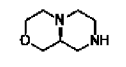
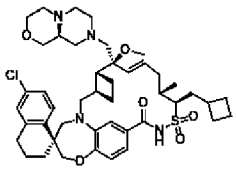
25	 MeI  (FCH Group)	5, 12		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–7'–((4–(2–метокси–1–(метоксиметил)этил)–1–пиперазинил)метил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	858,4
26	 MeI  (Enanime)	5, 12		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–7'–((4–((5–метил–1,2,4–оксадиазол–3–ил)метил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,	852,4

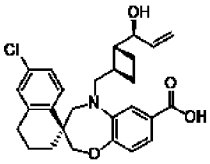
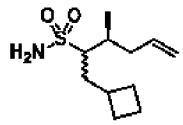
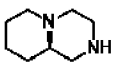
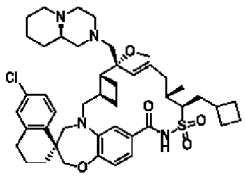
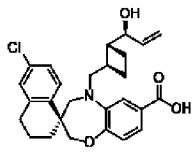
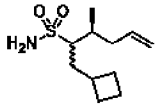
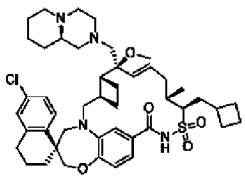
				24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
27	 MeI 	5, 12		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–((4–(2–метокси–1,1–диметилэтил)–1–пиперазинил)метил)–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	842,4
28	 MeI  (Pharmablock)	1 (R^1=H), 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–	767,2

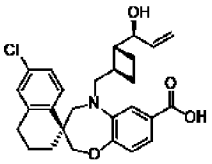
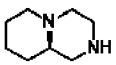
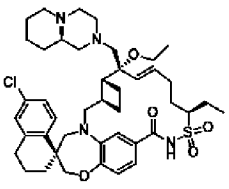
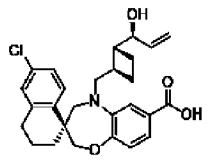
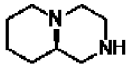
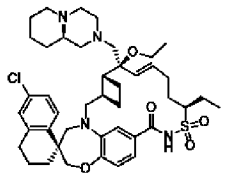
				13',13'–диоксид	
29	 MeI  (Aurum)	1 (R^1=H), 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–метокси–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	765,2
30	 MeI  (Pharmablock)	1 (R^1=H), 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	767,2

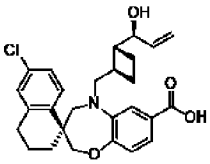
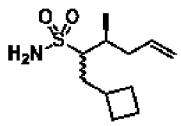
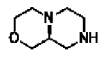
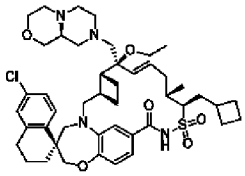
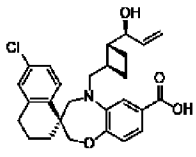
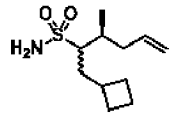
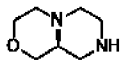
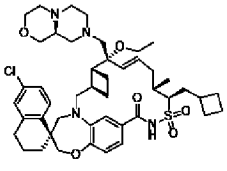
31	 MeI 	1 (R^1=H), 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–метокси–7'–((4–метил–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	725,2
32	 MeI  (Aurum)	1 (R^1=H), 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–метокси–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	765,2
35	 MeI	5, 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–	769,2

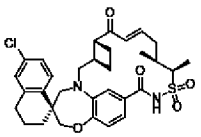
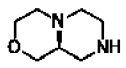
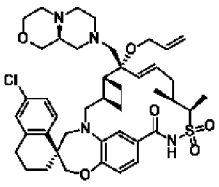
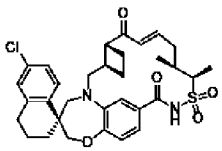
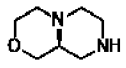
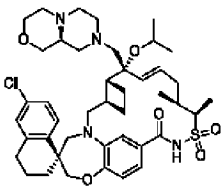
				((метил(2–(4–морфолинил)этил)амино)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
36	 MeI 	5, 13		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((2–(4–морфолинил)этил)амино)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	755,2
37	 MeI 	5, 13		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((метил(2–(4–морфолинил)этил)амино)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–	769,2

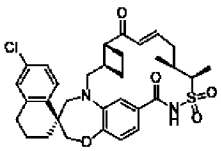
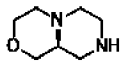
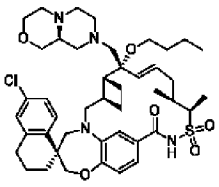
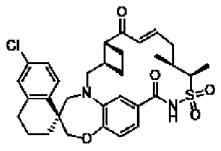
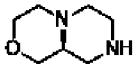
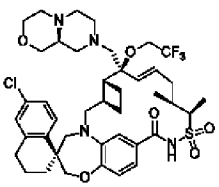
				спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
38	 MeI  (Pharmablock)	2, 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–(циклобутилметил)–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	821,2
39	 MeI  (Pharmablock)	2, 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–(циклобутилметил)–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–11'–метил–3,4–дигидро–	821,2

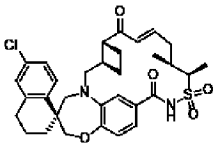
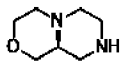
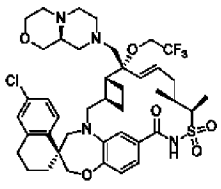
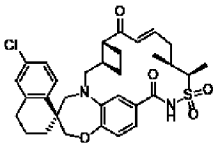
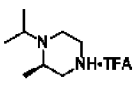
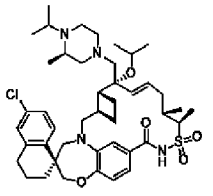
				2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
40	  MeI  (Aurum)	2, 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–(циклобутилметил)–7'–метокси–11'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	819,2
41	  MeI 	2, 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–(циклобутилметил)–7'–метокси–11'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–	819,2

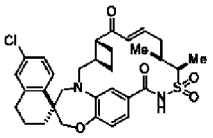
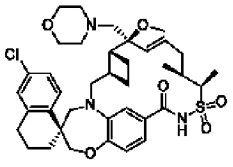
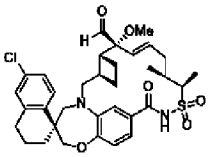
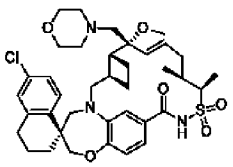
	(Aurum)			илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
42	 EtI  (Aurum)	1 (R^1=H), 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,12'R)–6–хлор–7'–этокси–12'–этил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	779,2
43	 EtI  (Aurum)	1 (R^1=H), 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)–6–хлор–7'–этокси–12'–этил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–	779,2

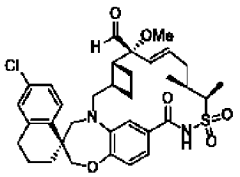
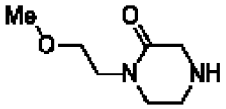
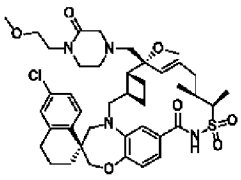
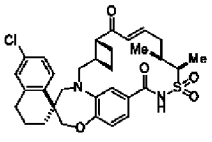
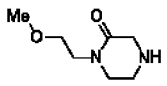
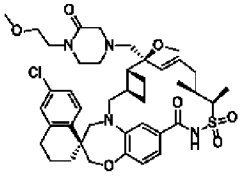
				1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
44	  EtI  (Pharmablock)	2, 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–(циклобутилметил)–7'–этокси–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	835,2
45	  EtI  (Pharmablock)	2, 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–(циклобутилметил)–7'–этокси–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	835,2

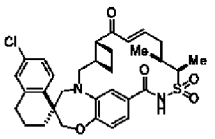
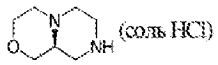
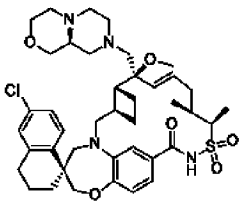
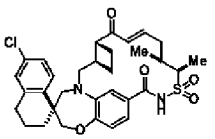
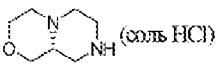
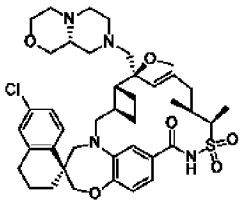
				[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
46	 B(Оаллил)$_3$  (Pharmablock)	3, 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–11',12'–диметил–7'–(2–пропен–1–илокси)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	793,2
47	 B(O*i*Pr)$_3$  (Pharmablock)	3, 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–11',12'–диметил–7'–(1–метилэтокси)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–	795,2

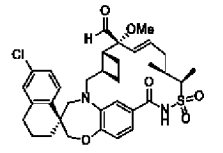
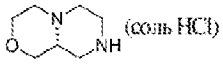
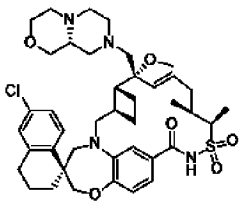
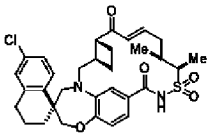
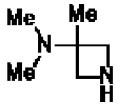
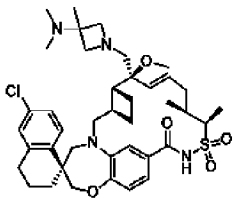
				1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
48	 $B(On–Bu)_3$  (Pharmablock)	3, 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–7'–бутокси–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	809,2
49	 $B(OCH_2CF_3)_3$  (Pharmablock)	3, 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–11',12'–диметил–7'–(2,2,2–трифторэтокси)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	835,2

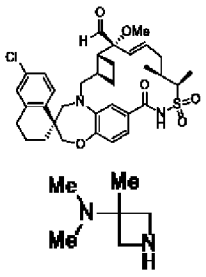
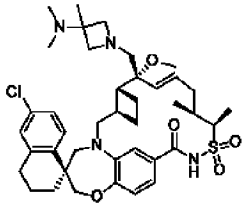
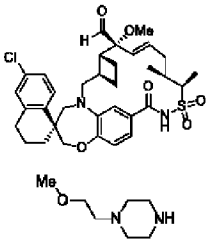
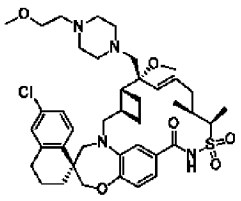
				[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
50	 $B(OCH_2CF_3)_3$  (Pharmablock)	3, 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–11',12'–диметил–7'–(2,2,2–трифторэтокси)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	835,2
51	 $B(OiPr)_3$ 	3, 10		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–7'–(1–метилэтокси)–7'–(((3R)–3–метил–4–(1–метилэтил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	795,2

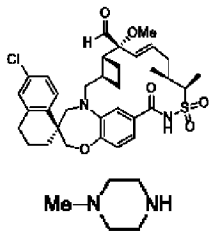
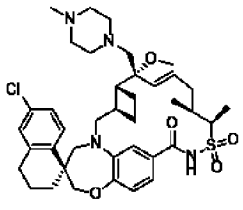
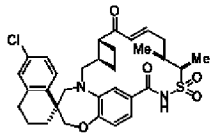
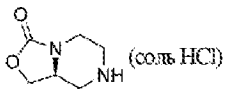
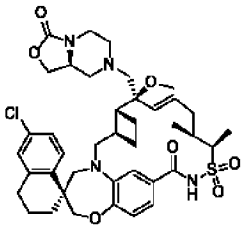
				[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
52	 MeI 	5, 12		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(4–морфолинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	712,2
53	 	12		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(4–морфолинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–	712,3

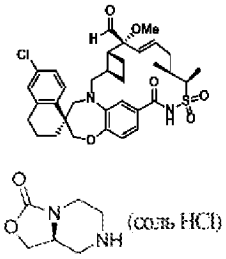
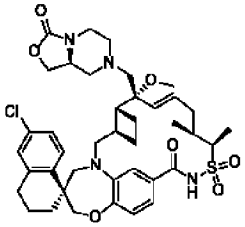
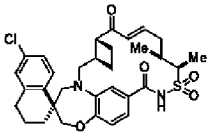
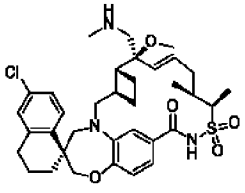
				13',13'–диоксид	
54	  (Enamine)	12		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–((4–(2–метоксиэтил)–3–оксо–1–пиперазинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	783,2
55	 MeI  (Enamine)	5, 12		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–((4–(2–метоксиэтил)–3–оксо–1–пиперазинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	783,2

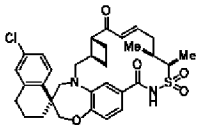
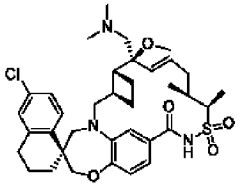
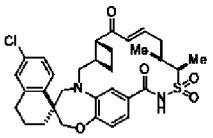
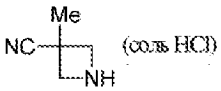
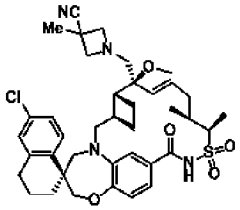
56	 MeI  (Synthonix)	5, 10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	767,3
57	 MeI  (Synthonix)	5, 10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aR)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	767,3

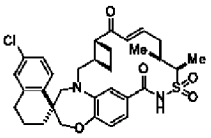
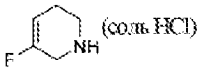
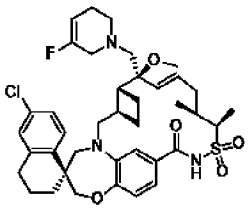
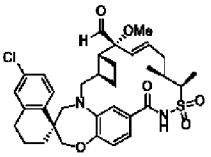
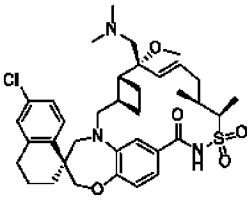
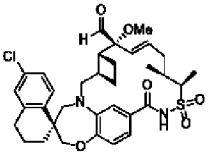
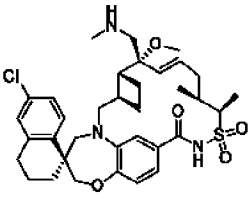
58	  (Synthonix)	10		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aR)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	767,3
59	 MeI  (Matrix)	5, 10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((3–(диметиламино)–3–метил–1–азетидинил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	739,4

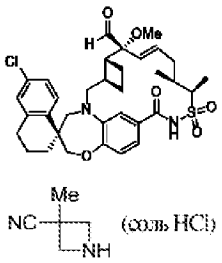
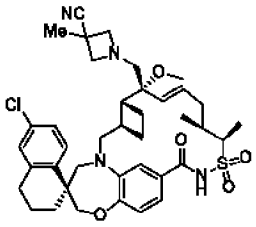
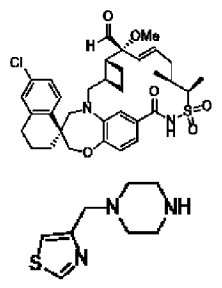
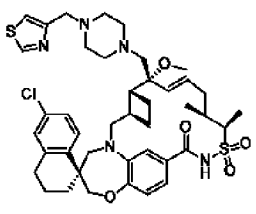
60	 (Matrix)	10		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((3–(диметиламино)–3–метил–1–азетидинил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	739,3
61		10		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–((4–(2–метоксиэтил)–1–пиперазинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	769,4

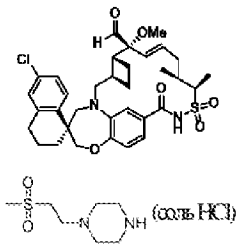
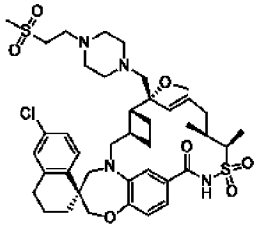
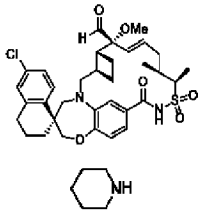
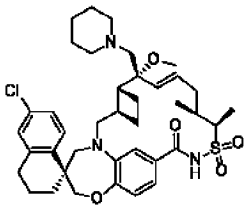
62		12		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–метил–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	725,5
63	 MeI  (Ark Pharm)	5, 10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((8aS)–3–оксотетрагидро[1,3]оксазоло[3,4–а]пиразин–7(1H)–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	767,3

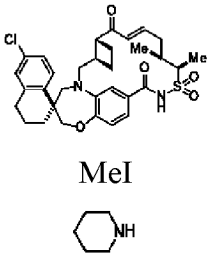
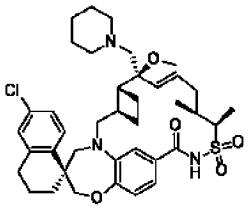
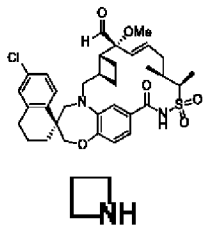
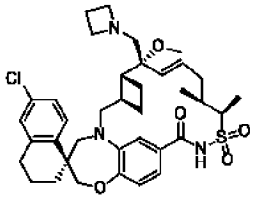
64	 (Ark Pharm)	10		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((8aS)–3–оксотетрагидро[1,3]оксазоло[3,4–а]пиразин–7(1H)–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	767,3
65	 MeI $MeNH_2 \cdot HCl$	5, 10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((метиламино)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	656,4

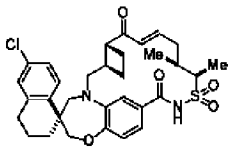
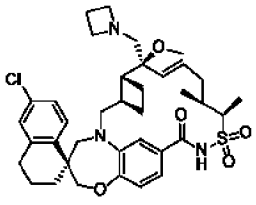
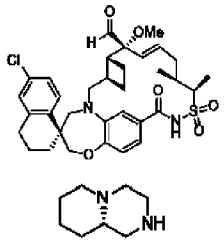
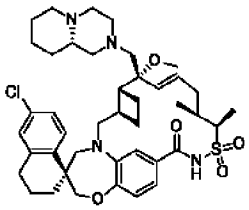
66	 MeI $Me_2NH \cdot HCl$	5, 10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((диметиламино)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	670,3
67	 MeI  (FSSI)	5, 10		1–(((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метил)–3–метил–3–азетидинкарбонитрил	721,3

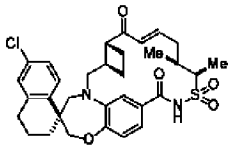
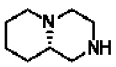
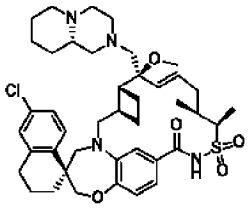
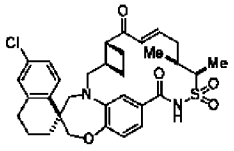
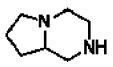
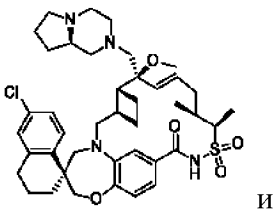
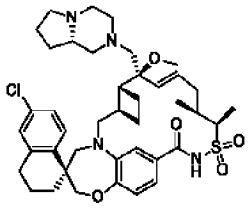
68	 MeI  (FSSI)	5, 10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((5–фтор–3,6–дигидро–1(2H)–пиридинил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	726,3
69	 $Me_2NH \cdot HCl$	10		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((диметиламино)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	670,2
70	 $MeNH_2 \cdot HCl$	10		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((метиламино)метил)	656,2

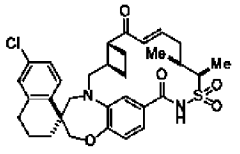
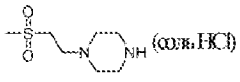
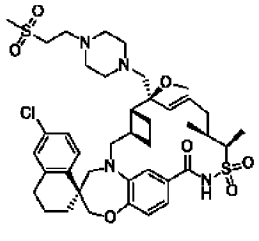
				–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
71	 (FSSI)	10		1–(((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метил)–3–метил–3–азетидинкарбонитрил	721,3
72	 (FSSI)	10		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(1,3–тиазол–4–илметил)–1–пиперазинил)метил)	808,2

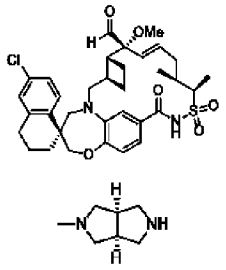
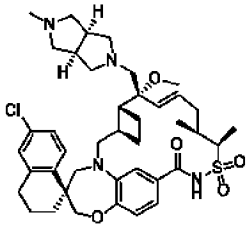
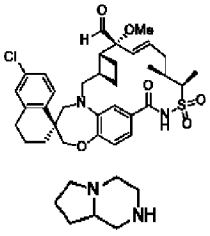
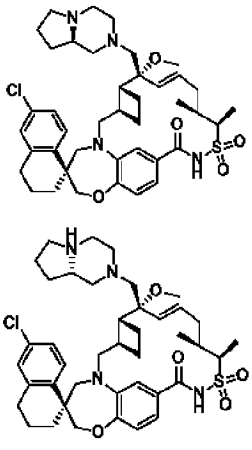
				–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
73	 (FSSI)	10		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(2–(метилсульфонил)этил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	817,2
74		10		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(1–пиперидинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–	710,3

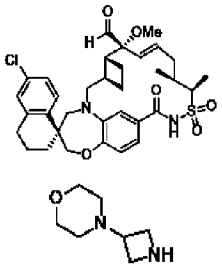
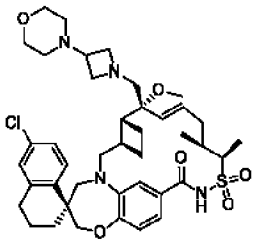
				1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
75	 MeI 	5, 10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(1–пиперидинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	710,2
76		10		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–7'–(1–азетидинилметил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–	682,3

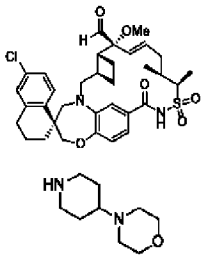
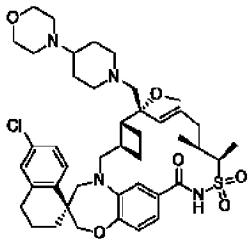
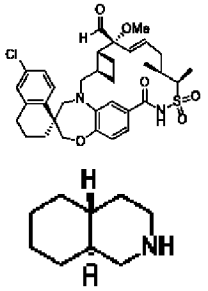
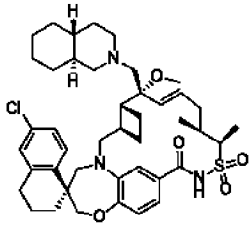
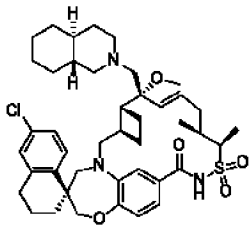
				13',13'–диоксид	
77	 MeI 	5, 10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–(1–азетидинилметил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	682,3
78	 (J&W PharmLab)	10		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((9aS)–октагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	765,8

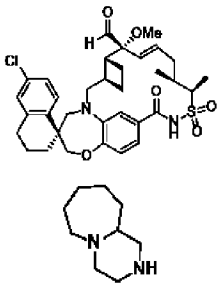
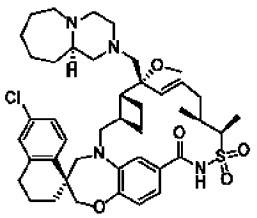
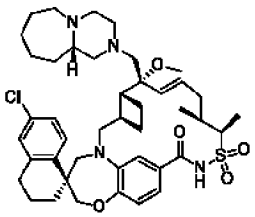
79	 MeI  (J&W PharmLab)	5, 10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((9aS)–октагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	765,8
80	 MeI  (FSSI)	5, 10	 и 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((8aR)–гексагидропирроло[1,2–а]пиразин–2(1H)–илметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и	751,8

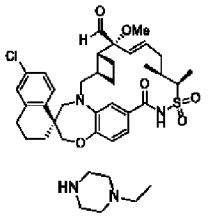
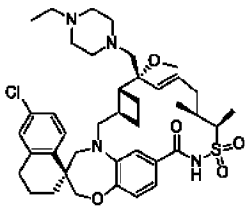
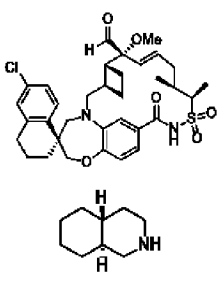
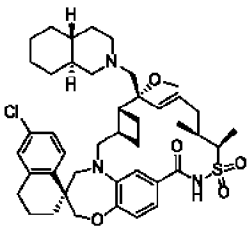
				(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((8aS)–гексагидропирроло[1,2–a]пиразин–2(1H)–илметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
81	 MeI  (Enamine)	5, 9		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(2–(метилсульфонил)этил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	818,0

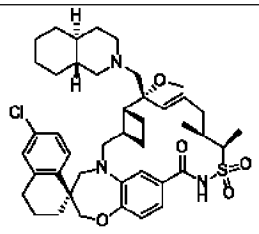
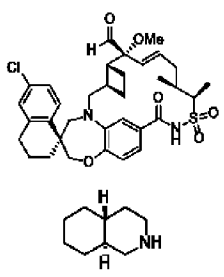
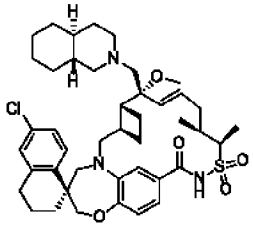
82	 (Enamine)	8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((3aR,6aS)–5–метилгексагидропирроло[3,4–c]пиррол–2(1H)–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	751,2
83	 (Enamine)	9		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((8aR)–гексагидропирроло[1,2–a]пиразин–2(1H)–илметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–	751,2

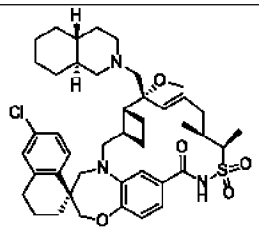
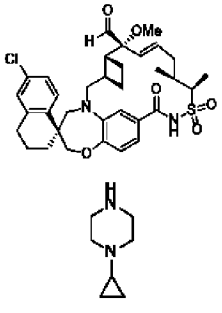
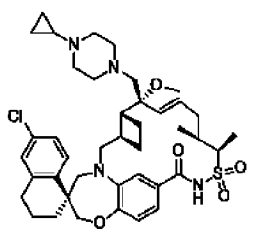
				диоксид|(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((8aS)–гексагидропирроло[1,2–a]пиразин–2(1H)–илметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
84	 (соль HCl) (ChemBridge Corp.)	9		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((3–(4–морфолинил)–1–азетидинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	767,2

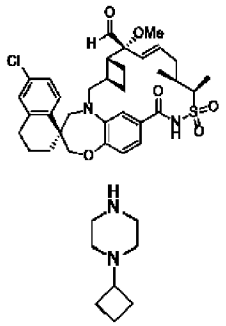
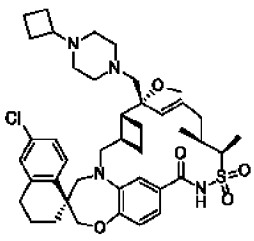
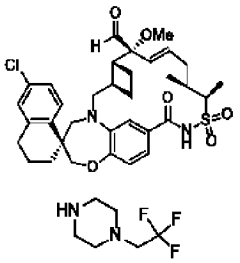
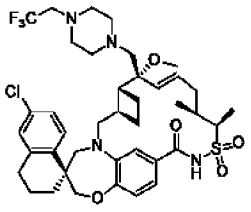
85	 (Oakwood)	8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(4–морфолинил)–1–пиперидинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	795,9
86		8	 и 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4aR,8aS)–октагидро–2(1H)–изохинолинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'	764,8

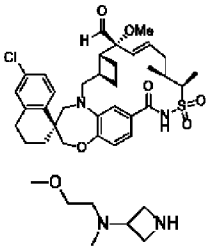
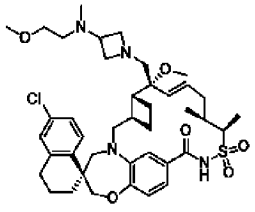
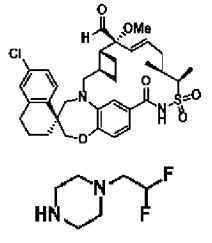
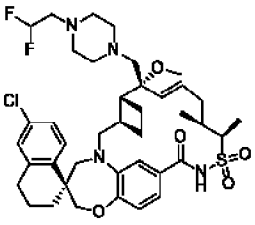
				S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4aS,8aR)–октагидро–2(1H)–изохинолинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
87	 (Oakwood)	8	 и 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((10aR)–октагидропиразино[1,2–a]азепин–2(1H)–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–	779,8

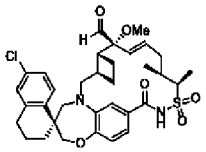
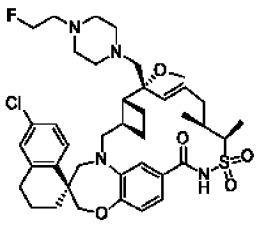
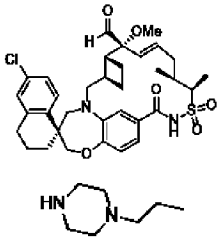
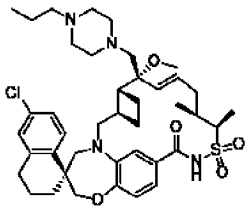
				метокси–11',12'–диметил–7'–((10aS)–октагидропиразино[1,2–a]азепин–2(1H)–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
88		8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4–этил–1–пиперазинил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	739,8
89		8	 или	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4aR,8aS)–октагидро–2(1H)–	764,2

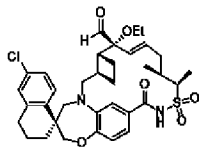
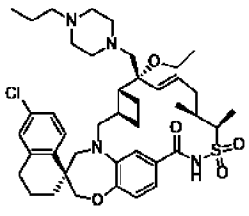
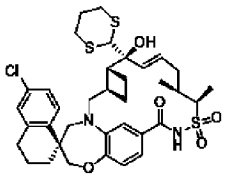
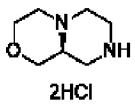
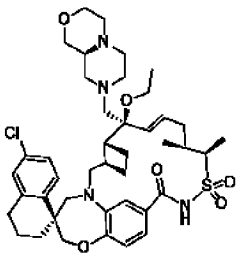
				изохинолинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4aS,8aR)–октагидро–2(1H)–изохинолинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
90		8	 или	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4aS,8aR)–октагидро–2(1H)–	764,2

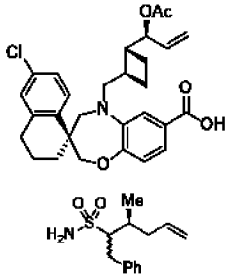
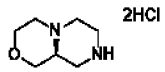
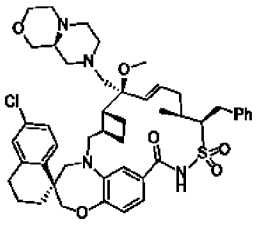
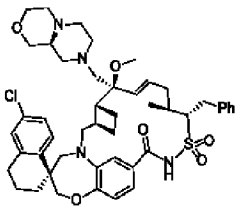
				изохинолинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4aR,8aS)–октагидро–2(1H)–изохинолинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
91		8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4–циклопропил–1–пиперазинил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–	751,8

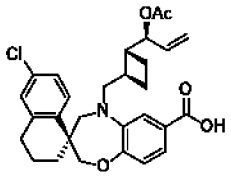
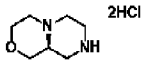
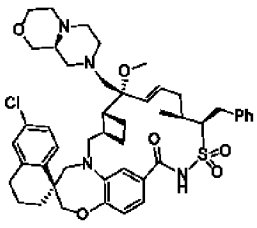
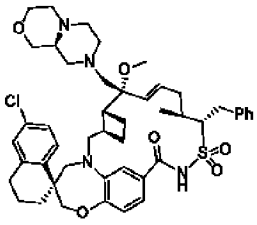
	(Combi–Blocks)			дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
92	 (Asta Tech)	8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4–циклобутил–1–пиперазинил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	765,8
93	 (Enamine)	8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(2,2,2–трифторэтил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	794,0

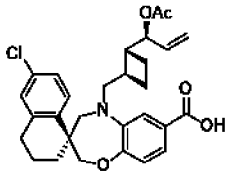
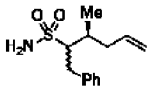
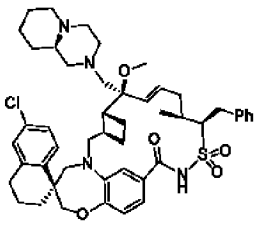
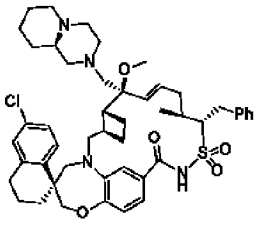
				[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
94	 (соль HCl) (Ryan Scientific)	9		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–((3–((2–метоксиэтил)(метил)амино)–1–азетидинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	769,8
95	 (Enamine)	8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4–(2,2–дифторэтил)–1–пиперазинил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]	775,8

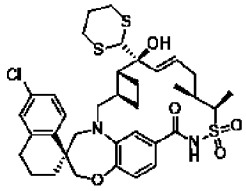
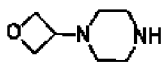
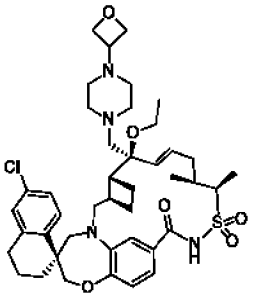
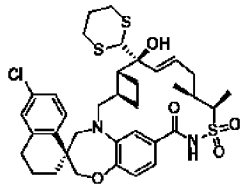
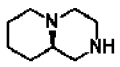
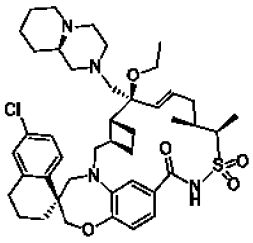
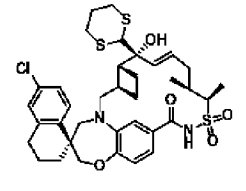
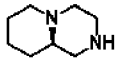
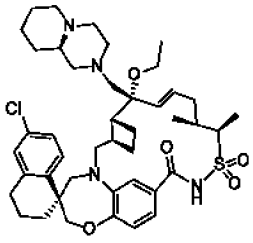
				пентакоза[8,16,18,24] тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
96	 (соль HCl) (Ark Pharm)	9		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4–(2–фторэтил)–1–пиперазинил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	757,2
97	 (Enamine)	8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–пропил–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	753,3

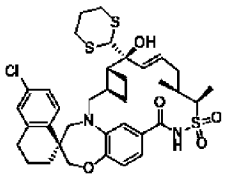
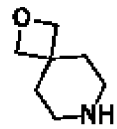
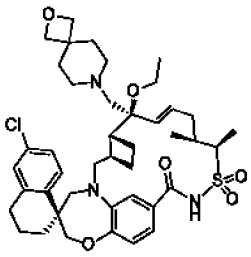
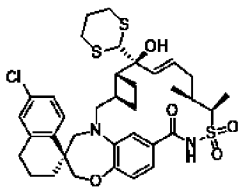
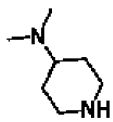
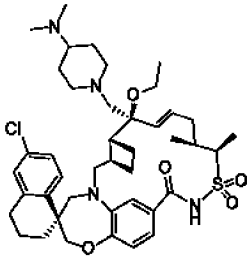
98	 (Enamine)	8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–11',12'–диметил–7'–((4–пропил–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	767,3
101	 EtI  2HCl (Pharmablock)	5, 9		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	781,8

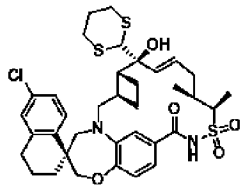
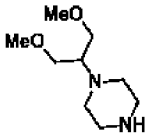
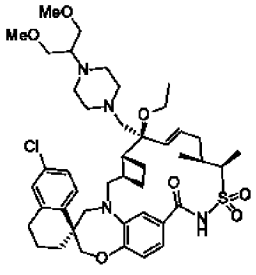
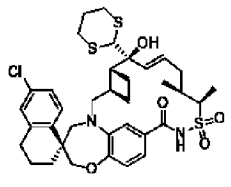
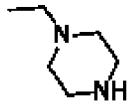
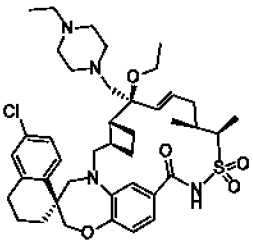
102	 MeI  (Pharmablock)	1, 5, 9	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–12'–бензил–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)–12'–бензил–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	844,0

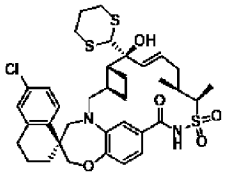
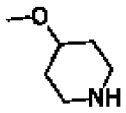
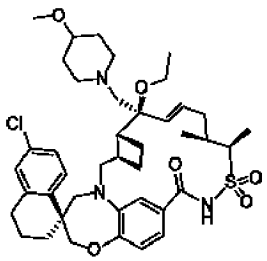
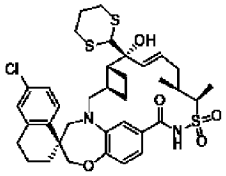
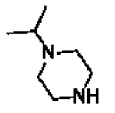
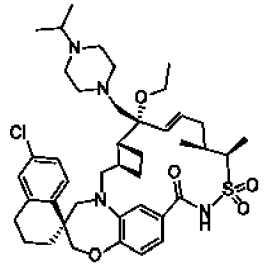
103	 MeI  (Pharmablock)	1, 5, 9	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–12'–бензил–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'S)–12'–бензил–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	844,0

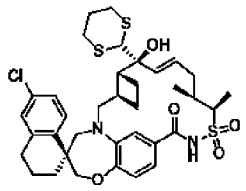
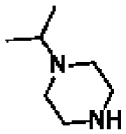
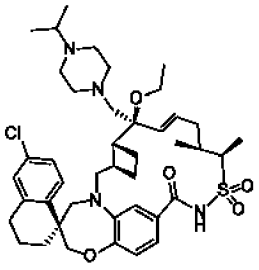
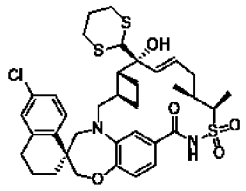
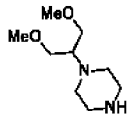
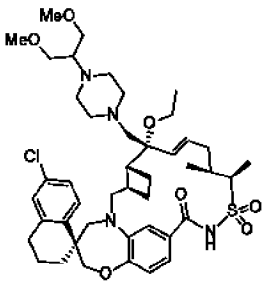
104	  MeI  (J&W Pharmlab)	1, 5, 8	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–12'–бензил–6–хлор–7'–метокси–11'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)–12'–бензил–6–хлор–7'–метокси–11'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	841,2

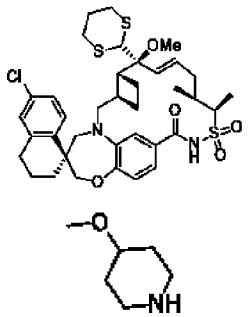
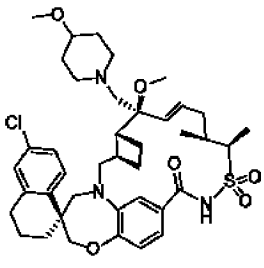
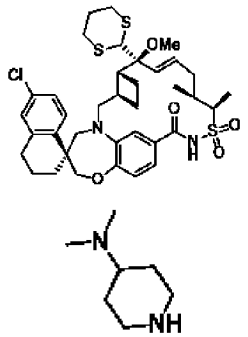
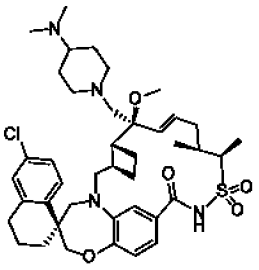
106	 EtI  (Astatech)	5, 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–11',12'–диметил–7'–((4–(3–оксетанил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	781,2
107	 EtI  (Aurum Pharmtech)	5, 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–11',12'–диметил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	779,3
108	 EtI  (Aurum	5, 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–11',12'–диметил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–	779,3

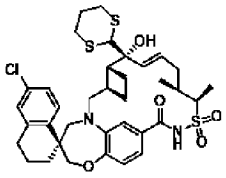
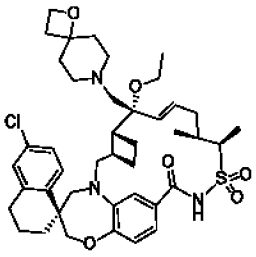
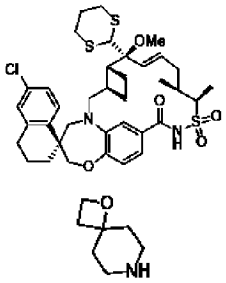
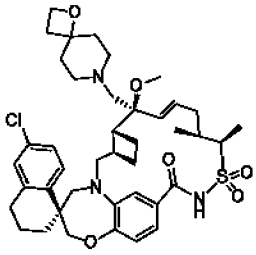
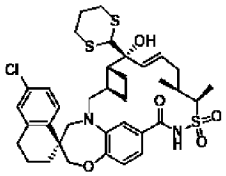
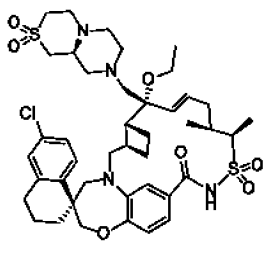
	Pharmtech)			илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
109	 EtI  (Astatech)	5, 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–11',12'–диметил–7'–(2–окса–7–азаспиро[3.5]нон–7–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	766,3
110	 EtI  (Oakwood)	5, 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4–(диметиламино)–1–пиперидинил)метил)–7'–этокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	767,3

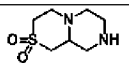
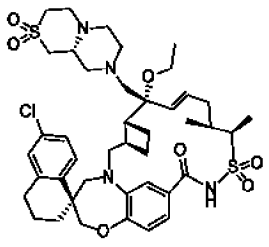
				[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
111	 EtI  (FCH Group Company)	5, 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–7'–((4–(2–метокси–1–(метоксиметил)этил)–1–пиперазинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	827,2
112	 EtI 	5, 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–7'–((4–этил–1–пиперазинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]	753,3

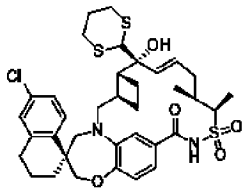
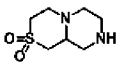
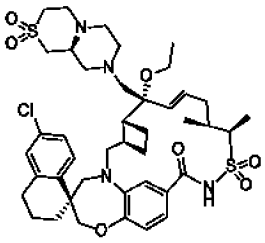
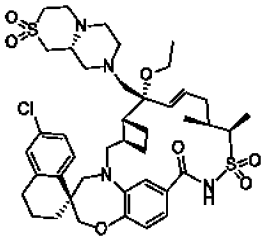
				диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
113	 EtI  (Combi–Blocks)	5, 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–7'–((4–метокси–1–пиперидинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	754,8
114	 EtI  (Acros Organics)	5, 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–11',12'–диметил–7'–((4–(1–метилэтил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]	767,3

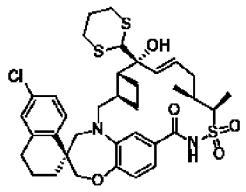
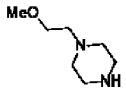
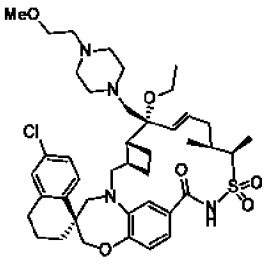
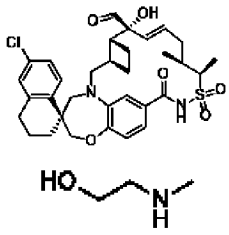
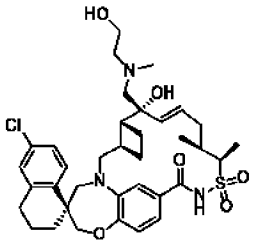
				тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
115	 EtI  (Acros Organics)	5, 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–11',12'–диметил–7'–((4–(1–метилэтил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	767,8
116	 EtI  (FCH Group)	5, 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–7'–((4–(2–метокси–1–(метоксиметил)этил)–1–пиперазинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–	828,0

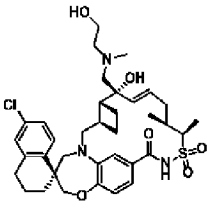
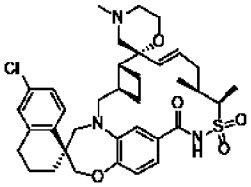
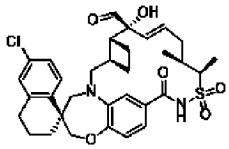
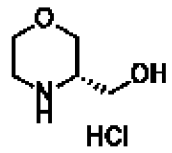
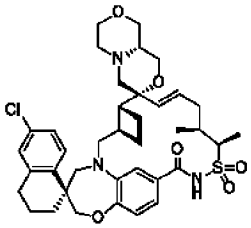
				13',13'–диоксид	
117	 (Combi–Blocks)	5, 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–((4–метокси–1–пиперидинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	740,7
118	 (Oakwood)	5, 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4–(диметиламино)–1–пиперидинил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	753,7

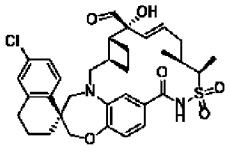
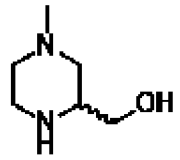
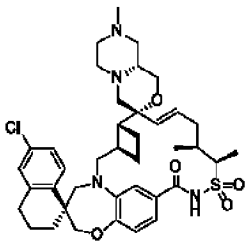
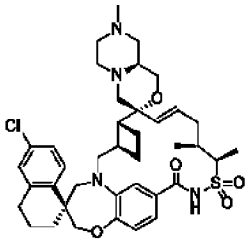
119	 EtI  (Frontier Scientific)	5, 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–11',12'–диметил–7'–(1–окса–7–азаспиро[3.5]нон–7–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	766,8
120	 (Oakwood)	5, 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(1–окса–7–азаспиро[3.5]нон–7–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	752,8
121	 EtI	5, 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((9aS)–2,2–диоксидогексагидропиразино[2,1–	830,0

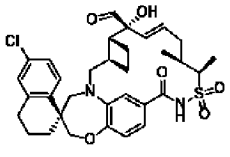
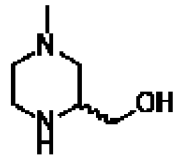
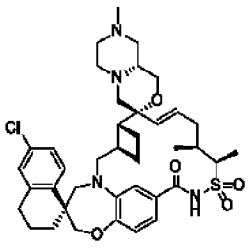
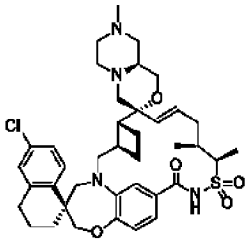
	 (после свободного основания бис–HCl–соль; FCH kGroup)		или 	c][1,4]тиазин–8(1H)–ил)метил)–7'–этокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или 1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((9aR)–2,2–диоксидогексагидропиразино[2,1–c][1,4]тиазин–8(1H)–ил)метил)–7'–этокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	

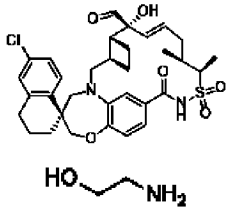
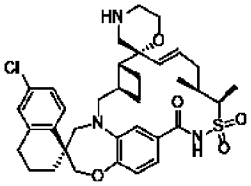
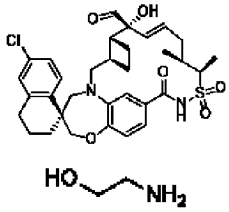
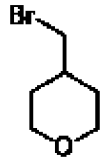
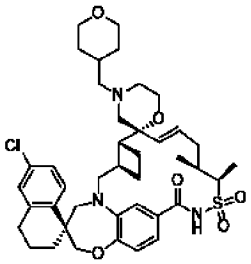
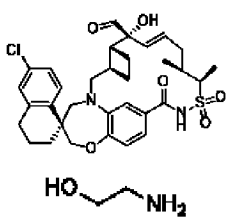
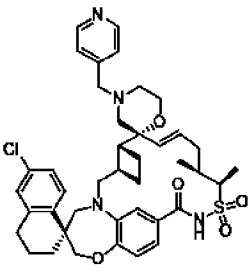
122	 EtI  (после свободного основания бис–HCl–соли; FCH Group)	5,8	 или 	1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((9aS)–2,2–диоксидогексагидропиразино[2,1–c][1,4]тиазин–8(1H)–ил)метил)–7'–этокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или 1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((9aR)–2,2–диоксидогексагидропиразино[2,1–c][1,4]тиазин–8(1H)–ил)метил)–7'–этокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]	830,0

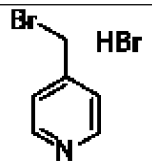
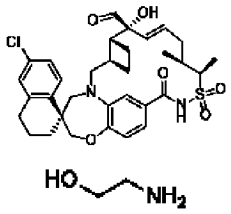
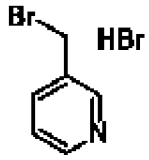
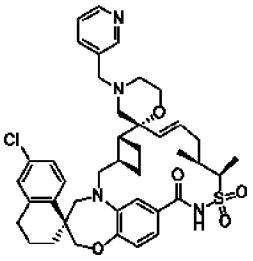
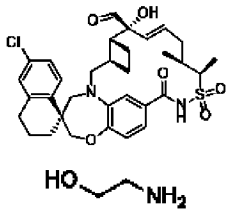
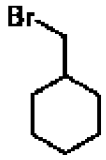
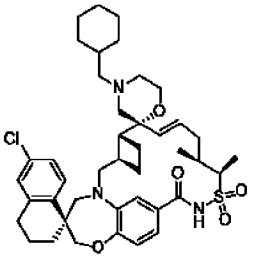
				тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
123	 EtI  (Combi–blocks)	5,8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–7'–((4–(2–метоксиэтил)–1–пиперазинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	783,9
129	 (TCI)	См. пример 138 (стадия 1)		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(((2–гидроксиэтил)(метил)амино)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	686,3

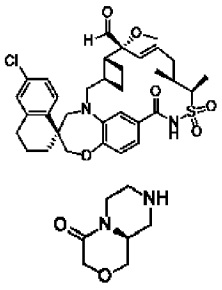
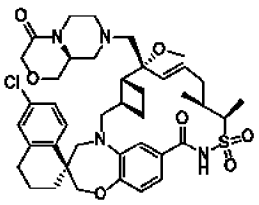
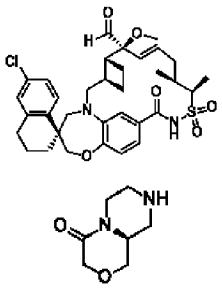
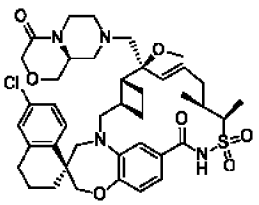
130		См. пример 138 (стадия 2)		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–4'',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',2''–[1,4]оксазинан]–15'–он–13',13'–диоксид	668,3
131	  (Tyger Sci.)	См. пример 138 (стадия 1 с Net_3 за счет соли HCl, стадия 2)		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,9a''R,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4,6'',7'',9'',9a''–гексагидро–1''H,2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',3''–[1,4]оксазино[3,4–c][1,4]оксазин]–15'–он–13',13'–диоксид	710,2

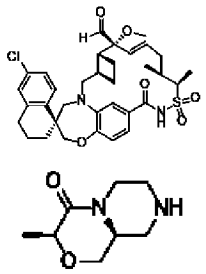
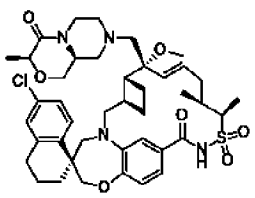
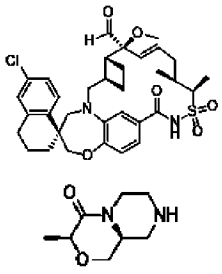
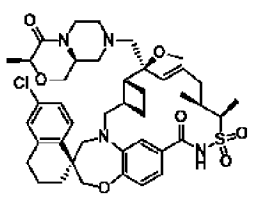
132	  (ChemBridge)	См. пример 138 (стадии 1–2)	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,9a''R,11'S,12'R)–6–хлор–8'',11',12'–триметил–1'',3,4,6'',7'',8'',9'',9a''–октагидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',3''–пиразино[2,1–c][1,4]оксазин]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,9a''S,11'S,12'R)–6–хлор–8'',11',12'–триметил–1'',3,4,6'',7'',8'',9'',9a''–октагидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',3''–пиразино[2,1–c][1,4]оксазин]–15'–он–13',13'–диоксид	723,3

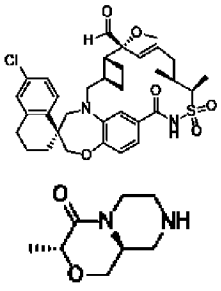
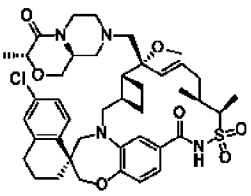
133	  (ChemBridge)	См. пример 138 (стадии 1– 2)	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,9a''R,11'S,12'R)–6–хлор–8'',11',12'–триметил–1'',3,4,6'',7'',8'',9'',9a''–октагидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',3''–пиразино[2,1–c][1,4]оксазин]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,9a''S,11'S,12'R)–6–хлор–8'',11',12'–триметил–1'',3,4,6'',7'',8'',9'',9a''–октагидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',3''–пиразино[2,1–c][1,4]оксазин]–15'–он–13',13'–диоксид	723,3

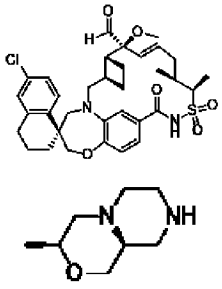
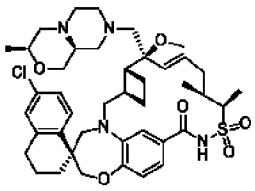
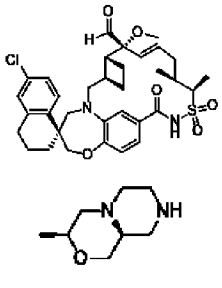
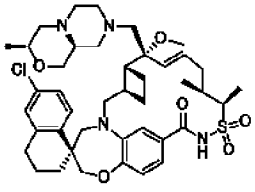
134		См. пример 138 (стадии 1–2)		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',2''–[1,4]оксазинан]–15'–он–13',13'–диоксид	654,2
135	  (Combi–Blocks)	См. пример 138 (стадии 1–3)		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–4''–(тетрагидро–2H–пиран–4–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',2''–[1,4]оксазинан]–15'–он–13',13'–диоксид	752,3
136		См. пример 138 (стадии 1–3)		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–4''–(4–пиридинилметил)–3,4–дигидро–	745,3

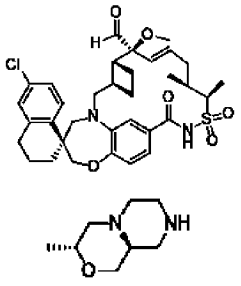
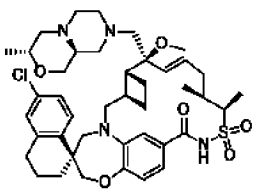
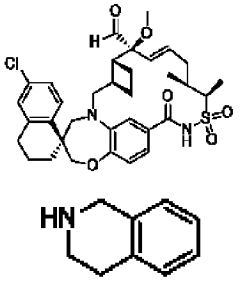
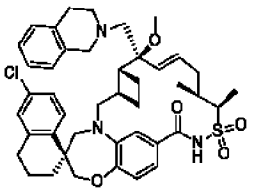
				2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',2''–[1,4]оксазинан]–15'–он–13',13'–диоксид	
137	  (ChemBridge)	См. пример 138 (стадии 1–3)		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–4''–(3–пиридинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–7',2''–[1,4]оксазинан]–15'–он–13',13'–диоксид	745,3
139	 	См. пример 138 (стадии 1–3)		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–4''–(циклогексилметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.	750,3

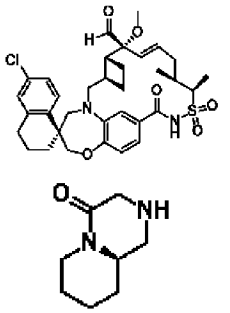
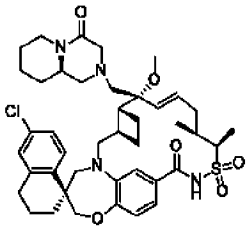
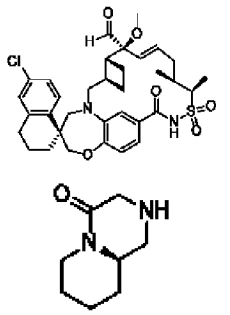
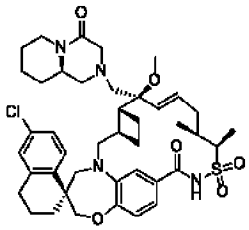
				7.2.0~3,6~.0~19,24~] пентакоза[8,16,18,24] тетраен–7',2''–[1,4]оксазинан]–15'–он–13',13'–диоксид	
140		8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aS)–4–оксогексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	781,2
141		8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aS)–4–оксогексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–	781,2

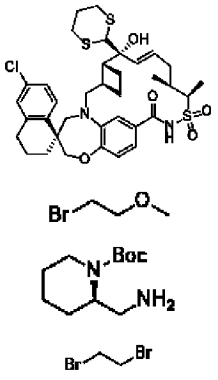
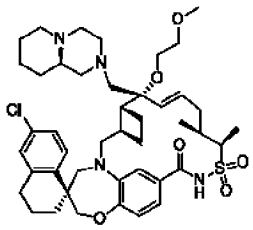
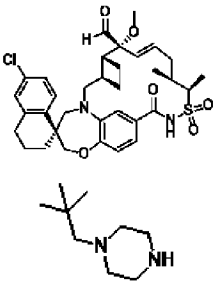
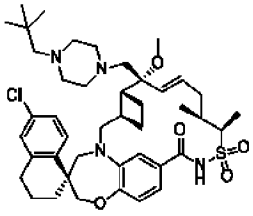
				спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
142		8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((3S,9aS)–3–метил–4–оксогексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	795,3
143		8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((3S,9aS)–3–метил–4–оксогексагидропираз	795,2

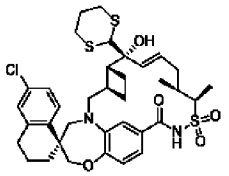
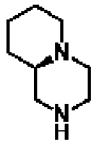
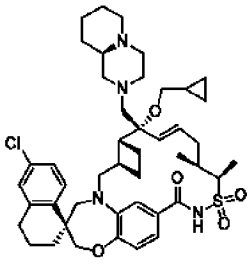
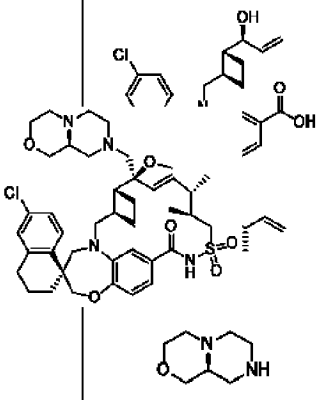
				ино[2,1–с][1,4]оксазин–8(1H)–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
144		8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((3R,9aS)–3–метил–4–оксогексагидропиразино[2,1–с][1,4]оксазин–8(1H)–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	795,3

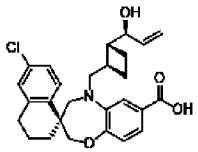
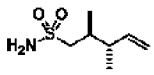
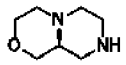
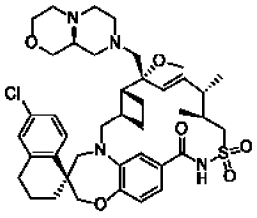
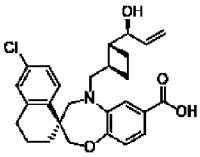
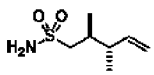
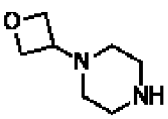
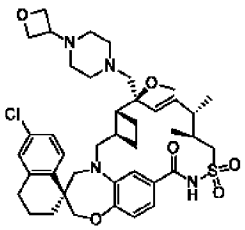
145		8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((3S,9aS)–3–метилгексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	781,4
146		8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((3S,9aS)–3–метилгексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]	781,2

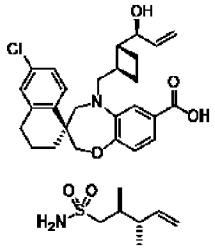
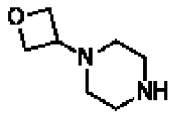
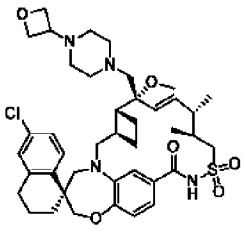
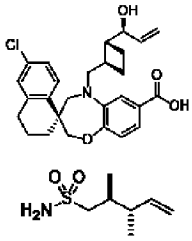
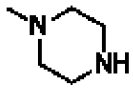
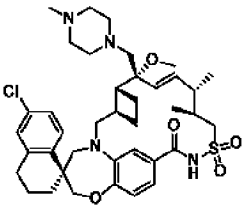
				пентакоза[8,16,18,24] тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
147		8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((3R,9aS)–3–метилгексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	781,2
148	 (Frontier Scientific)	8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(3,4–дигидро–2(1H)–изохинолинилметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]	758,3

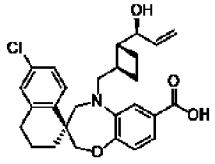
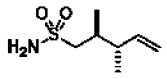
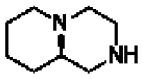
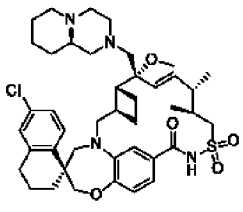
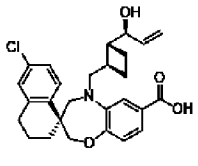
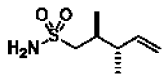
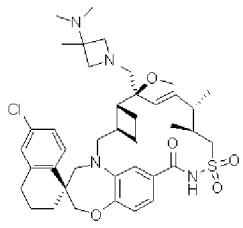
				тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
149		8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aR)–4–оксооктагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	779,3
150		8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aR)–4–оксооктагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–	779,3

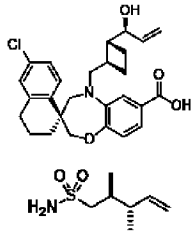
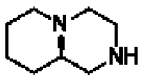
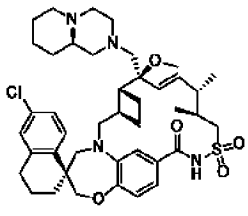
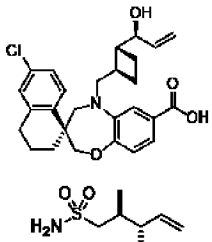
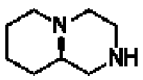
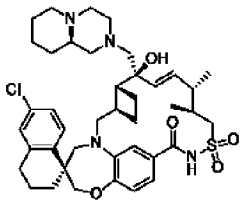
				13',13'–диоксид	
152		См. пример 151		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–метоксиэтокси)–11',12'–диметил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	809,2
153		8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4–(2,2–диметилпропил)–1–пиперазинил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	781,3

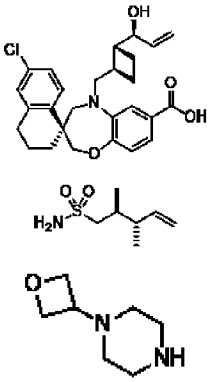
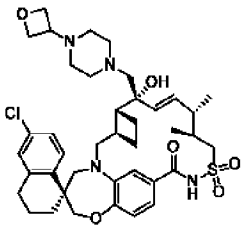
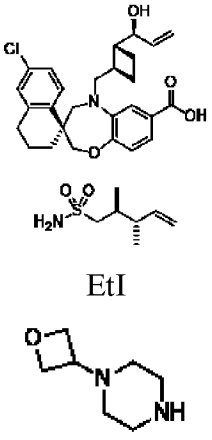
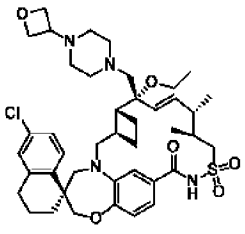
155	  (Chem–Impex)  (Aurum)	5, 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(циклопропилметокси)–11',12'–диметил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	805,3
		2, 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,10'S,11'S)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–10',11'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	767

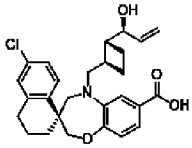
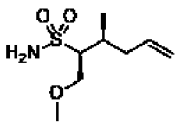
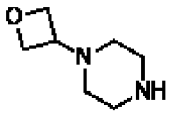
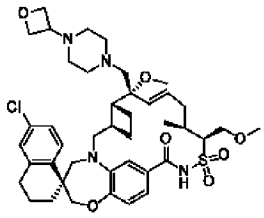
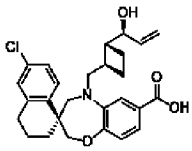
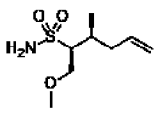
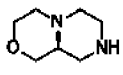
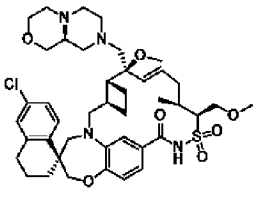
157	  MeI 	2, 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,10'S,11'S)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–10',11'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	767,2
158	  MeI 	2, 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,10'S,11'S)–6–хлор–7'–метокси–10',11'–диметил–7'–((4–(3–оксетанил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	767,2

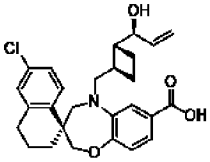
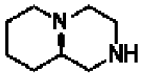
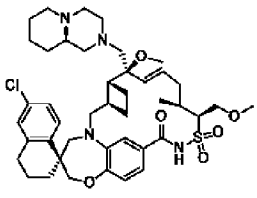
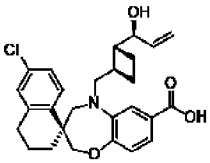
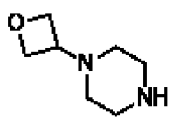
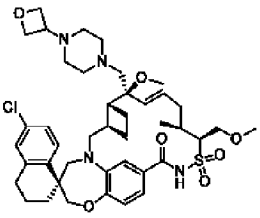
159	 MeI 	2, 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,10'S,11'S)–6–хлор–7'–метокси–10',11'–диметил–7'–((4–(3–оксетанил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	767,2
160	 MeI 	2, 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,10'S,11'S)–6–хлор–7'–метокси–10',11'–диметил–7'–((4–метил–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	725,2

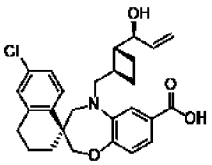
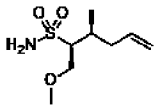
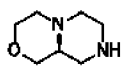
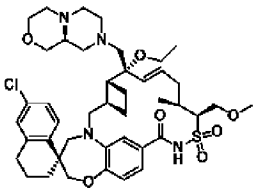
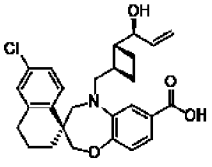
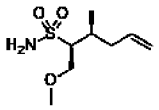
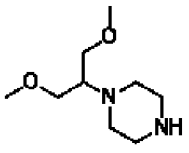
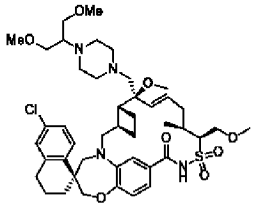
161	  MeI 	2, 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,10'S,11'S)–6–хлор–7'–метокси–10',11'–диметил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	765,2
162	  MeI 	2, 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,10'S,11'S)–6–хлор–7'–((3–(диметиламино)–3–метил–1–азетидинил)метил)–7'–метокси–10',11'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	739,2

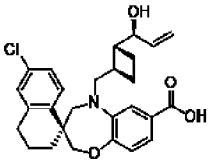
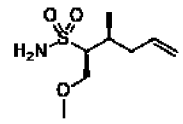
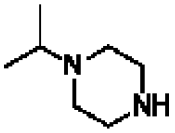
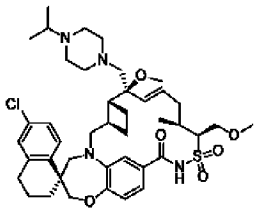
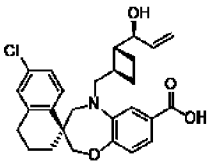
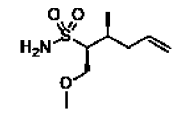
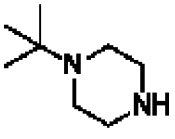
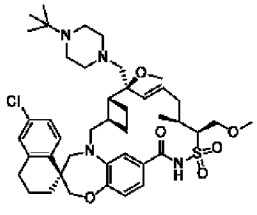
163	 MeI 	2, 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,10'S,11'S)–6–хлор–7'–метокси–10',11'–диметил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	765,2
164	 	2, 5 (стадия 1), 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,10'S,11'S)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–гидрокси–10',11'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	753,2

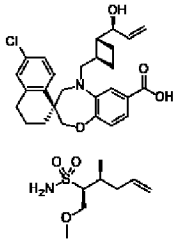
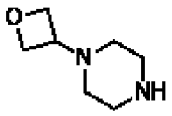
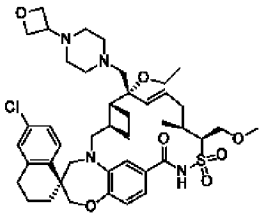
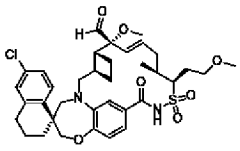
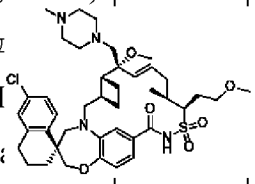
165		2 (стадия 1), 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,10'S,11'S)–6–хлор–7'–гидрокси–10',11'–диметил–7'–((4–(3–оксетанил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	753,2
166	 EtI	2, 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,10'S,11'S)–6–хлор–7'–этокси–10',11'–диметил–7'–((4–(3–оксетанил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	781,2

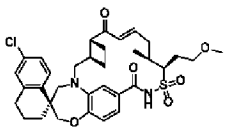
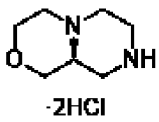
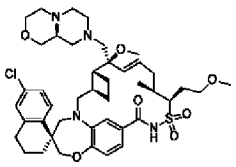
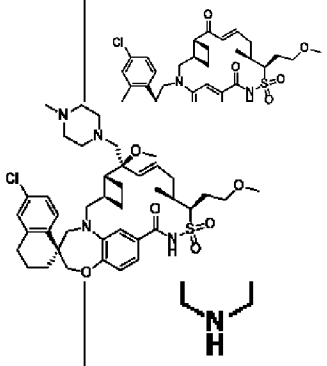
167	  MeI 	2, 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'S)–6–хлор–7'–метокси–12'–(метоксиметил)–11'–метил–7'–((4–(3–оксетанил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	797,2
168	  MeI 	2, 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–12'–(метоксиметил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	797,2

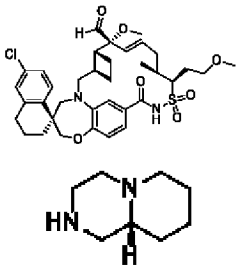
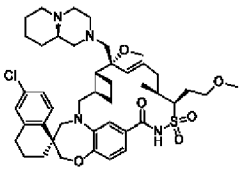
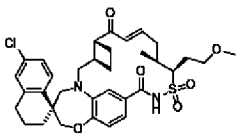
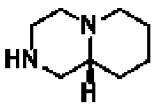
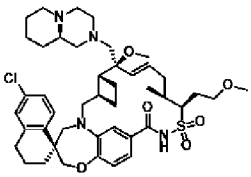
169	 MeI 	2, 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'S)–6–хлор–7'–метокси–12'–(метоксиметил)–11'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	795,2
170	 MeI 	2, 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)–6–хлор–7'–метокси–12'–(метоксиметил)–11'–метил–7'–((4–(3–оксетанил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	797,2

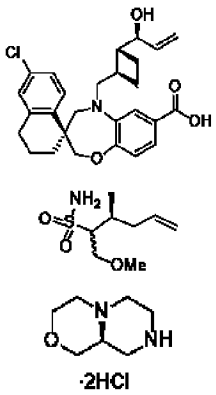
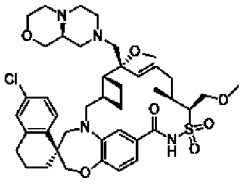
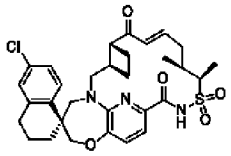
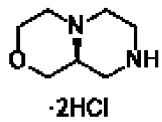
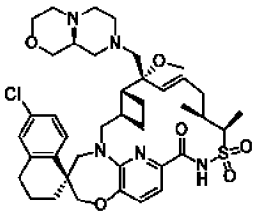
171	  EtI 	2, 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'S)–6–хлор–7'–этокси–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–12'–(метоксиметил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	811,2
172	  MeI 	2, 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)–6–хлор–7'–метокси–7'–((4–(2–метокси–1–(метоксиметил)этил)–1–пиперазинил)метил)–12'–(метоксиметил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–	843,2

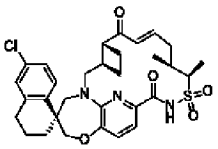
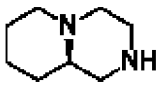
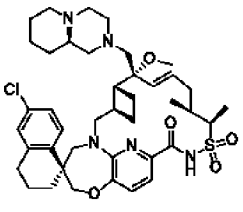
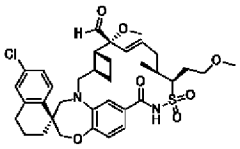
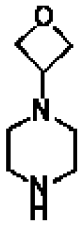
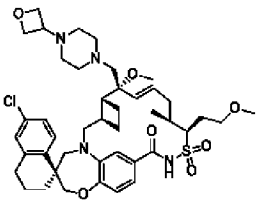
				13',13'–диоксид	
173	  MeI 	2, 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)–6–хлор–7'–метокси–12'–(метоксиметил)–11'–метил–7'–((4–(1–метилэтил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	783,4
174	  MeI 	2, 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)–7'–((4–трет–бутил–1–пиперазинил)метил)–6–хлор–7'–метокси–12'–(метоксиметил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	797,2

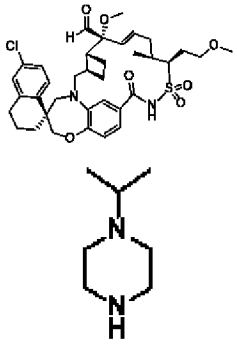
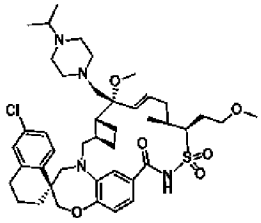
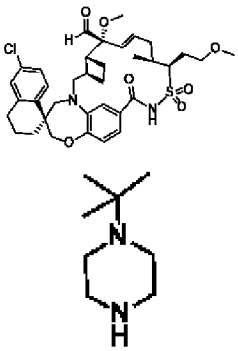
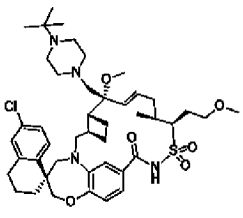
175	 EtI 	2, 5, 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'S)–6–хлор–7'–этокси–12'–(метоксиметил)–11'–метил–7'–((4–(3–оксетанил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	811,2
178	 	12		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–7'–((4–метил–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигид  2H,15'H спиро[нафта 1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	

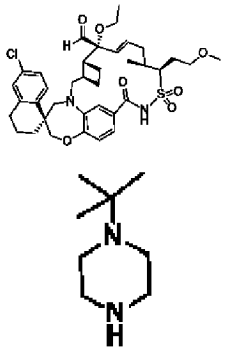
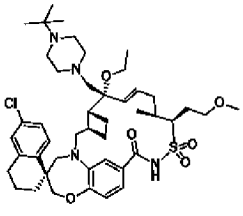
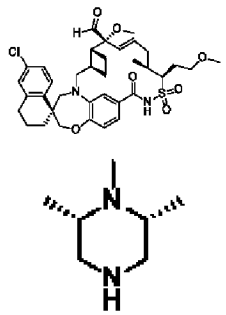
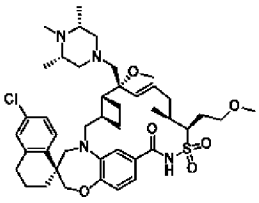
179	 MeI  ·2HCl	5, 10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	811,2
		5, 12		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–7'–((4–метил–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	769,2

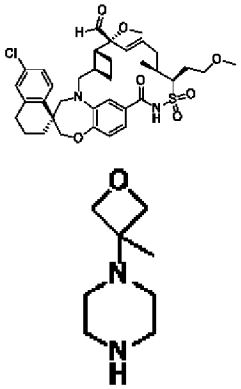
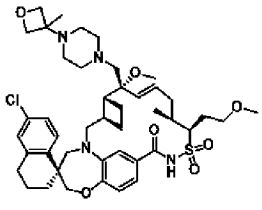
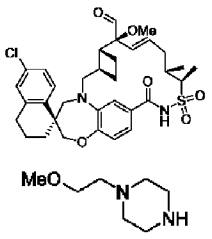
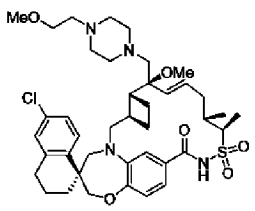
181		12		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	809,0
182	 MeI 	5, 12		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–	809,2

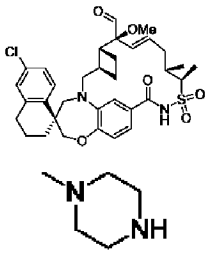
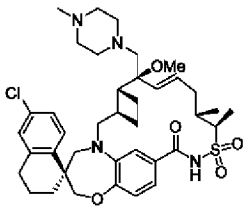
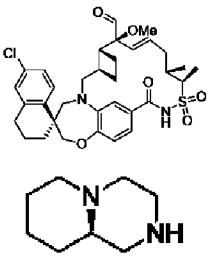
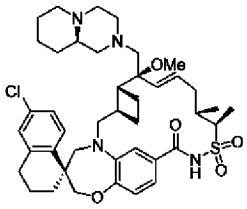
				13',13'–диоксид	
184	 ·2HCl	1, 5, 11		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'S)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–12'–(метоксиметил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	797,2
185	 MeI  ·2HCl	5, 11		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–	768,2

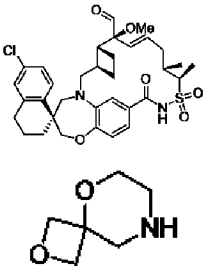
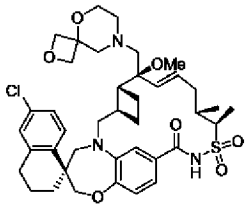
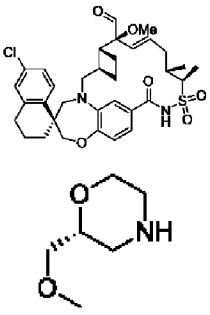
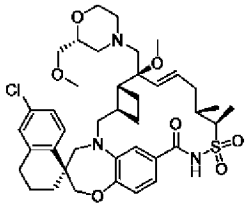
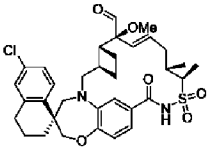
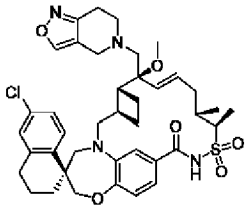
				13',13'–диоксид	
186	 MeI 	5, 11		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	766,2
187	 	12		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–7'–((4–(3–оксетанил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	811,2

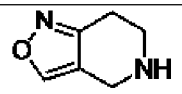
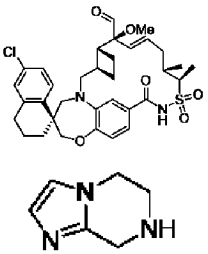
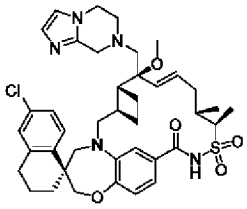
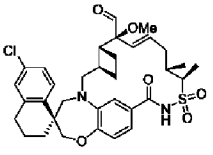
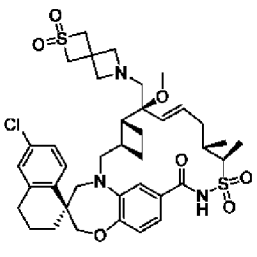
188		12		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–7'–((4–(1–метилэтил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	797,2
189		12		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–7'–((4–трет–бутил–1–пиперазинил)метил)–6–хлор–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	811,2

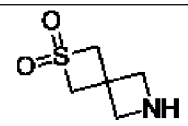
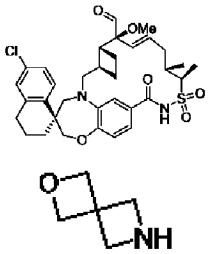
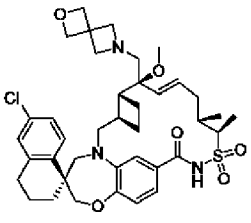
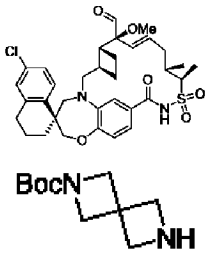
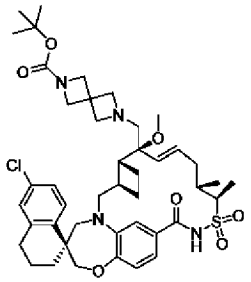
190		12		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–7'–((4–трет–бутил–1–пиперазинил)метил)–6–хлор–7'–этокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	825,2
191		12		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–7'–(((3R,5S)–3,4,5–триметил–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	797,2

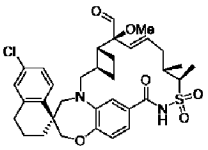
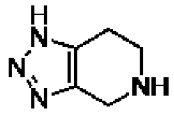
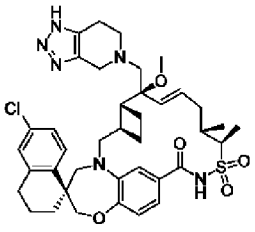
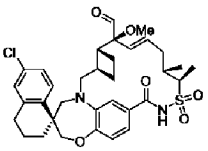
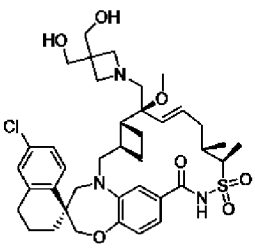
192		12		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–7'–((4–(3–метил–3–оксетанил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	825,2
195		10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–((4–(2–метоксиэтил)–1–пиперазинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	769,2

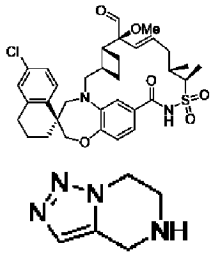
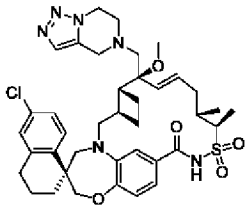
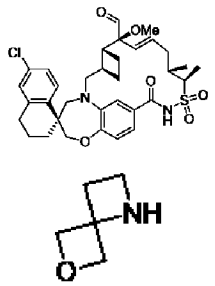
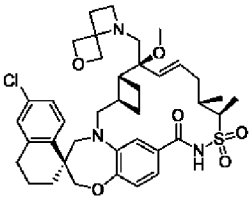
196		10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–метил–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	725,3
197	 (J&W PhamLab)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	765,3

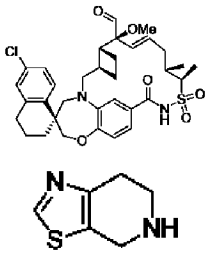
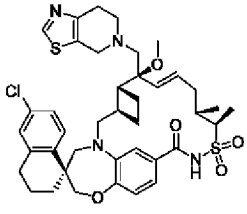
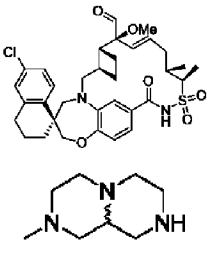
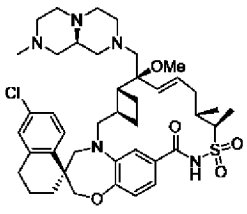
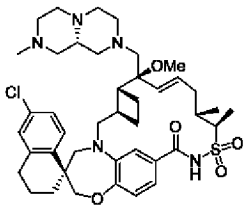
198	 (A2Z Chemical)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2,5–диокса–8–азаспиро[3.5]нон–8–илметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	754,4
199	 (Ark Pharm, Inc.)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–(((2R)–2–(метоксиметил)–4–морфолинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	756,3
200		10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(6,7–дигидроизоксазоло[4	749,3

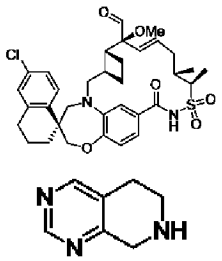
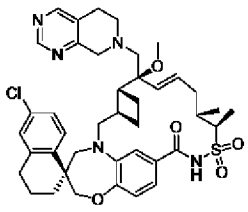
	 (Anichem)			,3–c]пиридин–5(4H)–илметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
201	 (Anichem)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(5,6–дигидроимидазо[1,2–a]пиразин–7(8H)–илметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	748,2
202		10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2,2–диоксидо–2–тиа–6–азаспиро[3.3]гепт–6–	772,3

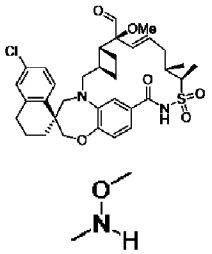
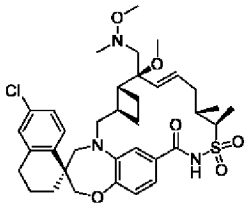
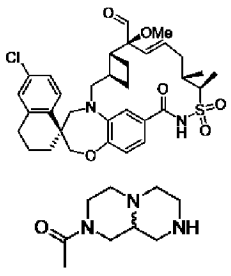
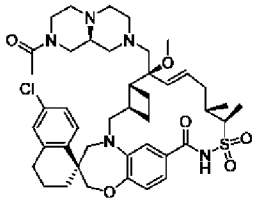
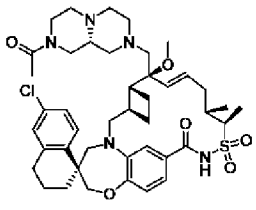
	 (Synthonix)			ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
203	 (Advanced ChemTech)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–окса–6–азаспиро[3.3]гепт–6–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	724,3
204	 (Advanced ChemBlocks)	10		трет–бутил–6–(((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–	823,3

				1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метил)–2,6–диазаспиро[3.3]гептан–2–карбоксилат	
205	  (Enamine)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(1,4,6,7–тетрагидро–5H–[1,2,3]триазоло[4,5–c]пиридин–5–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	749,3
206	  (Advanced ChemTech)	10 (c in situ гидролизом оксетана)		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–((3,3–бис(гидроксиметил)–1–азетидинил)метил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–	742,3

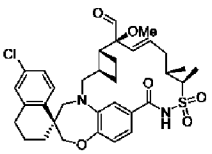
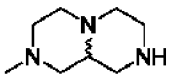
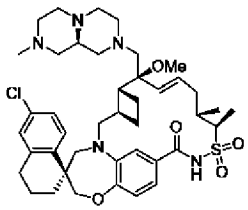
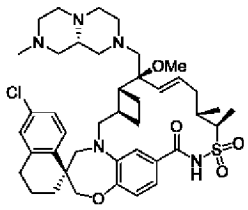
				1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
207	 (Accela ChemBio, Inc.)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(6,7–дигидро[1,2,3]триазоло[1,5–a]пиразин–5(4H)–илметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	749,5
208	 (Alfa Aesar, A Johnson–Matthey Company)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(6–окса–1–азаспиро[3.3]гепт–1–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.	724,4

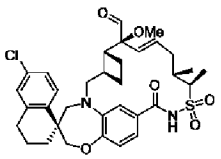
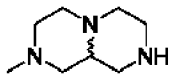
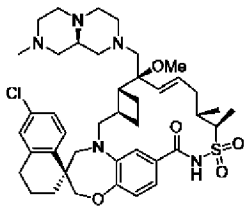
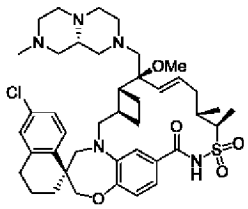
				7.2.0~3,6~.0~19,24~] пентакоза[8,16,18,24] тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
209		10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(6,7–дигидро[1,3]тиазоло[5,4–c]пиридин–5(4H)–илметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	765,5
210	 (ChemBridge)	10	 и 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aR)–8–метилоктагидро–2H–пиразино[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]	780,5

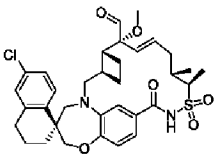
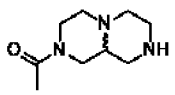
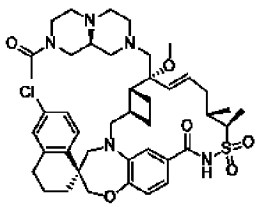
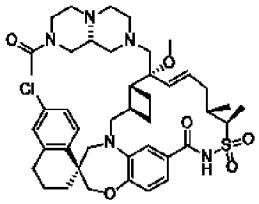
				пентакоза[8,16,18,24] тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aS)–8–метилоктагидро–2H–пиразино[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
211	 (Synthonix)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(5,8–дигидропиридо[3,4–d]пиримидин–7(6H)–илметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]	760,3

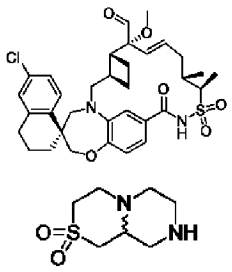
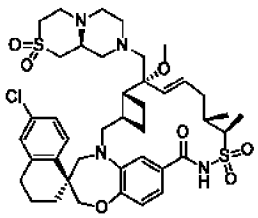
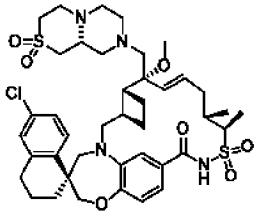
				пентакоза[8,16,18,24] тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
212		10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–((метокси(метил)амино)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	686,5
214		10	 и 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–(((9aS)–8–ацетилоктагидро–2H–пиразино[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	808,3

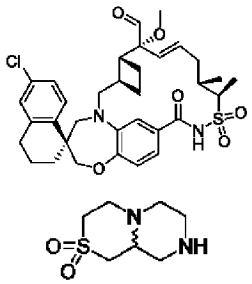
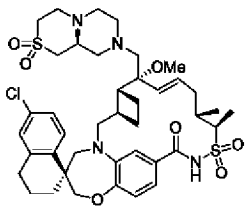
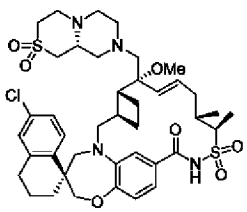
				и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–(((9aR)–8–ацетилоктагидро–2H–пиразино[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
215	(FCH1267684)	10	и	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((9aS)–2,2–диоксидогексагидропиразино[2,1–c][1,4]тиазин–8(1H)–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–	815,3

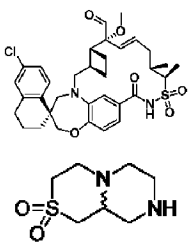
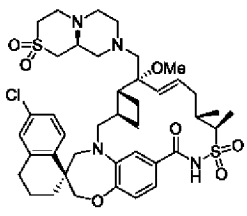
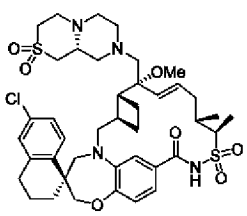
				13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((9aR)–2,2–диоксидогексагидропиразино[2,1–c][1,4]тиазин–8(1H)–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
216	  (ChemBridge)	10	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aR)–8–метилоктагидро–2H–пиразино[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]	780,5

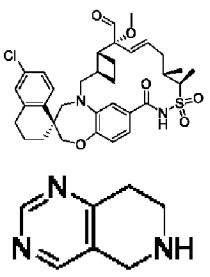
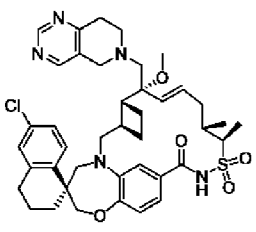
				тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aS)–8–метилоктагидро–2H–пиразино[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
217	  (ChemBridge)	10	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aR)–8–метилоктагидро–2H–пиразино[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]	780,5

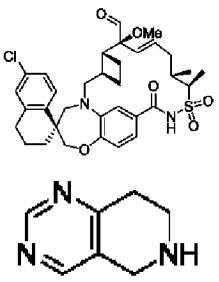
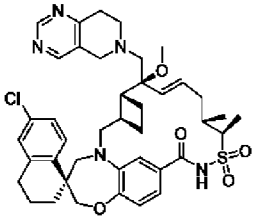
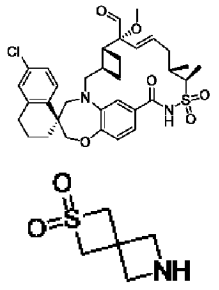
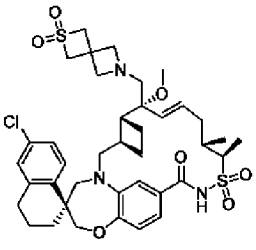
				тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aS)–8–метилоктагидро–2H–пиразино[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
218	 	10	 и 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–7'–(((9aR)–8–ацетилоктагидро–2H–пиразино[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]	808,3

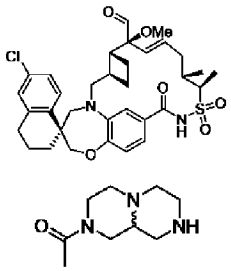
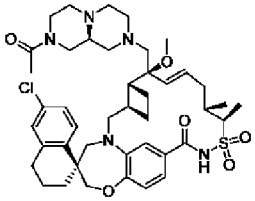
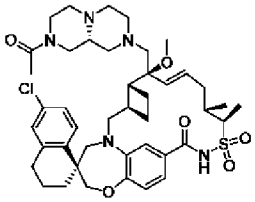
				тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–7'–(((9aS)–8–ацетилоктагидро–2H–пиразино[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
219		10	 и 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((9aR)–2,2–диоксидогексагидропиразино[2,1–c][1,4]тиазин–8(1H)–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]	815,2

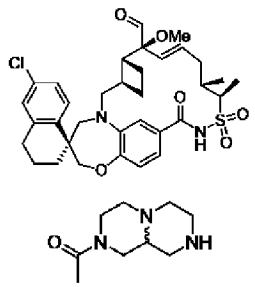
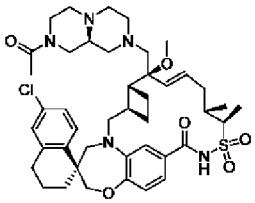
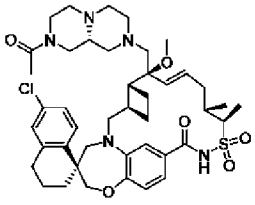
				пентакоза[8,16,18,24] тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((9aS)–2,2–диоксидогексагидропиразино[2,1–c][1,4]тиазин–8(1H)–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
220		10	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((9aS)–2,2–диоксидогексагидропиразино[2,1–c][1,4]тиазин–8(1H)–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]	815,2

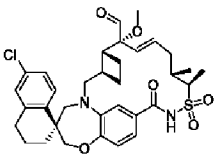
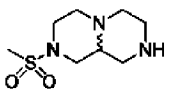
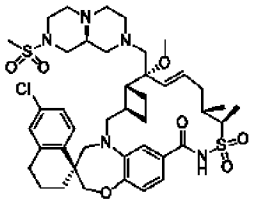
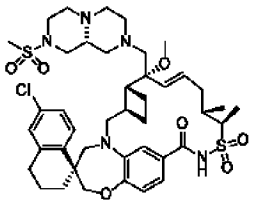
				диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((9aR)–2,2–диоксидогексагидропиразино[2,1–c][1,4]тиазин–8(1H)–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
221		10	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((9aS)–2,2–диоксидогексагидропиразино[2,1–c][1,4]тиазин–8(1H)–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–	815,2

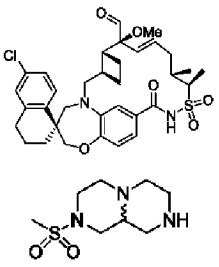
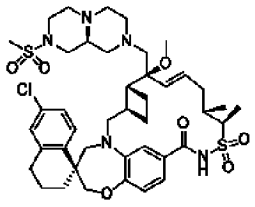
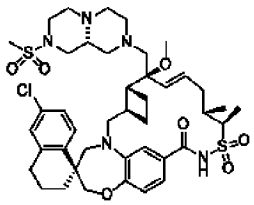
				1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((9aR)–2,2–диоксидогексагидропиразино[2,1–c][1,4]тиазин–8(1H)–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
222	 (Ark Pharma)	8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(7,8–дигидропиридо[4,3–d]пиримидин–6(5H)–илметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–	760,3

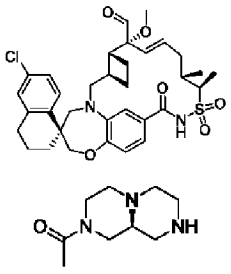
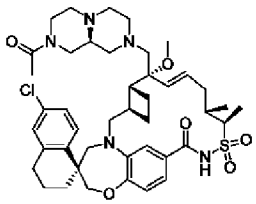
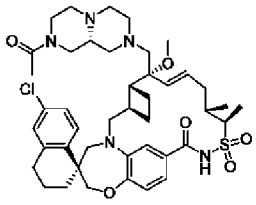
				спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
223	 (Ark Pharma)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(7,8–дигидропиридо[4,3–d]пиримидин–6(5H)–илметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	760,2
224	 (Synthonix)	10		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2,2–диоксидо–2–тиа–6–азаспиро[3.3]гепт–6–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–	772,0

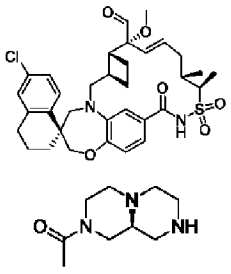
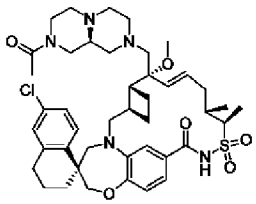
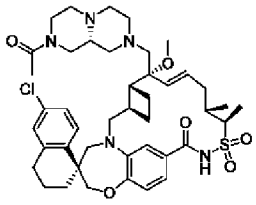
				1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
225		10	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–(((9aS)–8–ацетилоктагидро–2H–пиразино[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–(((9aR)–8–ацетилоктагидро–2H–пиразино[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–	808,3

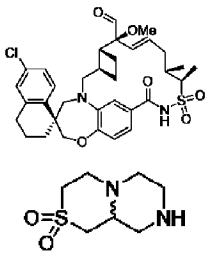
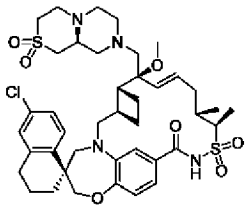
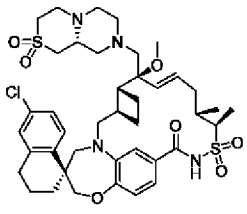
				1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
226		10	 Или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–(((9aS)–8–ацетилоктагидро–2H–пиразино[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–(((9aR)–8–ацетилоктагидро–2H–пиразино[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–	808,3

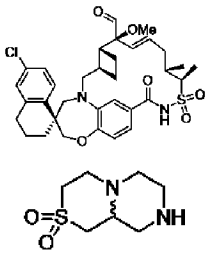
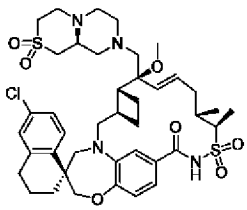
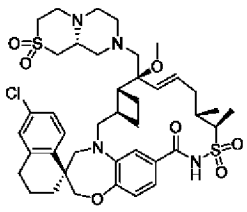
				1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
227	 	10	 и 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aR)–8–(метилсульфонил)октагидро–2H–пиразино[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aS)–8–(метилсульфонил)октагидро–2H–пиразино[1,2–	844,3

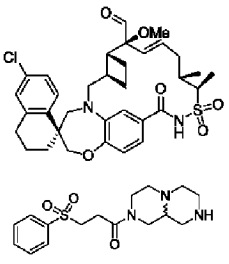
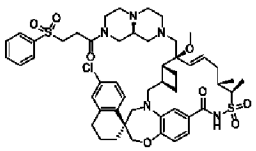
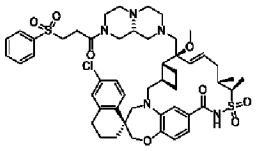
				а]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
228		10	 И 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aR)–8–(метилсульфонил)октагидро–2H–пиразино[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aS)–	844,0

				8–(метилсульфонил)октагидро–2H–пиразино[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
229		10	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–7'–(((9aS)–8–ацетилоктагидро–2H–пиразино[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–7'–(((9aR)–8–	808,2

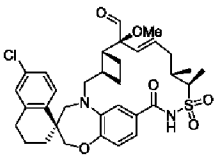
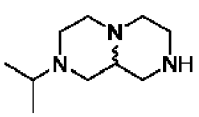
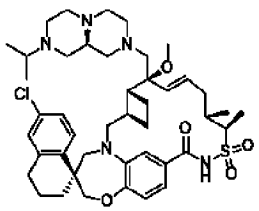
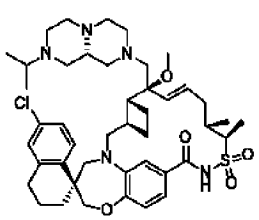
				ацетилоктагидро–2H–пиразино[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
230		10	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–7'–(((9aS)–8–ацетилоктагидро–2H–пиразино[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–7'–(((9aR)–8–	808,2

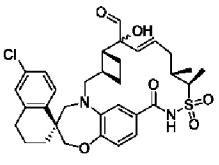
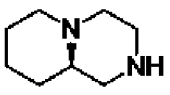
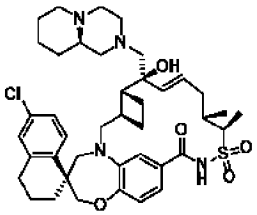
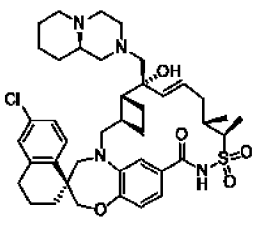
				ацетилоктагидро–2H–пиразино[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
231		10	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((9aS)–2,2–диоксидогексагидропиразино[2,1–с][1,4]тиазин–8(1H)–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'	815,1

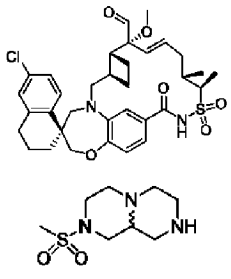
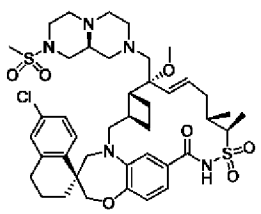
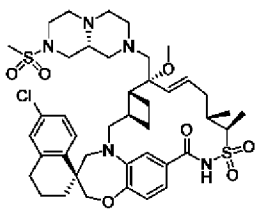
				S,12'R)–6–хлор–7'–(((9aR)–2,2–диоксидогексагидропиразино[2,1–c][1,4]тиазин–8(1H)–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
232		10	 Или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((9aS)–2,2–диоксидогексагидропиразино[2,1–c][1,4]тиазин–8(1H)–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	815,1

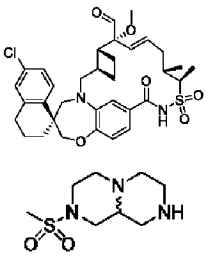
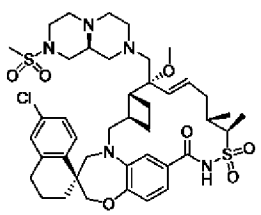
				или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((9aR)–2,2–диоксидогексагидропиразино[2,1–c][1,4]тиазин–8(1H)–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
233		10	 и 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aR)–8–(3–(фенилсульфонил)пропаноил)октагидро–2H–пиразино[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]	963,7

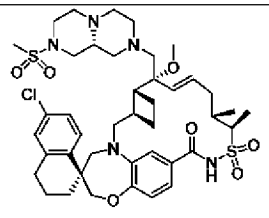
				пентакоза[8,16,18,24] тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
				и	
				(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aS)–8–(3–(фенилсульфонил)пропаноил)октагидро–2H–пиразино[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14] диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~] пентакоза[8,16,18,24] тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
234	И	Пример 276	и	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–(((9aR)–8–акрилоилоктагидро–2H–пиразино[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]	820,3

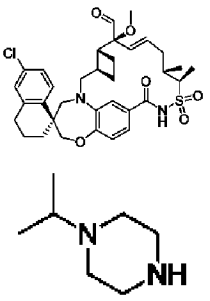
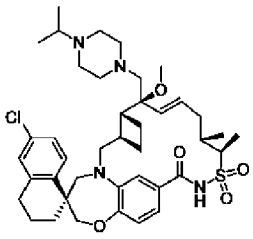
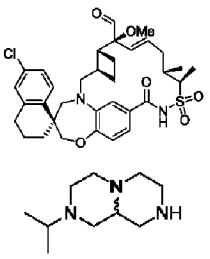
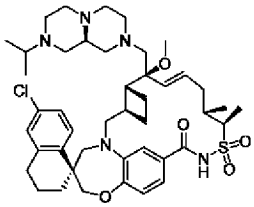
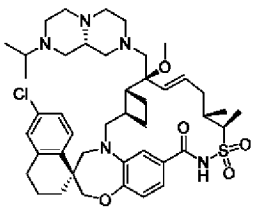
				диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–(((9aS)–8–акрилоилоктагидро–2H–пиразино[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
235	 	10	 и 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aR)–8–(1–метилэтил)октагидро–2H–пиразино[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	828,0

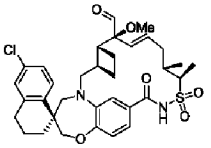
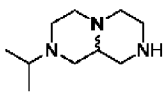
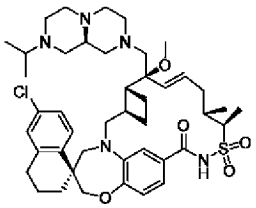
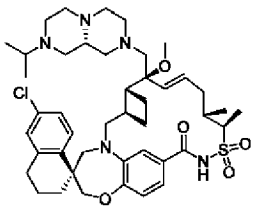
				[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aS)–8–(1–метилэтил)октагидро–2H–пиразино[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
236	  (J&W PharmLab)	10	 и 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–	751,4

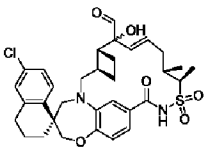
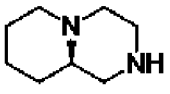
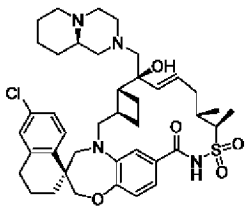
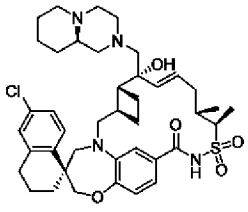
				1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
237		10	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aS)–8–(метилсульфонил)октагидро–2H–пиразино[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–3,4–	844,2

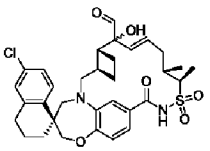
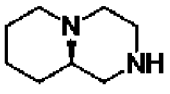
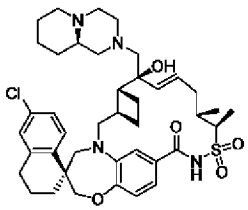
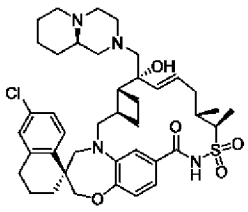
				дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aR)–8–(метилсульфонил)октагидро–2H–пиразино[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
238		10	 или	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aS)–8–(метилсульфонил)ок	844,2

				тагидро–2H–пиразино[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aR)–8–(метилсульфонил)октагидро–2H–пиразино[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	

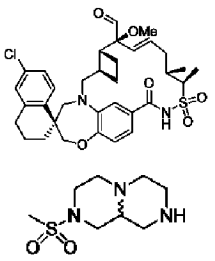
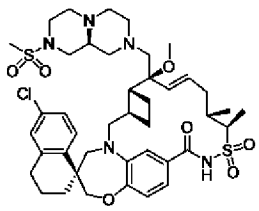
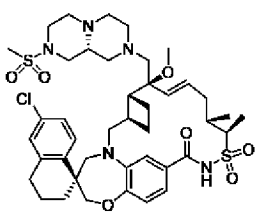
239	 (Acros Organics)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(1–метилэтил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	753,7
240		10	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aS)–8–(1–метилэтил)октагидро–2H–пиразино[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или	809,0

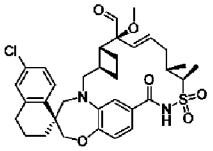
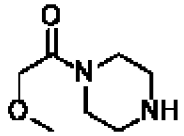
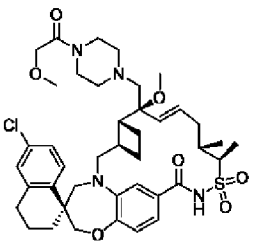
				(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aR)–8–(1–метилэтил)октагидро–2H–пиразино[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
241	 	10	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aS)–8–(1–метилэтил)октагидро–2H–пиразино[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–	809,0

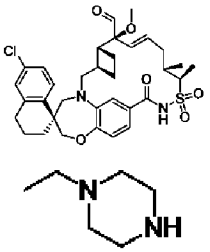
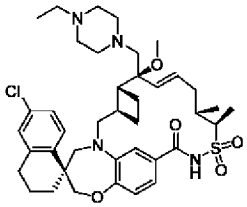
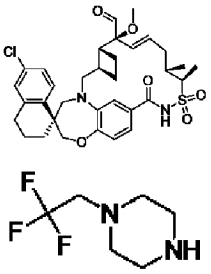
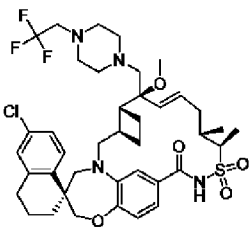
				13',13'–диоксид	
				или	
				(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aR)–8–(1–метилэтил)октагидро–2H–пиразино[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
242	  (J&W PharmLab)	10	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]	751,4

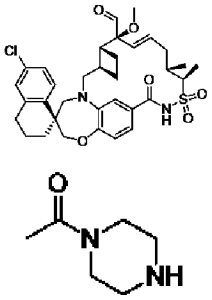
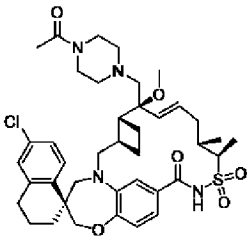
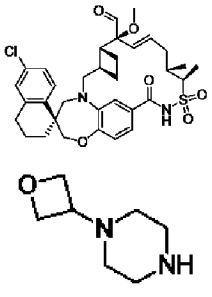
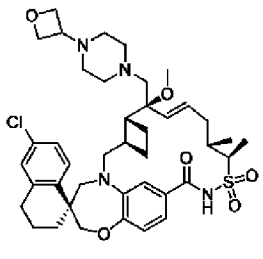
				тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
243	  (J&W PharmLab)	10	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]	751,4

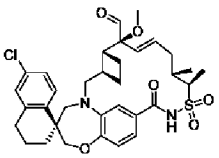
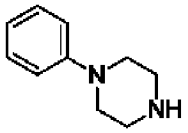
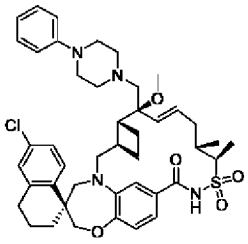
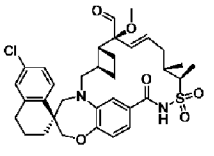
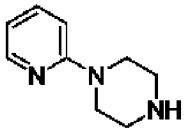
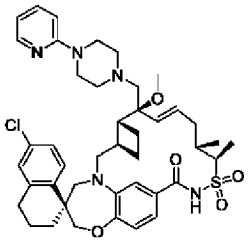
				тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
244		10	или	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aS)–8–(метилсульфонил)октагидро–2H–пиразино[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.	844,3

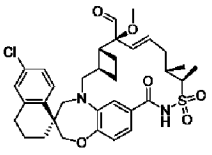
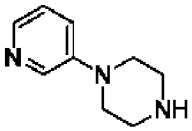
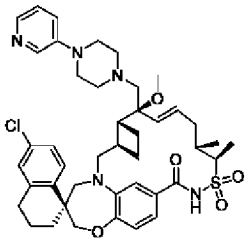
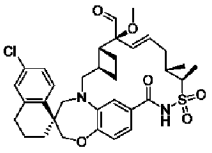
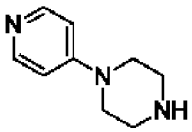
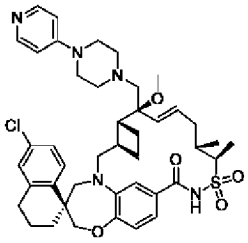
				7.2.0~3,6~.0~19,24~] пентакоза[8,16,18,24] тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aR)–8–(метилсульфонил)октагидро–2H–пиразино[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
245		10	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aS)–8–(метилсульфонил)октагидро–2H–пиразино[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–	844,3

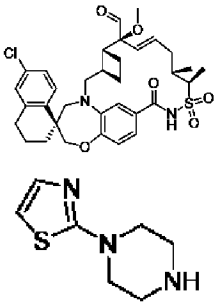
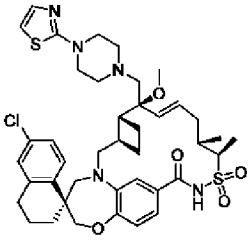
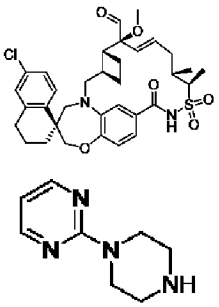
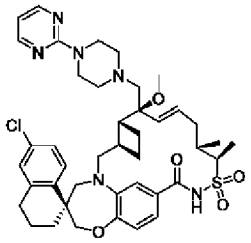
				спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aR)–8–(метилсульфонил)октагидро–2H–пиразино[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
246	  (Enamine)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–((4–(метоксиацетил)–1–пиперазинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–	783,2

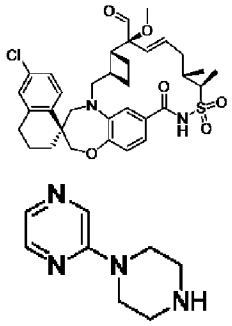
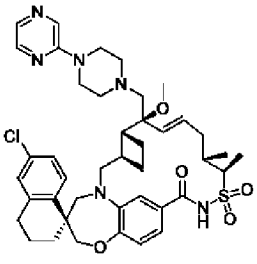
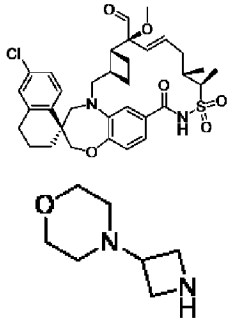
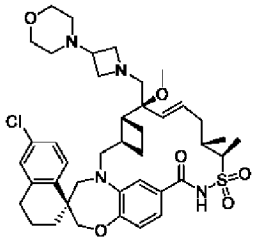
				2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
247		10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4–этил–1–пиперазинил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	739,3
248	 (Enamine)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(2,2,2–трифторэтил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	793,2

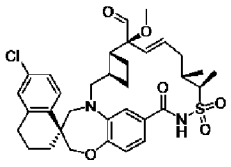
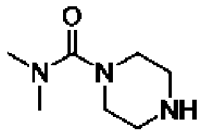
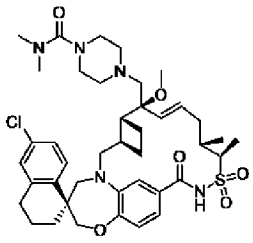
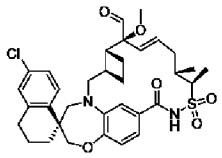
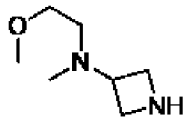
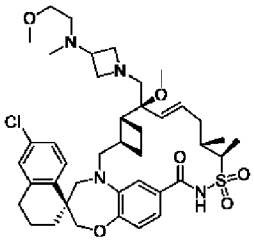
				[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
249		10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–((4–ацетил–1–пиперазинил)метил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	753,3
250	 (Aurum)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(3–оксетанил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]	767,3

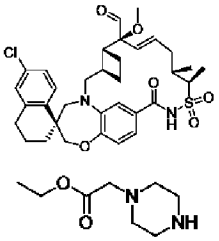
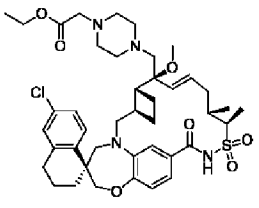
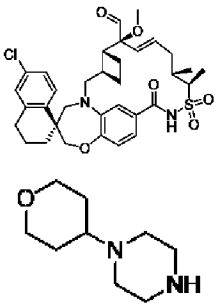
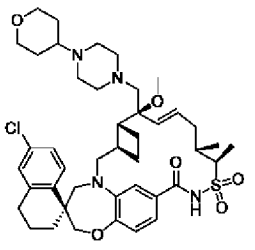
				тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
251	  (Alfa Aesar)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–фенил–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	787,2
252	 	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(2–пиридинил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	788,8

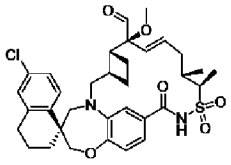
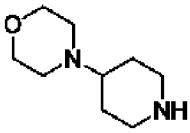
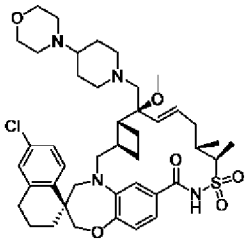
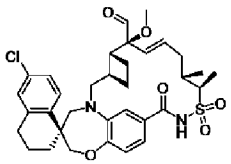
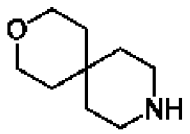
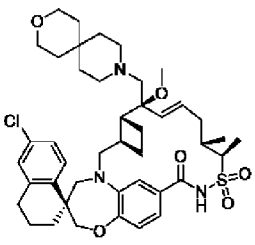
253	  (Butt Park Ltd.)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(3–пиридинил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	788,8
254	  (Lancaster Synthesis Ltd.)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(4–пиридинил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	788,8

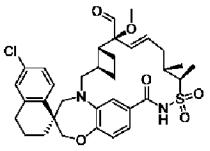
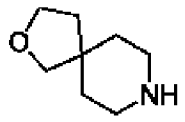
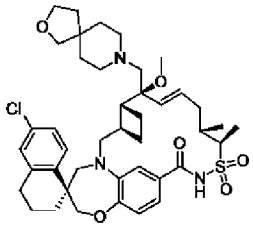
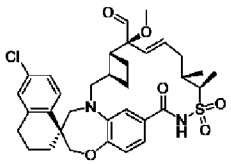
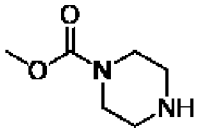
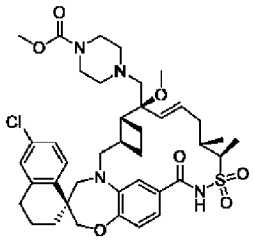
255	 (Enamine)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(1,3–тиазол–2–ил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	794,8
256		10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(2–пиримидинил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	789,9

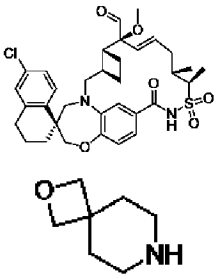
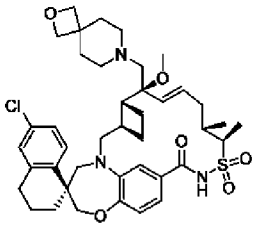
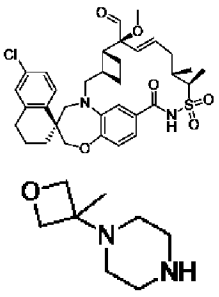
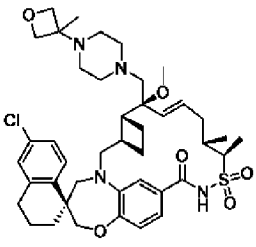
257		10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(2–пиразинил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	789,0
258	 (ChemBridge Corporation)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((3–(4–морфолинил)–1–азетидинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	767,8

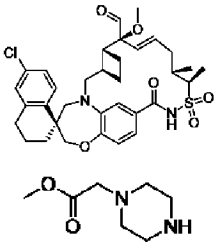
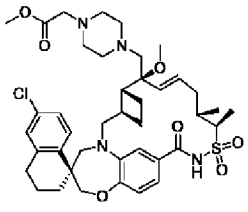
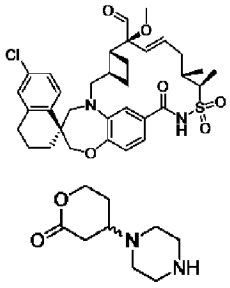
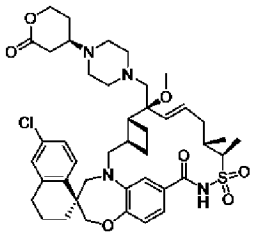
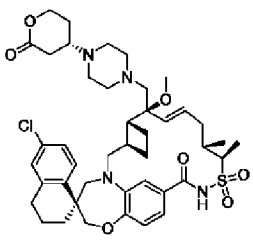
259	  (Oakwood)	10		4–(((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метил)–N, N–диметил–1–пиперазинкарбоксамид	782,9
260	  (Ryan Scientific)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–((3–((2–метоксиэтил)(метил)амино)–1–азетидинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	769,8

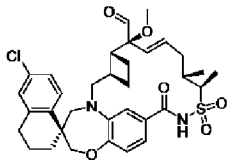
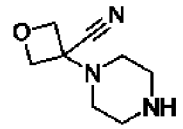
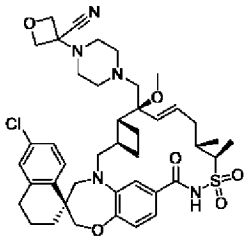
261	 (Oakwood)	10		этил–(4–(((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метил)–1–пиперазинил)ацетат	797,0
262	 (AstaTech)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(тетрагидро–2H–пиран–4–ил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	796,0

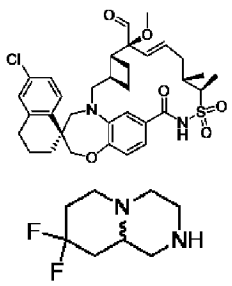
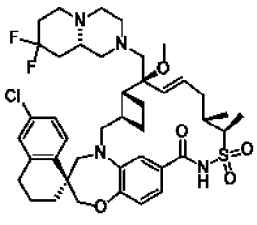
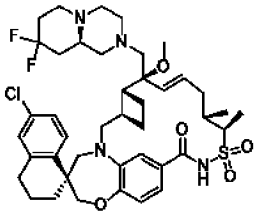
263	  (Oakwood)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(4–морфолинил)–1–пиперидинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	796,0
264	  (J&W PharmLab)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(3–окса–9–азаспиро[5.5]ундец–9–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	780,8

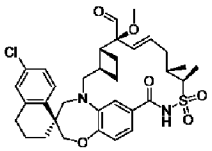
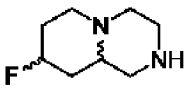
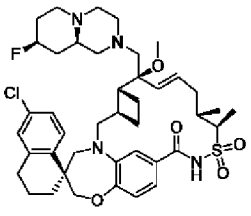
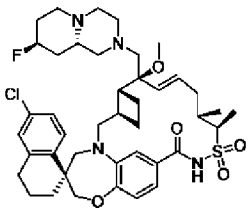
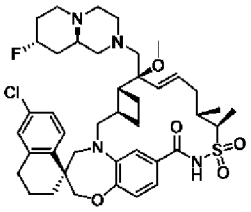
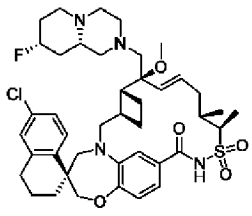
265	  (J&W PharmLab)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–окса–8–азаспиро[4.5]дец–8–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	766,2
266	 	10		метил–4–(((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метил)–1–пиперазинкарбоксилат	769,2

267	 (AstaTech)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–окса–7–азаспиро[3.5]нон–7–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	752,8
268	 (AstaTech)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(3–метил–3–оксетанил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	781,8

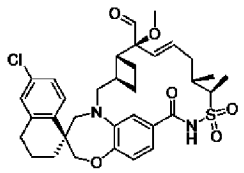
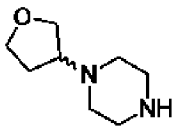
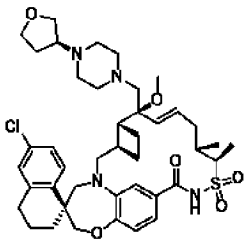
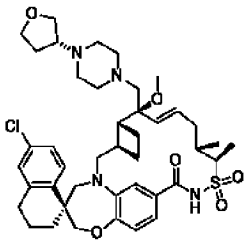
269		10		метил–(4–(((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метил)–1–пиперазинил)ацетат	783,8
271		10	 и 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–((4R)–2–оксотетрагидро–2H–пиран–4–ил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и	810,0

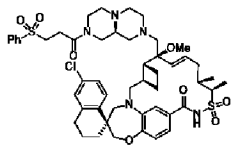
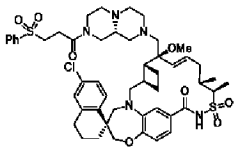
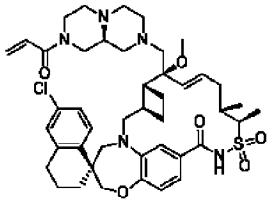
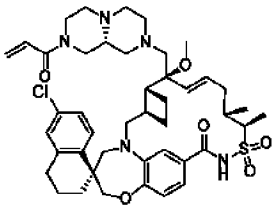
				(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–((4S)–2–оксотетрагидро–2H–пиран–4–ил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
272	  (ChemShuttle)	10		3–(4–(((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метил)–1–пиперазинил)–3–оксетанкарбонитрил	792,8

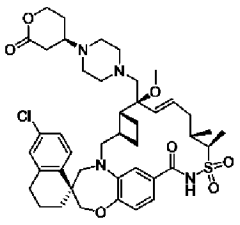
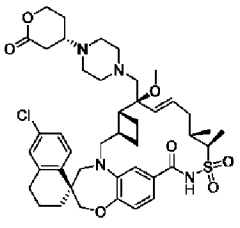
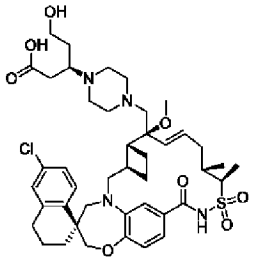
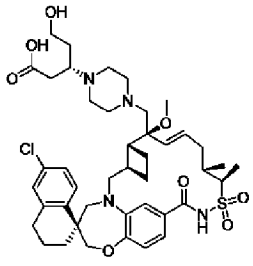
273		10	 и 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((9aR)–8,8–дифтороктагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((9aS)–8,8–дифтороктагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]	801,9

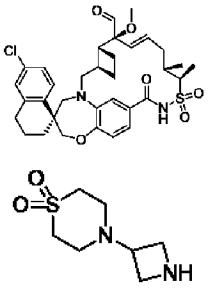
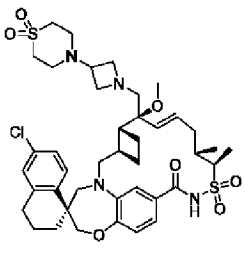
				тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
274	 	10	 , и  , и  , и 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((8R,9aR)–8–фтороктагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((8R,9aS)–8–фтороктагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.	783,9

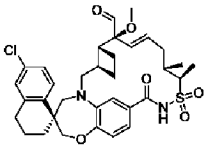
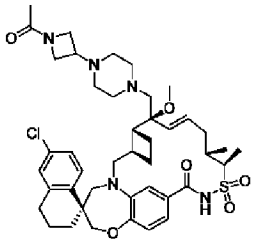
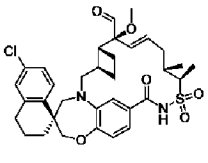
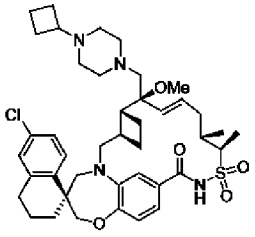
				7.2.0~3,6~.0~19,24~] пентакоза[8,16,18,24] тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((8S,9aR)–8–фтороктагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~] пентакоза[8,16,18,24] тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((8S,9aS)–8–фтороктагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–	

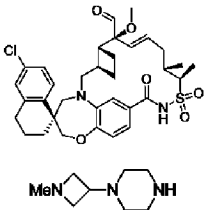
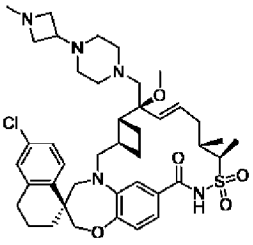
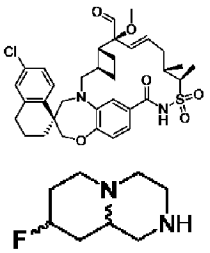
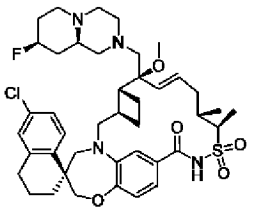
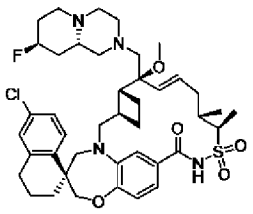
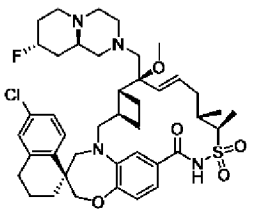
				1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
275	  (Manchester Organics Ltd.)	10	 и 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–((3R)–тетрагидро–3–фуранил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–((3S)–тетрагидро–3–фуранил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–	781,8

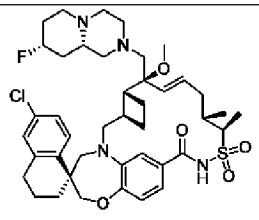
				1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
277	 или 	См. пример 276	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–(((9AR)–8–АКРИЛОИЛОКТАГИДРО–2H–ПИРАЗИНО[1,2–A]ПИРАЗИН–2–ИЛ)МЕТИЛ)–6–ХЛОР–7'–МЕТОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД ИЛИ (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–(((9AS)–8–АКРИЛОИЛОКТАГИДРО–2H–ПИРАЗИНО[1,2–	821,0

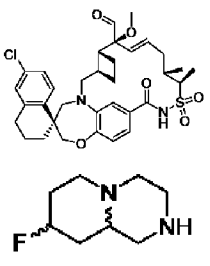
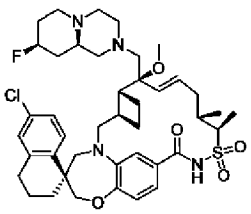
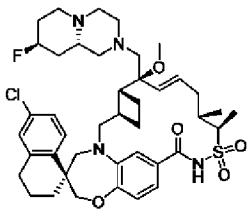
				А]ПИРАЗИН–2–ИЛ)МЕТИЛ)–6–ХЛОР–7'–МЕТОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2Н,15'Н–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД	
278	 и 	Водный гидролиз лактона	 и 	(3R)–3–(4–(((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2Н–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метил)–1–пиперазинил)–5–гидроксипентановая кислота и (3S)–3–(4–	828,0

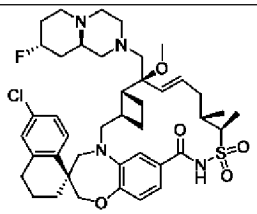
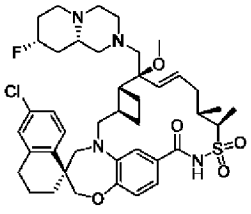
				(((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метил)–1–пиперазинил)–5–гидроксипентановая кислота	
279	 (Activate Scientific GmbH)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((3–(1,1–диоксидо–4–тиоморфолинил)–1–азетидинил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	815,1

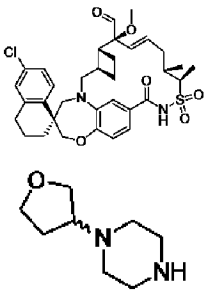
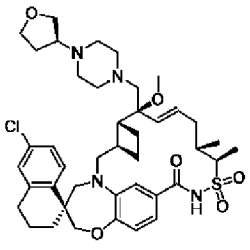
280	 (ChemShuttle)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–((4–(1–ацетил–3–азетидинил)–1–пиперазинил)метил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	808,2
281	 (AstaTech)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4–циклобутил–1–пиперазинил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	765,3

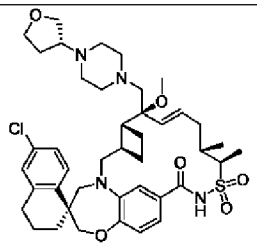
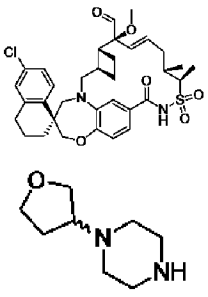
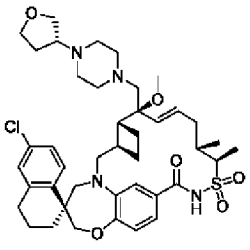
282	 (ChemShuttle)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(1–метил–3–азетидинил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	780,2
283		10	 или  или  или	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((8R,9aR)–8–фтороктагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид,	783,9

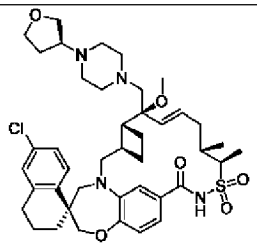
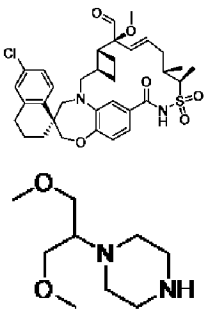
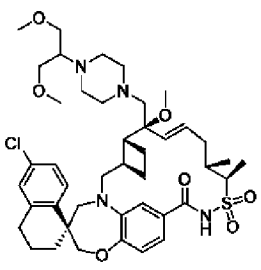
				или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((8R,9aS)–8–фтороктагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((8S,9aR)–8–фтороктагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]	

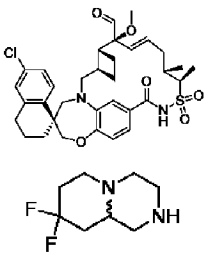
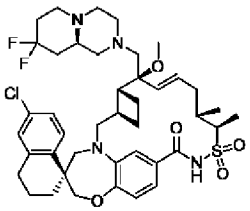
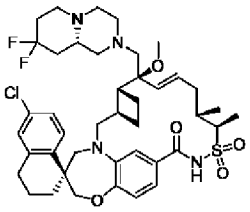
				пентакоза[8,16,18,24] тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((8S,9aS)–8–фтороктагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14] диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~] пентакоза[8,16,18,24] тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
284		10	 или  или	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((8R,9aR)–8–фтороктагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]	783,9

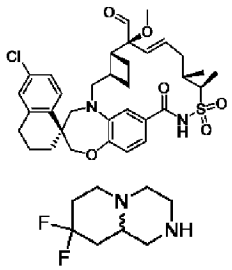
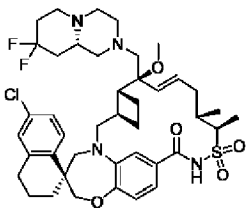
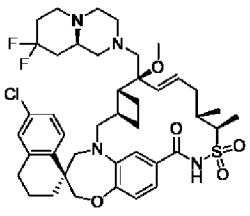
			 или 	диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((8R,9aS)–8–фтороктагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((8S,9aR)–8–фтороктагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–	

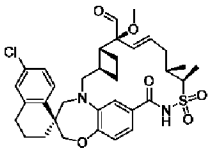
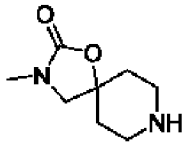
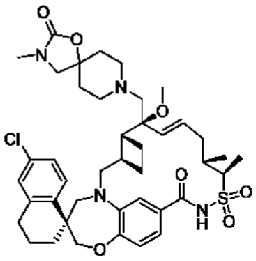
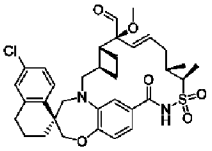
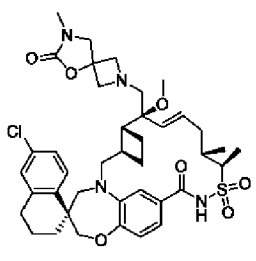
				спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((8S,9aS)–8–фтороктагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
285	 (Manchester Organics Ltd.)	10	 или	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–((3S)–тетрагидро–3–фуранил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–	781,3

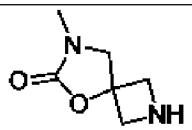
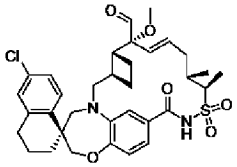
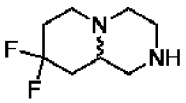
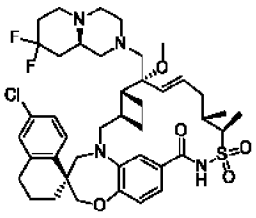
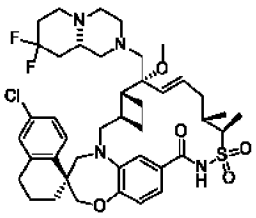
				спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–((3R)–тетрагидро–3–фуранил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
286	 (Manchester Organics Ltd.)	10	 или	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–((3S)–тетрагидро–3–фуранил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–	781,3

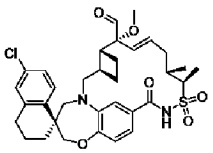
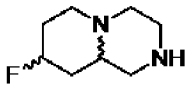
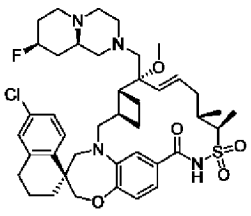
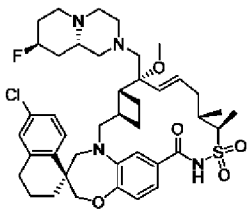
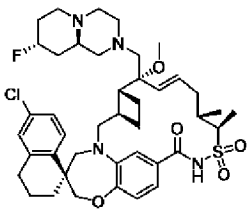
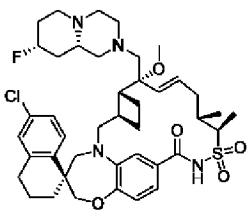
				спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–((3R)–тетрагидро–3–фуранил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
287	 (FCH)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–((4–(2–метокси–1–(метоксиметил)этил)–1–пиперазинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–	814,0

				2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
288		10	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((9aR)–8,8–дифтороктагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((9aS)–8,8–дифтороктагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–7'–	801,9

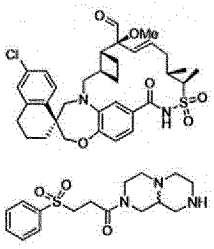
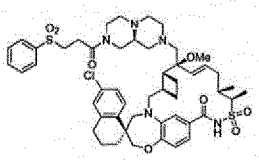
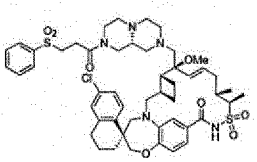
				метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
289		10	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((9aR)–8,8–дифтороктагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((9aS)–8,8–дифтороктагидро–2H–пиридо[1,2–	801,9

				а]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
290	  (J&W PharmLab)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((3–метил–2–оксо–1–окса–3,8–диазаспиро[4.5]дец–8–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	795,9
291		10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((7–метил–6–оксо–5–	767,8

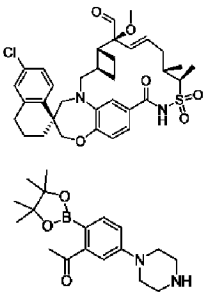
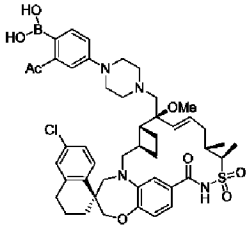
	 (FCH)			окса–2,7–диазаспиро[3.4]окт–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
292	 	10	 и 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((9aR)–8,8–дифтороктагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((9aS)–8,8–дифтороктагидро–	801,9

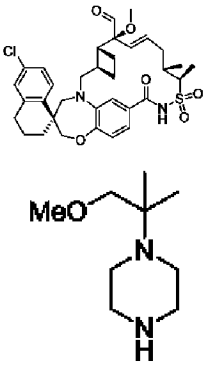
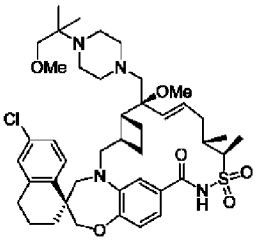
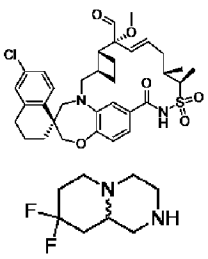
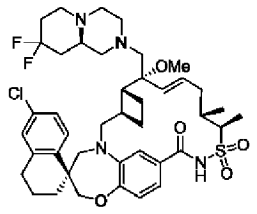
				2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
293	 	10	 и  и  и 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((8R,9aR)–8–фтороктагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–	783,9

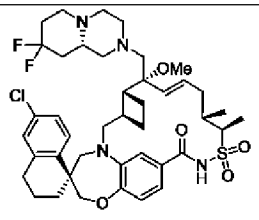
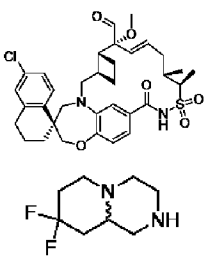
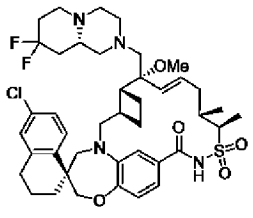
				(((8R,9aS)–8–фтороктагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((8S,9aR)–8–фтороктагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид,	

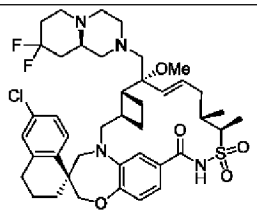
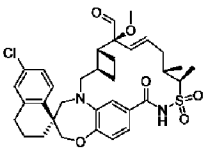
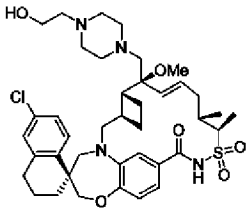
				и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((8S,9aS)–8–фтороктагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
294		10	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aS)–8–(3–(фенилсульфонил)пропаноил)октагидро–2H–пиразино[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]	962,2

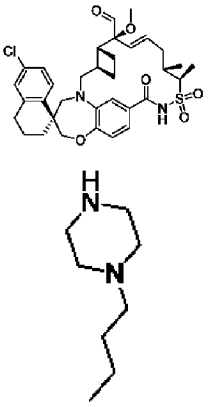
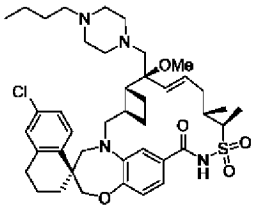
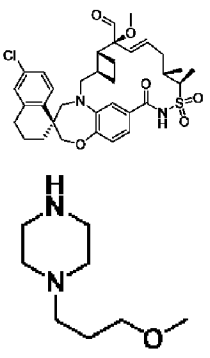
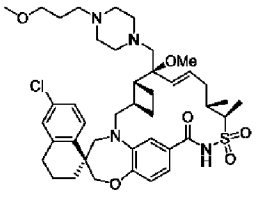
				пентакоза[8,16,18,24] тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
				или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aR)–8–(3–(фенилсульфонил)пропаноил)октагидро–2H–пиразино[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
295		10	или	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aS)–8–(3–(фенилсульфонил)пропаноил)октагидро–2H–пиразино[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–	962,2

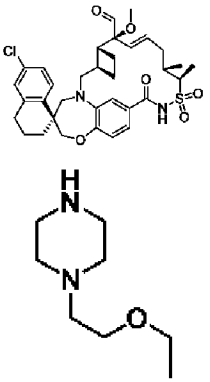
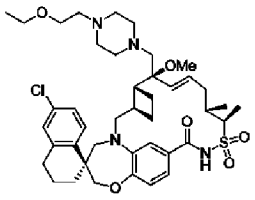
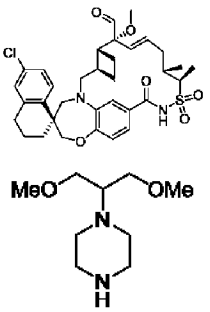
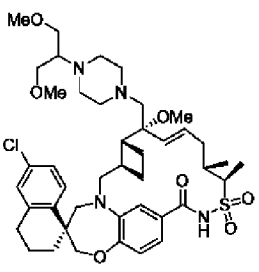
				1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((9aR)–8–(3–(фенилсульфонил)пропаноил)октагидро–2H–пиразино[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
296		10 (in situ гидролиз боронатного сложного		(2–ацетил–4–(4–(((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–	873,2

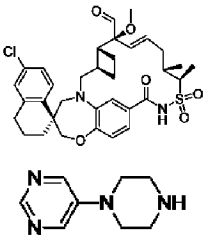
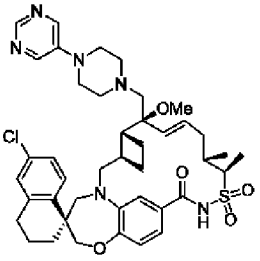
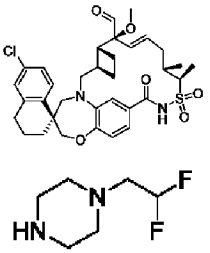
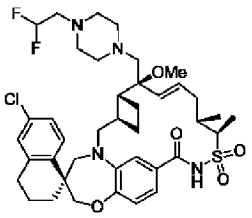
		эфира)		1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метил)–1–пиперазинил)фенил)бороновая кислота	
297	 (Enamine)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–((4–(2–метокси–1,1–диметилэтил)–1–пиперазинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	797,2
298		10	 или	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((9aR)–8,8–дифтороктагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–	801,9

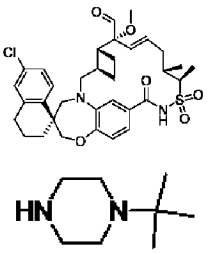
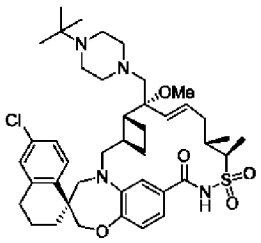
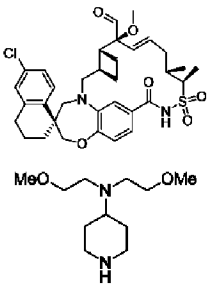
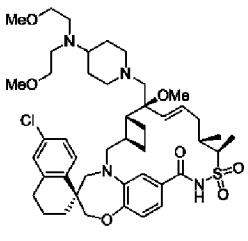
				дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((9aS)–8,8–дифтороктагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
299		10	 или	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((9aS)–8,8–дифтороктагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–7'–	801,9

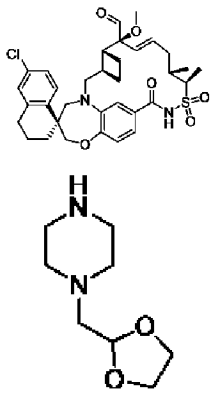
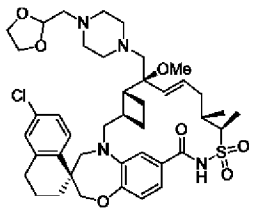
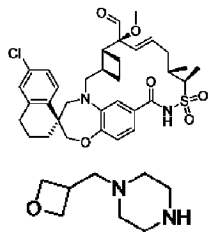
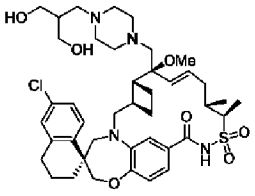
				метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((9aR)–8,8–дифтороктагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
300		10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4–(2–гидроксиэтил)–1–пиперазинил)метил)	755,2

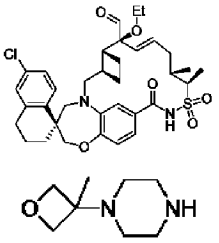
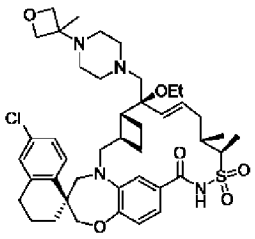
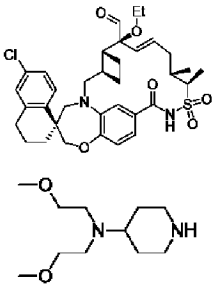
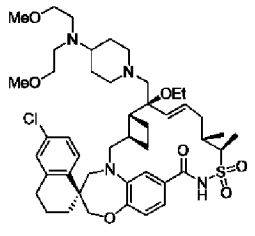
	 (Acros Organics)			–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
301		10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–((4–бутил–1–пиперазинил)метил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	767,3
302		10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–((4–(3–метоксипропил)–1–пиперазинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–	783,2

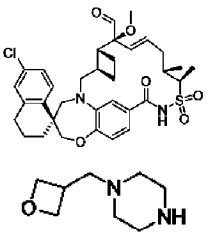
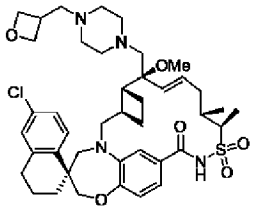
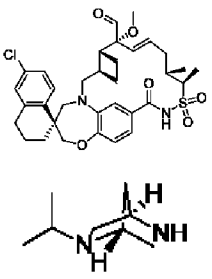
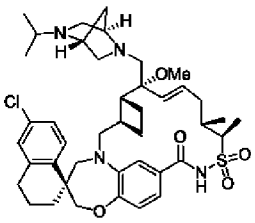
				1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
303		10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4–(2–этоксиэтил)–1–пиперазинил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	783,3
304	 (FCH)	10		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–((4–(2–метокси–1–(метоксиметил)этил)–1–пиперазинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	813,2

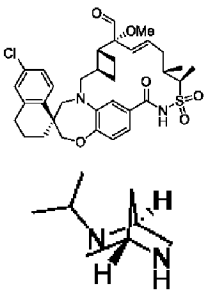
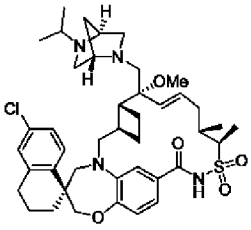
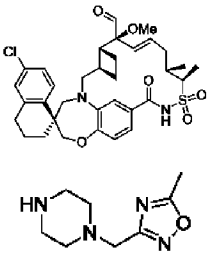
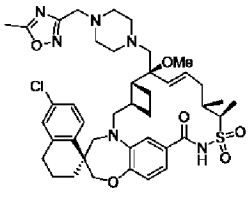
				[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
305	 (AstaTech)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(5–пиримидинил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	789,9
306	 (Enamine)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4–(2,2–дифторэтил)–1–пиперазинил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]	775,8

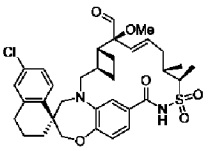
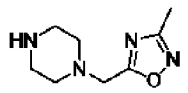
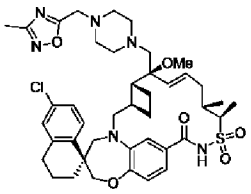
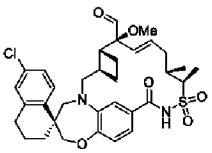
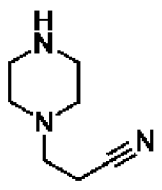
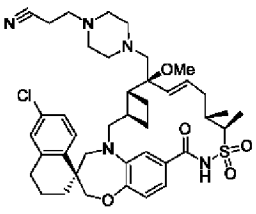
				пентакоза[8,16,18,24] тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
307		10		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–7'–((4–трет–бутил–1–пиперазинил)метил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	767,8
308	 (Enamine)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–((4–(бис(2–метоксиэтил)амино)–1–пиперидинил)метил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	842,1

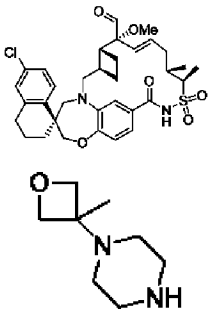
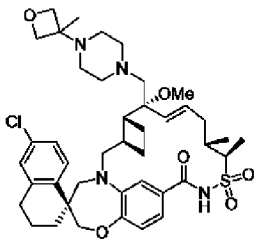
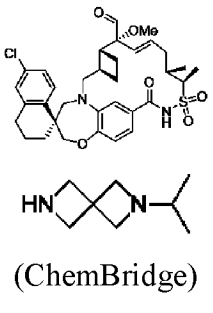
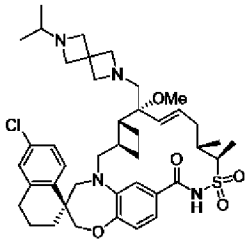
309		10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4–(1,3–диоксолан–2–илметил)–1–пиперазинил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	797,9
310		10 (c in situ гидролизом оксетана)		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4–(3–гидрокси–2–(гидроксиметил)пропил)–1–пиперазинил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	800,0

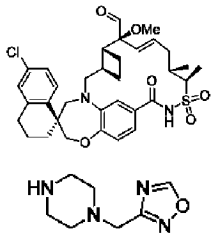
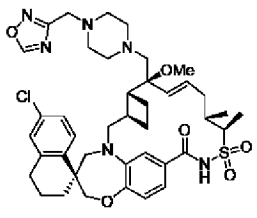
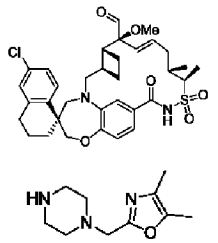
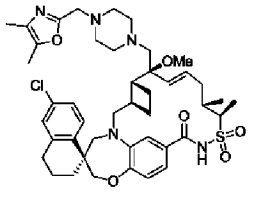
311	 (AstaTech)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–11',12'–диметил–7'–((4–(3–метил–3–оксетанил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	796,0
312	 (Enamine)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–((4–(бис(2–метоксиэтил)амино)–1–пиперидинил)метил)–6–хлор–7'–этокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	856,2

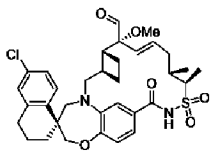
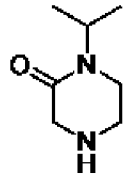
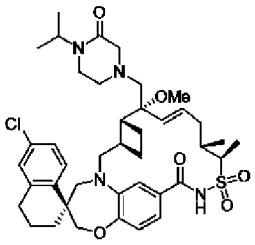
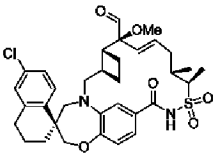
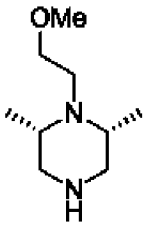
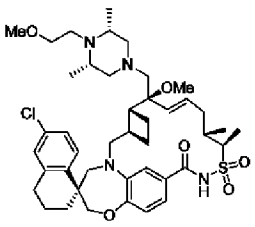
313		10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(3–оксетанилметил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	781,8
314		10		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((1R,4R)–5–(1–метилэтил)–2,5–диазабицикло[2.2.1]гепт–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	765,8

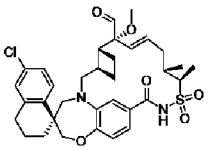
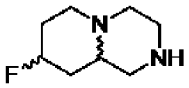
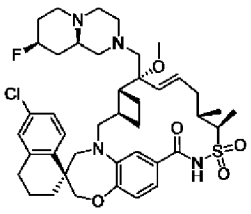
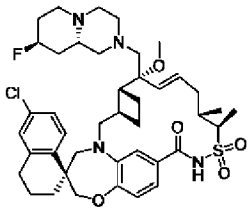
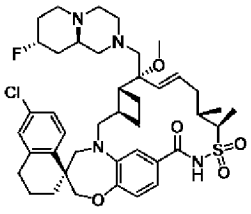
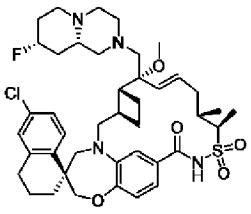
315		10		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((1S,4S)–5–(1–метилэтил)–2,5–диазабицикло[2.2.1]гепт–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	765,8
316	 (Enamine)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–((5–метил–1,2,4–оксадиазол–3–ил)метил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–	807,9

				13',13'–диоксид	
317	  (Enamine)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–((3–метил–1,2,4–оксадиазол–5–ил)метил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	807,9
318	 	10		3–(4–(((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метил)–1–пиперазинил)пропан	764,8

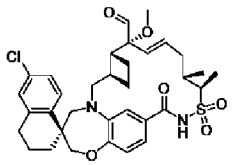
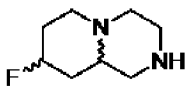
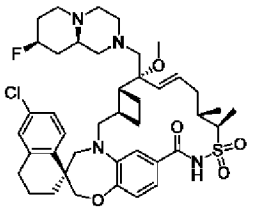
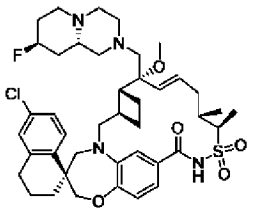
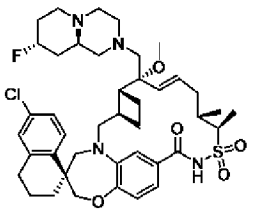
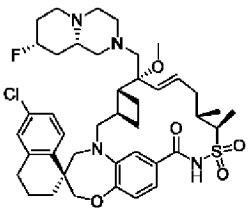
				нитрил	
319	 (AstaTech)	10		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(3–метил–3–оксетанил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	782,0
320	 (ChemBridge)	10		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((6–(1–метилэтил)–2,6–диазаспиро[3.3]гепт–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	765,9

321	 (Enamine)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(1,2,4–оксадиазол–3–илметил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	793,2
322	 (Enamine)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4–((4,5–диметил–1,3–оксазол–2–ил)метил)–1–пиперазинил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	820,3

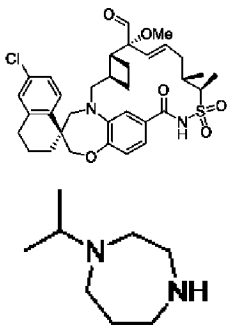
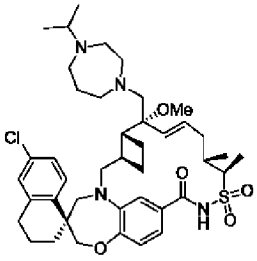
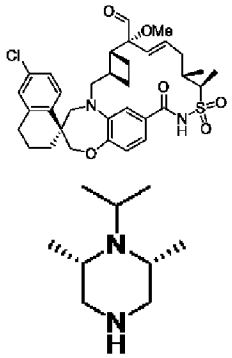
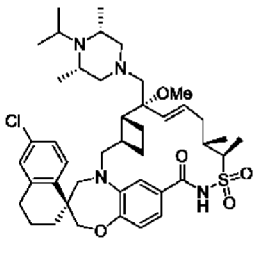
323	  (Enamine)	10		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(1–метилэтил)–3–оксо–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	767,3
324	 	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–(((3R,5S)–4–(2–метоксиэтил)–3,5–диметил–1–пиперазинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	797,3

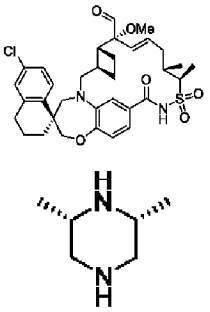
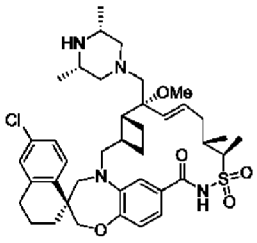
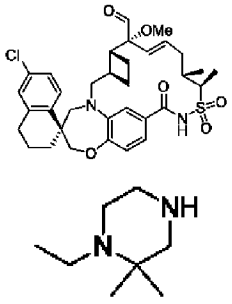
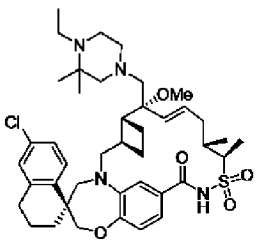
325	 	10	 или  или  или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((8R,9aR)–8–фтороктагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((8R,9aS)–8–фтороктагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]	783,9

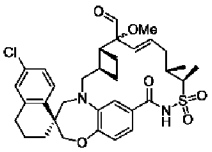
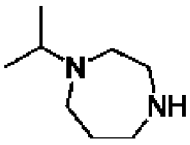
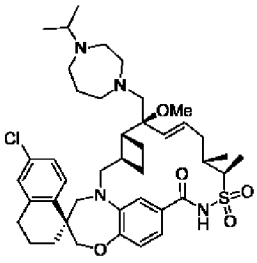
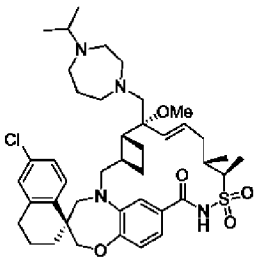
				тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((8S,9aR)–8–фтороктагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((8S,9aS)–8–фтороктагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]	

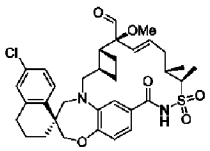
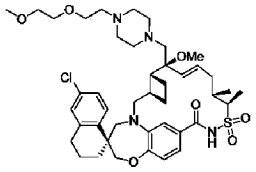
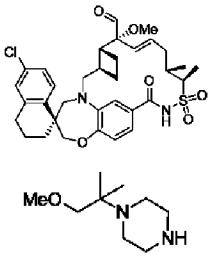
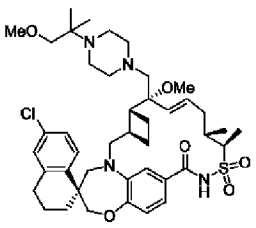
				диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
326	 	10	 , или  , или  , или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((8R,9aR)–8–фтороктагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((8R,9aS)–8–фтороктагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–	783,9

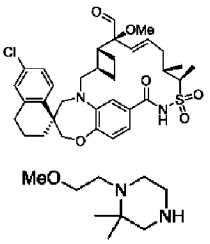
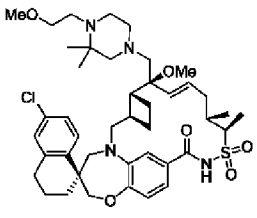
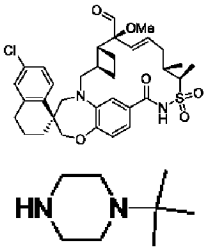
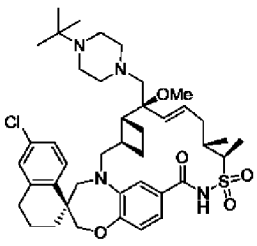
				1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((8S,9aR)–8–фтороктагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((8S,9aS)–8–фтороктагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–	

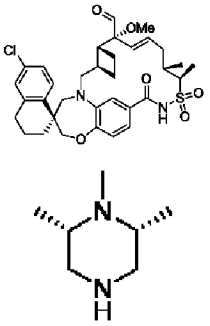
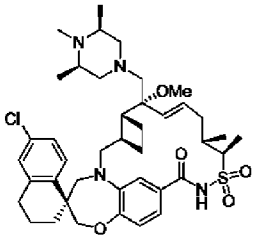
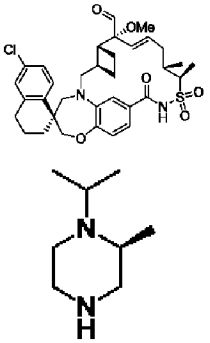
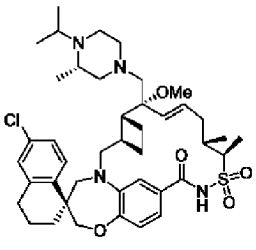
				диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
327	 (Enamine)	10		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(1–метилэтил)–1,4–диазепан–1–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	767,3
328		10		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((3R,5S)–3,5–диметил–4–(1–метилэтил)–1–пиперазинил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–	781,3

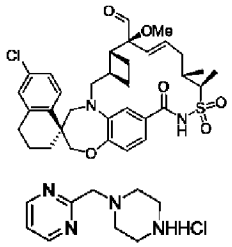
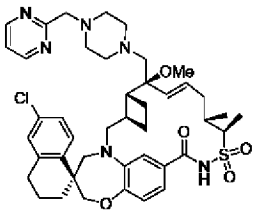
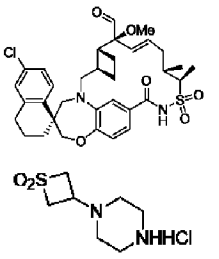
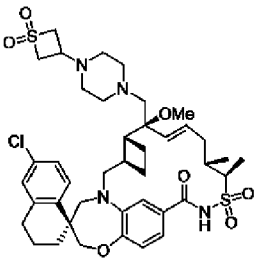
				спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
329		10		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((3R,5S)–3,5–диметил–1–пиперазинил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	739,2
330		10		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4–этил–3,3–диметил–1–пиперазинил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]	767,2

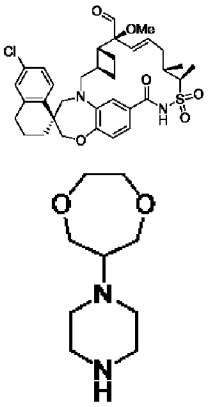
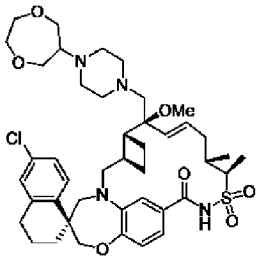
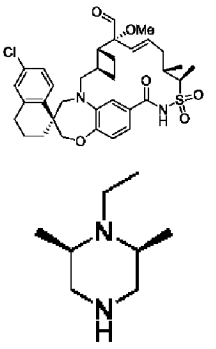
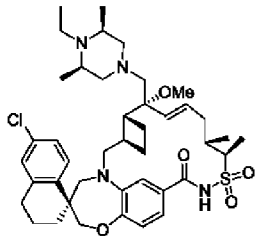
				диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
331	  (Enamine)	10	 и 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(1–метилэтил)–1,4–диазепан–1–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(1–метилэтил)–1,4–диазепан–1–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]	767,2

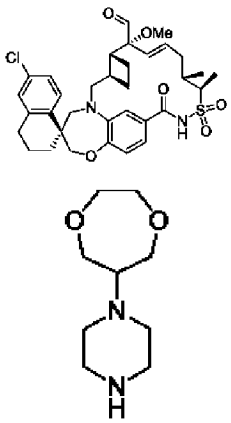
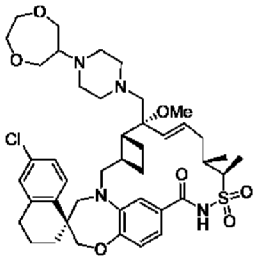
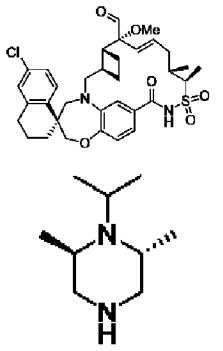
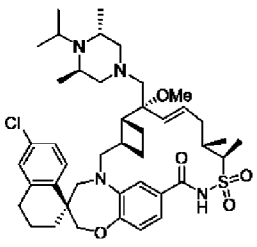
				пентакоза[8,16,18,24] тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
332	 (Enamine)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–((4–(2–(2–метоксиэтокси)этил)–1–пиперазинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	813,2
333	 (Enamine)	10		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–((4–(2–метокси–1,1–диметилэтил)–1–пиперазинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]	797,2

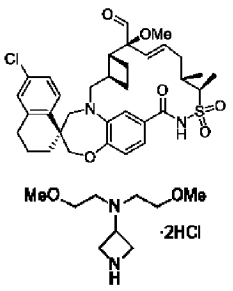
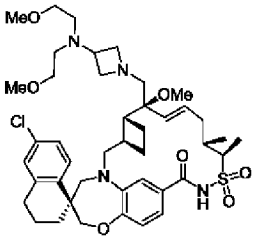
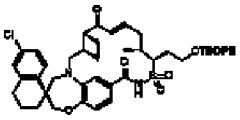
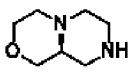
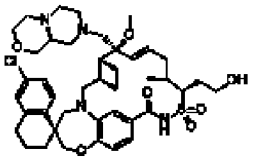
				пентакоза[8,16,18,24] тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
334	 (ChemShuttle)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–((4–(2–метоксиэтил)–3,3–диметил–1–пиперазинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	797,2
335	 (Oakwood)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–((4–трет–бутил–1–пиперазинил)метил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	767,2

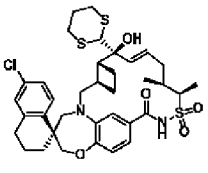
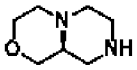
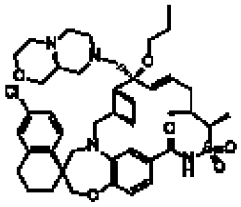
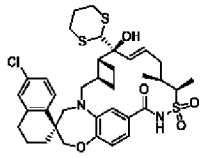
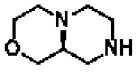
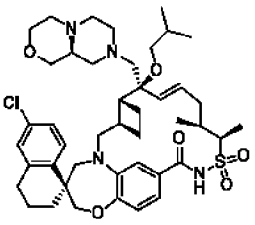
336	 (Synthonix)	10		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((3R,5S)–3,4,5–триметил–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	753,2
337		10		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((3S)–3–метил–4–(1–метилэтил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	767,2

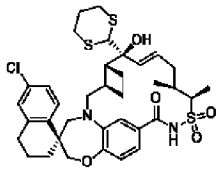
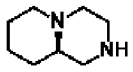
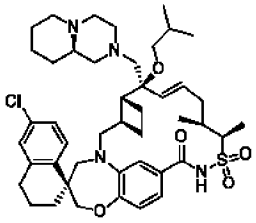
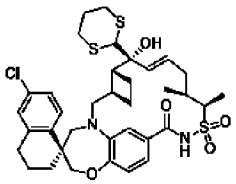
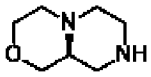
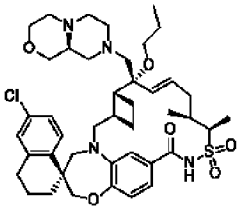
338	 (OxChem)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–(2–пиримидинилметил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	803,2
339	 (Ocatava)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4–(1,1–диоксидо–3–тиетанил)–1–пиперазинил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	815,2

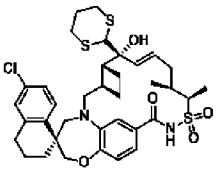
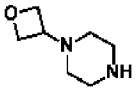
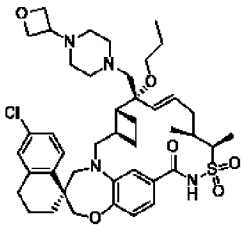
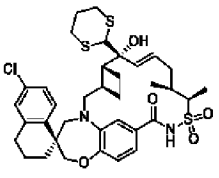
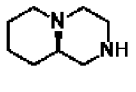
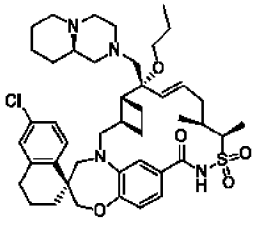
340		10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4–(1,4–диоксепан–6–ил)–1–пиперазинил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	811,2
341	 (Enamine)	10		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((3R,5S)–4–этил–3,5–диметил–1–пиперазинил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	767,2

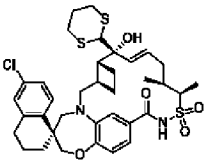
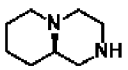
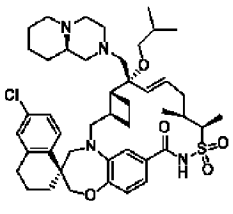
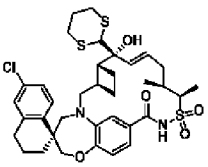
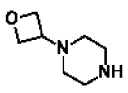
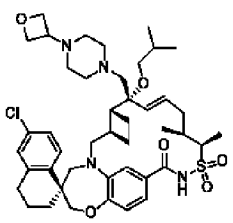
342		10		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4–(1,4–диоксепан–6–ил)–1–пиперазинил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	811,2
343		10		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(((3R,5R)–3,5–диметил–4–(1–метилэтил)–1–пиперазинил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	781,2

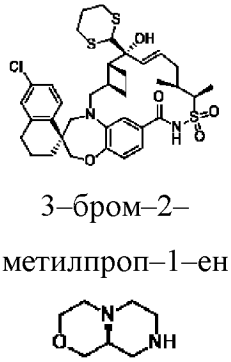
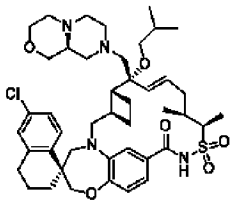
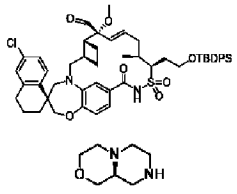
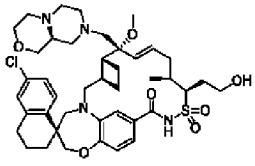
344	 (FCH)	10		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–((3–(бис(2–метоксиэтил)амино)–1–азетидинил)метил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	813,2
346	 MeI 	5, 9 пример 367 (стадия 11)		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–12'–(2–гидроксиэтил)–7'–метокси–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	797,2

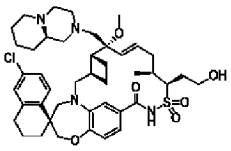
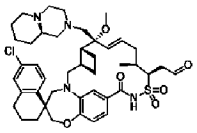
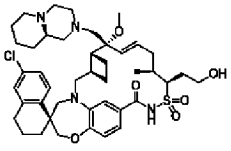
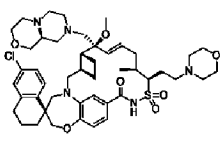
347	 н–пропилйодид 	5, 9		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–11',12'–диметил–7'–пропокси–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	795,3
349	 3–бром–2–метилпроп–1–ен 	5, пример 348 (стадия 2), 9		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–11',12'–диметил–7'–(2–метилпропокси)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	809,2

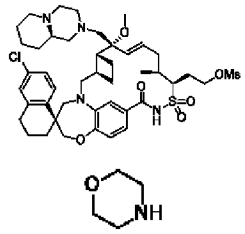
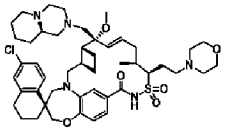
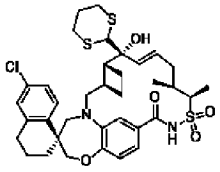
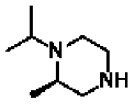
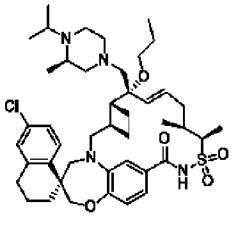
350	 3–бром–2–метилпроп–1–ен 	5, пример 348 (стадия 2), 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–7'–(2–метилпропокси)–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	807,4
351	 аллилбромид 	5, пример 348 (стадия 2), 9		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–11',12'–диметил–7'–пропокси–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	795,3

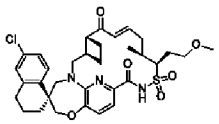
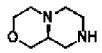
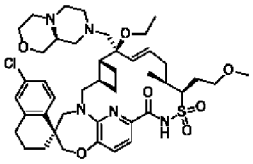
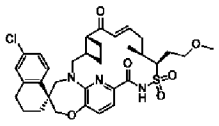
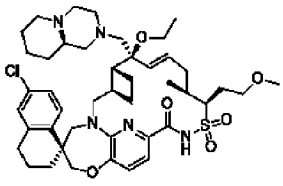
352	 аллилбромид 	5, пример 348 (стадия 2), 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–7'–((4–(3–оксетанил)–1–пиперазинил)метил)–7'–пропокси–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	795,3
353	 аллилбромид 	5, пример 348 (стадия 2), 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–7'–пропокси–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	793,4

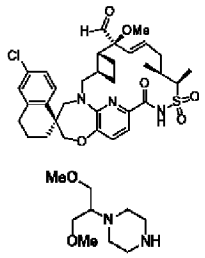
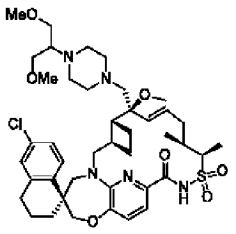
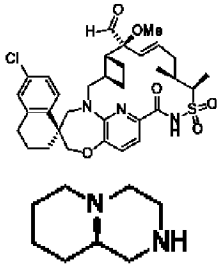
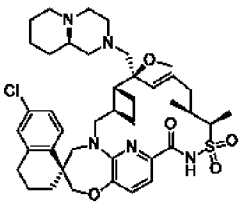
354	 3–бром–2–метилпроп–1–ен 	5, пример 348 (стадия 2), 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–7'–(2–метилпропокси)–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	807,3
355	 3–бром–2–метилпроп–1–ен 	5, пример 348 (стадия 2), 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–7'–(2–метилпропокси)–7'–((4–(3–оксетанил)–1–пиперазинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	809,3

356	 3–бром–2–метилпроп–1–ен	5, пример 348 (стадия 2), 9		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–11',12'–диметил–7'–(2–метилпропокси)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	809,4
357		9, пример 367 (стадия 11)		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–12'–(2–гидроксиэтил)–7'–метокси–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–	797,4

				13',13'–диоксид	
360	 (пример 358)	См. пример 18 (стадия 14)		((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–12'–ил)ацетальдегид	793,3
361	 (пример 346) 	См. пример 367 (стадии 12, 13)		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7'–метокси–11'–метил–12'–(2–(4–морфолинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]	866,4

				тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
365		См. пример 367 (стадия 13)		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11'–метил–12'–(2–(4–морфолинил)этил)–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	864,3
368	 аллилбромид 	5, пример 348 (стадия 2), 8		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–7'–(((3R)–3–метил–4–(2–пропанил)–1–пиперазинил)метил)–7'–пропокси–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–	795,3

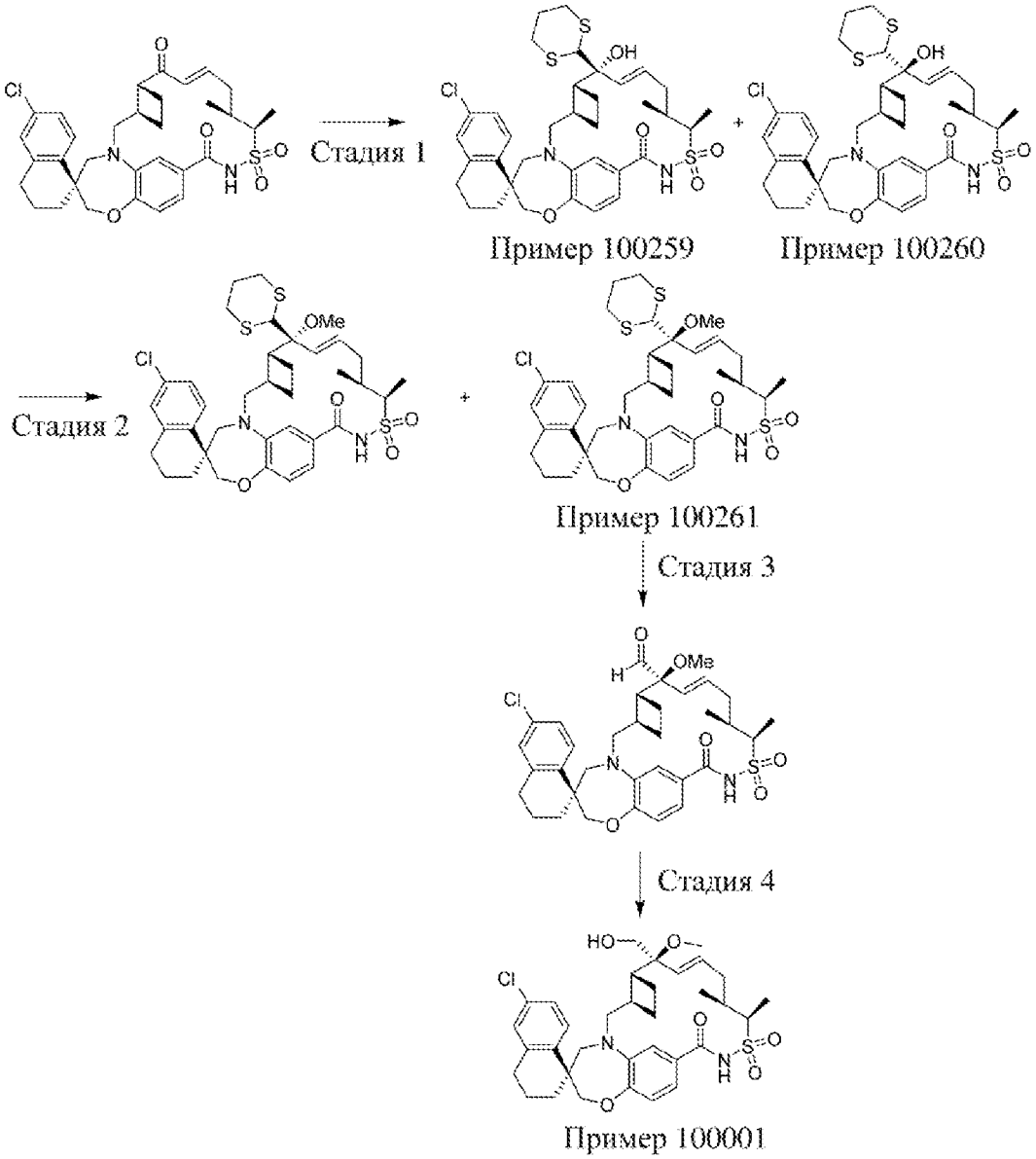
				13',13'–диоксид	
369	 EtI  (Pharmablock)	4, 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	826,2
370	 EtI 	4, 8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–	824,3

				13',13'–диоксид	
371	 (FCH Group)	8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–((4–(2–метокси–1–(метоксиметил)этил)–1–пиперазинил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	814,2
372	 (Aurum)	8		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–а]пиразин–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–	766,3

				13',13'–диоксид	

Пример 100001

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–(гидроксиметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид



Стадия 1: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 1,3–дитиан (4,79 г, 39,8 ммоль) и THF (100 мл). Смесь охлаждали до –78°C и добавляли н–бутиллитий (1,6 M раствор в

гексане, 22,5 мл, 36,1 ммоль) в течение 8 мин. Раствор перемешивали в бане при –78°C в течение 30 мин. В отдельную колбу объемом 100 мл добавляли (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7',15'–дион–13',13'–диоксид и THF (5 мл). К полученному добавляли раствор комплекса хлорид лантана(III) – бис(хлорид лития) (0,6 M в THF, 60,1 мл, 36,1 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин. при комнатной температуре. Затем раствор охлаждали до –78°C и добавляли посредством канюли в раствор дитиана. Через 2,5 ч. при –78°C раствор обрабатывали нас. раствором NH_4Cl и водой. pH раствора регулировали до pH=4 с помощью 10% водного раствора лимонной кислоты и водного раствора $NaHCO_3$. Раствор экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные экстракты фильтровали через целит. Экстракты промывали водой и солевым раствором и затем высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением смеси (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида в виде коричневого масла, которое переносили непосредственно на следующую стадию. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 717,5 $(M+H)^+$.

Стадия 2: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

В повторно герметизируемый флакон добавляли смесь (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (6,81 г, 9,49 ммоль) и THF (100 мл). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли бис(триметилсилил)амид калия (1 M в THF, 38,0 мл, 38,0 ммоль) в течение 10 мин. Раствор перемешивали при 0°C в течение 5 мин. и затем добавляли йодметан (2,36 мл, 38,0 ммоль) в течение 3 мин. Через 2,5 ч. при 0°C раствор выливали в насыщенный раствор NH_4Cl и pH регулировали до 4 с помощью 1 M лимонной кислоты. Раствор

экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные экстракты промывали солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали на диоксиде кремния. Посредством очистки с помощью хроматографии на силикагеле (от 0% до 35% EtOAc/гептан, с 0,3% AcOH, колонка Redi–Sep Gold 330 г) получали (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (1,66 г, 2,27 ммоль, выход 24%), MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 731,5 $(M+H)^+$; и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (4,69 г, 6,41 ммоль, выход 68%), MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 731,5 $(M+H)^+$.

Стадия 3: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид 13',13'–диоксид

В круглодонную колбу объемом 250 мл, оснащенную обратным конденсатором, добавляли (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (1,63 г, 2,23 ммоль), ацетонитрил (40 мл) и воду (10 мл). Смесь нагревали до 50°C и добавляли карбонат кальция (1,12 г, 11,1 ммоль) и йодметан (1,38 мл, 22,3 ммоль). Через 23 ч. при 50°C раствор выливали в насыщенный раствор NH_4Cl и воду и затем экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные экстракты промывали солевым раствором и затем высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали на диоксиде кремния. Посредством очистки с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 40% EtOAc/гептан (оба с 0,3% AcOH), колонка Silicycle HP 120 г) получали (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид (1,34 г, 2,09 ммоль, выход 94%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 641,3 $(M+H)^+$.

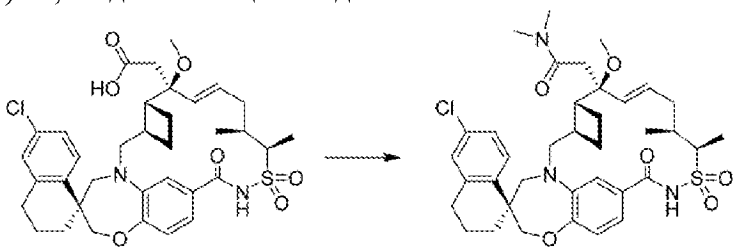
Стадия 4: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

К раствору (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен

]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксида комнатной температуры (30 мг, 0,047 ммоль) в MeOH (2 мл) и THF (0,5 мл) добавляли боргидрид натрия (17 мг, 0,47 ммоль). Через 5 мин. при к. т. раствор выливали в насыщенный раствор NaCl и затем экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные экстракты высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Посредством очистки с помощью хроматографии на силикагеле (от 0% до 60% EtOAc (0,3% AcOH) в гептане (колонка 4 г)) получали (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (10 мг, 0,016 ммоль, выход 50%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ–d) δ 7,95–8,01 (m, 1H), 7,68 (d, *J*=8,61 Гц, 1H), 7,16–7,20 (m, 1H), 7,10 (dd, *J*=1,86, 13,99 Гц, 2H), 6,85–6,95 (m, 2H), 5,71–5,80 (m, 1H), 5,67 (d, *J*=0,98 Гц, 1H), 4,29–4,41 (m, 1H), 4,07 (d, *J*=4,89 Гц, 3H), 3,87–3,97 (m, 2H), 3,72 (br d, *J*=14,48 Гц, 1H), 3,26 (d, *J*=14,28 Гц, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,96–3,04 (m, 1H), 2,72–2,80 (m, 2H), 2,56–2,65 (m, 1H), 2,44 (s, 1H), 1,75–2,28 (m, 9H), 1,55–1,71 (m, 1H), 1,50 (d, *J*=7,04 Гц, 3H), 1,50–1,41 (m, 1H), 1,06 (d, *J*=6,85 Гц, 3H). Один способный к обмену протон не наблюдали. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 643,2 $(M+H)^+$.

Пример 100002

2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилацетамид



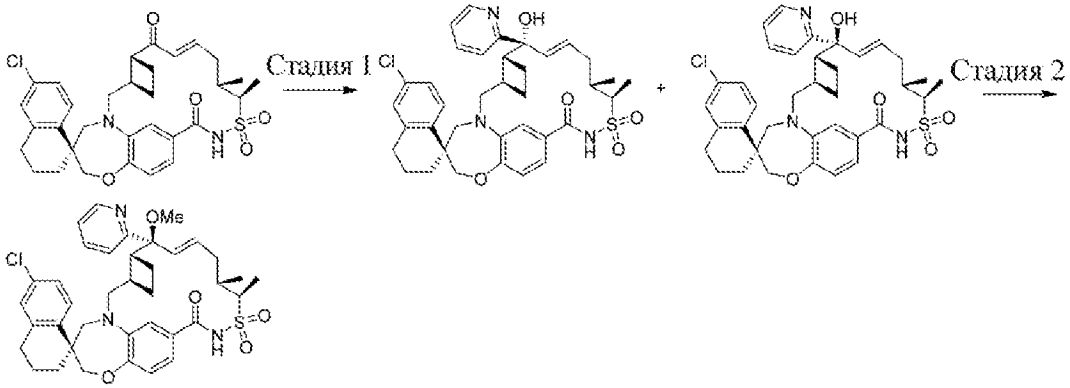
Пример 100307 Пример 100002

((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)уксусную кислоту (60 мг, 0,089 ммоль) поглощали в THF (1,8 мл) и добавляли гидроксид лития (2,0 М в воде, 0,18 мл, 0,36 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. перед концентрированием in vacuo с получением карбоксилата лития на основе исходного материала в виде грязно–белого твердого вещества, которое применяли при получении амида в результате реакции сочетания. HATU (51,0 мг, 0,134 ммоль) и диметиламин (2,0 М в THF, 0,134 мл, 0,268 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии карбоксилата лития, полученной ранее в *N, N*–диметилформамиде (1,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc и переносили в делительную воронку. Добавляли 1,0 М HCl и фазы смешивали.

Органический слой отделяли и последовательно промывали с помощью 1,0 M LiCl и солевого раствора, затем высушивали над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Посредством очистки с помощью флеш–хроматографии на силикагеле с применением градиента от 50% до 100% EtOAc+0,3% AcOH в гептане получали 2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилацетамид (38 мг, 0,054 ммоль, выход 61%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ–*d*) δ ppm 7,71 (d, *J*=8,48 Гц, 1 H), 7,17 (dd, *J*=8,77, 2,19 Гц, 1 H) 7,07–7,11 (m, 1 H) 7,01–7,04 (m, 1 H) 6,95–7,00 (m, 1 H) 6,88–6,93 (m, 1 H) 5,71–5,92 (m, 2 H) 4,00–4,11 (m, 3 H) 3,84 (br d, *J*=15,20 Гц, 1 H) 3,70 (br d, *J*=14,03 Гц, 1 H) 3,30 (d, *J*=14,32 Гц, 1 H) 3,17 (s, 3 H) 3,08–3,15 (m, 2 H) 3,06 (s, 3 H) 3,01 (s, 1 H) 2,94 (s, 3 H) 2,65–2,87 (m, 3 H) 2,39–2,65 (m, 3 H) 2,02–2,21 (m, 4 H) 1,51–1,97 (m, 11 H) 1,30–1,47 (m, 5 H) 1,05 (d, *J*=6,14 Гц, 3 H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 666,2 [M – OMe]$^+$.

Пример 100003

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид



Пример 100003

Стадия 1: (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

Раствор 2–бромпиридина (105 мкл, 1,1 ммоль) в THF (4 мл) охлаждали до –78°C в атмосфере азота. Раствор н–бутиллития в гексанах (2,5 M, 422 мкл, 1,1 ммоль) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Раствор (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–

спиро[нафталин–
1,22'[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7',15'–дион–13',13'–диоксида (300 мг, 0,5 ммоль) в THF (1 мл) добавляли по каплям и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры в течение ночи. Добавляли водный насыщенный раствор NH_4Cl и реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором и концентрировали при пониженном давлении. Желтое твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, с градиентным элюированием от 0 до 35% EtOAc (содержащим 0,3% HOAc)/гексан, с получением смеси (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида в виде светло–желтого твердого вещества (129 мг). Смесь применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 676,0 $(M+H)^+$.

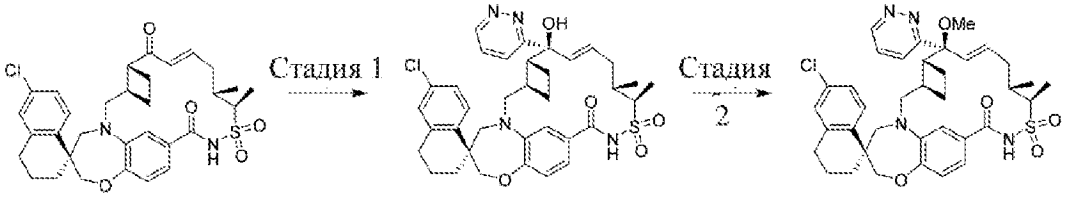
Стадия 2: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–
1,22'[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

Смесь (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (129 мг, 0,19 ммоль) растворяли в THF (5 мл) и раствор охлаждали с помощью водяной бани. Гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 201 мг, 5 ммоль) добавляли одной порцией. Через 15 мин. добавляли йодметан (624 мкл, 10 ммоль). Через 2 ч. добавляли дополнительную порцию каждого из NaH и MeI. Добавляли водный насыщенный раствор NH_4Cl и реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Концентрат очищали с помощью препаративной обращенно–фазовой препаративной HPLC с применением колонки Phenomenex Gemini, 10 мкм, C18, 110 Å, 100×50 мм, 0,1% TFA в CH_3CN/H_2O, градиент от 10% до 100% в течение 20 мин. с получением 21 мг [(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен

]–15'–он–13',13'–диоксида, пика элюируемого вторым соединения, в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ–*d*) δ ppm 1,15 (m, 3 H) 1,24–1,34 (m, 2 H) 1,48 (m, 3 H) 1,61–1,80 (m, 2 H) 1,83–1,93 (m, 2 H) 1,95–2,07 (m, 3 H) 2,19–2,32 (m, 3 H) 2,62–2,82 (m, 5 H) 3,06 (s, 3 H) 3,11–3,21 (m, 2 H) 3,70 (m, 1 H) 3,96–4,01 (m, 1 H) 4,04–4,09 (m, 1 H) 4,17 (m, 1 H) 5,86–6,02 (m, 2 H) 6,92–6,97 (m, 1 H) 6,99–7,03 (m, 1 H) 7,09 (d, *J*=8,02 Гц, 2 H) 7,18 (dd, *J*=8,41, 1,96 Гц, 1 H) 7,65–7,71 (m, 2 H) 8,34–8,40 (m, 2 H) 9,02 (d, *J*=5,09 Гц, 1 H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 690,0 $(M+H)^+$.

Пример 100004

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(3–пиридазинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид



Пример 100348 или пример 100349 — Пример 100004

Стадия 1: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(3–пиридазинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

В раствор 2,2,6,6–тетраметилпиперидина (1,06 мл, 6,3 ммоль) в THF (28 мл), который охлаждали до 0°C, добавляли раствор н–бутиллития (2,5 M в THF, 2,4 мл, 6,0 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 25 минут, затем охлаждали до –78°C. Добавляли по каплям раствор пиридазина (110 мкл, 1,5 ммоль) в THF (5 мл) с последующим добавлением раствора (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7',15'–дион–13',13'–диоксида (300 мг, 0,502 ммоль) в THF (3 мл). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси при –78°C в течение 2 ч. и гасили путем добавления водного насыщенного раствора хлорида аммония. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала. Неочищенный материал очищали с помощью флеш–хроматографии на силикагеле с применением градиента от 50% до 100% EtOAc+0,3% AcOH в гептане с получением 106 мг (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(3–пиридазинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида, пика элюируемого вторым соединения. MS (ESI,

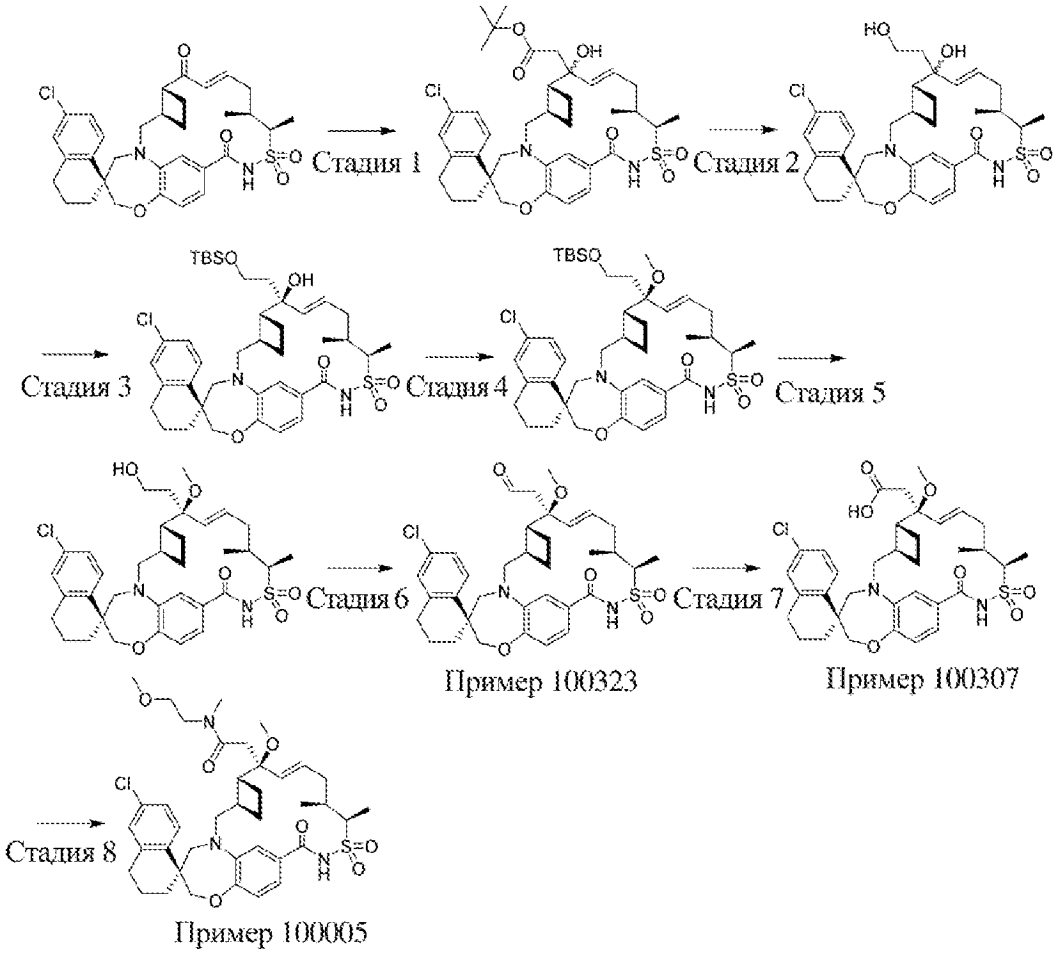
положительный ион) *масса/заряд* 677,0 $(M+H)^+$.

Стадия 2: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(3–пиридазинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

Гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 81 мг, 2,0 ммоль) добавляли одной порцией в раствор (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(3–пиридазинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (137 мг, 0,2 ммоль) в тетрагидрофуране (6,7 мл). Через 5 мин. добавляли йодметан (251 мкл, 4,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Добавляли MeOH (3 мл) и реакционную смесь очищали с помощью препаративной обращенно–фазовой препаративной HPLC с применением колонки Phenomenex Gemini, 10 мкм, C18, 110 Å, 100×50 мм, 0,1% TFA в CH_3CN/H_2O, градиент от 10% до 100% в течение 20 мин. Необходимые фракции объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 92 мг (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(3–пиридазинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида в виде твердого вещества песочного цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ–*d*) δ ppm 1,03 (d, *J*=6,06 Гц, 3 H) 1,35 (d, *J*=6,65 Гц, 3 H) 1,72–1,87 (m, 2 H) 1,89–2,23 (m, 9 H) 2,73–2,84 (m, 3 H) 2,94–3,06 (m, 2 H) 3,11 (s, 3 H) 3,26 (d, *J*=14,48 Гц, 1 H) 3,68 (d, *J*=7,04 Гц, 1 H) 3,75 (d, *J*=14,48 Гц, 1 H) 4,04–4,14 (m, 2 H) 4,32 (d, *J*=15,06 Гц, 1 H) 5,43 (br. s., 9 H) 5,91 (d, *J*=16,24 Гц, 1 H) 6,85–6,92 (m, 2 H) 7,03 (s, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,16–7,21 (m, 1 H) 7,18 (d, *J*=8,61 Гц, 1 H) 7,70 (d, *J*=8,41 Гц, 1 H) 8,18 (br. s., 2 H) 9,48 (br. s., 1 H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 691,0 $(M+H)^+$.

Пример 100005

2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–*N*–(2–метоксиэтил)–*N*–метилацетамид



Стадия 1: 2–метил–2–пропанил–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетат и 2–метил–2–пропанил–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетат

Хлорид 2–*трет*–бутокси–2–оксоэтилцинка (0,5 М в диэтиловом эфире, 48,6 мл, 24,28 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7',15'–дион–13',13'–диоксида (2,90 г, 4,86 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (150 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Органический слой отделяли, промывали смесью насыщенный водный раствор NH_4Cl:30% водный раствор NH_4OH 9:1 (200 мл), промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением неочищенной смеси 2–метил–2–пропанил–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–

[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетата и 2–метил–2–пропанил–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетата, которую дважды подвергали азеотропной перегонке с толуолом и применяли непосредственно на следующей стадии. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 713,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(2–гидроксиэтил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(2–гидроксиэтил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

Боргидрид лития (2,0 M раствор в тетрагидрофуране, 10,41 мл, 20,82 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору неочищенной смеси 2–метил–2–пропанил–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетата и 2–метил–2–пропанил–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетата в тетрагидрофуране (25 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество раствора боргидрида лития (2,0 M раствор в тетрагидрофуране, 5,21 мл, 10,4 ммоль) с последующим добавлением по каплям метанола (1,69 мл, 41,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Добавляли дополнительное количество метанола (1,687 мл, 41,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 2,5 ч. Реакционную смесь медленно гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (75 мл) и экстрагировали дважды с помощью EtOAc (75 мл). Объединенные органические слои разделяли, промывали солевым раствором (60 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали in vacuo. Посредством хроматографической очистки остатка (силикагель, от 0 до 10% MeOH в DCM) получали смесь (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(2–гидроксиэтил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(2–гидроксиэтил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–

[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (2,58 г, 4,01 ммоль, выход 96%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 643,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–((диметил(2–метил–2–пропанил)силил)окси)этил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

Имидазол (1,274 г, 18,72 ммоль) и *трет*–бутилдиметилсилилхлорид (1,41 г, 9,36 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(2–гидроксиэтил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(2–гидроксиэтил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (3,01 г, 4,68 ммоль) в дихлорметане (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Добавляли дополнительное количество *трет*–бутилдиметилсилилхлорида (1,41 г, 9,36 ммоль) и имидазола (1,274 г, 18,72 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 4 ч. Несколько раз при перемешивании добавляли дополнительные количества реагентов при комнатной температуре до тех пор, пока реакция не проходила без дополнительного добавления. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (125 мл) и экстрагировали с помощью DCM (75 мл). Органический слой отделяли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали in vacuo. Полученный остаток повторно подвергали исходным условиям реакции и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (125 мл) и экстрагировали с помощью DCM (75 мл). Органический слой отделяли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали in vacuo. Посредством хроматографической очистки остатка (силикагель, от 0 до 50% EtOAc в гептане) получали (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–((диметил(2–метил–2–пропанил)силил)окси)этил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (453 мг, 0,598 ммоль, выход 13%), второго диастереомера, элюированного из колонки, в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ–*d*) δ ppm 7,99 (1 H, s) 7,69 (1 H, d, *J*=8,41 Гц) 7,18 (1 H, dd, *J*=8,51, 2,25 Гц) 7,09 (1 H, d, *J*=2,15 Гц) 6,92–6,96 (3 H, m) 5,71–5,78 (1 H, m) 5,59 (1 H, d, *J*=16,04 Гц) 4,55 (1 H, br. s.) 3,96–4,19 (5 H, m) 3,67–3,82 (2 H, m) 3,25 (1 H, d, *J*=14,28 Гц) 3,02 (1 H, dd, *J*=15,16, 10,27 Гц) 2,68–2,86 (2 H, m) 2,35–2,47 (1 H, m) 2,26–2,36 (1 H, m) 2,12–2,24 (3 H,

m) 1,77–2,08 (6 H, m) 1,65–1,77 (1 H, m) 1,51–1,62 (1 H, m) 1,46 (3 H, d, *J*=7,04 Гц) 1,36–1,45 (1 H, m) 1,25–1,32 (1 H, m) 1,07 (3 H, d, *J*=6,06 Гц) 0,91 (9 H, s) 0,10 (6 H, d, *J*=3,33 Гц). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 757,2 $[M+H]^+$.

Стадия 4: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–((диметил(2–метил–2–пропанил)силил)окси)этил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

Гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 119 мг, 2,97 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–((диметил(2–метил–2–пропанил)силил)окси)этил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (225 мг, 0,297 ммоль) и йодметана (0,185 мл, 2,97 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (70 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением неочищенного (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–((диметил(2–метил–2–пропанил)силил)окси)этил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида, который применяли непосредственно на следующей стадии. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 793,3 $[M+Na]^+$.

Стадия 5: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–гидроксиэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

Фторид тетрабутиламмония (1,0 М раствор в тетрагидрофуране, 0,356 мл, 0,356 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–((диметил(2–метил–2–пропанил)силил)окси)этил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (229 мг, 0,297 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 ч. Добавляли дополнительное количество фторида тетрабутиламмония (1,0 М раствор в тетрагидрофуране, 0,356 мл, 0,356 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 3 ч. Реакционную смесь концентрировали. Посредством хроматографической очистки остатка (силикагель, от 0 до 100% (EtOAc с 0,3% AcOH) в гептане) получали (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–гидроксиэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–

3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (178 мг, 0,271 ммоль, выход 91%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ–*d*) δ ppm 8,10 (1 H, s) 7,68 (1 H, d, *J*=8,61 Гц) 7,18 (1 H, dd, *J*=8,51, 2,25 Гц) 7,09 (1 H, d, *J*=2,15 Гц) 6,88–6,96 (3 H, m) 5,75–5,83 (1 H, m) 5,64 (1 H, d, *J*=16,24 Гц) 4,29–4,37 (1 H, m) 4,02–4,15 (2 H, m) 3,91–3,99 (1 H, m) 3,80–3,88 (2 H, m) 3,72 (1 H, d, *J*=14,28 Гц) 3,25 (1 H, d, *J*=14,28 Гц) 3,11 (3 H, s) 3,02 (1 H, dd, *J*=14,96, 10,66 Гц) 2,69–2,85 (2 H, m) 2,59 (1 H, q, *J*=9,06 Гц) 2,34–2,47 (2 H, m) 2,12–2,24 (2 H, m) 1,76–2,06 (8 H, m) 1,58–1,67 (1 H, m) 1,50 (3 H, d, *J*=7,04 Гц) 1,38 (1 H, t, *J*=12,91 Гц) 1,06 (3 H, d, *J*=6,85 Гц). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 657,2 $[M+H]^+$.

Стадия 6: ((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетальдегид

Периодинан Десса–Мартина (67,4 мг, 0,159 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–гидроксиэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (87 мг, 0,13 ммоль) и бикарбоната натрия (111 мг, 1,32 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (25 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл). Органический слой отделяли, промывали 1 М водным раствором $Na_2S_2O_3$ (20 мл), промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением неочищенного ((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетальдегида, который применяли непосредственно на следующей стадии.

Стадия 7: ((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)уксусная кислота

Раствор одноосновного фосфата калия (361 мг, 2,66 ммоль) и хлорита натрия (240 мг, 2,66 ммоль) в воде (2 мл) добавляли к перемешиваемой смеси ((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетальдегида (174 мг, 0,266 ммоль) и 2–метил–2–бутена (1,407 мл, 13,28 ммоль) в *трет*–бутаноле (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали 1

М водным раствором HCl (40 мл), промывали 1 М $Na_2S_2O_3$ (40 мл), промывали солевым раствором (40 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали in vacuo. Посредством хроматографической очистки остатка (силикагель, от 0 до 100% (EtOAc с 0,3% AcOH) в гептане) получали ((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)уксусную кислоту (142 мг, 0,212 ммоль, выход 80%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ–*d*) δ ppm 8,11 (1 H, s) 7,68 (1 H, d, *J*=8,41 Гц) 7,17 (1 H, d, *J*=8,41 Гц) 7,08 (1 H, s) 6,87–6,95 (3 H, m) 5,80–5,90 (1 H, m) 5,72 (1 H, d, *J*=15,85 Гц) 4,36 (1 H, q, *J*=7,17 Гц) 4,07 (2 H, s) 3,99 (1 H, d, *J*=15,65 Гц) 3,71 (1 H, d, *J*=14,48 Гц) 3,16–3,27 (5 H, m) 3,01 (1 H, dd, *J*=15,55, 10,86 Гц) 2,71–2,84 (3 H, m) 2,66 (1 H, q, *J*=9,00 Гц) 2,42 (1 H, quin, *J*=9,15 Гц) 2,12–2,26 (2 H, m) 2,01–2,09 (1 H, m) 1,83–2,01 (5 H, m) 1,79 (1 H, d, *J*=7,24 Гц) 1,57–1,69 (1 H, m) 1,51 (3 H, d, *J*=7,04 Гц) 1,35 (1 H, t, *J*=13,11 Гц) 1,06 (3 H, d, *J*=6,65 Гц). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 671,2 $[M+H]^+$.

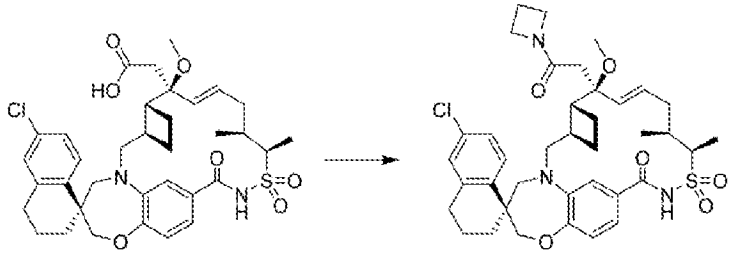
Стадия 8: 2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–*N*–(2–метоксиэтил)–*N*–метилацетамид

((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)уксусную кислоту (28 мг, 0,042 ммоль) поглощали в THF (0,5 мл) и добавляли гидроксид лития (2,0 М в воде, 0,083 мл, 0,17 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. перед концентрированием in vacuo с получением карбоксилата лития на основе исходного материала в виде грязно–белого твердого вещества, которое применяли при получении амида в результате реакции сочетания. HATU (31,7 мг, 0,083 ммоль) и *N*–(2–метоксиэтил)метиламин (0,022 мл, 0,21 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии карбоксилата лития, полученной ранее в *N, N*–диметилформамиде (0,50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали in vacuo. Посредством хроматографической очистки остатка (силикагель, от 0 до 100% (EtOAc с 0,3% AcOH) в гептане) с последующей хроматографической очисткой (силикагель, от 0 до 100% EtOAc в гептане) получали 2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–*N*–(2–метоксиэтил)–*N*–метилацетамид (23 мг, 0,031 ммоль, выход 74%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ–*d*) δ ppm 8,27 (0,4 H, s) 8,10

(0,6 H, s) 7,69 (1 H, d, J=8,61 Гц) 7,17 (1 H, dd, J=8,41, 2,15 Гц) 7,08 (1 H, d, J=1,96 Гц) 6,90–7,06 (3 H, m) 5,84–5,90 (1 H, m) 5,72–5,83 (1 H, m) 4,28 (0,6 H, q, J=7,04 Гц) 4,19 (0,4 H, q, J=7,04 Гц) 4,05 (1,2 H, s) 4,04 (0,8 H, s) 3,95 (0,4 H, d, J=10,17 Гц) 3,91 (0,6 H, d, J=10,17 Гц) 3,52–3,77 (4 H, m) 3,22–3,34 (7 H, m) 2,97–3,19 (6 H, m) 2,57–2,82 (4 H, m) 2,38–2,54 (1 H, m) 1,99–2,23 (4 H, m) 1,72–1,99 (5 H, m) 1,57–1,68 (1 H, m) 1,46–1,51 (3 H, m) 1,27–1,37 (1 H, m) 1,04–1,11 (3 H, m). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 742,2 $[M+H]^+$.

Пример 100006

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–(2–(1–Азетидинил)–2–оксоэтил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид



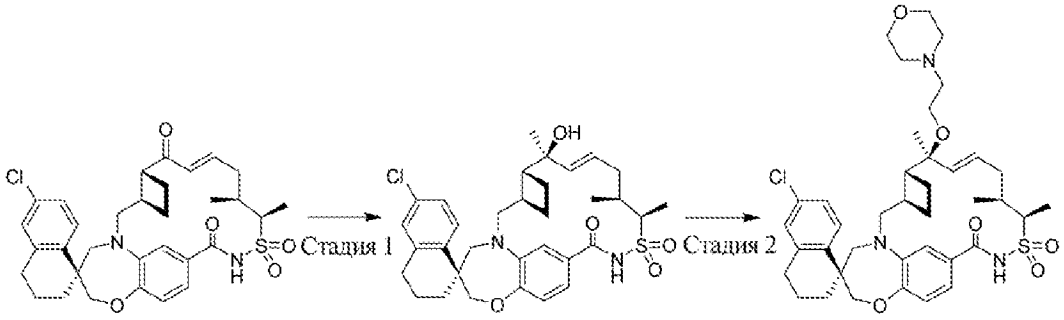
Пример 100307 Пример 100006

((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)уксусную кислоту (28 мг, 0,042 ммоль) поглощали в THF (0,5 мл) и добавляли гидроксид лития (2,0 М в воде, 0,083 мл, 0,17 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. перед концентрированием in vacuo с получением карбоксилата лития на основе исходного материала в виде грязно–белого твердого вещества, которое применяли при получении амида в результате реакции сочетания. HATU (31,7 мг, 0,083 ммоль) и азетидин (0,014 мл, 0,209 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии карбоксилата лития, полученной ранее в *N, N*–диметилформамиде (0,25 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали in vacuo. Посредством хроматографической очистки остатка (силикагель, от 0 до 100% (EtOAc с 0,3% AcOH) в гептане) с последующей хроматографической очисткой (силикагель, от 0 до 100% EtOAc в гептане) получали (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–(2–(1–азетидинил)–2–оксоэтил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (22 мг, 0,031 ммоль, выход 74%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ–*d*) δ ppm 8,21 (1 H, br s) 7,68 (1 H, d, J=8,61

Гц) 7,13–7,20 (1 H, m) 7,06–7,09 (1 H, m) 6,88–6,97 (3 H, m) 5,70–5,86 (2 H, m) 4,23–4,39 (3 H, m) 3,98–4,11 (5 H, m) 3,70 (1 H, d, J=14,28 Гц) 3,22–3,32 (2 H, m) 3,08–3,18 (4 H, m) 2,81–2,88 (1 H, m) 2,67–2,79 (2 H, m) 2,33–2,46 (2 H, m) 2,19–2,31 (2 H, m) 1,72–2,19 (9 H, m) 1,56–1,69 (1 H, m) 1,49 (3 H, d, J=6,85 Гц) 1,25–1,36 (1 H, m) 1,06 (3 H, d, J=6,65 Гц). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 710,2 $[M+H]^+$.

Пример 100007 и пример 100016

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7',11',12'–триметил–7'–(2–(4–морфолинил)этокси)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (пример 100007) и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (пример 100016)



Стадия 1: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

Комплекс хлорид лантана(III) – бис(хлорид лития) (0,5 M раствор в THF, 0,616 мл, 0,308 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7',15'–дион–13',13'–диоксида (184 мг, 0,308 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин. перед добавлением по каплям бромида метилмагния (3,0 M раствор в диэтиловом эфире, 0,462 мл, 1,39 ммоль) посредством шприца. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (45 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали in vacuo. Посредством хроматографической очистки остатка (силикагель, от 0 до 75% (EtOAc с 0,3% AcOH) в гептане) получали (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–

[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (92 мг, 0,150 ммоль, выход 49%), второго диастереомера, элюированного из колонки, в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДИХЛОРМЕТАН–d_2) δ 7,71 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,18 (dd, *J*=2,2, 8,5 Гц, 1H), 7,10 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,00–6,89 (m, 3H), 5,90–5,76 (m, 2H), 4,35–4,24 (m, 1H), 4,11–4,04 (m, 2H), 3,84 (br d, *J*=14,9 Гц, 1H), 3,73 (d, *J*=14,3 Гц, 1H), 3,28 (d, *J*=14,3 Гц, 1H), 3,05 (dd, *J*=10,4, 15,3 Гц, 1H), 2,86–2,70 (m, 2H), 2,46–2,33 (m, 1H), 2,27 (q, *J*=9,3 Гц, 1H), 2,18–2,10 (m, 1H), 2,07 (br d, *J*=2,5 Гц, 1H), 2,05–2,01 (m, 2H), 2,02–1,91 (m, 3H), 1,89–1,78 (m, 3H), 1,69–1,60 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,47 (d, *J*=7,2 Гц, 3H), 1,44–1,36 (m, 1H), 1,04 (d, *J*=6,8 Гц, 3H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 613,3 $[M+H]^+$.

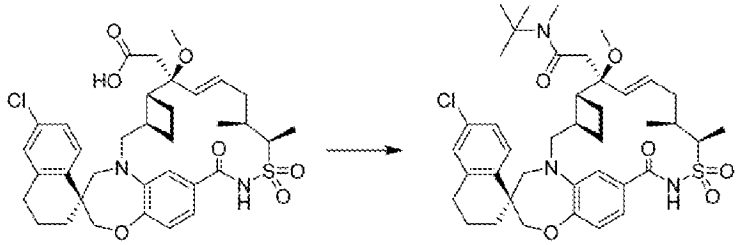
Стадия 2: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7',11',12'–триметил–7'–(2–(4–морфолинил)этокси)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (33 мг, 0,054 ммоль), гидробромид 4–(2–бромэтил)морфолина (296 мг, 1,08 ммоль) и гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 86 мг, 2,2 ммоль) смешивали в *N, N*–диметилформамиде (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали два раза с помощью EtOAc (30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали in vacuo. Посредством хроматографической очистки остатка (силикагель, от 50% до 100% EtOAc в DCM до элюирования исходного материала и затем от 0 до 10% (2 M NH_3 в MeOH) в DCM) получали (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7',11',12'–триметил–7'–(2–(4–морфолинил)этокси)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (25 мг, 0,034 ммоль, выход 64%) в виде грязно–белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ–*d*) δ 7,68 (1 H, d, J=8,41 Гц) 7,17 (1 H, dd, J=8,41, 2,15 Гц) 7,08 (1 H, d, J=2,15 Гц) 6,89–6,96 (3 H, m) 5,82 (1 H, ddd, J=15,85, 9,59, 2,74 Гц) 5,65 (1 H, d, J=15,85 Гц) 4,29 (1 H, q, J=7,11 Гц) 4,00–4,11 (2 H, m) 3,83 (1 H, d, J=14,67 Гц) 3,68–3,77 (5 H, m) 3,33–3,46 (2 H, m) 3,26 (1 H, d, J=14,28 Гц) 3,00 (1 H, dd, J=15,16, 10,66 Гц) 2,69–2,84 (2 H, m) 2,52–2,61 (6 H, m) 2,40 (1 H, quin, J=8,95 Гц) 2,28 (1 H, q, J=9,13 Гц) 1,74–2,21 (9 H, m) 1,52–1,64 (1 H, m) 1,48 (3 H, d, J=7,04 Гц) 1,33–1,43 (4 H, m) 1,04 (3 H, d, J=6,85 Гц). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 726,3 $[M+H]^+$.

Пример 100008

2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–

[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N–метил–N–(2–метил–2–пропанил)ацетамид

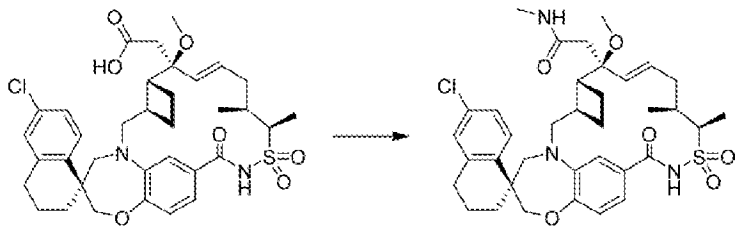


Пример 100307 Пример 100008

Каплю DMF добавляли к перемешиваемому раствору оксалилхлорида (10 мкл, 0,11 ммоль) и ((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)уксусной кислоты (37 мг, 0,055 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. перед концентрированием in vacuo. Полученный желтый остаток поглощали в дихлорметане (1 мл) и добавляли *N–трет*–бутилметиламин (0,066 мл, 0,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали in vacuo. Посредством хроматографической очистки остатка (силикагель, от 0 до 50% (EtOAc с 0,3% AcOH) в гептане) получали 2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N–метил–N–(2–метил–2–пропанил)ацетамид (18 мг, 0,024 ммоль, выход 44%) в виде грязно–белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ–*d*) δ 8,01 (1 H, s) 7,68 (1 H, d, J=8,41 Гц) 7,17 (1 H, dd, J=8,51, 2,25 Гц) 7,08 (1 H, d, J=1,96 Гц) 6,88–6,96 (3 H, m) 5,68–5,81 (2 H, m) 4,33 (1 H, q, J=7,43 Гц) 4,07 (2 H, s) 3,85 (1 H, d, J=15,06 Гц) 3,71 (1 H, d, J=14,28 Гц) 3,22–3,36 (2 H, m) 3,11 (3 H, s) 3,01–3,09 (5 H, m) 2,68–2,84 (2 H, m) 2,59 (1 H, d, J=15,85 Гц) 2,33–2,44 (1 H, m) 2,06–2,23 (2 H, m) 1,74–2,06 (7 H, m) 1,55–1,66 (1 H, m) 1,24–1,52 (13 H, m) 1,06 (3 H, d, J=6,65 Гц). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 762,3 $[M+Na]^+$.

Пример 100009

2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N–метилацетамид

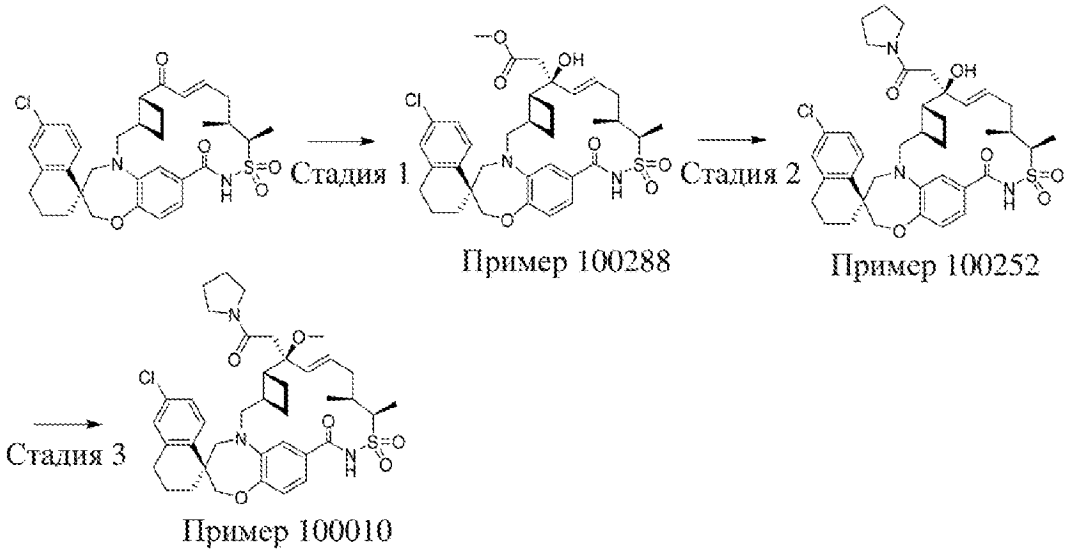


Пример 100307 Пример 100009

((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)уксусную кислоту (50 мг, 0,074 ммоль) поглощали в THF (2 мл) и добавляли гидроксид лития (2,0 M в воде, 0,149 мл, 0,358 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. перед концентрированием in vacuo с получением карбоксилата лития на основе исходного материала в виде грязно–белого твердого вещества, которое применяли при получении амида в результате реакции сочетания. HATU (42,0 мг, 0,112 ммоль) и метиламин (2,0 M в THF, 0,112 мл, 0,223 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии карбоксилата лития, полученной ранее в *N, N*–диметилформамиде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc и переносили в делительную воронку. Добавляли 1,0 M HCl и фазы смешивали. Органический слой отделяли и последовательно промывали с помощью 1,0 M LiCl и солевого раствора, затем высушивали над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Посредством очистки с помощью флеш–хроматографии на силикагеле с применением градиента от 50% до 100% EtOAc с 0,3% AcOH в гептане получали 2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N–метилацетамид (44 мг, 0,064 ммоль, выход 86%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДИХЛОРМЕТАН–d_2) δ 7,69–7,79 (m, 1 H) 7,19 (br dd, *J*=8,84, 1,10 Гц, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 6,88–7,03 (m, 3 H) 6,74–6,86 (m, 1 H) 5,75–5,89 (m, 1 H) 5,62–5,73 (m, 1 H) 4,21–4,36 (m, 1 H) 4,09 (s, 2 H) 3,91–4,04 (m, 1 H) 3,72 (br d, *J*=15,05 Гц, 1 H) 3,29 (br d, *J*=14,03 Гц, 1 H) 3,16 (s, 3 H) 2,92–3,09 (m, 2 H) 2,73–2,90 (m, 6 H) 2,51–2,66 (m, 2 H) 2,37–2,49 (m, 1 H) 1,67–2,25 (m, 11 H) 1,48 (br d, *J*=7,02 Гц, 3 H) 1,22–1,43 (m, 6 H) 1,06 (br d, *J*=6,58 Гц, 3 H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 652,0 $[M - OMe]^+$.

Пример 100010

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–оксо–2–(1–пирролидинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид



Стадия 1: метил–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетат

В высушенную над пламенем круглодонную колбу загружали тетрагидрофуран (6,28 мл) и диизопропиламид лития (2,0 М раствор в гептане/тетрагидрофуране/этилбензоле, 7,54 мл, 15,1 ммоль). Раствор охлаждали до –78°C, затем добавляли по каплям раствор метилацетата (1,197 мл, 15,07 ммоль) в тетрагидрофуране (6,28 мл) и реакционную смесь перемешивали при –78°C в течение 45 минут. Затем в колбу, оснащенную капельной воронкой, загружали раствор (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7',15'–дион–13',13'–диоксида (1,5 г, 2,5 ммоль) в тетрагидрофуране (12,56 мл). Реакционную смесь перемешивали при –78°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили водой и нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc и переносили в делительную воронку. Добавляли 1 М HCl. Фазы смешивали и органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью флеш–хроматографии на силикагеле с применением градиента от 20% до 70% EtOAc с 0,3% AcOH в гептане с получением метил–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетата (0,666 г, 0,992 ммоль, выход 40%), элюируемого вторым диастереомера, в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДИХЛОРМЕТАН–d_2) δ 8,06–8,25 (m, 1 H) 7,74 (d, *J*=8,62 Гц, 1 H) 7,20 (br d, *J*=8,77 Гц, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 6,96 (s, 2 H) 6,92 (s, 1 H) 5,64–5,81 (m, 2 H) 4,06–4,25 (m, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 3,75 (br d, *J*=14,03 Гц, 1 H) 3,70 (s, 1 H)

3,31 (d, *J*=14,18 Гц, 1 H) 3,00–3,11 (m, 1 H) 2,91–3,00 (m, 1 H) 2,69–2,87 (m, 3 H) 2,32–2,56 (m, 2 H) 1,79–2,21 (m, 9 H) 1,59–1,71 (m, 2 H) 1,46 (d, *J*=7,16 Гц, 4 H) 1,34–1,39 (m, 4 H) 1,06 (d, *J*=6,58 Гц, 3 H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 671,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–оксо–2–(1–пирролидинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

В раствор метил–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетата (0,343 г, 0,511 ммоль) в THF (10,22 мл) добавляли гидроксид лития (2,0 M в воде, 0,639 мл, 1,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и применяли без дополнительной очистки. В суспензию карбоксилата лития, полученную ранее в DMF (2,5 мл), добавляли HATU (0,069 г, 0,18 ммоль) с последующим добавлением пирролидина (0,050 мл, 0,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc и переносили в делительную воронку. Добавляли 1,0 M HCl и фазы смешивали. Органический слой отделяли, затем последовательно промывали с помощью 1,0 M LiCl и солевого раствора, затем высушивали над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Посредством очистки с помощью флеш–хроматографии на силикагеле с применением градиента от 75% до 100% EtOAc с 0,3% AcOH в гептане получали (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–оксо–2–(1–пирролидинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (0,0608 г, 0,086 ммоль, выход 71%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 710,3 $[M+H]^+$.

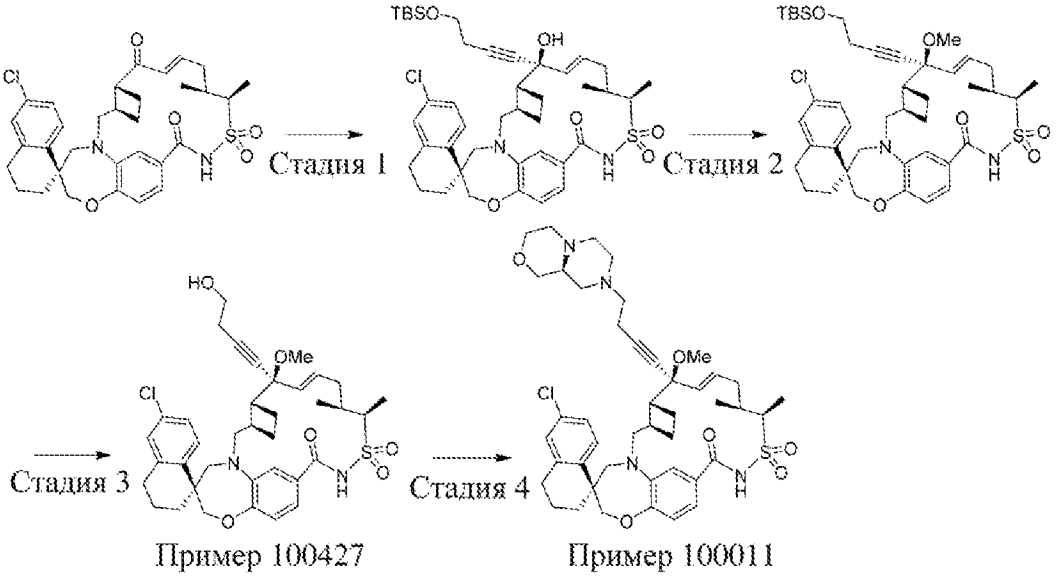
Стадия 3: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–оксо–2–(1–пирролидинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

Раствор (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–оксо–2–(1–пирролидинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (0,0608 г, 0,086 ммоль) в THF (0,856 мл) охлаждали до 0°C перед добавлением гидрида натрия (0,017 г, 0,428 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли йодметан (0,053 мл, 0,856 ммоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Добавляли большую порцию йодметана (0,150 мл) и обеспечивали перемешивание реакционной смеси при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли

дополнительную порцию MeI (0,15 мл) и реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь гасили водой и разбавляли водой и EtOAc. Реакционную смесь переносили в делительную воронку и добавляли 1 M HCl. Фазы смешивали и органический слой отделяли, промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом магния. Неочищенный материал очищали с помощью флеш–хроматографии на силикагеле с применением 100% EtOAc с 0,6% AcOH. Реакцию повторяли второй раз в том же масштабе и материал от обеих реакций объединяли и дополнительно очищали с помощью препаративной сверхкритической флюидной хроматографии SFC с применением следующих условий: колонка Diol (21,2×250 мм, 5 мкм); 20% MeOH с 20 мМ NH_3 в CO_2 с получением (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–оксо–2–(1–пирролидинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (0,018 г, 0,025 ммоль, выход 15%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДИХЛОРМЕТАН–d_2) δ 7,75 (br d, *J*=8,18 Гц, 1 H) 7,20 (br d, *J*=8,48 Гц, 1 H) 7,12 (br s, 2 H) 7,00–7,06 (m, 1 H) 6,90–6,98 (m, 1 H) 5,75–5,99 (m, 2 H) 4,13–4,24 (m, 1 H) 4,10 (s, 2 H) 3,86–3,96 (m, 1 H) 3,74 (br d, *J*=14,32 Гц, 1 H) 3,57–3,68 (m, 2 H) 3,41–3,54 (m, 2 H) 3,34 (br d, *J*=14,62 Гц, 1 H) 3,07–3,25 (m, 4 H) 3,03 (br d, *J*=15,93 Гц, 1 H) 2,69–2,92 (m, 2 H) 2,46–2,67 (m, 2 H) 2,04–2,26 (m, 4 H) 1,74–2,03 (m, 9 H) 1,49–1,73 (m, 9 H) 1,46 (br d, *J*=6,72 Гц, 3 H) 1,29–1,41 (m, 2 H) 1,03–1,14 (m, 3 H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 692,2 $[M - OMe]^+$.

Пример 100011

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–(4–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–ил)–1–бутин–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид



Стадия 1: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–((диметил(2–метил–2–

пропанил)силил)окси)–1–бутин–1–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

В охлажденный (–78°C) раствор 4–(трет–бутилдиметилсилил)–1–бутина (2,50 мл, 12,1 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли по каплям 2,5 M бутиллитий в толуоле (4,0 мл, 10 ммоль) посредством шприца в течение периода, составляющего 15 мин. Через 1 ч. добавляли по каплям раствор (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7',15'–дион–13',13'–диоксида (1,008 г, 1,688 ммоль) в THF (10 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили буфером с pH 7 (10 мл) и нагревали до комнатной температуры. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4. Раствор фильтровали, выпаривали на силикагель и очищали с помощью флеш–хроматографии (Isco, 40 г) с элюированием с помощью 0,3% AcOH в EtOAc:0,3% AcOH в гептане (от 0:1 до 1:3) с получением (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–((диметил(2–метил–2–пропанил)силил)окси)–1–бутин–1–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (468 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 763,4 $(M+1)^+$.

Стадия 2: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–((диметил(2–метил–2–пропанил)силил)окси)–1–бутин–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

В охлажденный (0°C) раствор (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–((диметил(2–метил–2–пропанил)силил)окси)–1–бутин–1–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (0,510 г, 0,653 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли порциями 60% гидрид натрия в минеральном масле (0,211 г, 5,28 ммоль). Через 15 мин. добавляли йодметан (0,160 мл, 2,58 ммоль) и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь гасили буфером с pH 7 и разделяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x), затем объединенные органические слои промывали солевым раствором, выпаривали на силикагель и очищали с помощью флеш–хроматографии (Isco, 25 г), с элюированием с помощью 0,3% AcOH в EtOAc:0,3% AcOH в гептане (от 0:1 до 1:3), с получением (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–((диметил(2–метил–2–пропанил)силил)окси)–

1–бутин–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (368 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 795,4 $(M+1)^+$.

Стадия 3: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–гидрокси–1–бутин–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

В раствор (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–((диметил(2–метил–2–пропанил)силил)окси)–1–бутин–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида комнатной температуры (0,365 г, 0,459 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли 1 М фторид тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (1,5 мл, 1,5 ммоль) посредством шприца. Реакционную смесь выпаривали на силикагель и очищали с помощью флеш–хроматографии (Isco (12 грамм HP)) с элюированием 0,3% AcOH в EtOAc:0,3% AcOH в гептане (от 0:1 до 1:1) с получением (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–гидрокси–1–бутин–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (279 мг, выход 89%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 681,3 $(M+1)^+$.

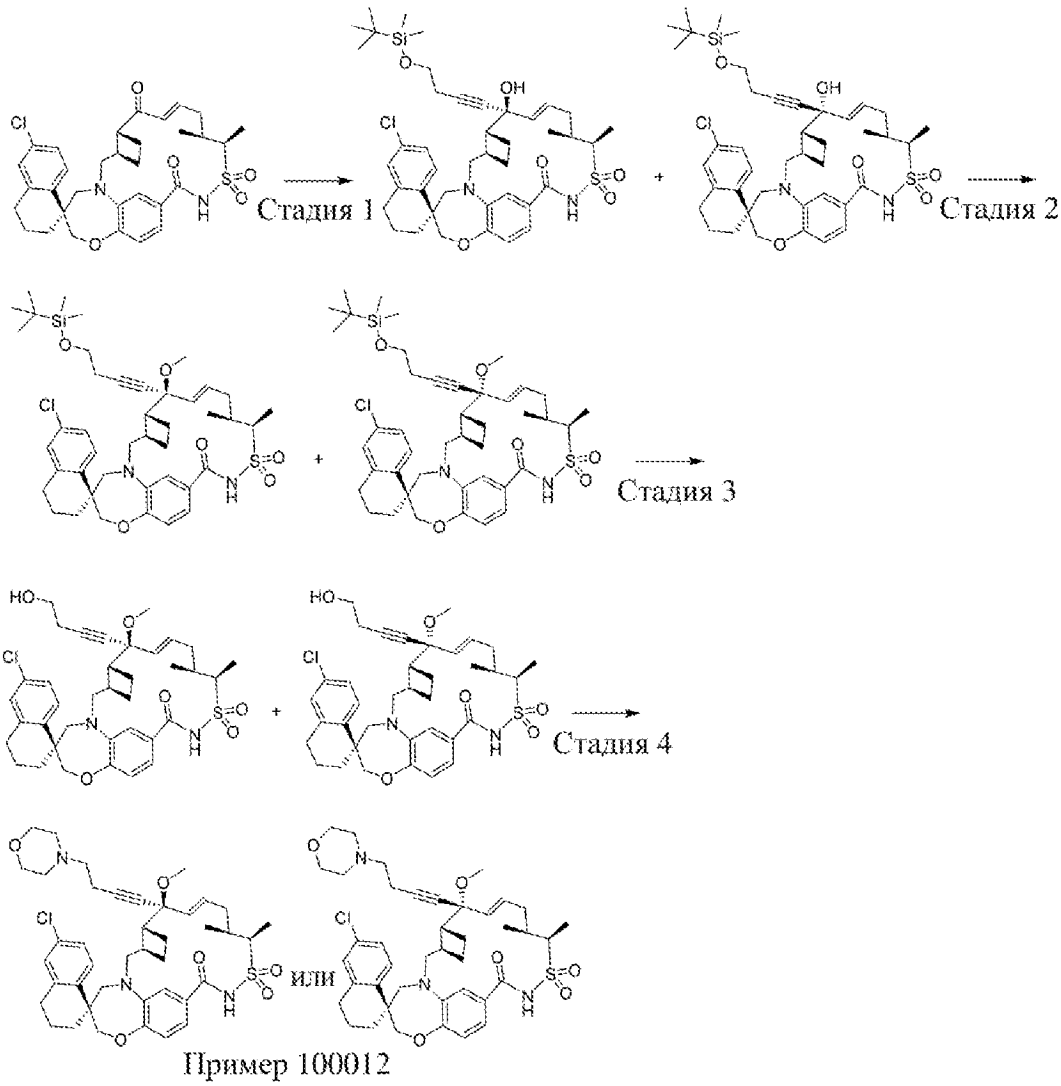
Стадия 4: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–ил)–1–бутин–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

В охлажденный (0°C) раствор (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–гидрокси–1–бутин–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (0,023 г, 0,034 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли триэтиламин (0,020 мл, 0,14 ммоль) с последующим добавлением метансульфонилхлорида (0,015 мл, 0,19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. В реакционную смесь добавляли взвесь дигидрохлорида (S)–октагидропиразино[2,1–c]морфолина (0,067 г, 0,31 ммоль) и триэтиламина в дихлорметане (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 85 ч. и при 45°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью DCM, выпаривали на силикагель и очищали с помощью флеш–хроматографии (Isco, 4 г) с элюированием с помощью 25% EtOH/EtOAc:гептан (от 0:1 до 1:0) с получением (12,6 мг,

выход 46%) светло–желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 7,72 (d, *J*=8,41 Гц, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,17 (dd, *J*=8,51, 2,05 Гц, 1 H), 7,09 (d, *J*=2,15 Гц, 1 H), 6,85–6,98 (m, 2 H), 6,20–6,39 (m, 1 H), 5,52 (d, *J*=15,84 Гц, 1 H), 4,32 (d, *J*=15,65 Гц, 1 H), 4,26 (d, *J*=6,46 Гц, 1 H), 4,14 (d, *J*=12,13 Гц, 1 H), 4,00–4,11 (m, 2 H), 3,75 (dd, *J*=11,15, 2,93 Гц, 1 H), 3,69 (d, *J*=14,08 Гц, 1 H), 3,51–3,64 (m, 2 H), 3,27 (d, *J*=14,28 Гц, 1 H), 3,07–3,19 (m, 4 H), 3,01 (dd, *J*=15,26, 10,37 Гц, 1 H), 2,87 (d, *J*=7,43 Гц, 1 H), 2,74–2,83 (m, 3 H), 2,50–2,72 (m, 8 H), 2,37–2,49 (m, 1 H), 2,08–2,27 (m, 7 H), 1,77–1,99 (m, 5 H), 1,57–1,75 (m, 2 H), 1,34–1,51 (m, 4 H), 1,03 (d, *J*=6,85 Гц, 3 H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 805,3 $(M+1)^+$.

Пример 100012

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(4–(4–морфолинил)–1–бутин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(4–(4–морфолинил)–1–бутин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид



Пример 100012

Стадия 1: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–((диметил(2–метил–2–пропанил)силил)окси)–1–бутин–1–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–((диметил(2–метил–2–пропанил)силил)окси)–1–бутин–1–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

В охлажденный (–78°C) раствор 4–(трет–бутилдиметилсилилокси)–1–бутина (0,600 мл, 2,91 ммоль) в тетрагидрофуране (9 мл) добавляли по каплям 2,5 M раствор бутиллития в толуоле (1,00 мл, 2,50 ммоль) в течение периода, составляющего 10 мин. Через 1 ч. добавляли по каплям раствор (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7',15'–дион–13',13'–диоксида (0,249 г, 0,417 ммоль) в THF (2 мл) посредством шприца. Через 1 ч. реакционную смесь гасили буфером с pH 7, разделяли между EtOAc и солевым

раствором и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 х). Объединенные органические слои выпаривали на силикагель и очищали с помощью флеш–хроматографии (Isco, 12 г), с элюированием с помощью 0,3% AcOH в EtOAc:0,3% AcOH в гептане (от 0:1 до 1:3), с получением (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–((диметил(2–метил–2–пропанил)силил)окси)–1–бутин–1–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–((диметил(2–метил–2–пропанил)силил)окси)–1–бутин–1–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (254 мг, выход 78%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 784,5 $(M+1)^+$.

Стадия 2: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–((диметил(2–метил–2–пропанил)силил)окси)–1–бутин–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–((диметил(2–метил–2–пропанил)силил)окси)–1–бутин–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

В охлажденный (0°C) раствор (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–((диметил(2–метил–2–пропанил)силил)окси)–1–бутин–1–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–((диметил(2–метил–2–пропанил)силил)окси)–1–бутин–1–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (0,254 г, 0,325 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли порциями 60% NaH в минеральном масле (0,105 г, 2,63 ммоль). Через 10 мин. добавляли йодметан (0,080 мл, 1,3 ммоль) посредством шприца и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь гасили буфером с pH 7 и разделяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 х), затем объединенные органические слои промывали солевым раствором, выпаривали на силикагель и очищали с помощью флеш–хроматографии (Isco, 25 г), с элюированием с помощью 0,3% AcOH в EtOAc:0,3% AcOH в гептане (от 0:1 до 1:3), с получением (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–((диметил(2–метил–2–пропанил)силил)окси)–1–бутин–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–

спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–((диметил(2–метил–2–пропанил)силил)окси)–1–бутин–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (173 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 796,3 $(M+1)^+$.

Стадия 3: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–гидрокси–1–бутин–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–гидрокси–1–бутин–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

В раствор (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–((диметил(2–метил–2–пропанил)силил)окси)–1–бутин–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–((диметил(2–метил–2–пропанил)силил)окси)–1–бутин–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида комнатной температуры (0,173 г, 0,217 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли 1 М раствор фторида тетрабутиламмония в THF (0,700 мл, 0,700 ммоль). Реакционную смесь разделяли между EtOAc и солевым раствором и органический слой выпаривали на силикагель и очищали с помощью флеш–хроматографии (Isco (12 грамм)), с элюированием с помощью 25% EtOH/EtOAc:гептан (от 0:1 до 1:0), с получением (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–гидрокси–1–бутин–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–гидрокси–1–бутин–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (91 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 4: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(4–(4–морфолинил)–1–бутин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(4–(4–морфолинил)–1–бутин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–

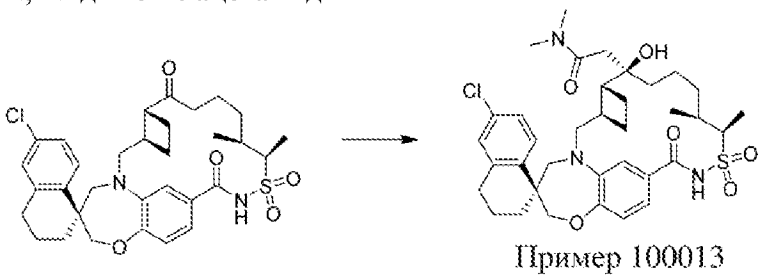
1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид

В охлажденный (0°C) раствор (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–гидрокси–1–бутин–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–гидрокси–1–бутин–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (0,057 г, 0,084 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл) добавляли триэтиламин (0,060 мл, 0,43 ммоль) с последующим добавлением метансульфонилхлорида (0,035 мл, 0,45 ммоль) с получением в результате желтой смеси. Через 15 мин. добавляли морфолин (0,075 мл, 0,86 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли морфолин (0,035 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между CH_2Cl_2 и солевым раствором и водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 и солевого раствора (2 x). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 110 мг желтого смолянистого вещества. Материал очищали с помощью следующего 2–стадийного SFC–способа: (стадия 1: колонка Cyano, 20% изопропанол/20 мМ NH_3, 80 г/мин.; стадия 2: колонка MSA, 40% MeOH/20 мМ NH_3) с получением элюируемого первым изомера, (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(4–(4–морфолинил)–1–бутин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(4–(4–морфолинил)–1–бутин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (6 мг, выход 10%), в виде белого кристаллического твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 7,72 (d, *J*=8,41 Гц, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,17 (dd, *J*=8,51, 2,25 Гц, 1 H), 7,09 (d, *J*=2,15 Гц, 1 H), 6,80–6,95 (m, 2 H), 6,23–6,39 (m, 1 H), 5,52 (d, *J*=15,26 Гц, 1 H), 4,39 (d, *J*=14,87 Гц, 1 H), 4,26–4,34 (m, 1 H), 4,01–4,14 (m, 2 H), 3,69 (d, *J*=14,08 Гц, 1 H), 3,58 (t, *J*=4,69 Гц, 4 H), 3,26 (d, *J*=14,28 Гц, 1 H), 3,12 (s, 3 H), 3,00 (dd, *J*=15,16, 10,47 Гц, 1 H), 2,63–2,86 (m, 5 H), 2,51–2,63 (m, 2 H), 2,51–2,63 (m, 2 H), 2,34–2,48 (m, 5 H), 2,11–2,24 (m, 2 H), 2,04–2,11 (m, 1 H), 1,75–2,03 (m, 6 H), 1,59–1,72 (m, 1 H), 1,46 (d, *J*=7,24 Гц, 3 H), 1,39 (t, *J*=13,20 Гц, 1 H), 1,03 (d, *J*=6,65 Гц, 3 H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 750,3 $(M+1)^+$.

Пример 100013

2–((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–

диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N, N–диметилацетамид



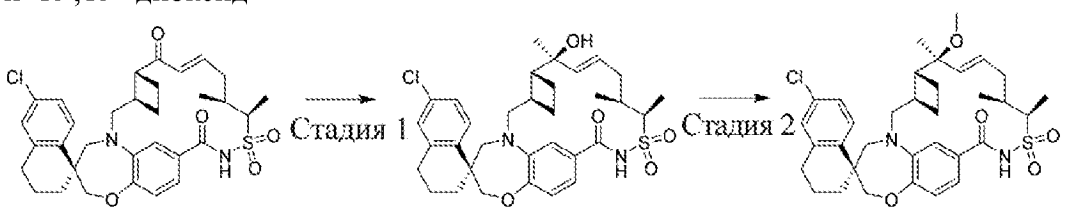
Пример 100013

Раствор N–бутиллития (1,6 М в гексане, 0,83 мл, 1,3 ммоль) добавляли в раствор диизопропиламина (0,19 мл, 1,3 ммоль) в THF (1,0 мл) при 0°C. Раствор перемешивали при 0°C в течение 2 минут, затем добавляли диметилацетамид (0,12 мл, 1,3 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 0°C в течение 7 мин. Затем добавляли раствор (1S,3'R,6'R,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7',15'–дион–13',13'–диоксида (0,040 г, 0,067 ммоль) в THF (1,3 мл) и поддерживали при 0°C в течение 17 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH 2–3 и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной SFC–хроматографии (колонка CC4 250 мм x 21 мм, Phenomenex; 33 г/минута MeOH (2 M аммиак в качестве модификатора) + 27 г/минута CO_2 на Thar 200 SFC; давление на выходе=100 бар; температура=40°C; длина волны=246 нм; объем введенного 30 мг/мл раствора образца в DCM:MeOH 1:1 (2,0 мл), составляющий 2,0 мл), с получением 2–((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2h–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–n, n–диметилацетамида (17 мг, выход 37%) в качестве элюируемого первым диастереомера. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРМЕТАН–d_2) δ 7,71 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,16 (dd, *J*=2,2, 8,5 Гц, 1H), 7,09 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,04–6,98 (m, 2H), 6,97–6,91 (m, 1H), 5,23 (br s, 1H), 4,17–4,06 (m, 3H), 3,68 (d, *J*=14,3 Гц, 1H), 3,58 (d, *J*=15,3 Гц, 1H), 3,23 (d, *J*=14,3 Гц, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,02 (dd, *J*=9,7, 15,4 Гц, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,84–2,67 (m, 4H), 2,65–2,54 (m, 1H), 2,46 (quin, *J*=9,0 Гц, 1H), 2,10–1,97 (m, 2H), 1,96–1,72 (m, 5H), 1,68–1,42 (m, 5H), 1,39 (d, *J*=7,2 Гц, 3H), 1,37–1,35 (m, 1H), 1,35–1,18 (m, 2H), 0,99 (d, *J*=6,7 Гц, 3H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 686,2 $(M+1)^+$.

Пример 100014

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–метокси–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–

[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид



Пример 100016 Пример 100014

Стадия 1: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–ГИДРОКСИ–7',11',12'–ТРИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД

(1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7',15'–дион–13',13'–диоксид (200 мг, 0,335 ммоль) растворяли в THF (3,00 мл) и охлаждали до 0°C. В раствор добавляли раствор комплекса хлорид лантана(III) – бис(хлорид лития) (0,6 M в THF, 0,63 мл, 0,34 ммоль) и раствор перемешивали в течение 45 минут. В раствор добавляли бромид метилмагния (3,0 M раствор в диэтиловом эфире, 0,50 мл, 1,5 ммоль) и обеспечивали нагревание до комнатной температуры в течение ночи. Добавляли другую аликвоту бромида метилмагния (3,0 M раствор в диэтиловом эфире, 0,502 мл, 1,51 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония для завершения реакции. Затем данный раствор подкисляли до pH 6,5 и затем экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои затем промывали солевым раствором (1×20 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Затем остаток очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, от 20% до 100% EtOAc (0,3% HOAc):гексаны) с получением (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (124 мг, выход 60%) в качестве элюируемого вторым диастереомера. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 613,1 $(M+1)^+$.

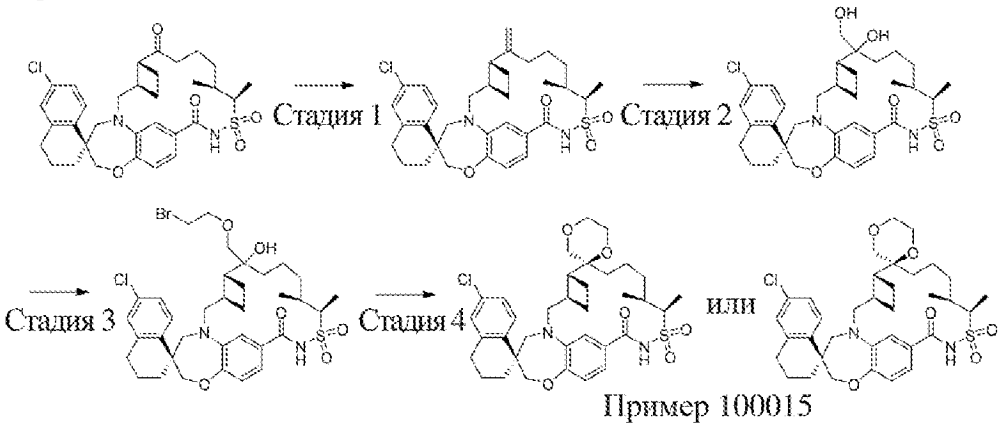
Стадия 2: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–МЕТОКСИ–7',11',12'–ТРИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (30 мг, 0,049 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (1,0 мл) и охлаждали до 0°C. Затем добавляли гидрид натрия (60% дисперсия, 20 мг, 0,49 ммоль) и

полученную взвесь перемешивали в течение 20 минут. Затем добавляли метилйодид (0,031 мл, 0,49 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 часа, при этом медленно нагревая до комнатной температуры. Добавляли другую аликвоту гидрида натрия (60% дисперсия, 20 мг, 0,49 ммоль) и метилйодида (0,031 мл, 0,49 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 3,5 ч. до завершения реакции. Затем реакционную смесь гасили путем добавления по каплям насыщ. раствора хлорида аммония и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои затем промывали солевым раствором (1×20 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, от 0 до 50% EtOAc/гексаны) с получением (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (29 мг, выход 95%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6) δ 11,89 (s, 1H), 7,64 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,27 (dd, *J*=2,1, 8,5 Гц, 1H), 7,17 (d, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,03 (dd, *J*=1,5, 8,1 Гц, 1H), 6,89 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,72 (dd, *J*=3,2, 9,3 Гц, 1H), 5,65–5,55 (m, 1H), 4,16–4,08 (m, 1H), 4,07–3,94 (m, 2H), 3,69 (d, *J*=14,7 Гц, 1H), 3,59 (d, *J*=14,3 Гц, 1H), 3,24 (d, *J*=14,3 Гц, 1H), 3,08 (dd, *J*=9,6, 14,7 Гц, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,84–2,62 (m, 2H), 2,36–1,60 (m, 12H), 1,43–1,36 (m, 1H), 1,33 (d, *J*=7,2 Гц, 3H), 1,30 (s, 3H), 0,96 (d, *J*=6,7 Гц, 3H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 627,2 $(M+1)^+$.

Пример 100015

(2S,3'R,6'R,11'S,12'R,22'S)–6''–Хлор–11',12'–диметил–3'',4''–дигидро–2''H,15'H–диспиро[1,4–диоксан–2,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–22',1''–нафталин]–15'–он–13',13'–диоксид или (2R,3'R,6'R,11'S,12'R,22'S)–6''–хлор–11',12'–диметил–3'',4''–дигидро–2''H,15'H–диспиро[1,4–диоксан–2,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–22',1''–нафталин]–15'–он–13',13'–диоксид



Пример 100015

Стадия 1: (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–ХЛОР–11',12'–ДИМЕТИЛ–7'–МЕТИЛИДЕН–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД

Раствор бромида метилтрифенилфосфония (1,80 г, 5,0 ммоль) в THF (15 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям раствор N–бутиллития (2,5 M в гексанах, 1,8 мл, 4,5 ммоль) и раствор перемешивали при 0°C в течение 10 минут. Раствор добавляли по каплям в раствор (1S,3'R,6'R,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7',15'–дион–13',13'–диоксида (0,30 г, 0,50 ммоль) в THF (6,0 мл), охлаждали на ледяной бане, пока не устанавливался желтый цвет. Раствор перемешивали при 0°C в течение 12 мин. Реакционную смесь добавляли в перемешиваемую ледяную воду (20 мл) и подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH 2–4. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом магния. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Соединение очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, от 0 до 50% EtOAc (0,3% HOAc:гексаны) с получением (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–7'–метилиден–3,4–дигидро–2h,15'h–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (290 мг, выход 97%). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 595,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2: (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–ГИДРОКСИ–7'–(ГИДРОКСИМЕТИЛ)–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.$0^{3,6}$.$0^{19,24}$]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД

Смесь AD–Mix–alpha (640 мг, 0,43 ммоль) растворяли в смеси трет–бутанола (10,0 мл) и воды (10,0 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–7'–метилиден–3,4–дигидро–2h,15'h–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (255 мг, 0,428 ммоль) и реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Добавляли еще 5,0 мл t–BuOH для гомогенизации смеси. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли еще 320 мг смеси AD–Mix–alpha и реакционную смесь перемешивали в течение еще трех дней. Реакционную смесь гасили путем добавления 575 мг сульфита натрия при 0°C и перемешивания в течение 45 минут. Затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×20 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Неочищенный продукт затем очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, от 0 до 100% EtOAc (+0,3% HOAc):гептаны) с получением (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2h,15'h–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]]пентакоза[8,16,18,24]тетрае

н]–15'–он–13',13'–диоксида (31 мг, выход 12%). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 629,2 $(M+H)^+$.

Стадия 3: (1S,3'R,6'R,11'S,12'R)–7'–((2–БРОМЭТОКСИ)МЕТИЛ)–6–ХЛОР–7'–ГИДРОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[16,18,24]ТРИЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД

(1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–гидрокси–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2h,15'h–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид (30,0 мг, 0,048 ммоль) растворяли в THF (1,0 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли гидрид натрия (60% дисперсия, 19,0 мг, 0,48 ммоль) и полученную взвесь перемешивали в течение десяти минут, затем добавляли 2–бромэтила трифторметансульфонат (Ark Pharm Inc.) (61 мг, 0,24 ммоль) и обеспечивали медленное нагревание реакционной смеси до комнатной температуры в течение 45 минут. Затем реакционную смесь гасили путем медленного добавления воды (5 мл) и смесь экстрагировали (2×25 мл) этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×15 мл) и затем высушивали над сульфатом магния. Остаток затем очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, от 0 до 50% EtOAc (+0,3% HOAc):гексаны) с получением (1S,3'R,6'R,11'S,12'R)–7'–((2–бромэтокси)метил)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2h,15'h–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксида (25 мг, выход 71%). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 739,1 $(M+H)^+$.

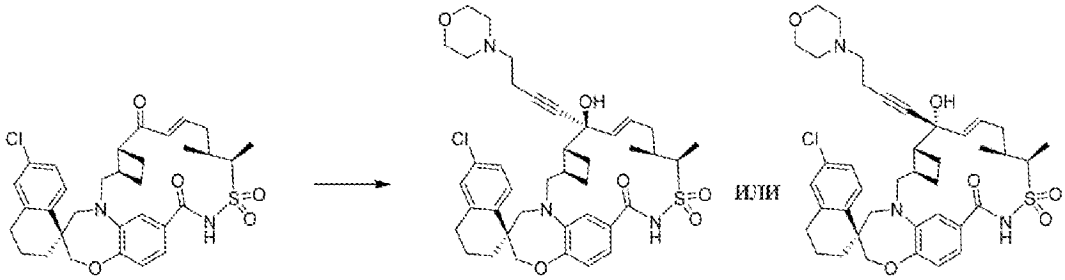
Стадия 4: (2S,3'R,6'R,11'S,12'R,22'S)–6''–ХЛОР–11',12'–ДИМЕТИЛ–3'',4''–ДИГИДРО–2''H,15'H–ДИСПИРО[1,4–ДИОКСАН–2,7'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[16,18,24]ТРИЕН–22',1''–НАФТАЛИН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД ИЛИ (2R,3'R,6'R,11'S,12'R,22'S)–6''–ХЛОР–11',12'–ДИМЕТИЛ–3'',4''–ДИГИДРО–2''H,15'H–ДИСПИРО[1,4–ДИОКСАН–2,7'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]ПЕНТАКОЗА[16,18,24]ТРИЕН–22',1''–НАФТАЛИН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД

(1S,3'R,6'R,11'S,12'R)–7'–((2–Бромэтокси)метил)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2h,15'h–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид (25,0 мг, 0,034 ммоль) затем растворяли в DMF (0,5 мл) и добавляли гидрид натрия (60% дисперсия, 19 мг, 0,48 ммоль). Данную смесь затем нагревали до 85°C в течение 10 минут. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и гасили путем добавления по каплям воды (5 мл). Данную смесь экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали 1 н. раствором LiCl (1×15 мл) и солевым раствором (1×10 мл) и высушивали над сульфатом

магния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии (диоксид кремния, от 0 до 50% EtOAc (+0,3% HOAc):гексаны) с получением (2S,3'R,6'R,11'S,12'R,22'S)–6"–хлор–11',12'–диметил–3",4"–дигидро–2"h,15'h–диспиро[1,4–диоксан–2,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–22',1"–нафталин]–15'–он–13',13'–диоксида или (2R,3'R,6'R,11'S,12'R,22'S)–6"–хлор–11',12'–диметил–3",4"–дигидро–2"h,15'h–диспиро[1,4–диоксан–2,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–22',1"–нафталин]–15'–он–13',13'–диоксида (14 мг, выход 45%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH) δ 7,73 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,17 (dd, *J*=2,2, 8,4 Гц, 1H), 7,13–7,08 (m, 2H), 7,02 (d, *J*=1,6 Гц, 1H), 6,92 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 4,08 (s, 2H), 4,06–4,01 (m, 1H), 3,76 (d, *J*=11,9 Гц, 2H), 3,73–3,59 (m, 4H), 3,58–3,49 (m, 1H), 3,46–3,38 (m, 1H), 3,23–3,15 (m, 1H), 3,10 (dd, *J*=9,1, 15,4 Гц, 1H), 2,86–2,68 (m, 2H), 2,62–2,50 (m, 1H), 2,11–2,03 (m, 1H), 1,96–1,84 (m, 3H), 1,76–1,51 (m, 7H), 1,49–1,40 (m, 1H), 1,36 (d, *J*=7,0 Гц, 3H), 1,34–1,27 (m, 2H), 1,23–1,19 (m, 2H), 1,01 (d, *J*=6,8 Гц, 3H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 657,2 $(M+H)^+$.

Пример 100017

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(4–(4–морфолинил)–1–бутин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(4–(4–морфолинил)–1–бутин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид



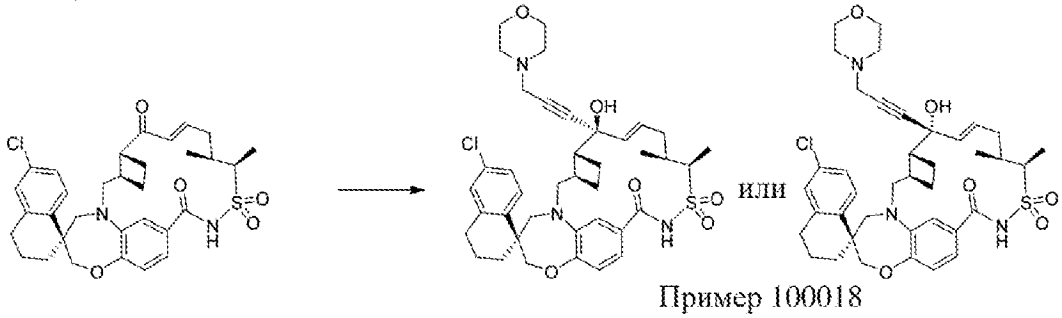
Пример 100017

В охлажденный (–78°C) раствор 4–(бут–3–ин–1–ил)морфолина (0,163 г, 1,171 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли по каплям 2,5 М раствор бутиллития в толуоле (0,400 мл, 1,00 ммоль) посредством шприца. Через 45 мин. добавляли по каплям раствор (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7',15'–дион–13',13'–диоксида (0,100 г, 0,167 ммоль) в THF (1 мл). Через 1 ч. реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (3 мл) и смесь нагревали до комнатной температуры. Смесь экстрагировали дихлорметаном (3 х) и объединенные органические слои промывали солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4. Раствор

фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением оранжевого масла. Неочищенный материал очищали с помощью препаративной SFC (Waters Thar 200; колонка Cyano (21,1×250 мм, 5 мкм) с 18% метанола (20 мМ NH_3), 82% диоксида углерода; расход=95 мл/мин., температура колонки=40°C, давление=100 бар, обнаружение при 220 нм) с получением элюируемого первым диастереомера, (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(4–(4–морфолинил)–1–бутин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(4–(4–морфолинил)–1–бутин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (32 мг, 26%), в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 7,72 (d, *J*=8,41 Гц, 1 H), 7,13–7,24 (m, 2 H), 7,09 (d, *J*=1,96 Гц, 1 H), 6,83–6,96 (m, 2 H), 6,25–6,41 (m, 1 H), 5,75 (d, *J*=15,26 Гц, 1 H), 4,38 (d, *J*=15,06 Гц, 1 H), 4,29 (q, *J*=7,37 Гц, 1 H), 3,97–4,13 (m, 2 H), 3,69 (d, *J*=14,08 Гц, 1 H), 3,58 (t, *J*=4,69 Гц, 4 H), 3,26 (d, *J*=14,28 Гц, 1 H), 3,00 (dd, *J*=15,26, 10,37 Гц, 1 H), 2,47–2,87 (m, 7 H), 2,29–2,46 (m, 5 H), 1,80–2,21 (m, 9 H), 1,61–1,72 (m, 1 H), 1,44 (d, *J*=7,24 Гц, 3 H), 1,33–1,41 (m, 1 H), 1,03 (d, *J*=6,85 Гц, 3 H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 736,2 $(M+1)^+$.

Пример 100018

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(3–(4–морфолинил)–1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(3–(4–морфолинил)–1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид



Пример 100018

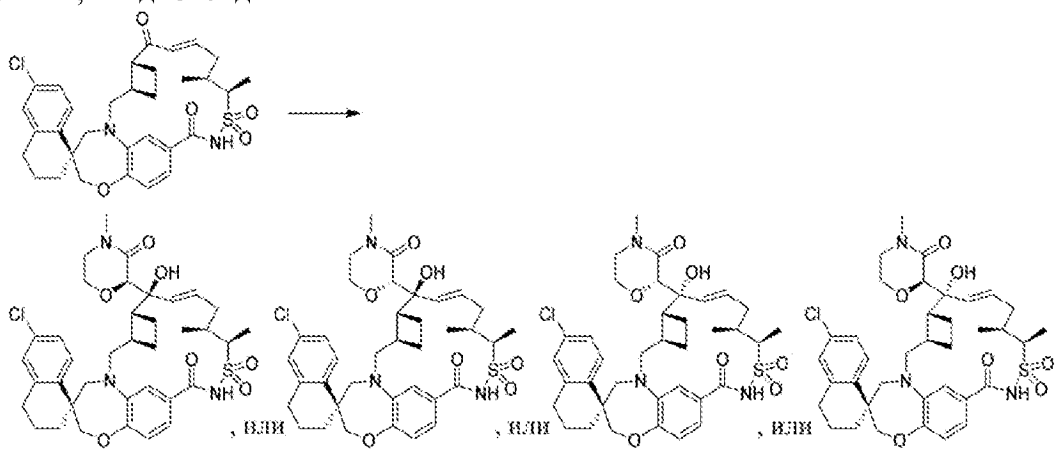
В охлажденный (–78°C) раствор 4–(проп–2–ин–1–ил)морфолина (0,170 мл, 1,35 ммоль, Ark Pharm, Inc.) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли по каплям раствор бутиллития (2,5 М в толуоле, 0,500 мл, 1,25 ммоль) посредством шприца. Через 45 мин. добавляли по каплям раствор (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–

[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7',15'–дион–13',13'–диоксида (0,100 г, 0,167 ммоль) в THF (1 мл). Через 1 ч. реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (3 мл) и смесь нагревали до комнатной температуры. Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 х) и объединенные органические слои промывали солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4. Раствор фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла. Неочищенный материал очищали с применением препаративной SFC (Premier (2×25 см); 50% метанол/CO_2, 100 бар; 50 мл/мин., 254 нм) с получением элюируемого первым изомера, (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(3–(4–морфолинил)–1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(3–(4–морфолинил)–1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (40 мг, выход 33%), в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 7,71 (d, *J*=8,41 Гц, 1 H), 7,12–7,23 (m, 2 H), 7,09 (d, *J*=2,15 Гц, 1 H), 6,84–6,97 (m, 2 H), 6,22–6,40 (m, 1 H), 5,78 (d, *J*=14,87 Гц, 1 H), 4,25 (d, *J*=14,67 Гц, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 3,70 (d, *J*=14,28 Гц, 1 H), 3,59–3,66 (m, 4 H), 3,56 (s, 2 H), 3,25 (d, *J*=14,08 Гц, 1 H), 3,02 (dd, *J*=15,16, 10,47 Гц, 1 H), 2,67–2,89 (m, 2 H), 2,51–2,65 (m, 5 H), 2,33–2,49 (m, 1 H), 2,02–2,16 (m, 4 H), 1,76–2,01 (m, 7 H), 1,62–1,73 (m, 1 H), 1,43 (d, *J*=7,04 Гц, 3 H), 1,34–1,41 (m, 1 H), 1,04 (d, *J*=6,46 Гц, 3 H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 722,2 $(M+1)^+$.

Пример 100019

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((2R)–4–метил–3–оксо–2–морфолинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((2S)–4–метил–3–оксо–2–морфолинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((2S)–4–метил–3–оксо–2–морфолинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((2R)–4–метил–3–оксо–2–морфолинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–

спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен
]–15'–он–13',13'–диоксид



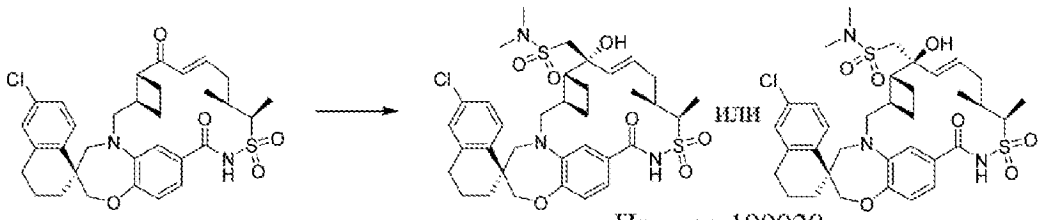
Пример 100019

В раствор диизопропиламина (1,183 мл, 8,44 ммоль) в тетрагидрофуране (4,22 мл) при 0°C добавляли бутиллитий (2,5 M в гексанах, 3,38 мл, 8,44 ммоль) в течение 3 минут. Раствор затем охлаждали до –78°C. Добавляли по каплям 4–метил–морфолин–3–он (0,887 мл, 8,44 ммоль) и обеспечивали перемешивание раствора в течение 1 часа. Добавляли по каплям раствор (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен
]–7',15'–дион–13',13'–диоксида (0,252 г, 0,422 ммоль) в 0,5 мл THF. После завершения добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония. Добавляли 1 н. HCl до тех пор, пока pH не достигал значения 2–3, и раствор экстрагировали с помощью EtOAc. Органический экстракт промывали насыщенным раствором NaCl, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт адсорбировали на пробку из силикагеля и подвергали хроматографии на колонке с силикагелем Biotage SNAP Ultra (50 г) с градиентным элюированием от 10% до 100% EtOAc:EtOH (3:1) в гексане с 0,5% AcOH. Материал дополнительно очищали с помощью препаративной SFC с применением ахиральной колонки Me–сульфон (21×150 мм, 5 мкм), 60% метанол с 20 мМ NH_3, расход 60 мл/мин., температура колонки 40°C, давление 100 бар, обнаружение при 220 нм. Выделяли третий элюированный изомер с получением (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((2R)–4–метил–3–оксо–2–морфолинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен
]–15'–он–13',13'–диоксида, или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((2S)–4–метил–3–оксо–2–морфолинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–
спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен
]–15'–он–13',13'–диоксида, или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((2S)–4–метил–3–оксо–2–морфолинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–

спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида, или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((2R)–4–метил–3–оксо–2–морфолинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–
спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–она. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6) δ 0,92 (d, *J*=6,06 Гц, 3 H) 1,02 (br. s., 2 H) 1,36 (t, *J*=12,72 Гц, 1 H) 1,61 (br. s., 3 H) 1,87 (br. s., 3 H) 1,92–2,13 (m, 3 H) 2,25 (d, *J*=7,63 Гц, 1 H) 2,62–2,79 (m, 2 H) 2,84 (s, 3 H) 2,86–3,06 (m, 3 H) 3,29 (br. s., 1 H) 3,55 (d, *J*=13,50 Гц, 1 H) 3,71 (br. s., 1 H) 3,79–4,01 (m, 4 H) 4,10 (d, *J*=13,30 Гц, 1 H) 4,26 (br. s., 1 H) 5,33 (br. s., 1 H) 5,71 (d, *J*=15,45 Гц, 1 H) 6,17 (br. s., 1 H) 6,67–6,84 (m, 1 H) 6,98–7,41 (m, 4 H) 7,65 (d, *J*=8,61 Гц, 1 H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 712,2 $(M+1)^+$.

Пример 100020

1–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–Хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилметансульфонамид или 1–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилметансульфонамид



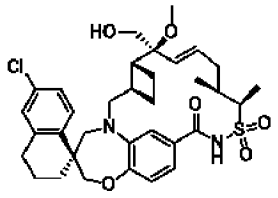
Пример 100020

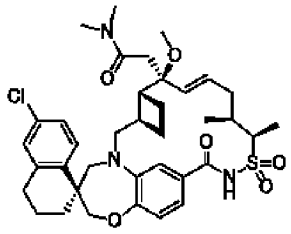
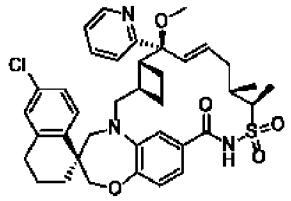
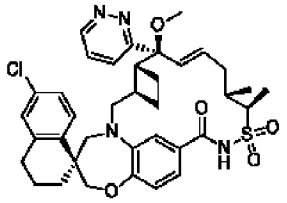
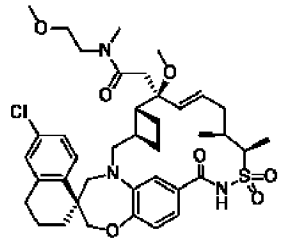
В раствор N, N–диметилметансульфонамида (206 мг, 1,68 ммоль) в 2–метилтетрагидрофуране (4 мл) при 0°C добавляли н–бутиллитий (1,6 M в гексанах, 0,67 мл, 1,7 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин. Добавляли (1S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–
спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7',15'–дион–13',13'–диоксид (100 мг, 0,167 ммоль) в 2–метилтетрагидрофуране (1 мл) при низкой температуре и через 15 мин. гасили водным насыщенным раствором NH_4Cl (50 мл), солевым раствором (50 мл) и EtOAc (100 мл). Органический слой отделяли, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали на диоксиде кремния. Посредством очистки с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 100% EtOAc (0,3% AcOH) в гептане получали 1–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен

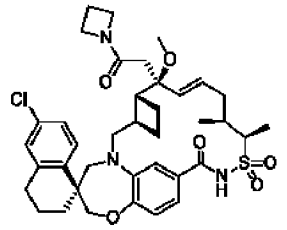
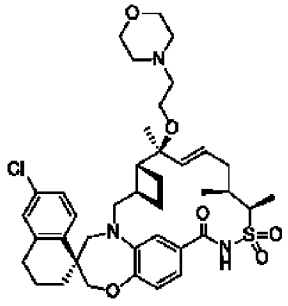
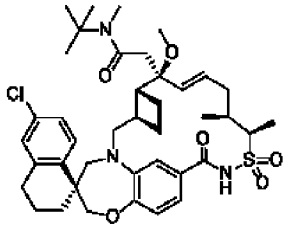
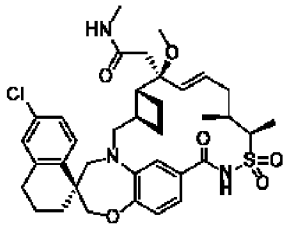
]–7'–ил)–N, N–диметилметансульфонамид и 1–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилметансульфонамид (70 мг, 0,10 ммоль, выход 58%) в виде смеси изомеров. Смесь затем очищали с помощью препаративной SFC–хроматографии (колонка: колонка Welko–O1 250 мм x 21 мм, подвижная фаза: 65:35 (A:B) изократическая, A: жидкий CO_2, B: метанол (20 мМ NH_3), расход: 70 г/мин., температура колонки: 40°C, обнаружение: УФ при 220 нм) и выделяли элюируемый первым изомер, 1–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилметансульфонамид или 1–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–
[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилметансульфонамид (10 мг, 0,014 ммоль, выход 8%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ–d) δ 7,69 (d, *J*=8,41 Гц, 1H), 7,17 (dd, *J*=2,25, 8,51 Гц, 1H), 7,09 (d, *J*=2,15 Гц, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,68–5,80 (m, 2H), 4,00–4,22 (m, 4H), 3,67–3,83 (m, 2H), 3,57 (br d, *J*=14,48 Гц, 1H), 3,20–3,32 (m, 2H), 3,05–3,16 (m, 1H), 2,96 (s, 6H), 2,89–2,93 (m, 1H), 2,69–2,83 (m, 2H), 2,38–2,50 (m, 1H), 2,03–2,17 (m, 3H), 1,85–2,02 (m, 3H), 1,72–1,84 (m, 2H), 1,58–1,70 (m, 2H), 1,46 (d, *J*=7,24 Гц, 3H), 1,32–1,41 (m, 1H), 1,06 (d, *J*=6,06 Гц, 3H). Один способный к обмену протон не наблюдали. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 720,2 $(M+H)^+$.

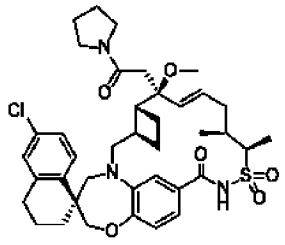
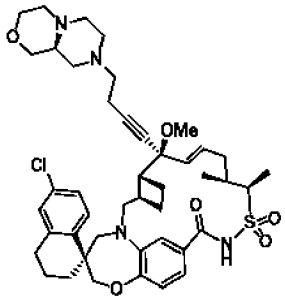
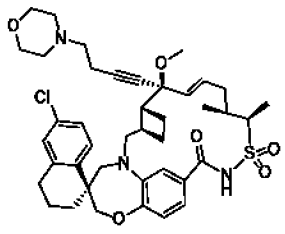
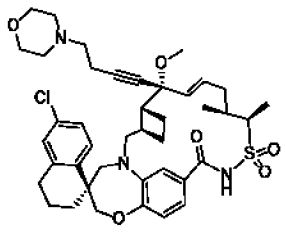
В таблице 2 перечислены соединения, полученные с помощью общих способов, изложенных в настоящем описании.

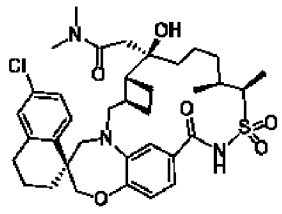
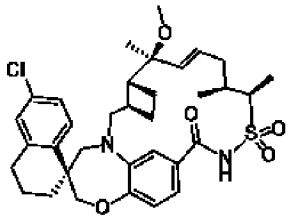
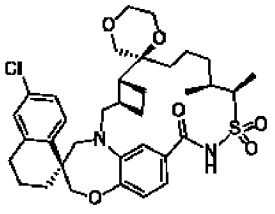
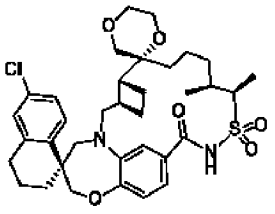
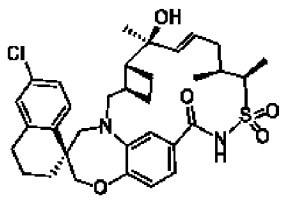
ТАБЛИЦА 2. Примеры, полученные с помощью общих способов

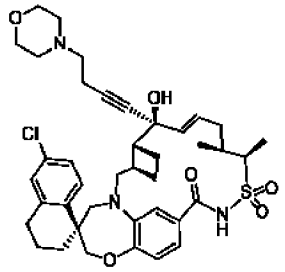
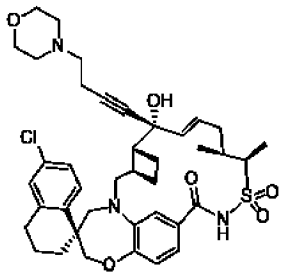
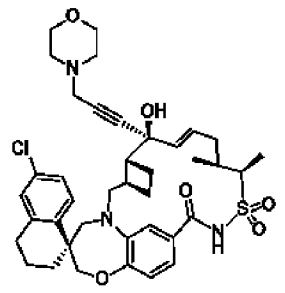
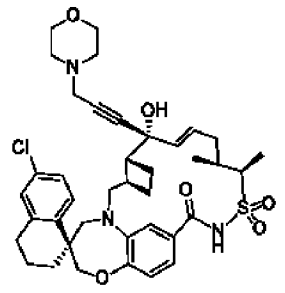
Номер примера	Структура	Название	Данные MS $(M+1)^+$, если не указано иное
100001		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[	643,2

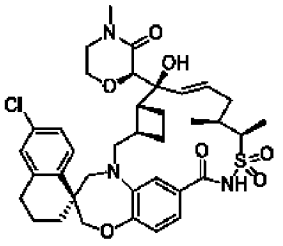
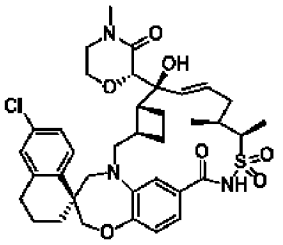
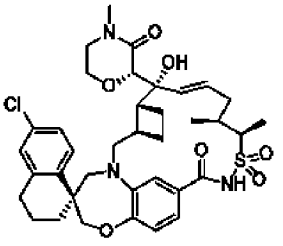
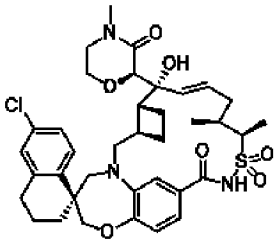
		14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100002		2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилацетамид	698,2
100003		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	690,2
100004		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(3–пиридазинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	691,2
100005		2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–7'–ил)–N–(2–метоксиэтил)–N–метилацетамид	742,2

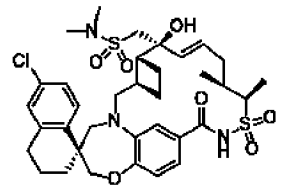
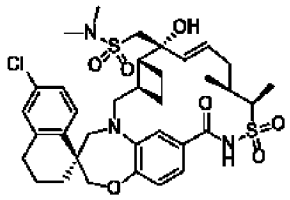
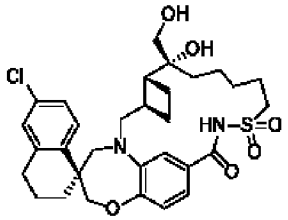
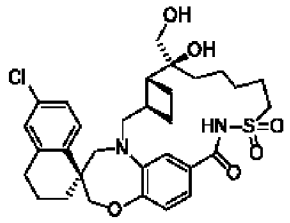
100006		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–(2–(1–азетидинил)–2–оксоэтил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	710,2
100007		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7',11',12'–триметил–7'–(2–(4–морфолинил)этокси)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	726,3
100008		2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N–метил–N–(2–метил–2–пропанил)ацетамид	762,3
100009		2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N–метилацетамид	684,2

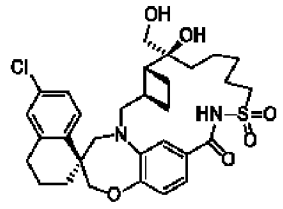
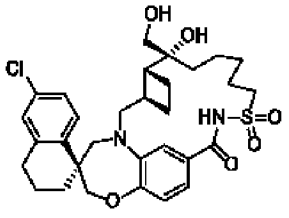
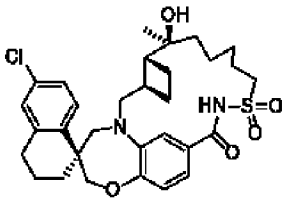
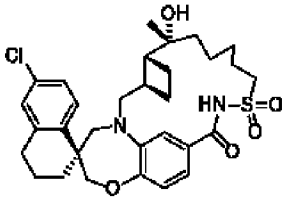
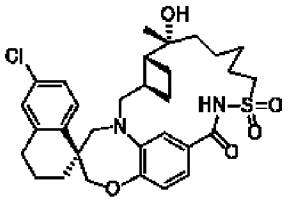
100010		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–оксо–2–(1–пирролидинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	724,2
100011		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–ил)–1–бутин–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	805,3
100012	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(4–(4–морфолинил)–1–бутин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(4–(4–морфолинил)–1–бутин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	750,3

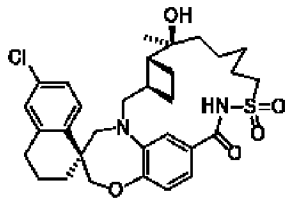
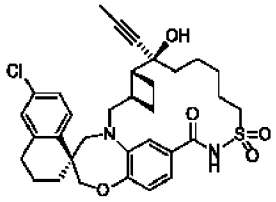
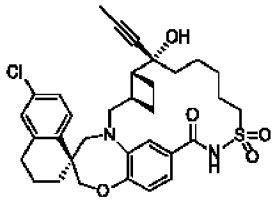
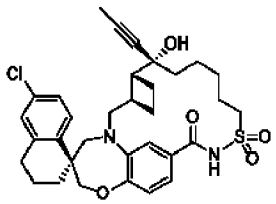
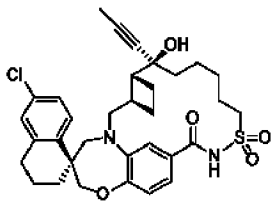
100013		2–((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N, N–диметилацетамид	686,2
100014		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	627,2
100015	 или 	(2S,3'R,6'R,11'S,12'R,22'S)–6''–хлор–11',12'–диметил–3'',4''–дигидро–2''H,15'H–диспиро[1,4–диоксан–2,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–22',1''–нафталин]–15'–он–13',13'–диоксид или (2R,3'R,6'R,11'S,12'R,22'S)–6''–хлор–11',12'–диметил–3'',4''–дигидро–2''H,15'H–диспиро[1,4–диоксан–2,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–22',1''–нафталин]–15'–он–13',13'–диоксид	657,2
100016		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	613,1

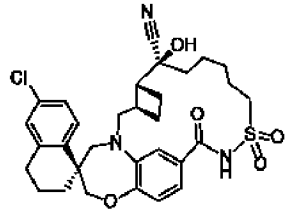
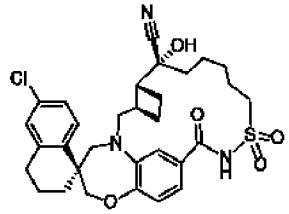
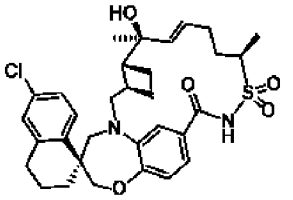
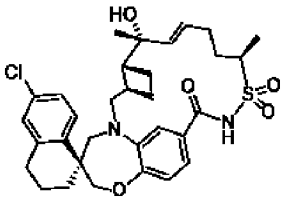
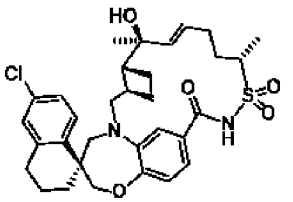
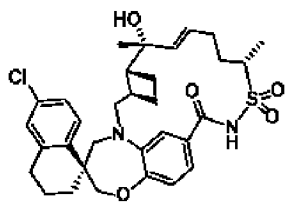
		[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100017	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(4–(4–морфолинил)–1–бутин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(4–(4–морфолинил)–1–бутин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	736,2
100018	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(3–(4–морфолинил)–1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(3–(4–морфолинил)–1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	722,2

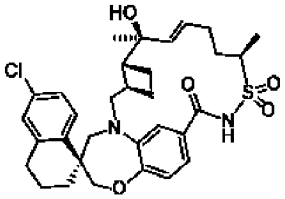
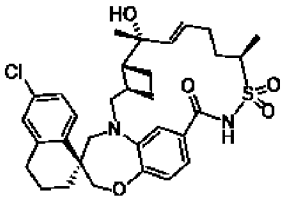
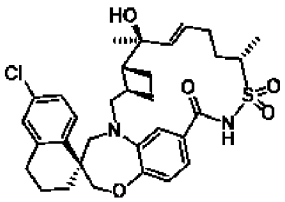
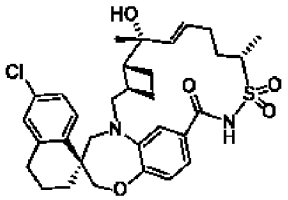
		[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100019	 , или  , или  , или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((2R)–4–метил–3–оксо–2–морфолинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((2S)–4–метил–3–оксо–2–морфолинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((2S)–4–метил–3–оксо–2–морфолинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((2R)–4–метил–3–оксо–2–морфолинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–	712,2

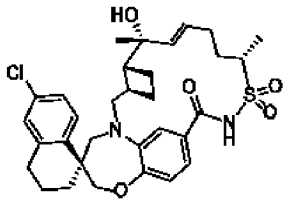
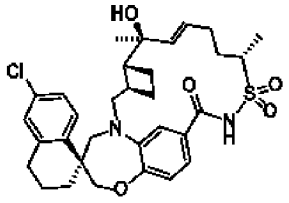
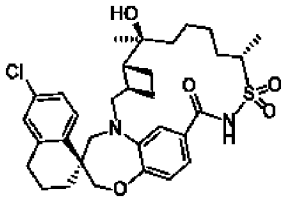
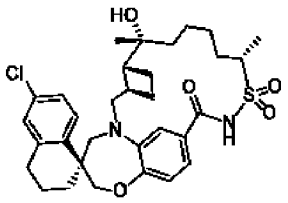
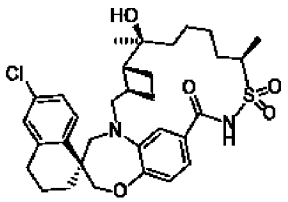
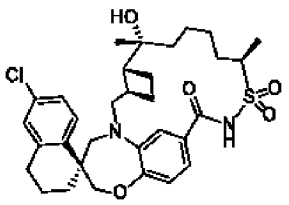
		1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100020	 или 	1–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилметансульфонамид или 1–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилметансульфонамид	720,2
100021	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(гидроксиметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(гидроксиметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	602,9

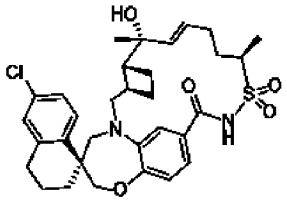
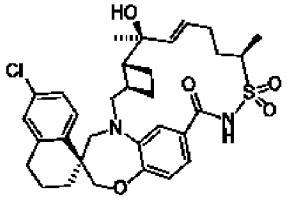
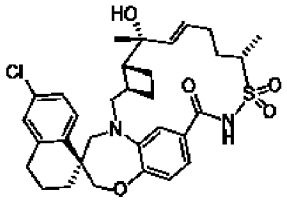
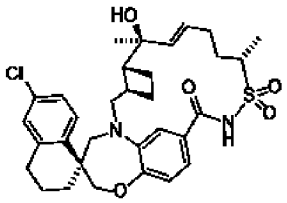
100022	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(гидроксиметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(гидроксиметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	603,0
100023	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	587,2
100024	 или	(1S,3'R,6'R,7'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S)–6–хлор–7'–гидрокси–	587,3

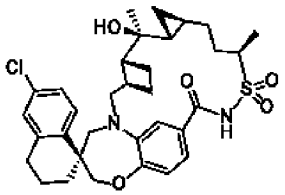
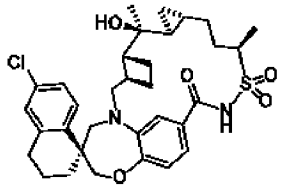
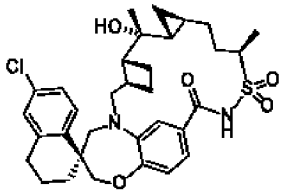
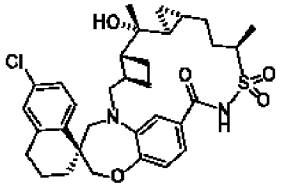
		7'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100025	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	611,0
100026	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	611,0

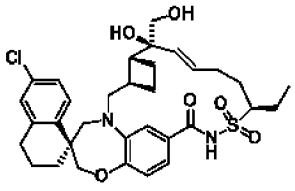
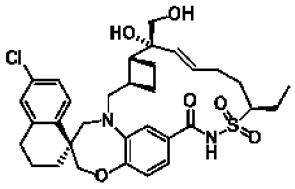
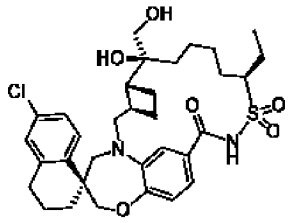
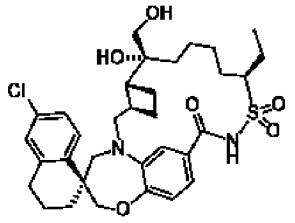
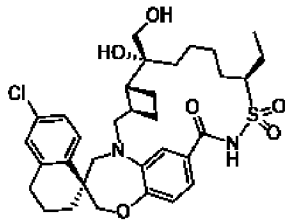
100027	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S)–6–хлор–7'–гидрокси–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–карбонитрил–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R)–6–хлор–7'–гидрокси–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–карбонитрил–13',13'–диоксид	598,0
100028	 , или  , или  , или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'S)–6–хлор–7'–гидрокси–7',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'S)–6–хлор–7'–гидрокси–7',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,	599,2

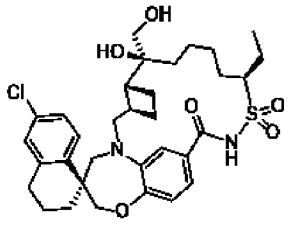
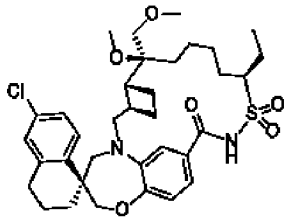
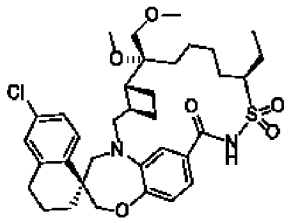
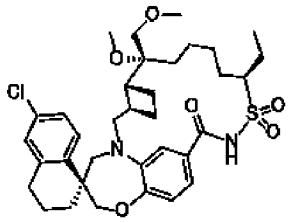
		18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100029	 , или  , или  , или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'S)–6–хлор–7'–гидрокси–7',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'S)–6–хлор–7'–гидрокси–7',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,	599,2

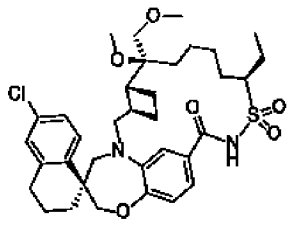
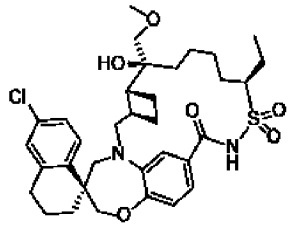
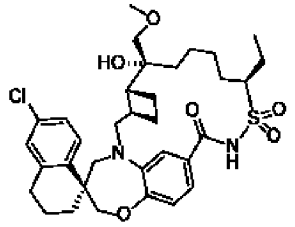
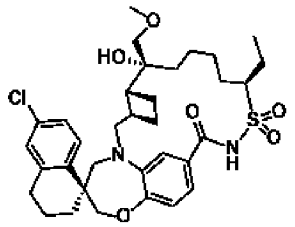
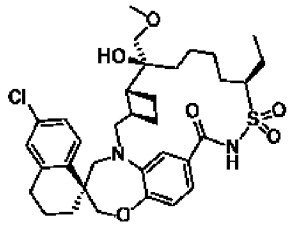
		18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100030	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,12'S)–6–хлор–7'–гидрокси–7',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'S)–6–хлор–7'–гидрокси–7',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	599,2
100031	 , или  , или  , или 	(1S,3'R,6'R,7'S,12'S)–6–хлор–7'–гидрокси–7',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'S,12'S)–6–хлор–7'–гидрокси–7',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид,	601,2

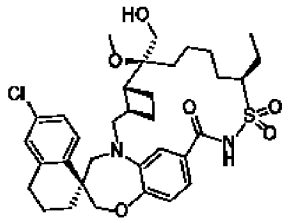
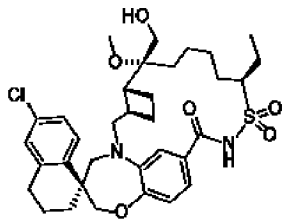
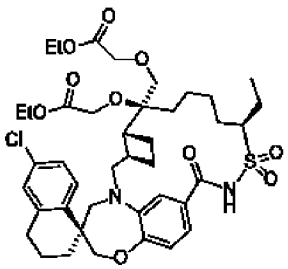
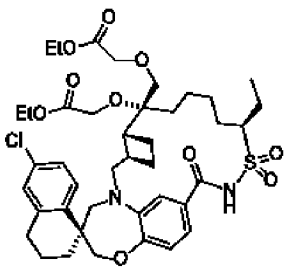
		или (1S,3'R,6'R,7'R,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100032	 , или  , или  , или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,12'S)–6–хлор–7'–гидрокси–7',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,12'S)–6–хлор–7'–гидрокси–7',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	599,2

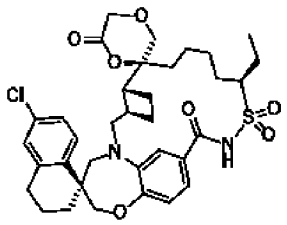
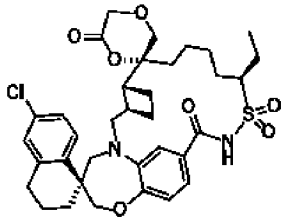
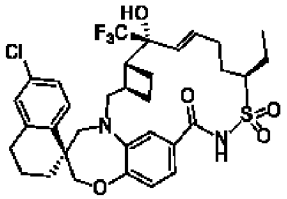
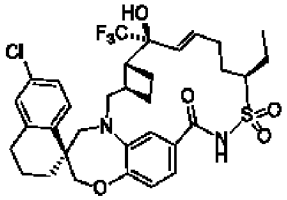
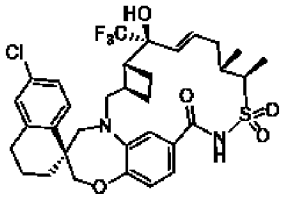
100033	 , или  , или  , или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'S,13'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',13'–диметил–3,4–дигидро–2H,16'H–спиро[нафталин–1,23'–[21]окса[14]тиа[1,15]диазапентацикло[15.7.2.0~3,6~.0~8,10~.0~20,25~]гексакоза[17,19,25]триен]–16'–он–14',14'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'S,8'S,13'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',13'–диметил–3,4–дигидро–2H,16'H–спиро[нафталин–1,23'–[21]окса[14]тиа[1,15]диазапентацикло[15.7.2.0~3,6~.0~8,10~.0~20,25~]гексакоза[17,19,25]триен]–16'–он–14',14'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,8'R,10'R,13'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',13'–диметил–3,4–дигидро–2H,16'H–спиро[нафталин–1,23'–[21]окса[14]тиа[1,15]диазапентацикло[15.7.2.0~3,6~.0~8,10~.0~20,25~]гексакоза[17,19,25]триен]–16'–он–14',14'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,8'R,10'R,13'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',13'–диметил–3,4–дигидро–2H,16'H–спиро[нафталин–1,23'–[21]окса[14]тиа[1,15]диазапентацикло[15.7.2.0~3,6~.0~8,10~.0~20,25~]гексакоза[17,19,25]триен]–16'–он–14',14'–диоксид	613,2

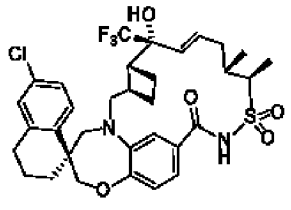
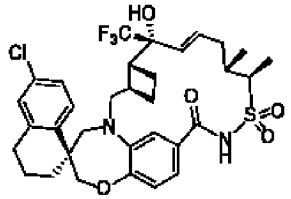
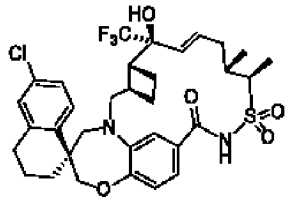
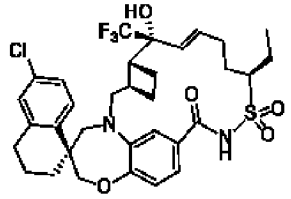
100034	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–гидрокси–7'–(гидроксиметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–гидрокси–7'–(гидроксиметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	629,0
100035	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–гидрокси–7'–(гидроксиметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–гидрокси–7'–(гидроксиметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	631,1
100036		(1S,3'R,6'R,7'R,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–гидрокси–7'–(гидроксиметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	631,1

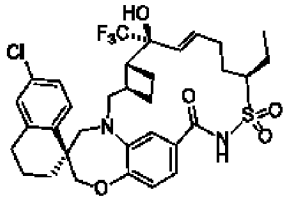
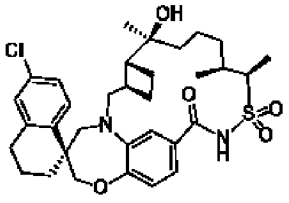
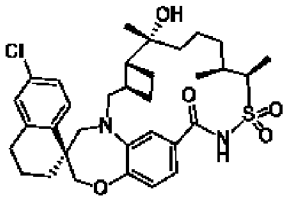
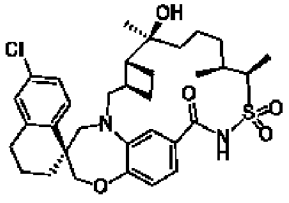
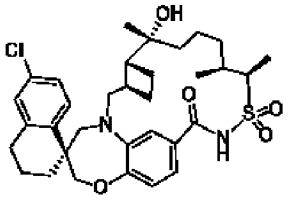
	или 	[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–гидрокси–7'–(гидроксиметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100037	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–метокси–7'–(метоксиметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–метокси–7'–(метоксиметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	659,1
100038	 или	(1S,3'R,6'R,7'R,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–метокси–7'–(метоксиметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или	659,1

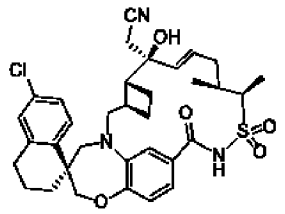
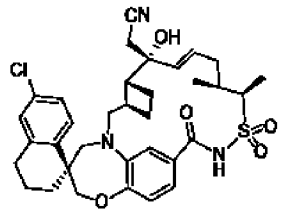
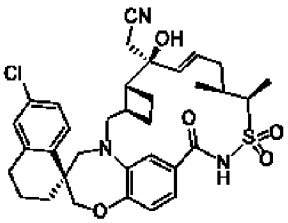
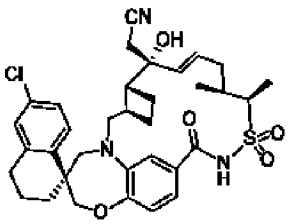
		(1S,3'R,6'R,7'S,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–метокси–7'–(метоксиметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100039	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–гидрокси–7'–(метоксиметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–гидрокси–7'–(метоксиметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	645,1
100040	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–гидрокси–7'–(метоксиметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–гидрокси–7'–(метоксиметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	645,1

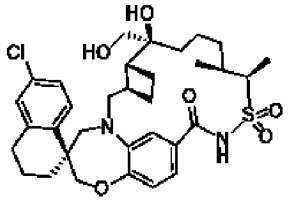
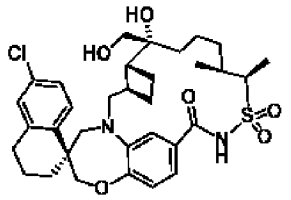
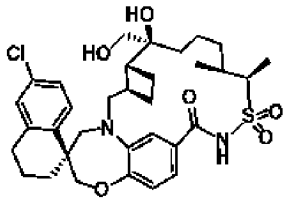
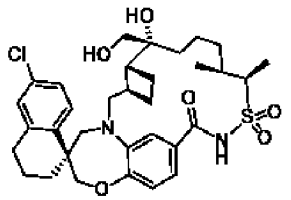
		[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100041	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–(гидроксиметил)–7'–метокси–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–(гидроксиметил)–7'–метокси–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	645,1
100042	 или 	этил–(((1S,3'R,6'R,7'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–этокси–2–оксоэтокси)–12'–этил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)метокси)ацетат или этил–(((1S,3'R,6'R,7'R,12'R)–6–хлор–7'–(2–этокси–2–оксоэтокси)–12'–этил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)метокси)ацетат	803,1

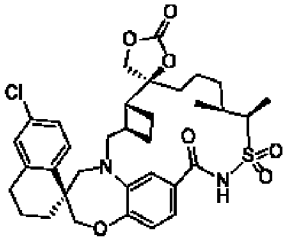
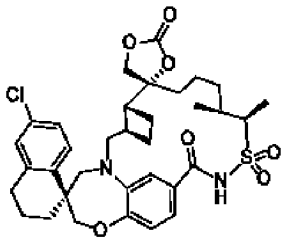
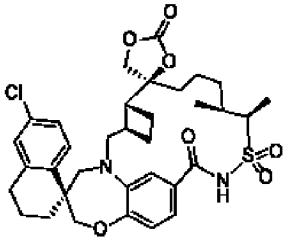
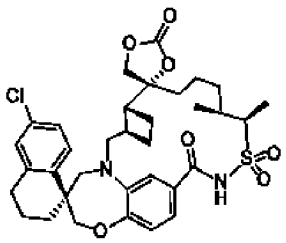
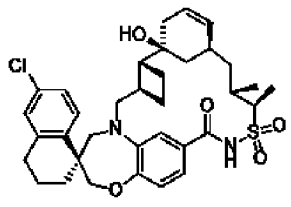
100043	 или 	(2S,3'R,6'R,12'R,22'S)–6"–хлор–12'–этил–3",4"–дигидро–2"H,6H,15'H–диспиро[1,4–диоксан–2,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–22',1"–нафталин]–6,15'–дион–13',13'–диоксид или (2R,3'R,6'R,12'R,22'S)–6"–хлор–12'–этил–3",4"–дигидро–2"H,6H,15'H–диспиро[1,4–диоксан–2,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–22',1"–нафталин]–6,15'–дион–13',13'–диоксид	671,0
100044	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–гидрокси–7'–(трифторметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–гидрокси–7'–(трифторметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	667,0
100045		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(трифторметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	667,3

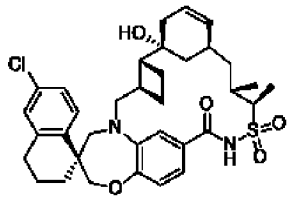
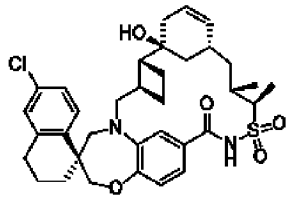
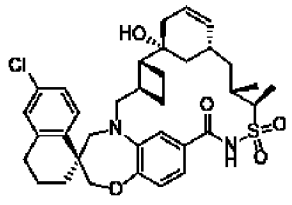
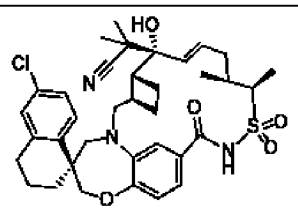
	или 	[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(трифторметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100046	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(трифторметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(трифторметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	667,3
100047	 или	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–гидрокси–7'–(трифторметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или	667,0

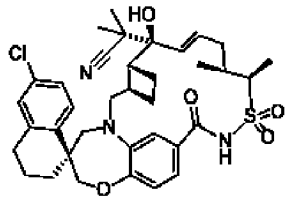
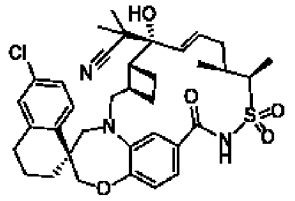
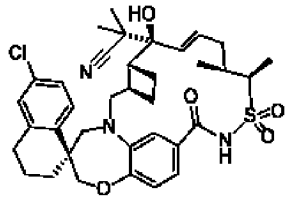
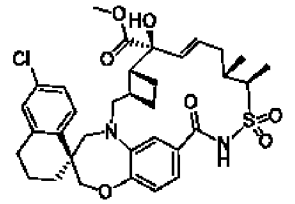
		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–гидрокси–7'–(трифторметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100048	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	615,2
100049	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	615,2

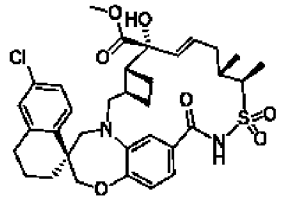
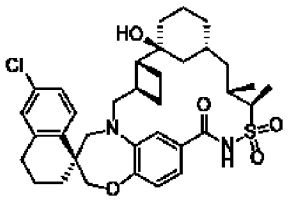
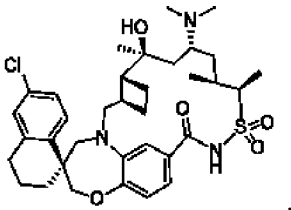
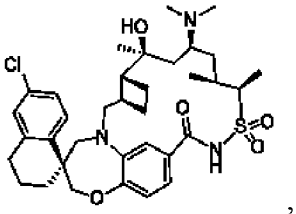
		[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100050	 или 	((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетонитрил или ((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетонитрил	638,3
100051	 или 	((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетонитрил или ((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетонитрил	638,2

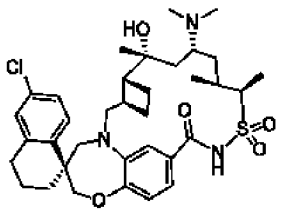
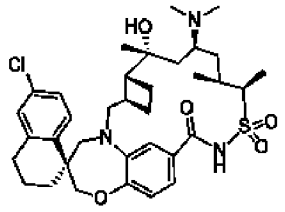
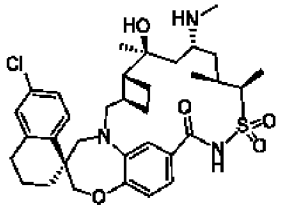
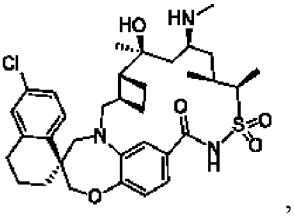
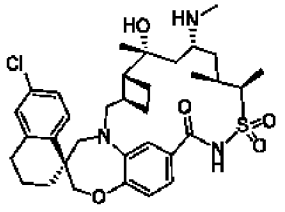
100052	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	631,2
100053	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	631,3

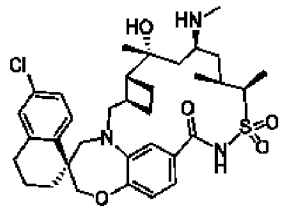
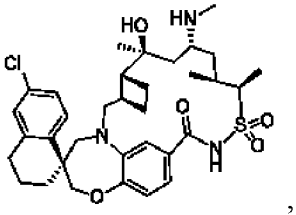
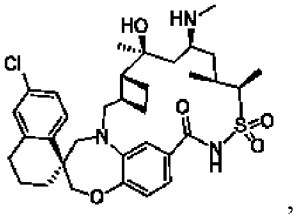
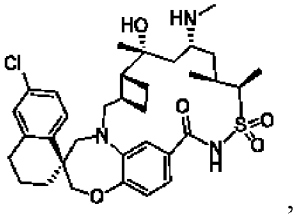
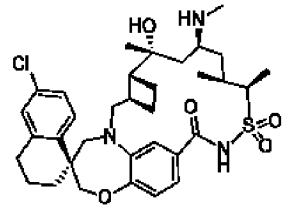
100054	 или 	(3'R,4S,6'R,11'S,12'R,22'S)–6"–хлор–11',12'–диметил–3",4"–дигидро–2"H,15'H–диспиро[1,3–диоксолан–4,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–22',1"–нафталин]–2,15'–дион–13',13'–диоксид или (3'R,4R,6'R,11'S,12'R,22'S)–6"–хлор–11',12'–диметил–3",4"–дигидро–2"H,15'H–диспиро[1,3–диоксолан–4,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–22',1"–нафталин]–2,15'–дион–13',13'–диоксид	657,3
100055	 или 	(3'R,4R,6'R,11'S,12'R,22'S)–6"–хлор–11',12'–диметил–3",4"–дигидро–2"H,15'H–диспиро[1,3–диоксолан–4,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–22',1"–нафталин]–2,15'–дион–13',13'–диоксид или (3'R,4S,6'R,11'S,12'R,22'S)–6"–хлор–11',12'–диметил–3",4"–дигидро–2"H,15'H–диспиро[1,3–диоксолан–4,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–22',1"–нафталин]–2,15'–дион–13',13'–диоксид	657,3
100056		(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,13'S,14'R)–6–хлор–7'–гидрокси–13',14'–диметил–3,4–дигидро–2H,17'H–спиро[нафталин–1,24'–	639,1

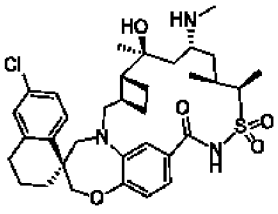
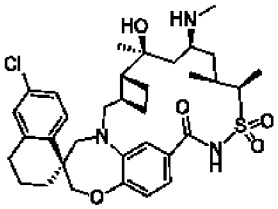
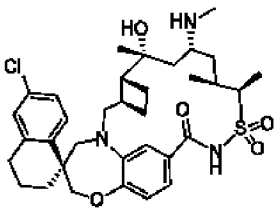
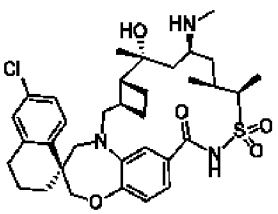
	или 	[22]окса[15]тиа[1,16]диазапентацикло[16.7.2.1~7,11~.0~3,6~.0~21,26~]октакоза[9,18,20,26]тетраен]–17'–он–15',15'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,13'S,14'R)–6–хлор–7'–гидрокси–13',14'–диметил–3,4–дигидро–2H,17'H–спиро[нафталин–1,24'–[22]окса[15]тиа[1,16]диазапентацикло[16.7.2.1~7,11~.0~3,6~.0~21,26~]октакоза[9,18,20,26]тетраен]–17'–он–15',15'–диоксид	
100057		(1S,3'R,6'R,7'S,11'R,13'S,14'R)–6–хлор–7'–гидрокси–13',14'–диметил–3,4–дигидро–2H,17'H–спиро[нафталин–1,24'–[22]окса[15]тиа[1,16]диазапентацикло[16.7.2.1~7,11~.0~3,6~.0~21,26~]октакоза[9,18,20,26]тетраен]–17'–он–15',15'–диоксид	639,1
100058		(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,13'S,14'R)–6–хлор–7'–гидрокси–13',14'–диметил–3,4–дигидро–2H,17'H–спиро[нафталин–1,24'–[22]окса[15]тиа[1,16]диазапентацикло[16.7.2.1~7,11~.0~3,6~.0~21,26~]октакоза[9,18,20,26]тетраен]–17'–он–15',15'–диоксид	639,0
100059	 или	2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[	666,3

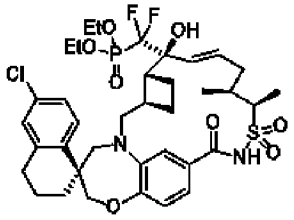
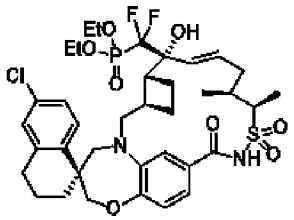
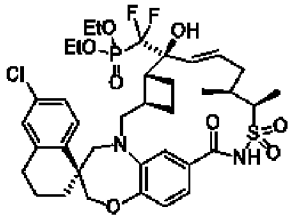
		14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–7'–ил)–2– метилпропаннитрил или 2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6– хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил– 13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4– дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'– [20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–7'–ил)–2– метилпропаннитрил	
100060	 или 	2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6– хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил– 13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4– дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'– [20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–7'–ил)–2– метилпропаннитрил или 2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6– хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил– 13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4– дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'– [20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–7'–ил)–2– метилпропаннитрил	666,3
100061	 или	метил–(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6– хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил– 15'–оксо–3,4–дигидро–2H– спиро[нафталин–1,22'– [20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[	657,3

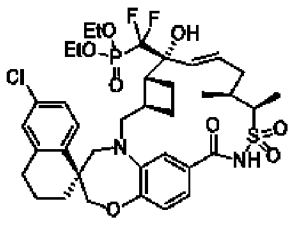
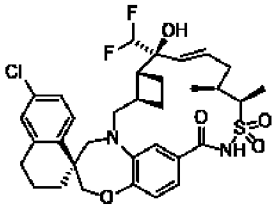
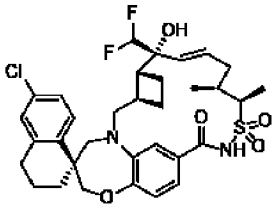
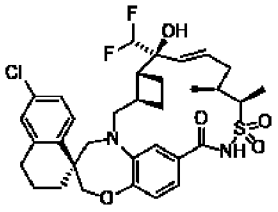
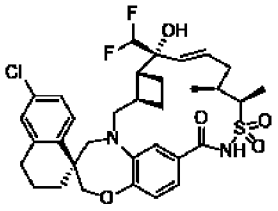
		14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбоксилат–13',13'–диоксид или метил–(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбоксилат–13',13'–диоксид	
100062		(1S,3'R,6'R,7'S,11'R,13'S,14'R)–6–хлор–7'–гидрокси–13',14'–диметил–3,4–дигидро–2H,17'H–спиро[нафталин–1,24'–[22]окса[15]тиа[1,16]диазапентацикло[16.7.2.1~7,11~.0~3,6~.0~21,26~]октакоза[18,20,26]триен]–17'–он–15',15'–диоксид	641,1
100063	 , или  , или	(1S,3'R,6'R,7'S,9'R,11'S,12'R)–6–хлор–9'–(диметиламино)–7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'S,9'S,11'S,12'R)–6–хлор–9'–(диметиламино)–7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18	657,8

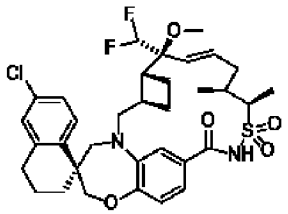
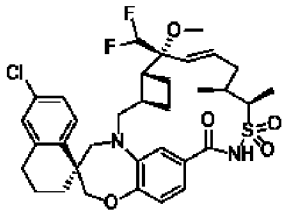
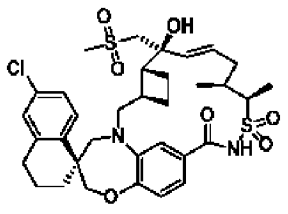
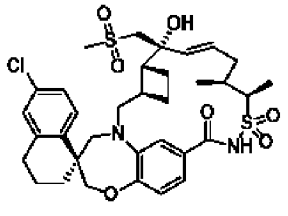
	 , или 	,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,9'R,11'S,12'R)–6–хлор–9'–(диметиламино)–7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,9'S,11'S,12'R)–6–хлор–9'–(диметиламино)–7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100064	 , или  , или  , или	(1S,3'R,6'R,7'S,9'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–9'–(метиламино)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'S,9'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–9'–(метиламино)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,9'R,11'S,12'R)–6–хлор–	644,2

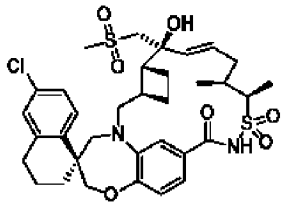
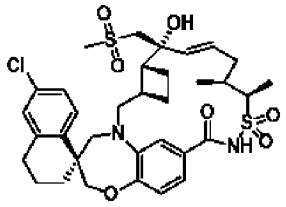
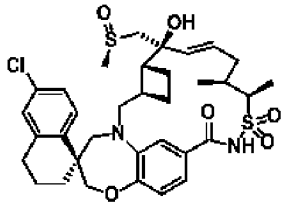
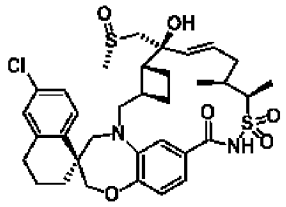
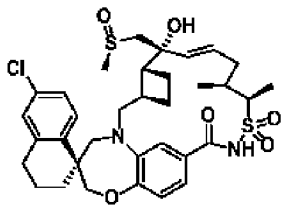
		7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–9'–(метиламино)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,9'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–9'–(метиламино)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100065	 , или  , или  , или 	(1S,3'R,6'R,7'S,9'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–9'–(метиламино)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'S,9'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–9'–(метиламино)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,9'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–9'–(метиламино)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	644,2

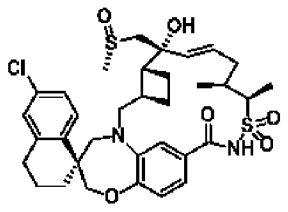
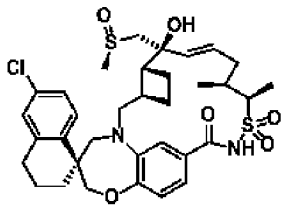
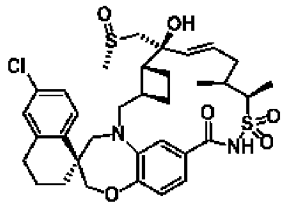
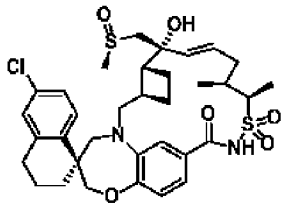
		[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,9'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–9'–(метиламино)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100066	 , или  , или  , или 	(1S,3'R,6'R,7'S,9'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–9'–(метиламино)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'S,9'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–9'–(метиламино)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,9'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–9'–(метиламино)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид,	643,8

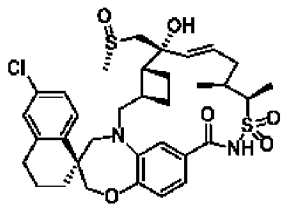
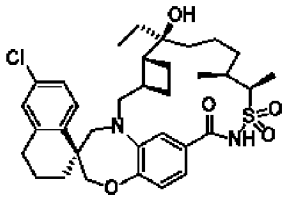
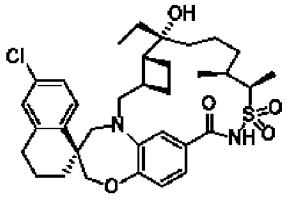
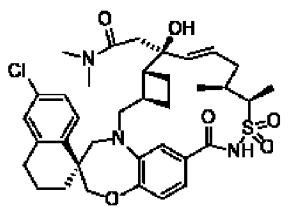
		или (1S,3'R,6'R,7'R,9'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–9'–(метиламино)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100067	 или 	диэтил–(((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)(дифтор)метил)фосфонат или диэтил–(((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)(дифтор)метил)фосфонат	785,2
100068	 или	диэтил–(((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)(дифтор)метил)фосфонат или	785,2

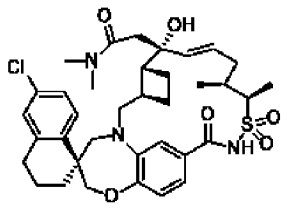
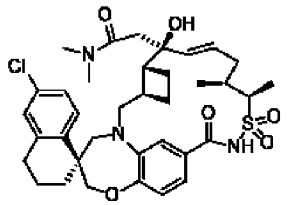
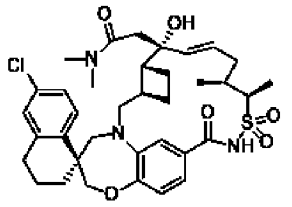
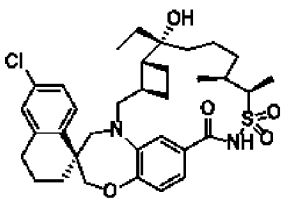
		диэтил–(((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)(дифтор)метил)фосфонат	
100069	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(дифторметил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(дифторметил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	649,3
100070	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(дифторметил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(дифторметил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–	649,3

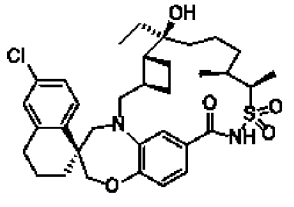
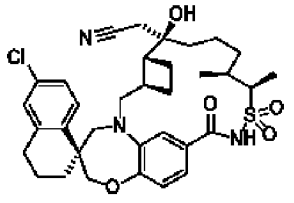
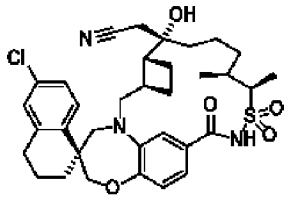
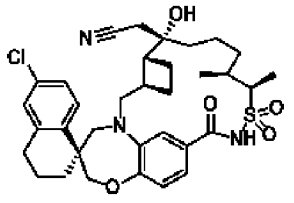
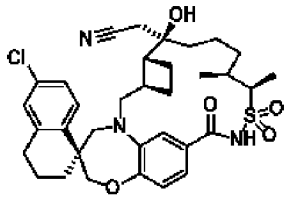
		спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100071	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(дифторметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(дифторметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	663,0
100072	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((метилсульфонил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((метилсульфонил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[	691,1

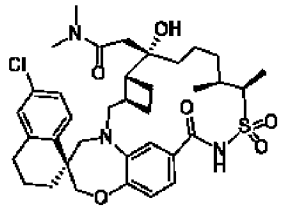
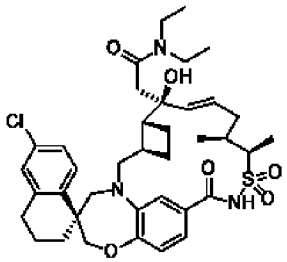
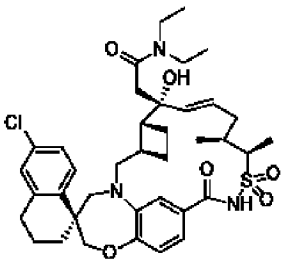
		14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100073	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((метилсульфонил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((метилсульфонил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	691,0
100074	 и  или  и	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(((S)–метилсульфинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(((R)–метилсульфинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	675,0

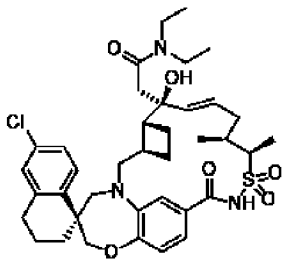
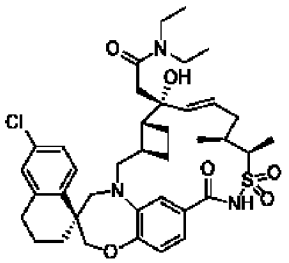
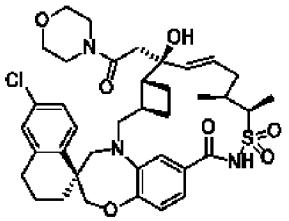
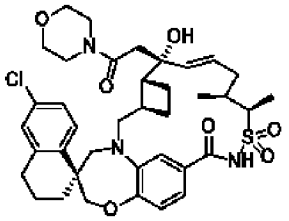
		или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(((S)–метилсульфинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(((R)–метилсульфинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100075	 и  или  и	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(((S)–метилсульфинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(((R)–метилсульфинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(((S)–	675,3

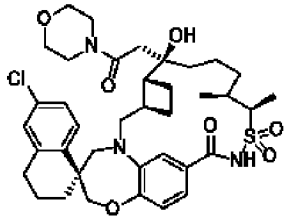
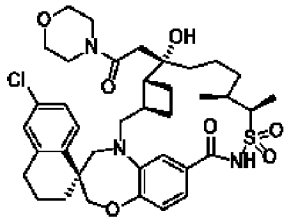
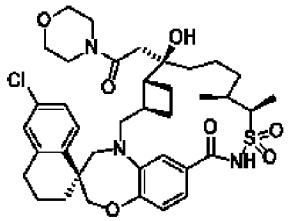
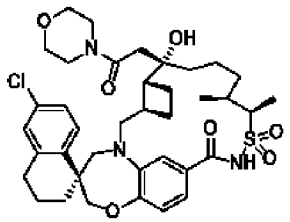
		метилсульфинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(((R)–метилсульфинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100076	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этил–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этил–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	629,3
100077	 или	2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,	684,2

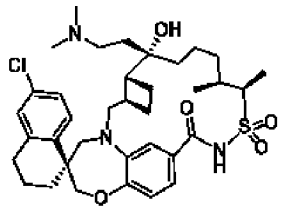
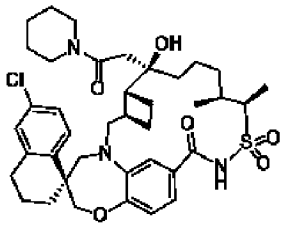
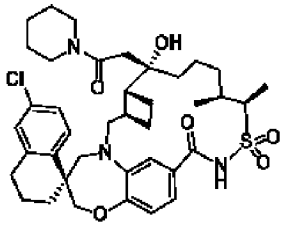
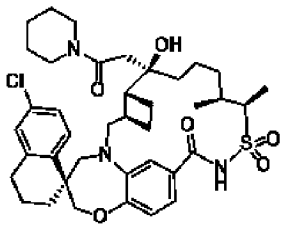
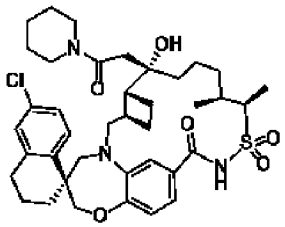
		18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилацетамид или 2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилацетамид	
100078	 или 	2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилацетамид или 2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилацетамид	684,2
100079	 или	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этил–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18	629,1

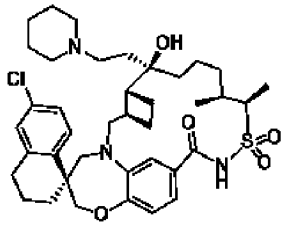
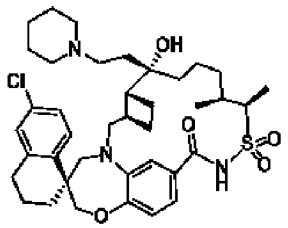
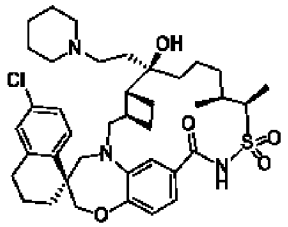
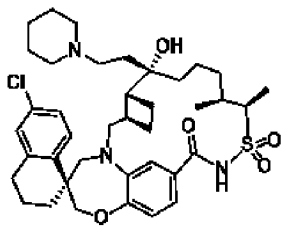
		,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этил–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100080	 или 	((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)ацетонитрил или ((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)ацетонитрил	640,3
100081	 или 	((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)ацетонитрил или ((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–	640,3

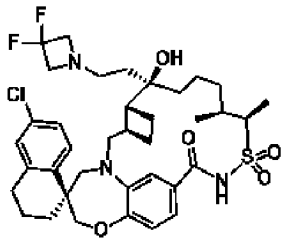
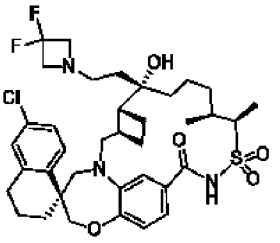
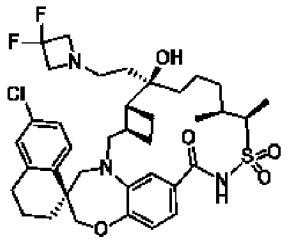
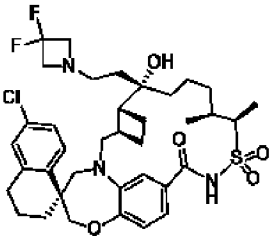
		диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)ацетонитрил	
100082		2–((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N, N–диметилацетамид	686,3
100083	 или 	2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диэтилацетамид или 2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диэтилацетамид	712,2

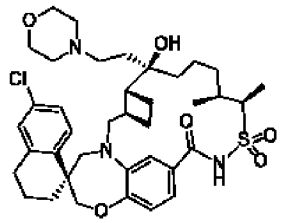
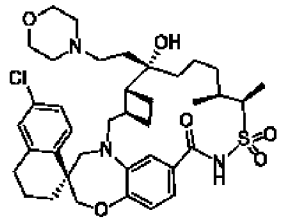
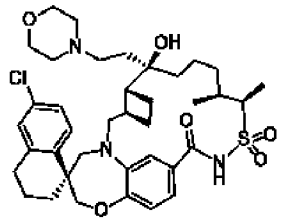
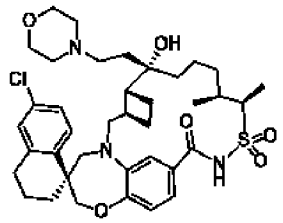
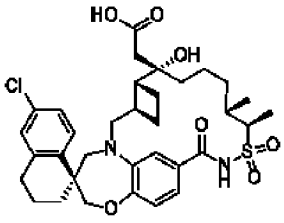
100084	 или 	2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диэтилацетамид или 2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диэтилацетамид	712,2
100085	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–(4–морфолинил)–2–оксоэтил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–(4–морфолинил)–2–оксоэтил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	726,1

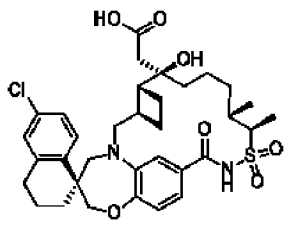
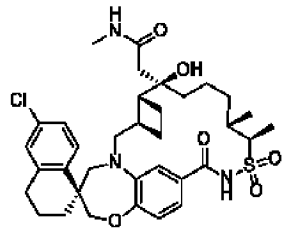
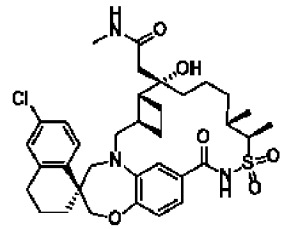
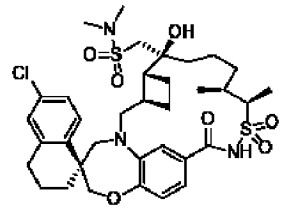
100086	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–(4–морфолинил)–2–оксоэтил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–(4–морфолинил)–2–оксоэтил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	728,1
100087	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–(4–морфолинил)–2–оксоэтил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–(4–морфолинил)–2–оксоэтил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	728,1

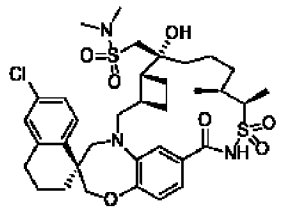
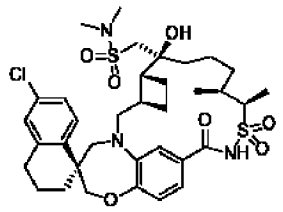
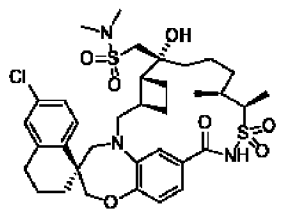
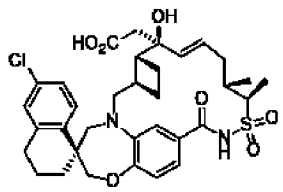
100088		(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–(диметиламино)этил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	672,3
100089	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–оксо–2–(1–пиперидинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–оксо–2–(1–пиперидинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	726,3
100090	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–оксо–2–(1–пиперидинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–оксо–2–(1–пиперидинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	726,2

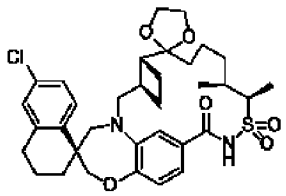
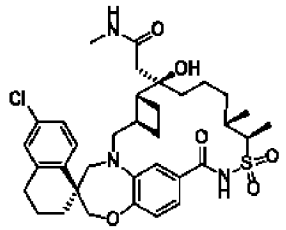
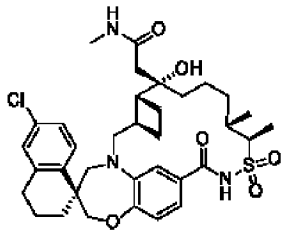
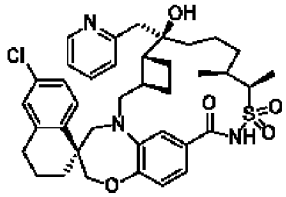
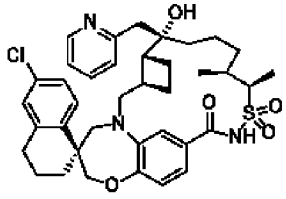
		[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100091	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–(1–пиперидинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–(1–пиперидинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	712,2
100092	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–(1–пиперидинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–(1–пиперидинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	712,4

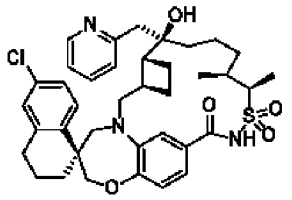
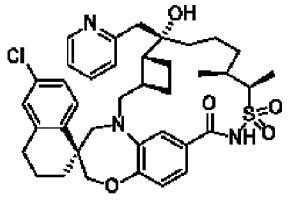
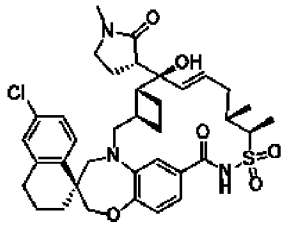
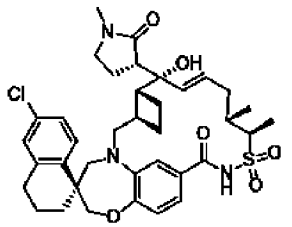
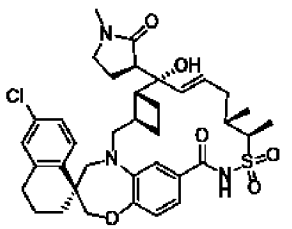
100093	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–(3,3–дифтор–1–азетидинил)этил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–(3,3–дифтор–1–азетидинил)этил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	720,2
100094	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–(3,3–дифтор–1–азетидинил)этил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–(3,3–дифтор–1–азетидинил)этил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	720,2

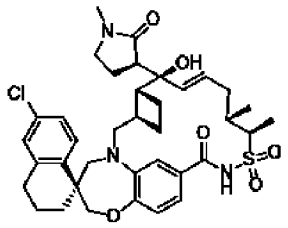
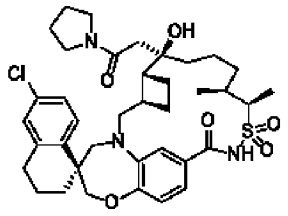
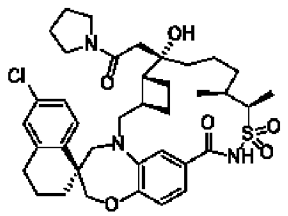
100095	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–(4–морфолинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–(4–морфолинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	714,3
100096	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–(4–морфолинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–(4–морфолинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	714,3
100097		((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–	658,8

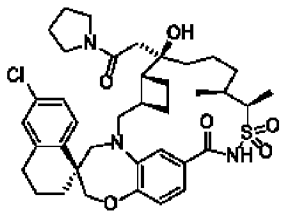
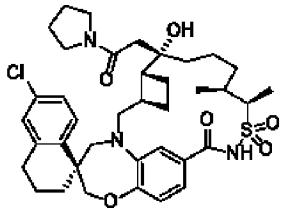
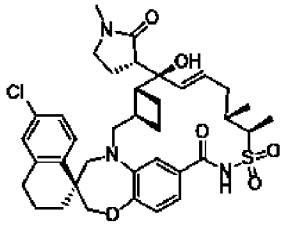
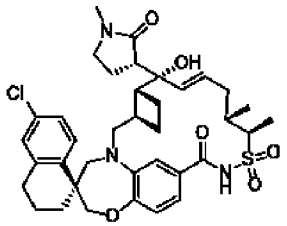
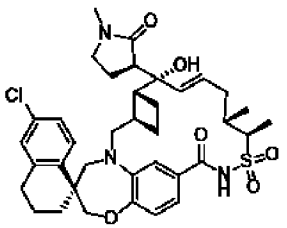
	или 	[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)уксусная кислота или ((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)уксусная кислота	
100098	 или 	2–((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N–метилацетамид или 2–((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N–метилацетамид	671,9
100099	 или	1–((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N, N–диметилметансульфонамид	722,2

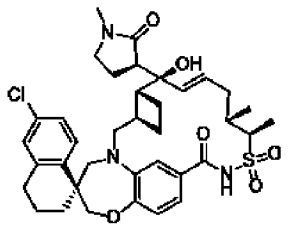
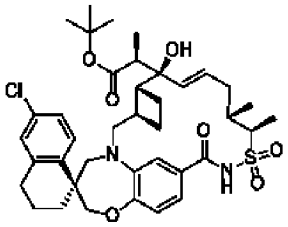
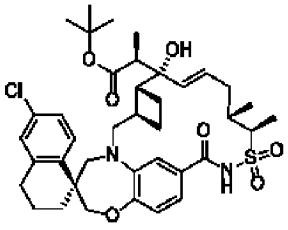
		или 1–((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N, N–диметилметансульфонамид	
100100	 или 	1–((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N, N–диметилметансульфонамид или 1–((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N, N–диметилметансульфонамид	722,3
100101		((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)уксусная кислота	656,8

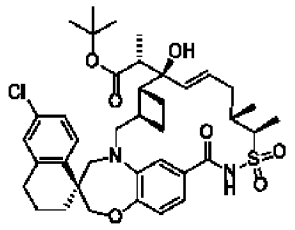
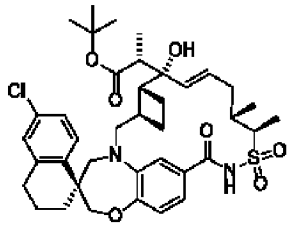
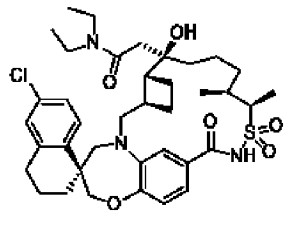
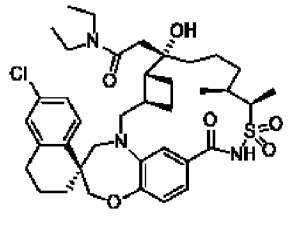
100102		(3'R,6'R,11'S,12'R,22'S)–6''–хлор–11',12'–диметил–3'',4''–дигидро–2''H,15'H–диспиро[1,3–диоксолан–2,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–22',1''–нафталин]–15'–он–13',13'–диоксид	643,3
100103	 или 	2–((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N–метилацетамид или 2–((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N–метилацетамид	671,9
100104	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиридинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиридинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	692,3

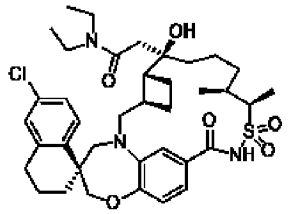
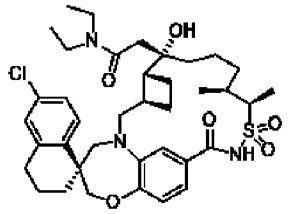
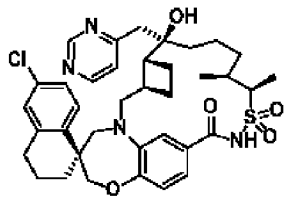
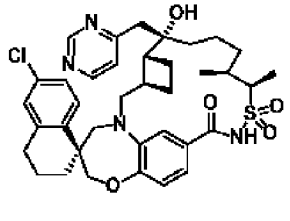
		[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100105	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиридинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиридинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	692,3
100106	 или  или  или	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((3S)–1–метил–2–оксо–3–пирролидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((3R)–1–метил–2–оксо–3–пирролидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,	696,2

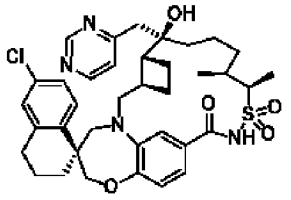
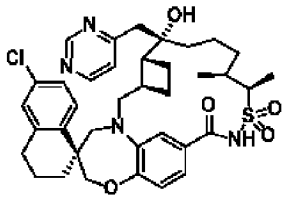
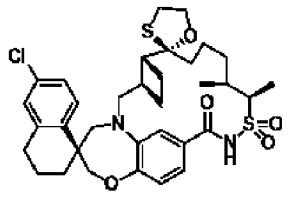
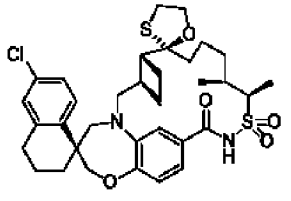
		18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((3S)–1–метил–2–оксо–3–пирролидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((3R)–1–метил–2–оксо–3–пирролидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100107	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–оксо–2–(1–пирролидинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–оксо–2–(1–пирролидинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[	711,8

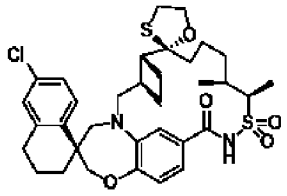
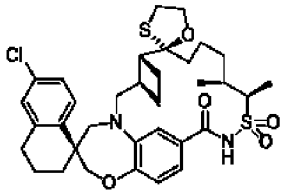
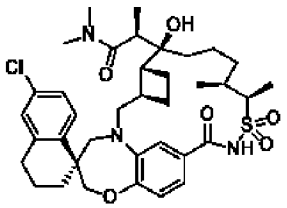
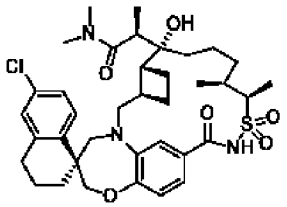
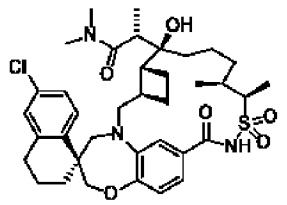
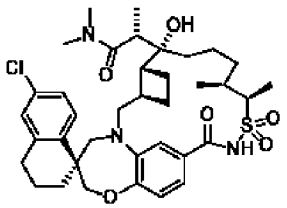
		14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100108	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–оксо–2–(1–пирролидинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–оксо–2–(1–пирролидинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	711,8
100109	 или  или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((3S)–1–метил–2–оксо–3–пирролидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((3R)–1–метил–2–оксо–3–пирролидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[	695,9

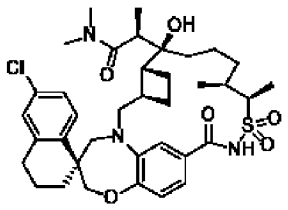
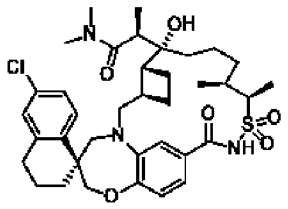
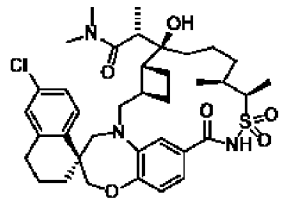
	или 	14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор– 7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((3S)– 1–метил–2–оксо–3–пирролидинил)– 3,4–дигидро–2H,15'H– спиро[нафталин–1,22'– [20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор– 7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((3R)– 1–метил–2–оксо–3–пирролидинил)– 3,4–дигидро–2H,15'H– спиро[нафталин–1,22'– [20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100110	 или  или	2–метил–2–пропанил–(2R)–2– ((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор– 7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'– диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H– спиро[нафталин–1,22'– [20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–7'–ил)пропаноат, или 2–метил–2–пропанил–(2R)–2– ((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор– 7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'– диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H– спиро[нафталин–1,22'–	726,8

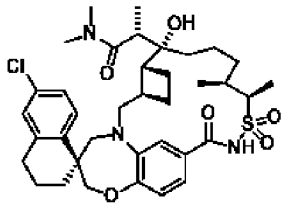
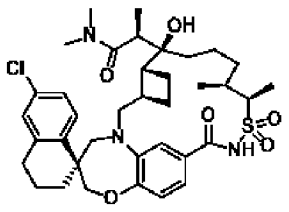
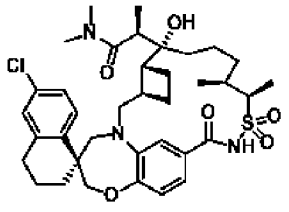
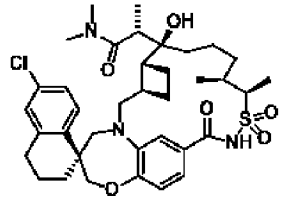
	 или 	[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)пропаноат, или 2–метил–2–пропанил–(2S)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)пропаноат, или 2–метил–2–пропанил–(2S)–2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)пропаноат	
100111	 или 	2–((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N, N–диэтилацетамид или 2–((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–	713,9

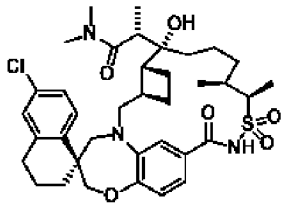
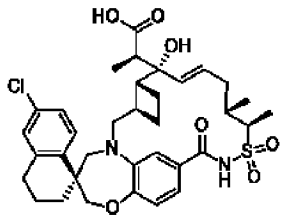
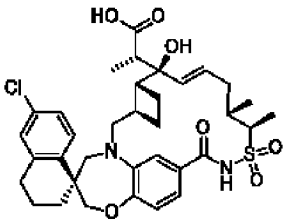
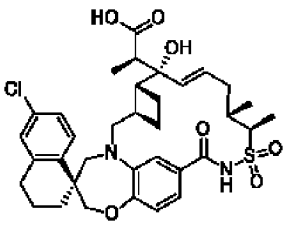
		[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N, N–диэтилацетамид	
100112	 или 	2–((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N, N–диэтилацетамид или 2–((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N, N–диэтилацетамид	713,9
100113	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(4–пиримидинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(4–пиримидинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[	693,3

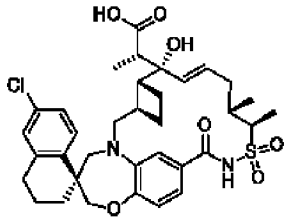
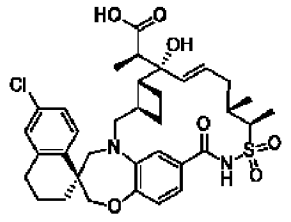
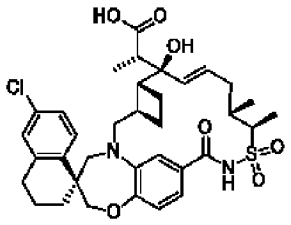
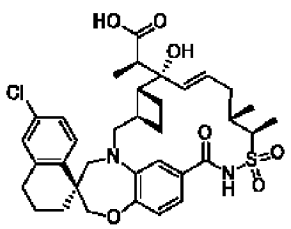
		14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100114	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(4–пиримидинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(4–пиримидинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	693,3
100115	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',2''–[1,3]оксатиолан]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',2''–[1,3]оксатиолан]–15'–он–13',13'–диоксид	659,3

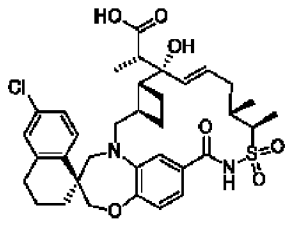
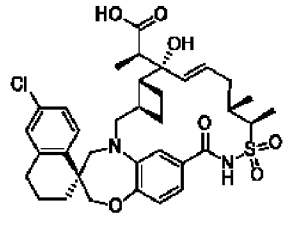
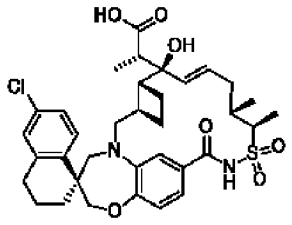
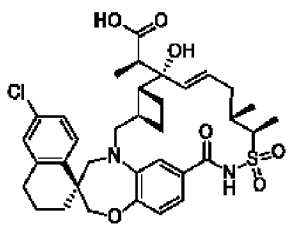
100116	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',2''–[1,3]оксатиолан]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',2''–[1,3]оксатиолан]–15'–он–13',13'–диоксид	659,3
100117	 или  или  или 	(2R)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N, N–диметилпропанамид, или (2R)–2–((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N, N–диметилпропанамид, или (2S)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–	700,4

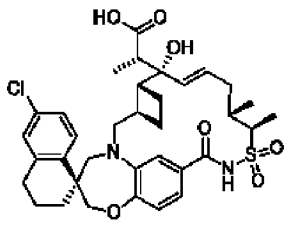
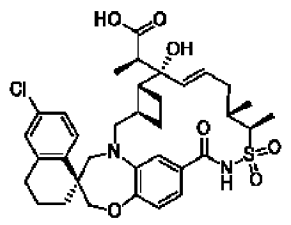
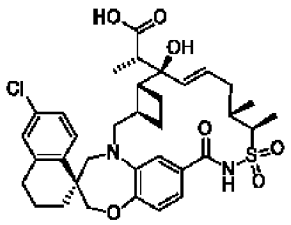
		хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N, N–диметилпропанамид, или (2S)–2–((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N, N–диметилпропанамид	
100118	 или  или  или	(2R)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N, N–диметилпропанамид, или (2R)–2–((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N, N–диметилпропанамид, или	700,4

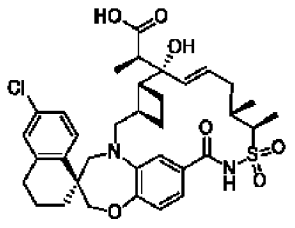
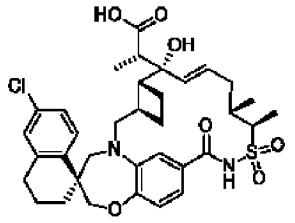
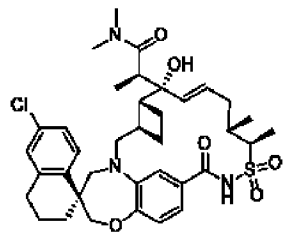
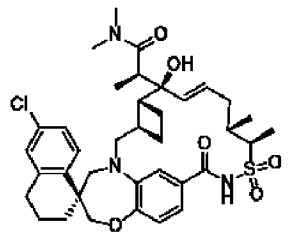
		(2S)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N, N–диметилпропанамид, или (2S)–2–((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N, N–диметилпропанамид	
100119	 или  или  или	(2R)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N, N–диметилпропанамид, или (2R)–2–((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N, N–диметилпропанамид,	700,4

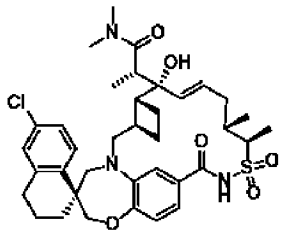
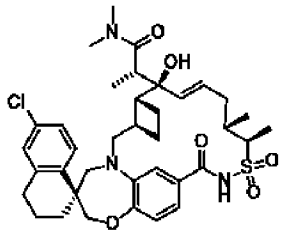
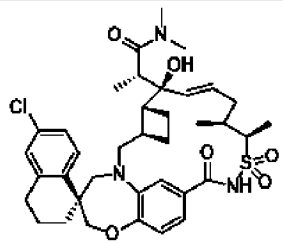
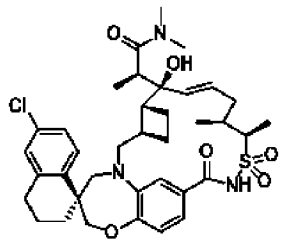
		или (2S)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N, N–диметилпропанамид, или (2S)–2–((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N, N–диметилпропанамид	
100120	 или  или  или	(2S)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)пропановая кислота, или (2R)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)пропановая	670,8

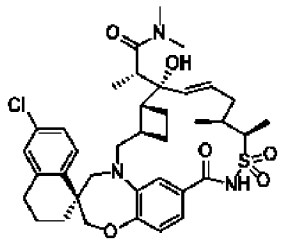
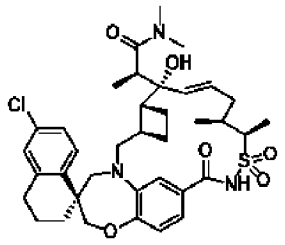
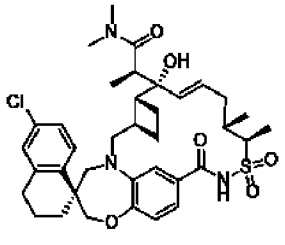
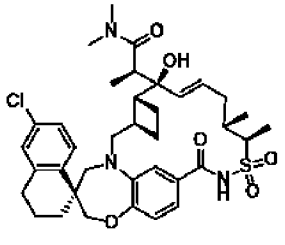
		кислота, или (2S)–2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)пропановая кислота, или (2R)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)пропановая кислота	
100121	 или  или  или	(2S)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)пропановая кислота, или (2R)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,	670,8

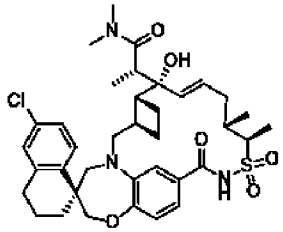
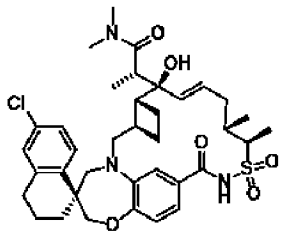
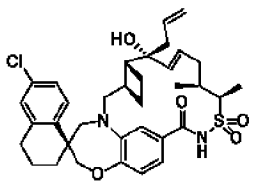
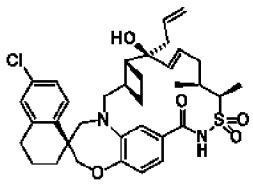
		18,24]тетраен]–7'–ил)пропановая кислота, или (2S)–2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)пропановая кислота, или (2R)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)пропановая кислота	
100122	 или  или 	(2S)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)пропановая кислота, или (2R)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[	670,8

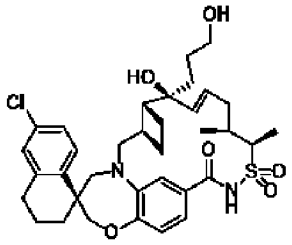
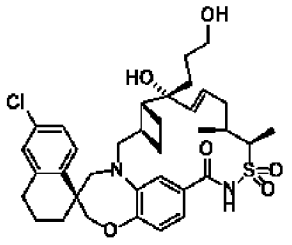
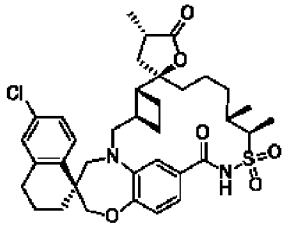
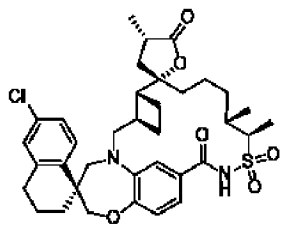
	или 	14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–7'–ил)пропановая кислота, или (2S)–2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)– 6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил– 13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4– дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'– [20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–7'–ил)пропановая кислота, или (2R)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)– 6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил– 13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4– дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'– [20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–7'–ил)пропановая кислота	
100123	 или  или	(2S)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)– 6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил– 13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4– дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'– [20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–7'–ил)пропановая кислота, или (2R)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)– 6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил– 13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4– дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–	670,8

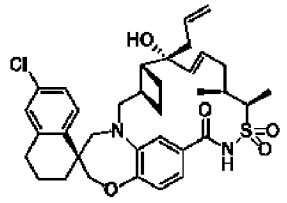
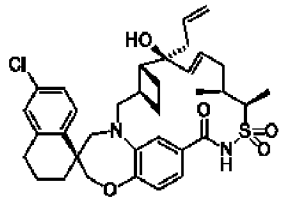
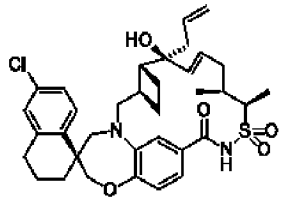
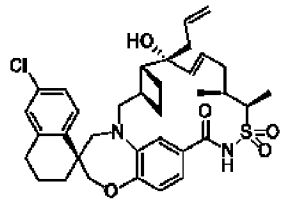
	 или 	[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)пропановая кислота, или (2S)–2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)пропановая кислота, или (2R)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)пропановая кислота	
100124	 или  или	(2R)–2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилпропанамид, или (2S)–2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–	697,7

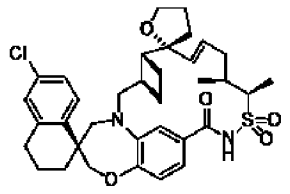
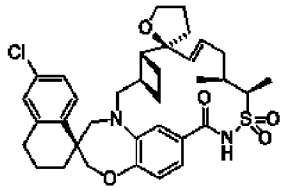
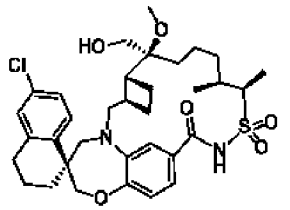
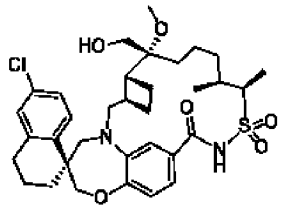
	 или 	дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилпропанамид, или (2R)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилпропанамид, или (2S)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилпропанамид	
100125	 или  или	(2S)–2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилпропанамид, или (2R)–2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–	698,2

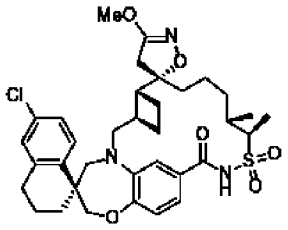
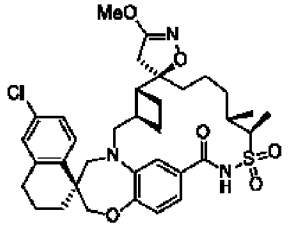
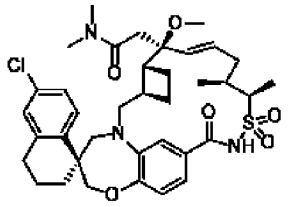
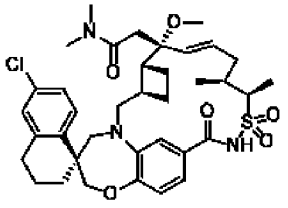
	 или 	13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилпропанамид, или (2S)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилпропанамид, или (2R)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилпропанамид	
100126	 или 	(2R)–2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилпропанамид, или (2S)–2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–	698,2

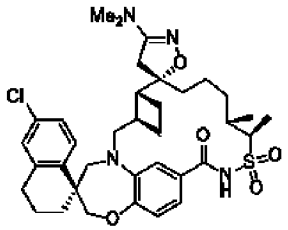
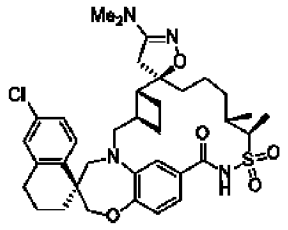
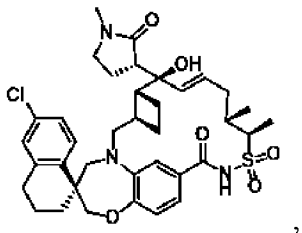
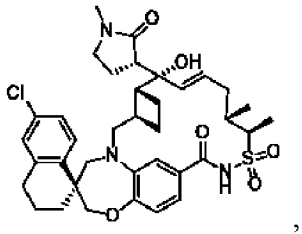
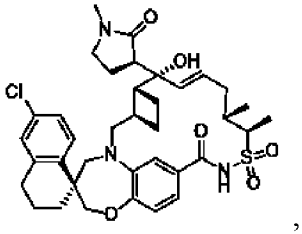
	или  или 	6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилпропанамид, или (2R)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилпропанамид, или (2S)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилпропанамид	
100127	 и 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пропен–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–	639,3

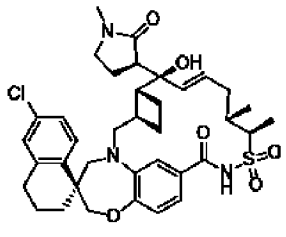
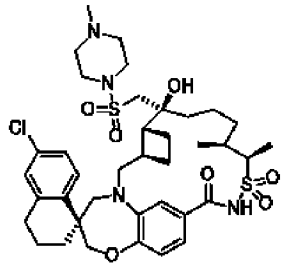
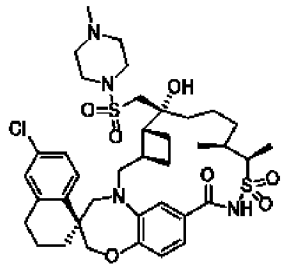
		7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пропен–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100128	 и 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(3–гидроксипропил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(3–гидроксипропил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	657,4
100129	 и 	(2S,3'R,4S,6'R,11'S,12'R,22'S)–6''–хлор–4,11',12'–триметил–3,3'',4,4''–тетрагидро–2''H,5H,15'H–диспиро[фуран–2,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–22',1''–нафталин]–5,15'–дион–13',13'–диоксид и (2R,3'R,4S,6'R,11'S,12'R,22'S)–6''–хлор–4,11',12'–триметил–3,3'',4,4''–тетрагидро–2''H,5H,15'H–диспиро[фуран–2,7'–	669,2

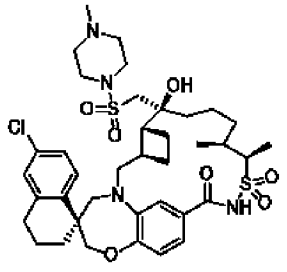
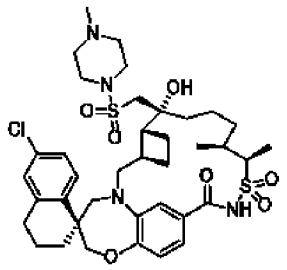
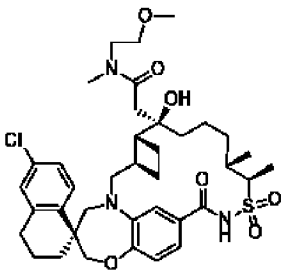
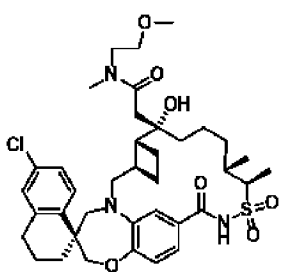
		[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–22',1''–нафталин]–5,15'–дион–13',13'–диоксид	
100130	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пропен–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пропен–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	639,0
100131	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пропен–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пропен–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	639,2

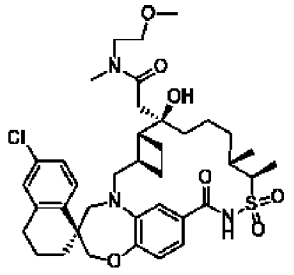
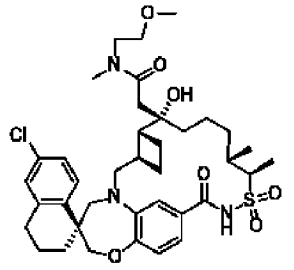
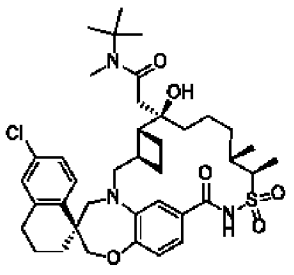
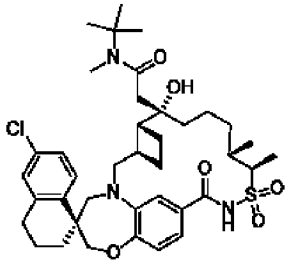
100132	 и 	(2S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R,22'S)–6''–хлор–11',12'–диметил–3'',4,4'',5–тетрагидро–2''H,3H,15'H–диспиро[фуран–2,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–22',1''–нафталин]–15'–он–13',13'–диоксид и (2R,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R,22'S)–6''–хлор–11',12'–диметил–3'',4,4'',5–тетрагидро–2''H,3H,15'H–диспиро[фуран–2,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–22',1''–нафталин]–15'–он–13',13'–диоксид	639,3
100133	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	645,2

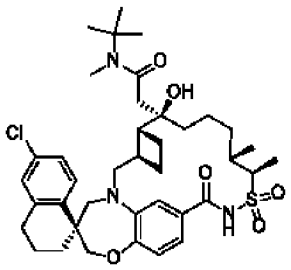
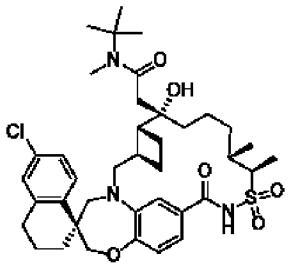
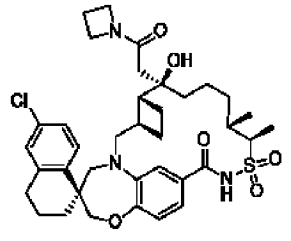
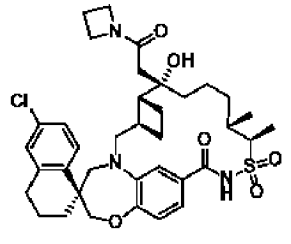
100134	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–3''–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,4''H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',5''–[1,2]оксазол]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–3''–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,4''H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',5''–[1,2]оксазол]–15'–он–13',13'–диоксид	670,1
100135	 или 	2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилацетамид или 2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилацетамид	720,2

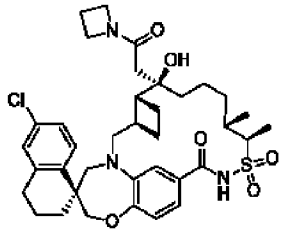
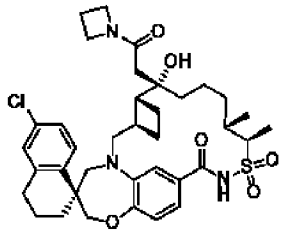
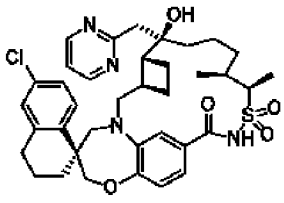
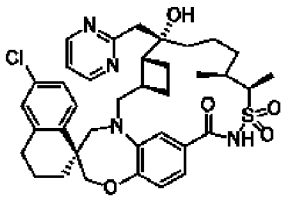
100136	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–3''–(диметиламино)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,4''H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',5''–[1,2]оксазол]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–3''–(диметиламино)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,4''H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',5''–[1,2]оксазол]–15'–он–13',13'–диоксид	683,2
100137	 , или  , или  , или	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((3S)–1–метил–2–оксо–3–пирролидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((3R)–1–метил–2–оксо–3–пирролидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид,	696,2

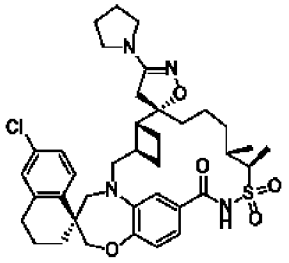
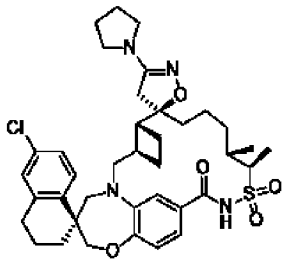
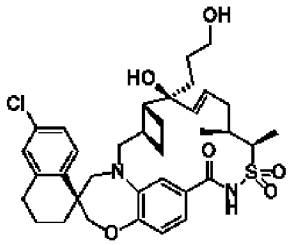
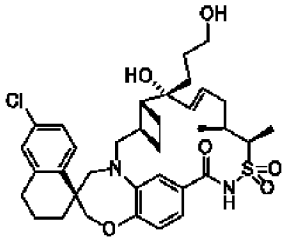
		или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((3S)–1–метил–2–оксо–3–пирролидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((3R)–1–метил–2–оксо–3–пирролидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100138	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(((4–метил–1–пиперазинил)сульфонил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(((4–метил–1–пиперазинил)сульфонил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	777,2

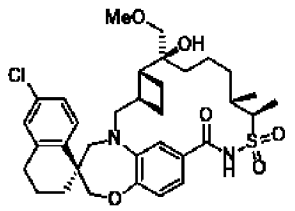
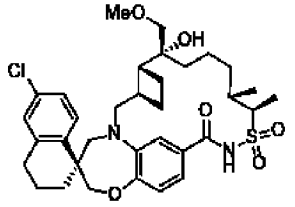
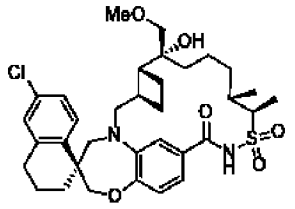
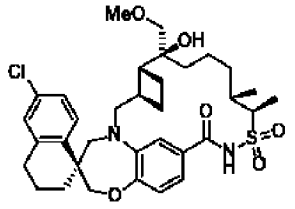
		[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100139	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(((4–метил–1–пиперазинил)сульфонил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(((4–метил–1–пиперазинил)сульфонил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	777,2
100140	 или 	2–((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N–(2–метоксиэтил)–N–метилацетамид или 2–((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–	730,2

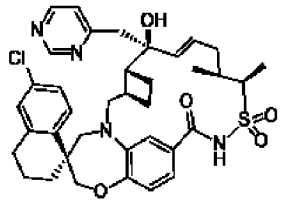
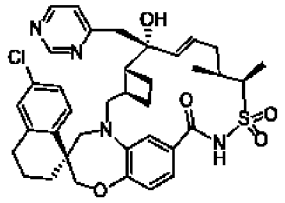
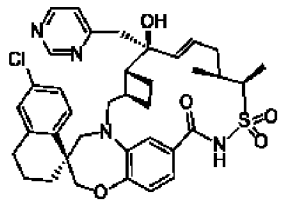
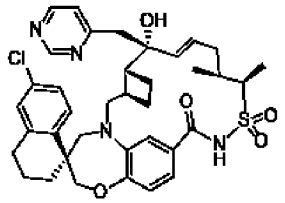
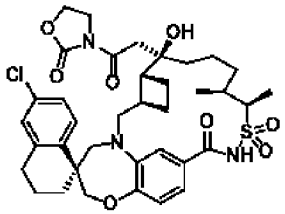
		спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N–(2–метоксиэтил)–N–метилацетамид	
100141	 или 	2–((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N–(2–метоксиэтил)–N–метилацетамид или 2–((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N–(2–метоксиэтил)–N–метилацетамид	730,2
100142	 или 	2–((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N–метил–N–(2–метил–2–пропанил)ацетамид или 2–((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–	728,3

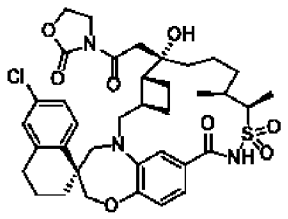
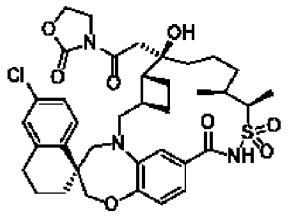
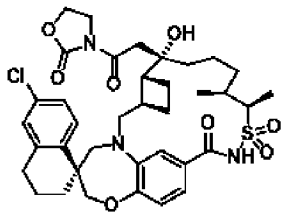
		спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N–метил–N–(2–метил–2–пропанил)ацетамид	
100143	 или 	2–((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N–метил–N–(2–метил–2–пропанил)ацетамид или 2–((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N–метил–N–(2–метил–2–пропанил)ацетамид	728,2
100144	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–7'–(2–(1–азетидинил)–2–оксоэтил)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–7'–(2–(1–азетидинил)–2–оксоэтил)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–	698,5

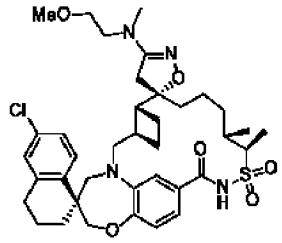
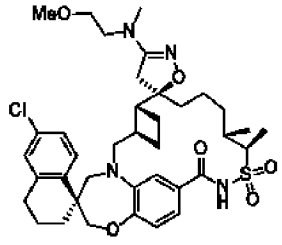
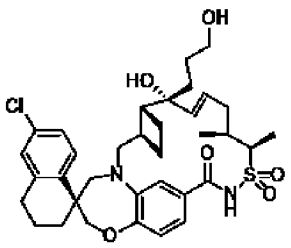
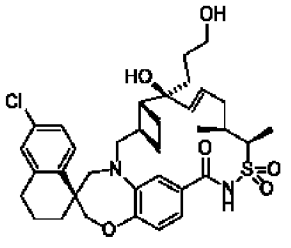
		дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100145	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–7'–(2–(1–азетидинил)–2–оксоэтил)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–7'–(2–(1–азетидинил)–2–оксоэтил)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	698,5
100146	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиримидинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиримидинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	693,2

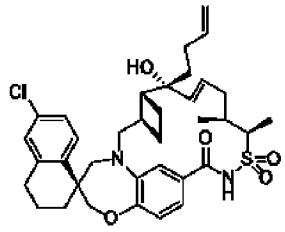
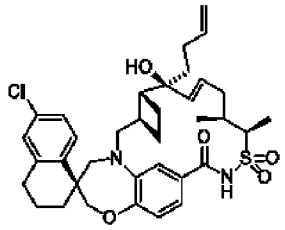
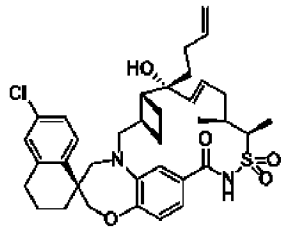
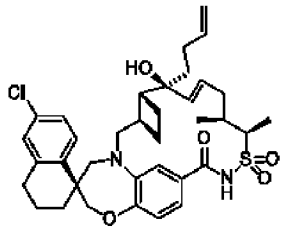
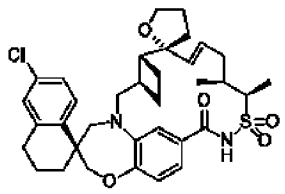
		[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100147	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3''–(1–пирролидинил)–3,4–дигидро–2H,4''H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',5''–[1,2]оксазол]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3''–(1–пирролидинил)–3,4–дигидро–2H,4''H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',5''–[1,2]оксазол]–15'–он–13',13'–диоксид	709,1
100148	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(3–гидроксипропил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(3–гидроксипропил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,	657,3

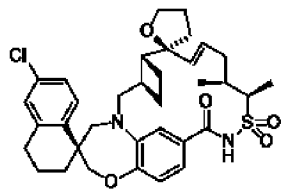
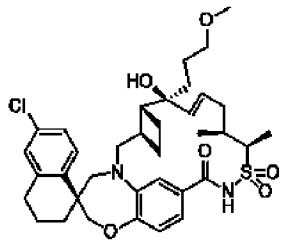
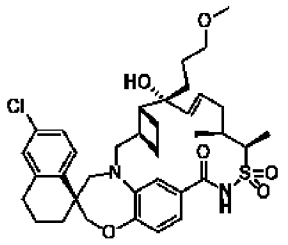
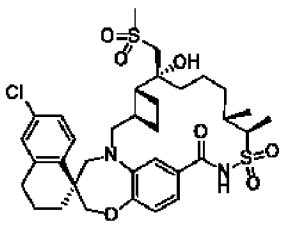
		18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100149	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(метоксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(метоксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	645,2
100150	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(метоксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(метоксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	645,2

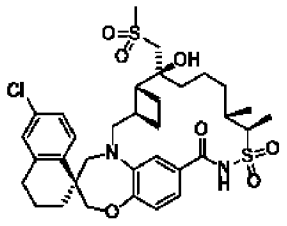
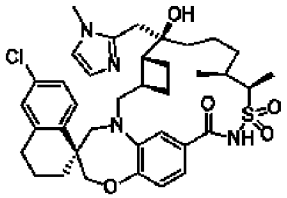
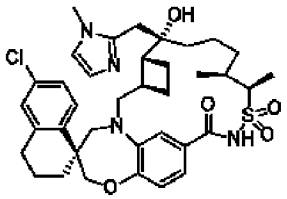
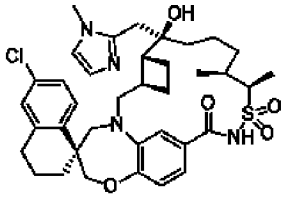
100151	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(4–пиримидинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(4–пиримидинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	691,2
100152	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(4–пиримидинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(4–пиримидинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	691,2
100153		(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–оксо–2–(2–оксо–1,3–оксазолидин–3–ил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–	728,5

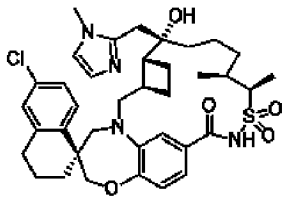
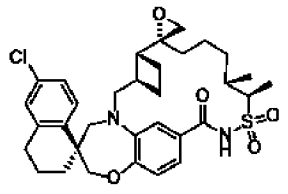
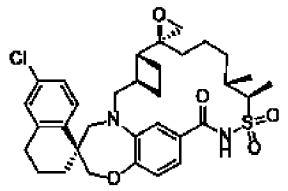
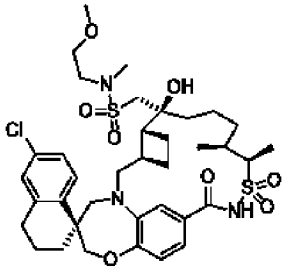
	или 	спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–оксо–2–(2–оксо–1,3–оксазолидин–3–ил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100154	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–оксо–2–(2–оксо–1,3–оксазолидин–3–ил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–оксо–2–(2–оксо–1,3–оксазолидин–3–ил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	728,5

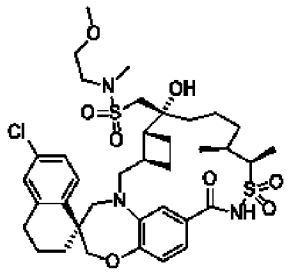
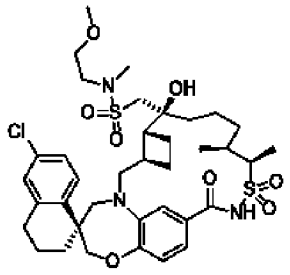
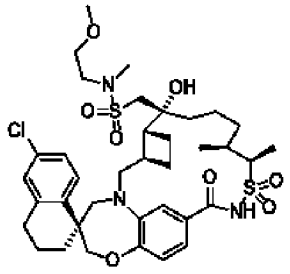
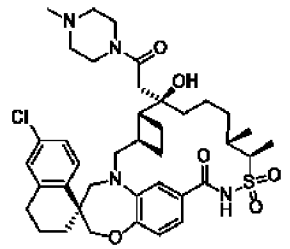
100155	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–3''–((2–метоксиэтил)(метил)амино)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,4''H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',5''–[1,2]оксазол]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–3''–((2–метоксиэтил)(метил)амино)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,4''H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',5''–[1,2]оксазол]–15'–он–13',13'–диоксид	727,1
100156	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(3–гидроксипропил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(3–гидроксипропил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	657,3

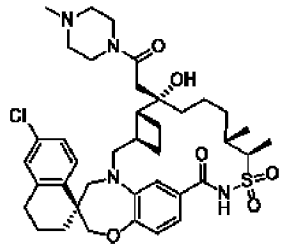
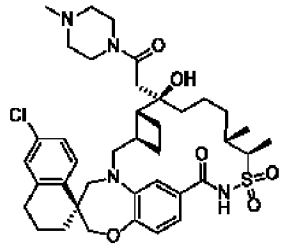
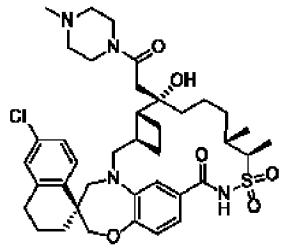
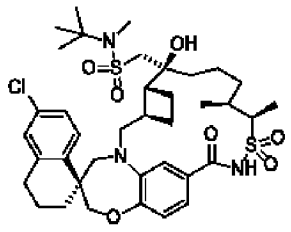
100157	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–7'–(3–бутен–1–ил)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–(3–бутен–1–ил)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	653,0
100158	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–7'–(3–бутен–1–ил)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–(3–бутен–1–ил)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	653,0
100159		(2S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R,22'S)–6''–хлор–11',12'–диметил–3'',4,4'',5–тетрагидро–2''H,3H,15'H–диспиро[фуран–2,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[	639,3

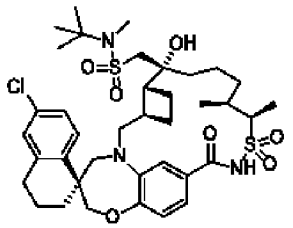
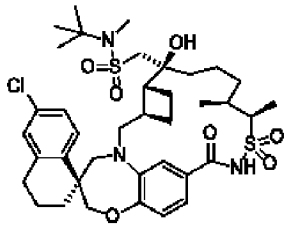
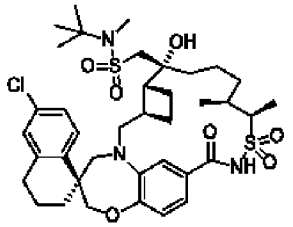
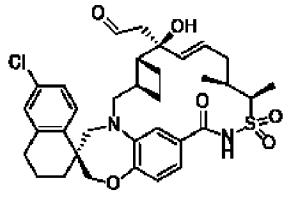
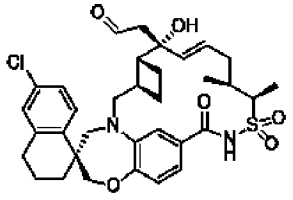
	или 	14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен–22',1''–нафталин]–15'–он–13',13'–диоксид или (2R,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R,22'S)–6''–хлор–11',12'–диметил–3'',4,4'',5–тетрагидро–2''H,3H,15'H–диспиро[фуран–2,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен–22',1''–нафталин]–15'–он–13',13'–диоксид	
100160	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(3–метоксипропил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(3–метоксипропил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	671,4
100161	 и	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((метилсульфонил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18	693,2

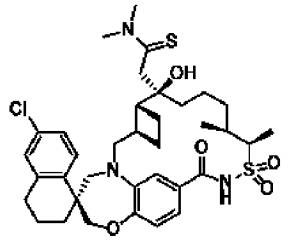
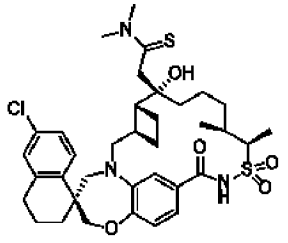
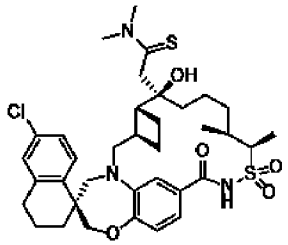
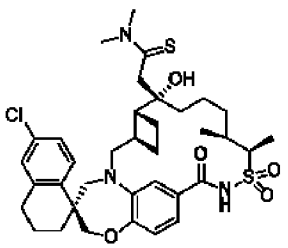
		,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((метилсульфонил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100162	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((1–метил–1H–имидазол–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((1–метил–1H–имидазол–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	695,5
100163	 или	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((1–метил–1H–имидазол–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18	695,5

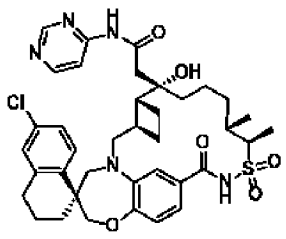
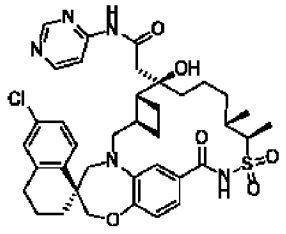
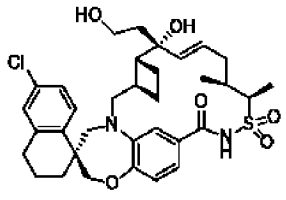
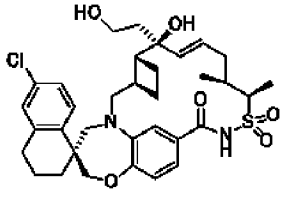
		,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((1–метил–1H–имидазол–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100164	 и 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',2''–оксиран]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',2''–оксиран]–15'–он–13',13'–диоксид	613,2
100165	 или	1–((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N–(2–метоксиэтил)–N–метилметансульфонамид или	766,2

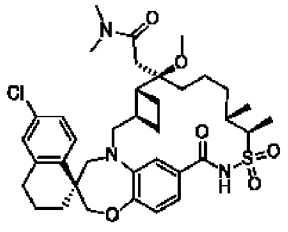
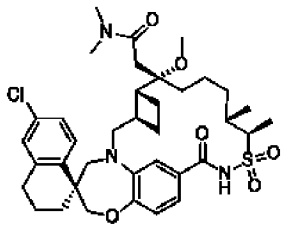
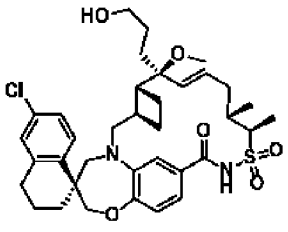
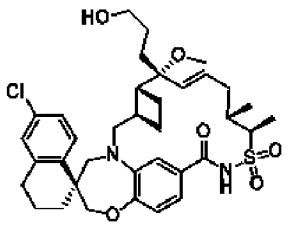
		1–((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N–(2–метоксиэтил)–N–метилметансульфонамид	
100166	 или 	1–((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N–(2–метоксиэтил)–N–метилметансульфонамид или 1–((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N–(2–метоксиэтил)–N–метилметансульфонамид	766,3
100167	 или	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–(4–метил–1–пиперазинил)–2–оксоэтил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или	741,2

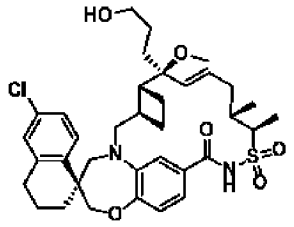
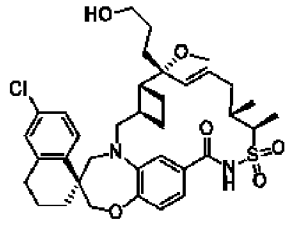
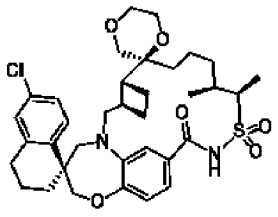
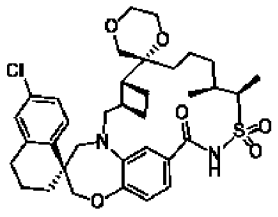
		(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–(4–метил–1–пиперазинил)–2–оксоэтил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100168	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–(4–метил–1–пиперазинил)–2–оксоэтил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–(4–метил–1–пиперазинил)–2–оксоэтил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	741,2
100169	 или	1–((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N–метил–N–(2–метил–2–пропанил)метансульфонамид или	764,2

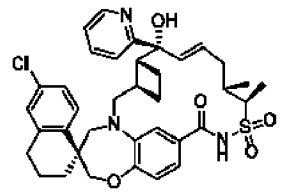
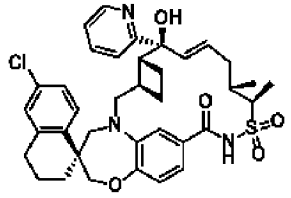
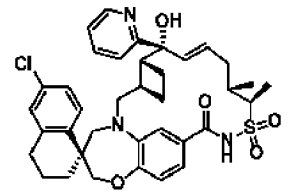
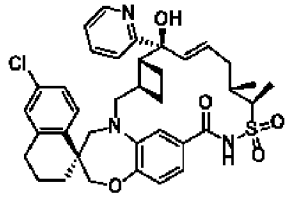
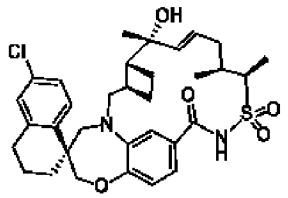
		1–((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N–метил–N–(2–метил–2–пропанил)метансульфонамид	
100170	 или 	1–((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N–метил–N–(2–метил–2–пропанил)метансульфонамид или 1–((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N–метил–N–(2–метил–2–пропанил)метансульфонамид	764,2
100171	 или 	((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетальдегид или ((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–	641,5

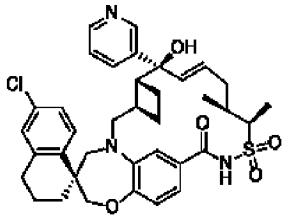
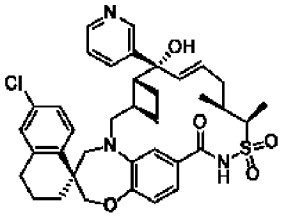
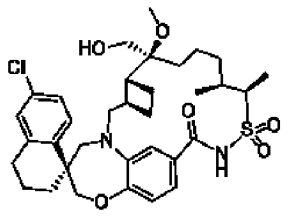
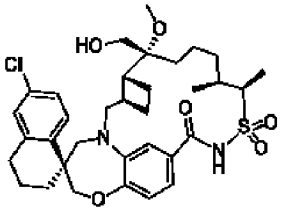
		7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетальдегид	
100172	 или 	((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N, N–диметилэтантиоамид или ((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N, N–диметилэтантиоамид	702,1
100173	 или 	((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N, N–диметилэтантиоамид или ((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–	702,1

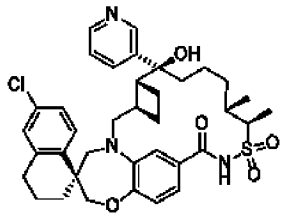
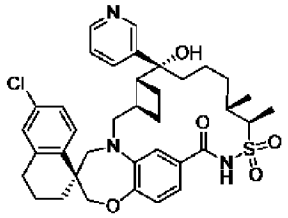
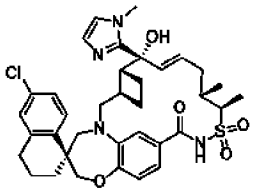
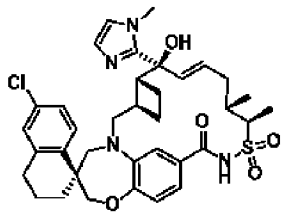
		диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N, N–диметилэтантиоамид	
100174	 или 	2–((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N–4–пиримидинилацетамид или 2–((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N–4–пиримидинилацетамид	736,2
100175	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(2–гидроксиэтил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(2–гидроксиэтил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–	643,4

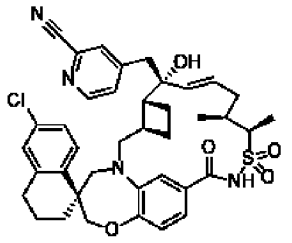
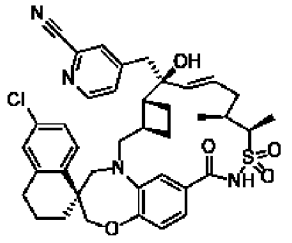
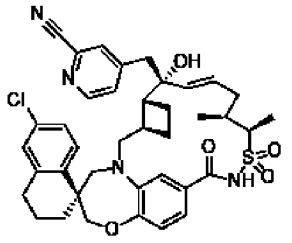
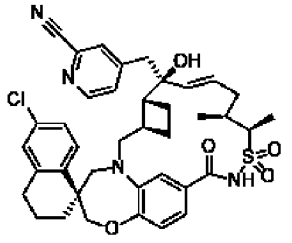
		спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100176	 или 	2–((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N, N–диметилацетамид или 2–((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)–N, N–диметилацетамид	700,2
100177	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(3–гидроксипропил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(3–гидроксипропил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[	671,2

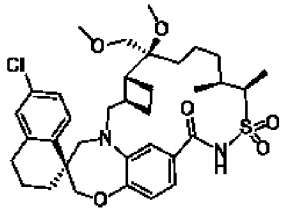
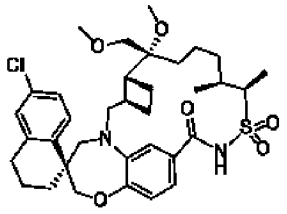
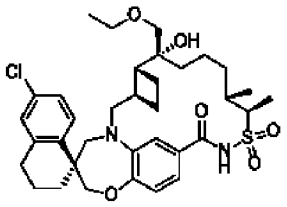
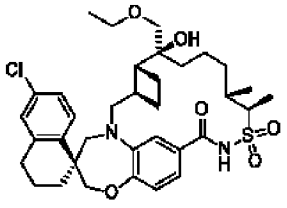
		14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100178	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(3–гидроксипропил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(3–гидроксипропил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	671,0
100179	 или 	(2S,3'R,6'R,11'S,12'R,22'S)–6''–хлор–11',12'–диметил–3'',4''–дигидро–2''H,15'H–диспиро[1,4–диоксан–2,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–22',1''–нафталин]–15'–он–13',13'–диоксид или (2R,3'R,6'R,11'S,12'R,22'S)–6''–хлор–11',12'–диметил–3'',4''–дигидро–2''H,15'H–диспиро[1,4–диоксан–2,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–22',1''–нафталин]–15'–он–13',13'–диоксид	657,2

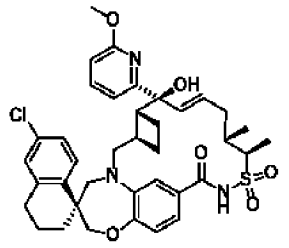
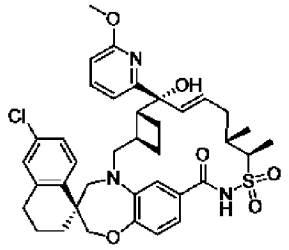
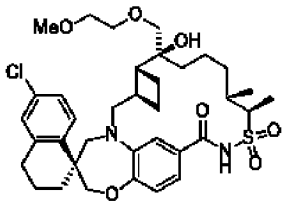
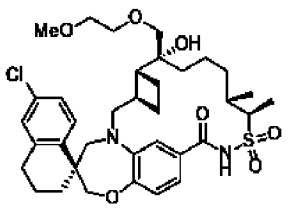
100180	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	676,0
100181	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	676,0
100182		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	613,1

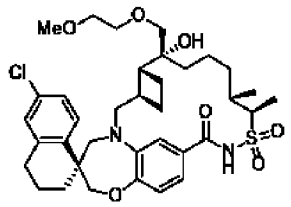
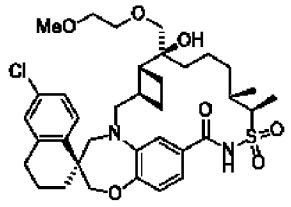
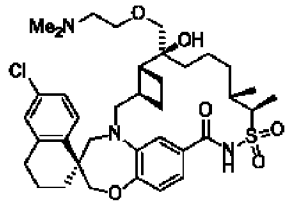
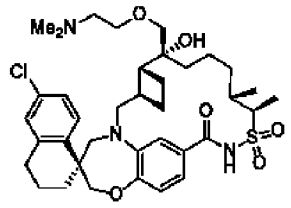
		[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100183	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(3–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(3–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	676,2
100184	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	645,2

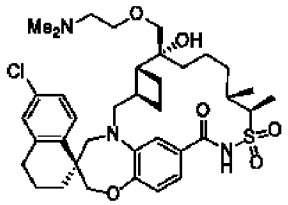
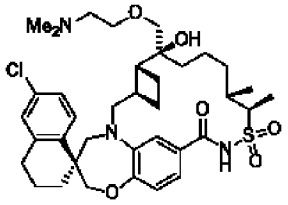
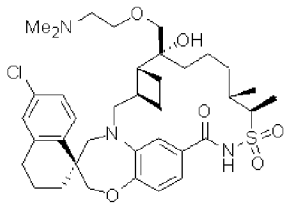
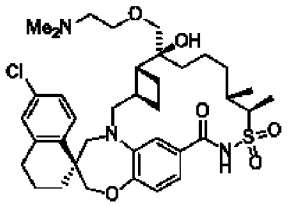
100185	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(3–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(3–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	678,2
100186	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1–метил–1H–имидазол–2–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1–метил–1H–имидазол–2–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	679,2

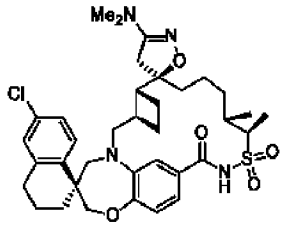
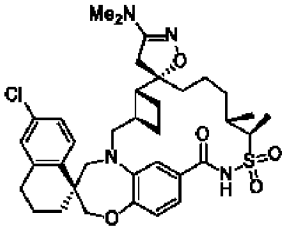
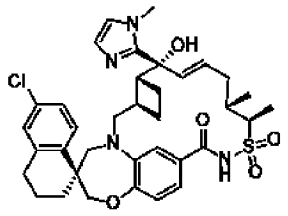
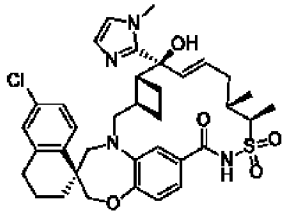
100187	 или 	4–(((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метил)–2–пиридинкарбонитрил или 4–(((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метил)–2–пиридинкарбонитрил	715,3
100188	 или 	4–(((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метил)–2–пиридинкарбонитрил или 4–(((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метил)–2–пиридинкарбонитрил	715,3

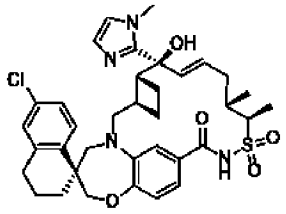
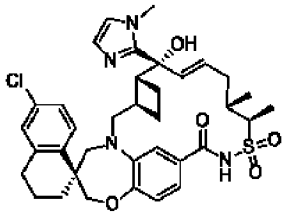
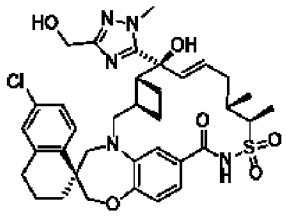
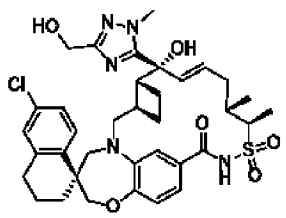
100189	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–(метоксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–(метоксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	659,2
100190	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(этоксиметил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(этоксиметил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	659,2

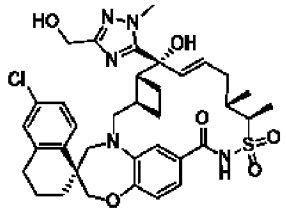
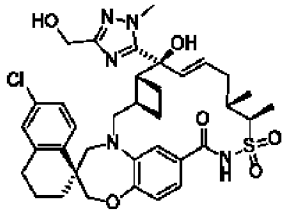
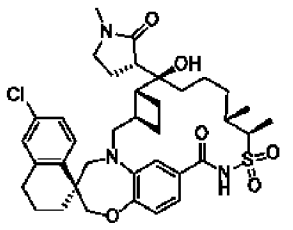
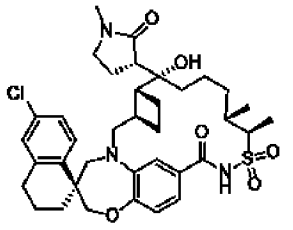
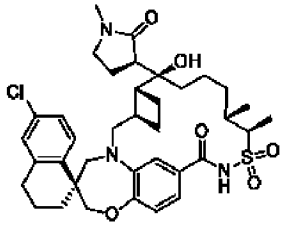
100191	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(6–метокси–2–пиридинил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(6–метокси–2–пиридинил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	706,2
100192	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–((2–метоксиэтокси)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–((2–метоксиэтокси)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	689,2

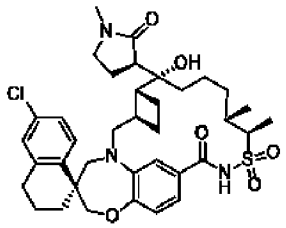
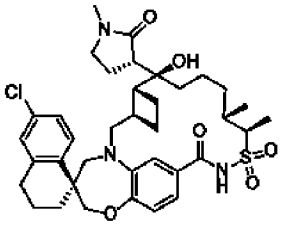
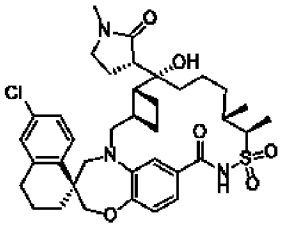
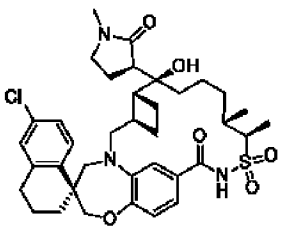
100193	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–((2–метоксиэтокси)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–((2–метоксиэтокси)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	689,2
100194	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2–(диметиламино)этокси)метил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2–(диметиламино)этокси)метил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	702,2

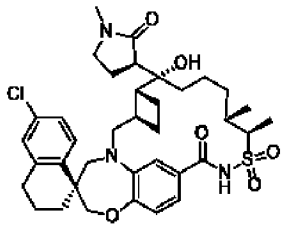
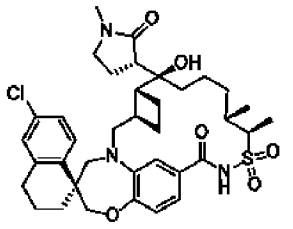
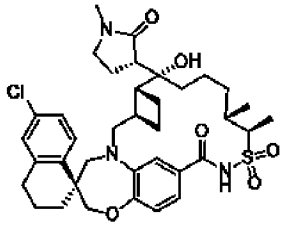
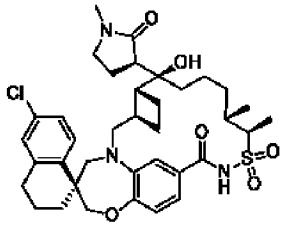
100195	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2–(диметиламино)этокси)метил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2–(диметиламино)этокси)метил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	702,2
100196	 и 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2–(диметиламино)этокси)метил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2–(диметиламино)этокси)метил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	702,2

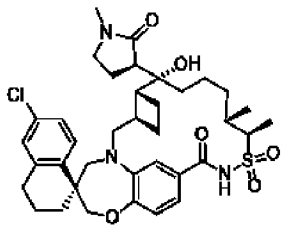
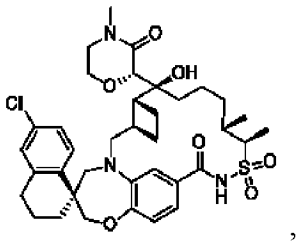
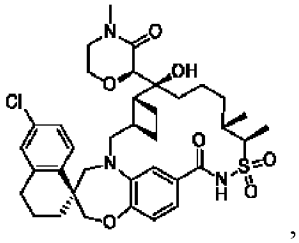
100197	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–3''–(диметиламино)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,4''H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',5''–[1,2]оксазол]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–3''–(диметиламино)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,4''H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',5''–[1,2]оксазол]–15'–он–13',13'–диоксид	683,2
100198	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1–метил–1H–имидазол–2–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1–метил–1H–имидазол–2–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	679,2

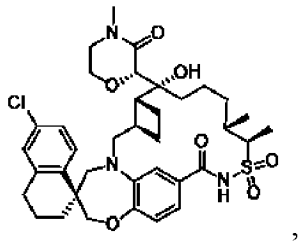
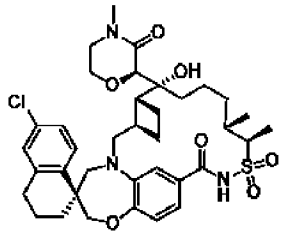
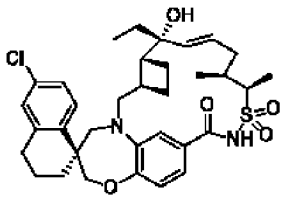
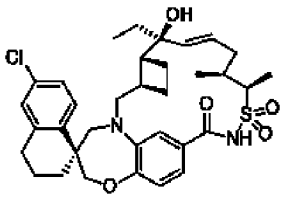
100199	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1–метил–1H–имидазол–2–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1–метил–1H–имидазол–2–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	679,2
100200	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(3–(гидроксиметил)–1–метил–1H–1,2,4–триазол–5–ил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(3–(гидроксиметил)–1–метил–1H–1,2,4–триазол–5–ил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	710,2

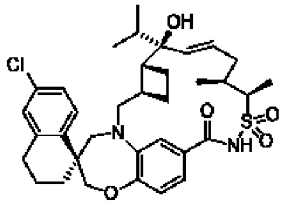
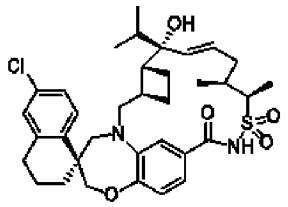
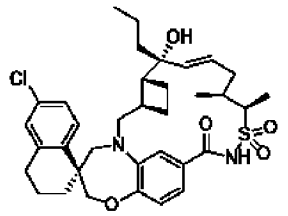
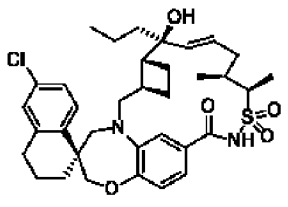
100201	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(3–(гидроксиметил)–1–метил–1H–1,2,4–триазол–5–ил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(3–(гидроксиметил)–1–метил–1H–1,2,4–триазол–5–ил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	710,2
100202	 , или  , или  , или	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((3S)–1–метил–2–оксо–3–пирролидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((3S)–1–метил–2–оксо–3–пирролидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид,	698,1

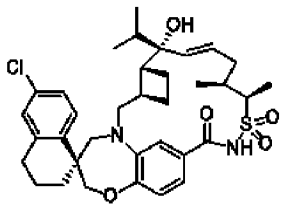
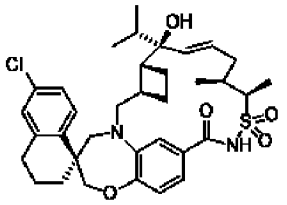
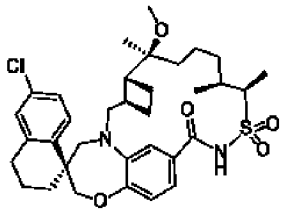
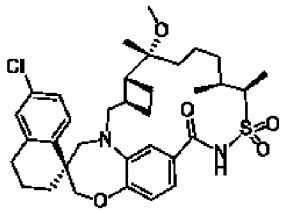
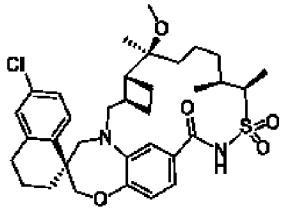
		или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((3R)–1–метил–2–оксо–3–пирролидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((3R)–1–метил–2–оксо–3–пирролидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100203	 , или  , или  , или	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((3S)–1–метил–2–оксо–3–пирролидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((3S)–1–метил–2–оксо–3–пирролидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18	698,2

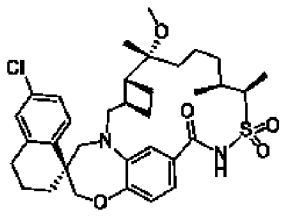
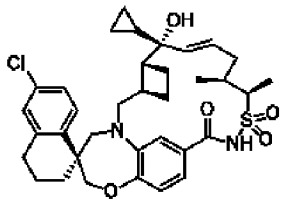
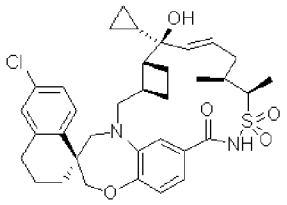
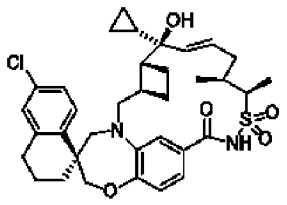
		,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((3R)–1–метил–2–оксо–3–пирролидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((3R)–1–метил–2–оксо–3–пирролидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100204	 , или  , или  ,	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((3S)–1–метил–2–оксо–3–пирролидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((3S)–1–метил–2–оксо–3–пирролидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[	698,1

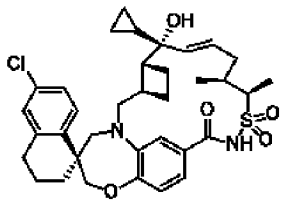
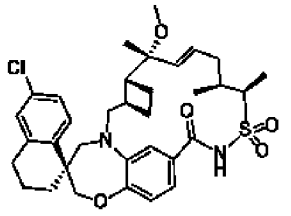
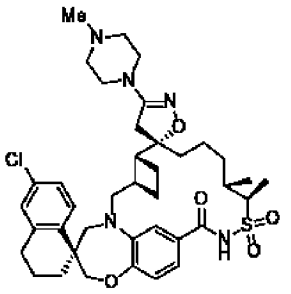
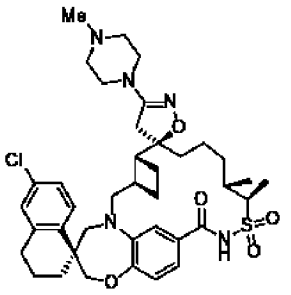
	или 	14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((3R)–1–метил–2–оксо–3–пирролидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((3R)–1–метил–2–оксо–3–пирролидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100205	 , или  , или	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((2S)–4–метил–3–оксо–2–морфолинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((2R)–4–метил–3–оксо–2–морфолинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	714,1

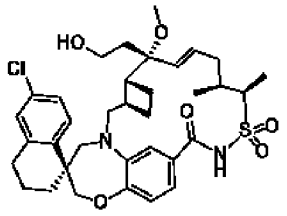
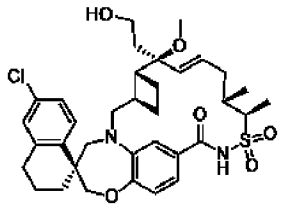
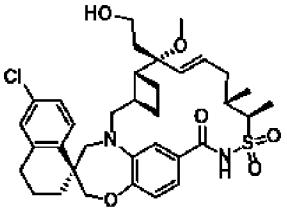
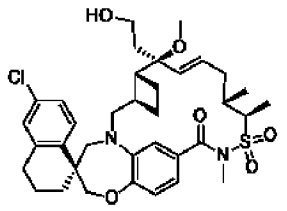
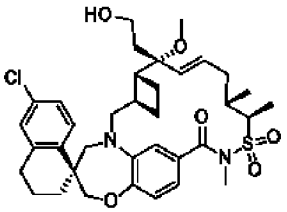
	 , или 	[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((2S)–4–метил–3–оксо–2–морфолинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((2R)–4–метил–3–оксо–2–морфолинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100206		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этил–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	627,2
100207		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этил–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,	627,2

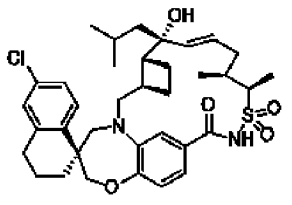
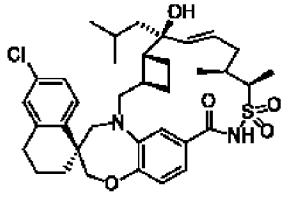
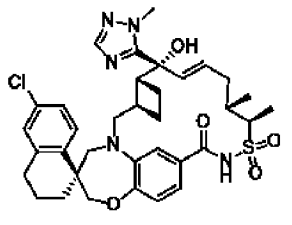
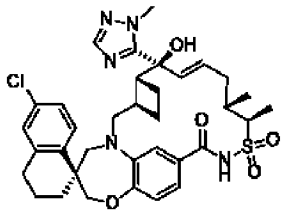
		18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100208	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пропанил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пропанил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	641,2
100209	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–пропил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–пропил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	641,3

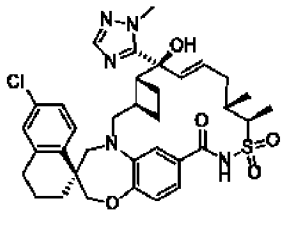
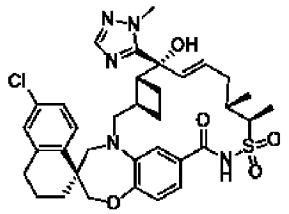
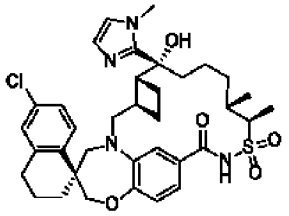
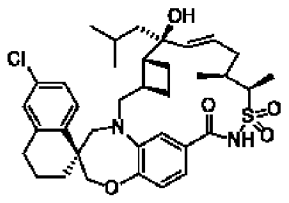
100210	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пропанил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пропанил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	641,2
100211	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	629,3
100212		(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	629,3

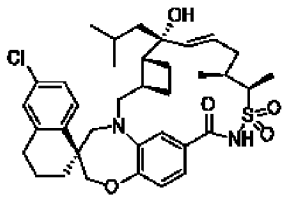
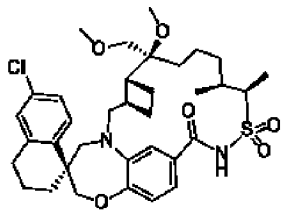
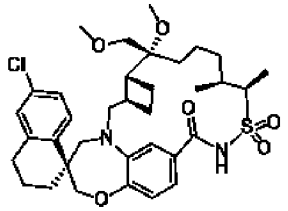
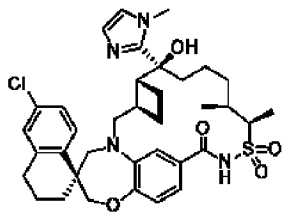
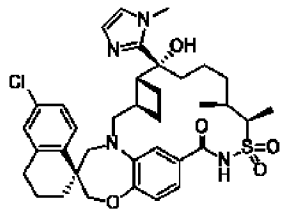
	или 	[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100213	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–циклопропил–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–циклопропил–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	639,2
100214	 или	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–циклопропил–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или	639,2

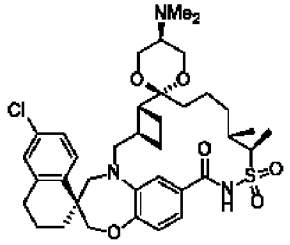
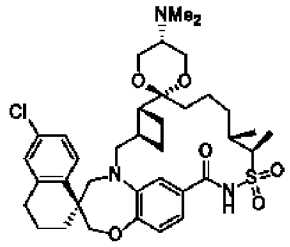
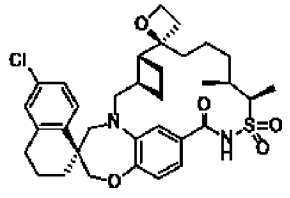
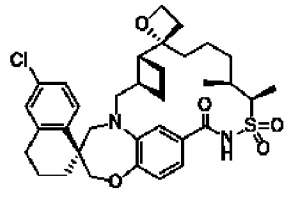
		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–циклопропил–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100215		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	627,2
100216	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3''–(4–метил–1–пиперазинил)–3,4–дигидро–2H,4''H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',5''–[1,2]оксазол]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3''–(4–метил–1–пиперазинил)–3,4–дигидро–2H,4''H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',5''–[1,2]оксазол]–15'–он–13',13'–диоксид	738,0

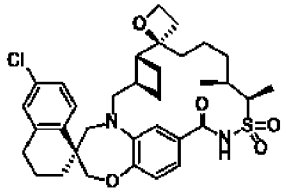
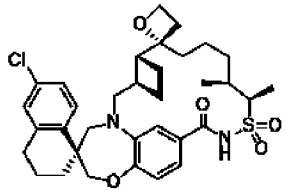
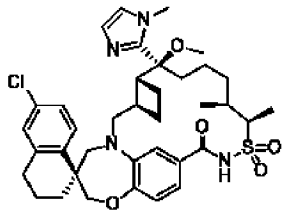
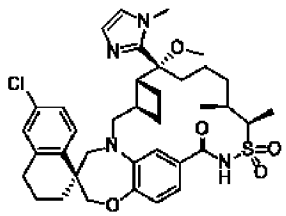
100217		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–гидроксиэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	657,2
100218	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–гидроксиэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–гидроксиэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	657,1
100219	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–гидроксиэтил)–7'–метокси–11',12',14'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–гидроксиэтил)–7'–метокси–11',12',14'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	671,1

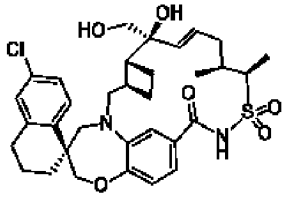
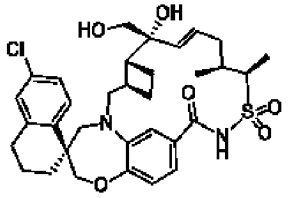
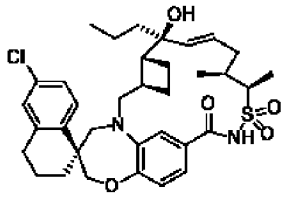
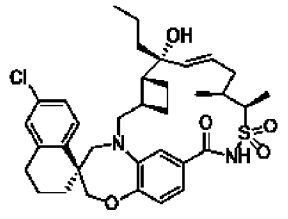
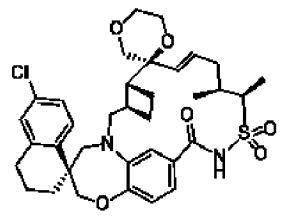
		[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100220	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–метилпропил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–метилпропил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	655,2
100221	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1–метил–1H–1,2,4–триазол–5–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1–метил–1H–1,2,4–триазол–5–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,	680,2

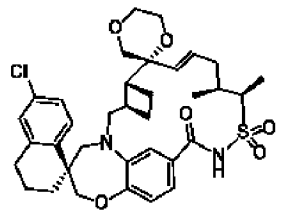
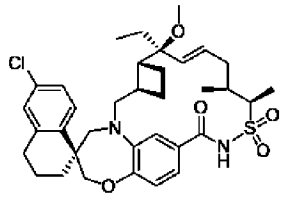
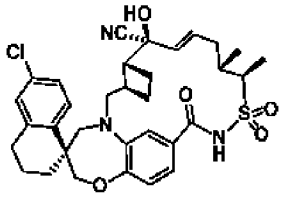
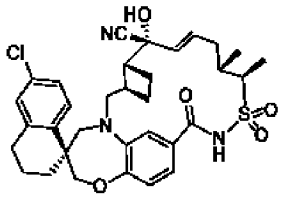
		18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100222	 или 	(1S,3'R,6'S,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1–метил–1H–1,2,4–триазол–5–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1–метил–1H–1,2,4–триазол–5–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	680,2
100223		(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1–метил–1H–имидазол–2–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	681,2
100224	 или	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–метилпропил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или	655,2

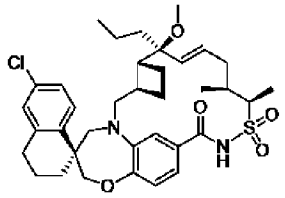
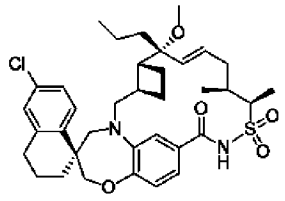
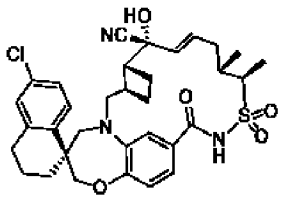
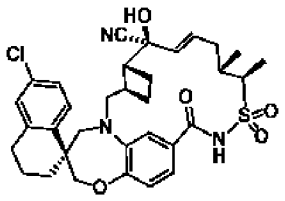
		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–метилпропил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100225	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–(метоксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–(метоксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	659,2
100226	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1–метил–1H–имидазол–2–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1–метил–1H–имидазол–2–ил)–3,4–	681,2

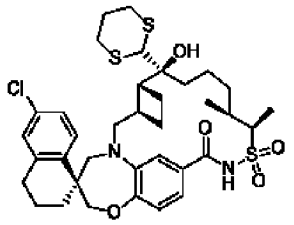
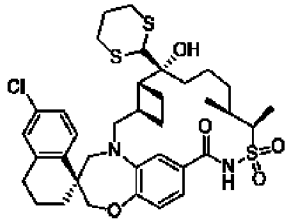
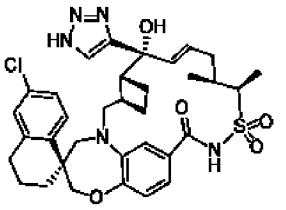
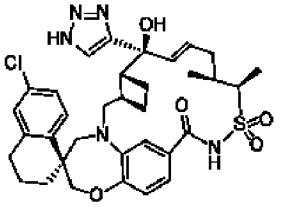
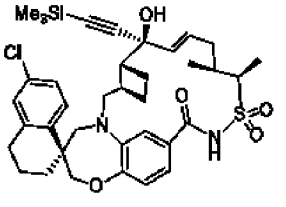
		дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100227	 и 	(2r,3'R,5R,6'R,11'S,12'R,22'S)–6''–хлор–5–(диметиламино)–11',12'–диметил–3'',4''–дигидро–2''H,15'H–диспиро[1,3–диоксан–2,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–22',1''–нафталин]–15'–он–13',13'–диоксид и (2s,3'R,5S,6'R,11'S,12'R,22'S)–6''–хлор–5–(диметиламино)–11',12'–диметил–3'',4''–дигидро–2''H,15'H–диспиро[1,3–диоксан–2,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–22',1''–нафталин]–15'–он–13',13'–диоксид	700,1
100228	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',2''–оксетан]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[	627,2

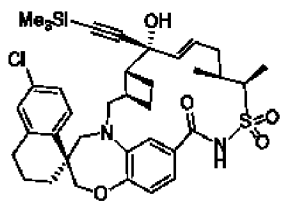
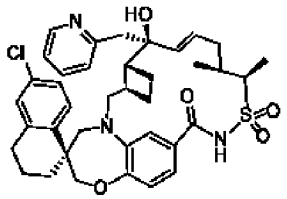
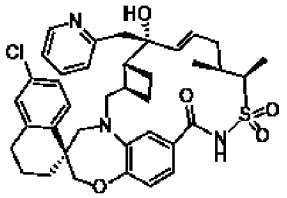
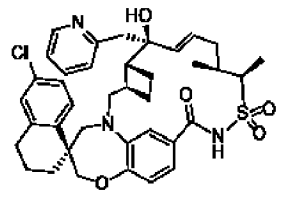
		14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',2''–оксетан]–15'–он–13',13'–диоксид	
100229	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',2''–оксетан]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',2''–оксетан]–15'–он–13',13'–диоксид	627,2
100230	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(1–метил–1H–имидазол–2–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(1–метил–1H–имидазол–2–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	695,3

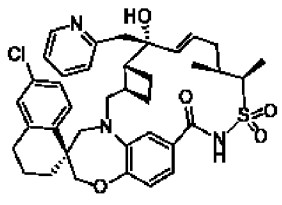
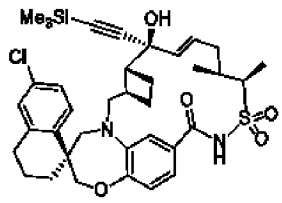
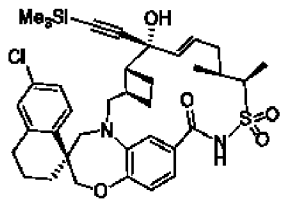
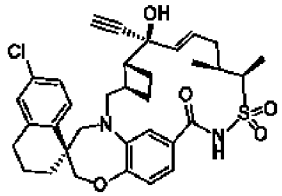
100231	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	629,2
100232	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–пропил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–пропил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	641,2
100233		(2S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R,22'S)–6''–хлор–11',12'–диметил–3'',4''–дигидро–2''H,15'H–диспиро[1,4–диоксан–2,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[	655,2

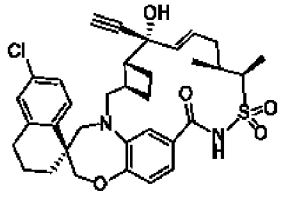
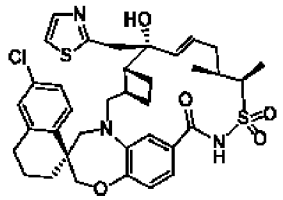
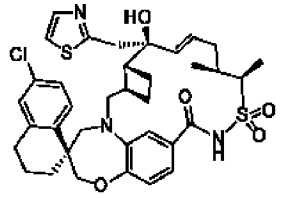
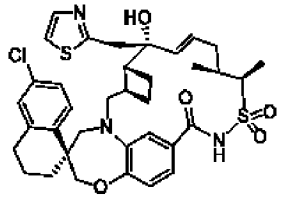
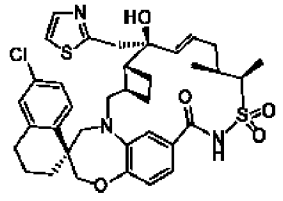
	или 	14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен–22',1''–нафталин]–15'–он–13',13'–диоксид или (2R,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R,22'S)–6''–хлор–11',12'–диметил–3'',4''–дигидро–2''H,15'H–диспиро[1,4–диоксан–2,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен–22',1''–нафталин]–15'–он–13',13'–диоксид	
100234		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этил–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	641,2
100235	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–7'–карбонитрил–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–7'–карбонитрил–13',13'–	624,1

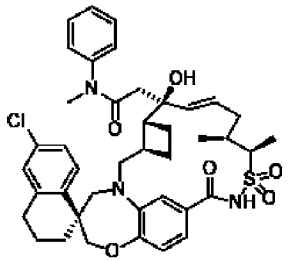
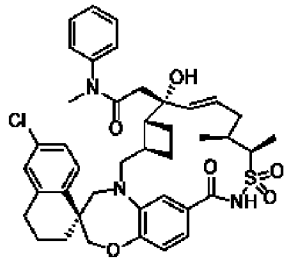
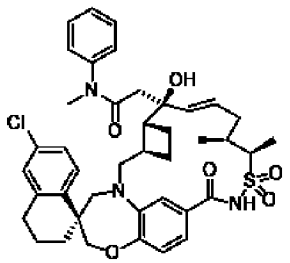
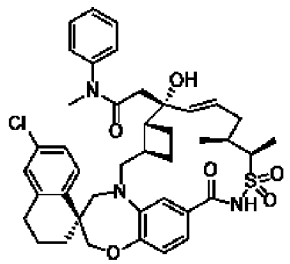
		диоксид	
100236	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–пропил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–пропил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	655,2
100237	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбонитрил–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбонитрил–13',13'–диоксид	624,1

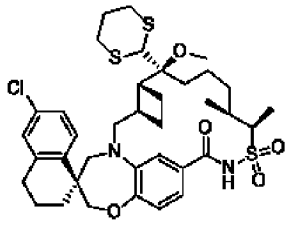
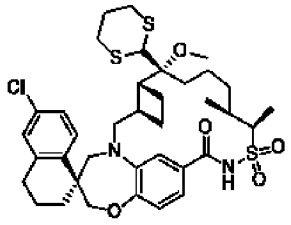
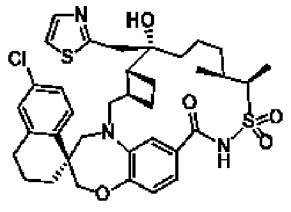
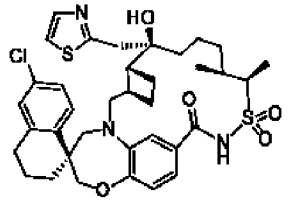
100238	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	719,3
100239	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1H–1,2,3–триазол–4–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1H–1,2,3–триазол–4–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	666,3
100240		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((триметилсилил)этинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–	694,4

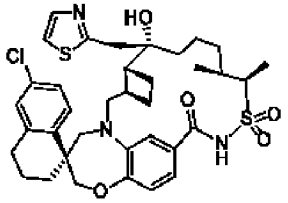
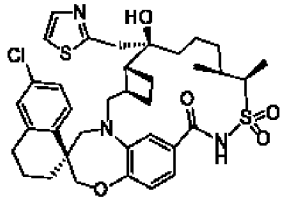
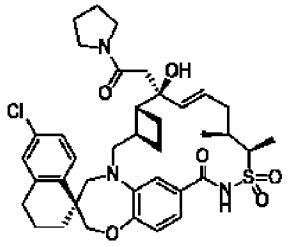
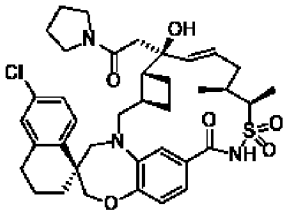
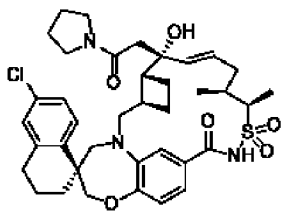
	или 	1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((триметилсилил)этинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100241	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиридинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиридинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	690,3
100242	 или	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиридинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,	690,3

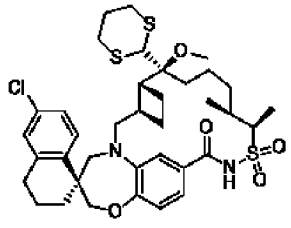
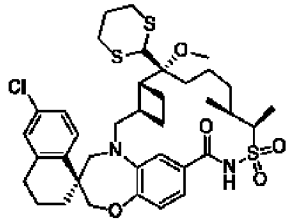
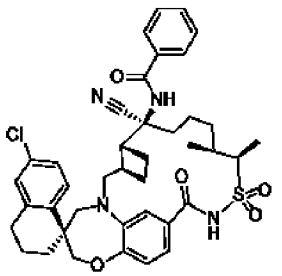
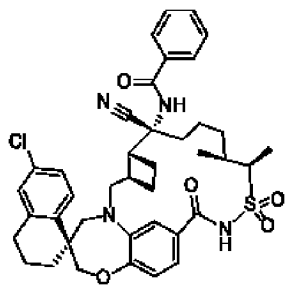
		18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиридинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100243	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((триметилсилил)этинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((триметилсилил)этинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	694,4
100244	 или	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этинил–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или	623,5

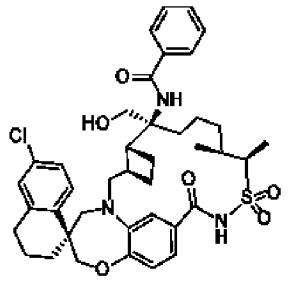
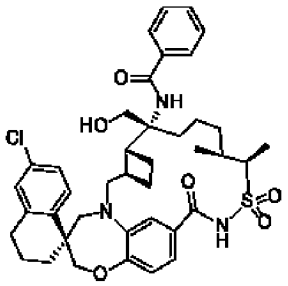
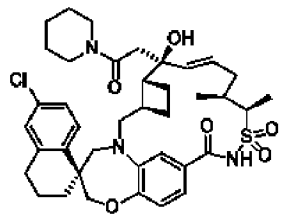
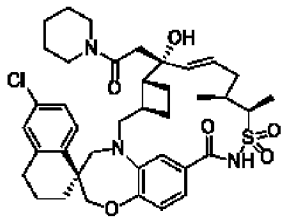
		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этинил–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100245	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1,3–тиазол–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1,3–тиазол–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	696,3
100246	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1,3–тиазол–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1,3–тиазол–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	696,2

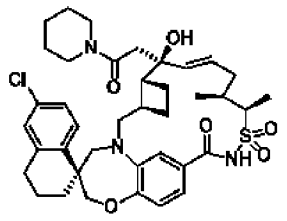
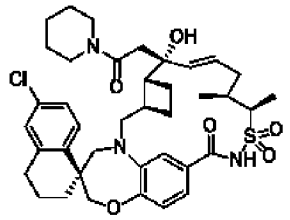
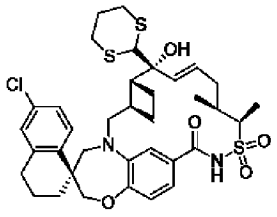
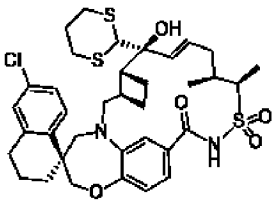
		[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100247	 или 	2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N–метил–N–фенилацетамид или 2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N–метил–N–фенилацетамид	746,3
100248	 или 	2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N–метил–N–фенилацетамид или 2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[	746,3

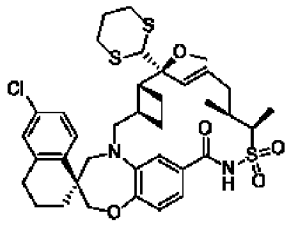
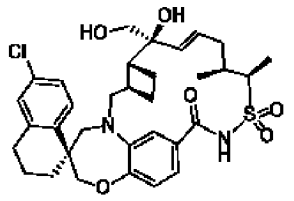
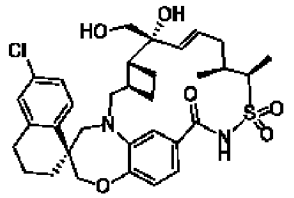
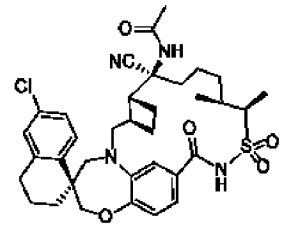
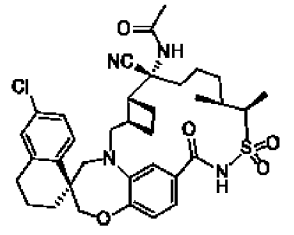
		14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N–метил–N–фенилацетамид	
100249	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	733,4
100250	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1,3–тиазол–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1,3–тиазол–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	698,3

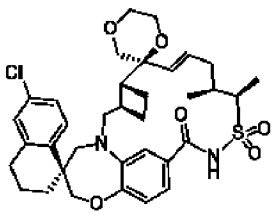
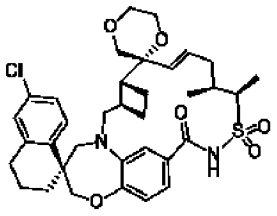
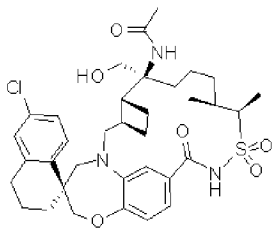
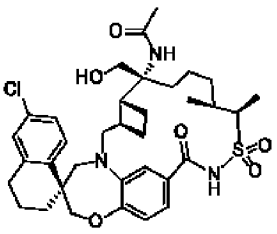
100251	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1,3–тиазол–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1,3–тиазол–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	698,3
100252		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–оксо–2–(1–пирролидинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	710,2
100253	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–оксо–2–(1–пирролидинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–	710,3

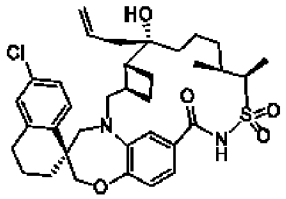
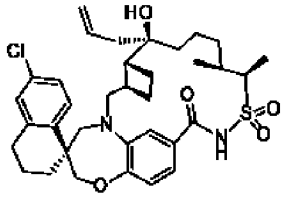
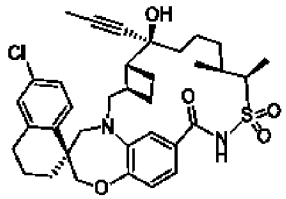
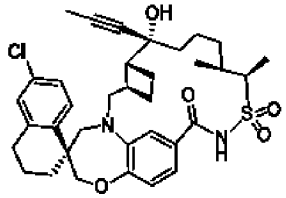
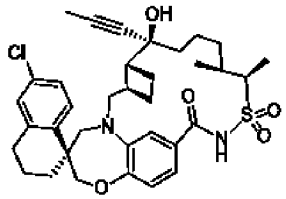
		оксо–2–(1–пирролидинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100254	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	733,3
100255	 или 	N–((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–циано–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)бензамид или N–((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–циано–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[	729,2

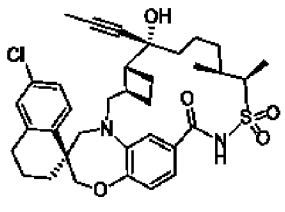
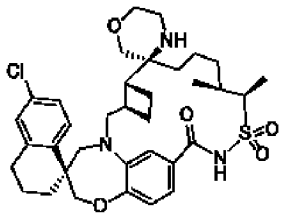
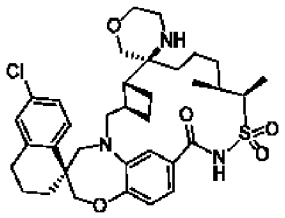
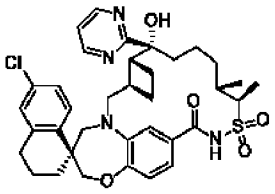
		14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)бензамид	
100256	 или 	N–((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)бензамид или N–((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)бензамид	734,2
100257	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–оксо–2–(1–пиперидинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–оксо–2–(1–пиперидинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	724,2

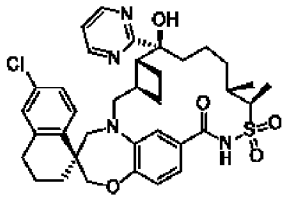
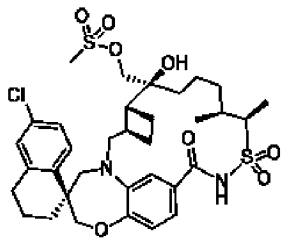
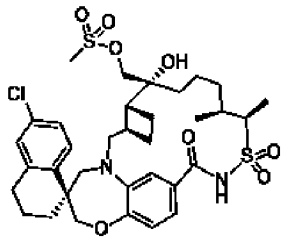
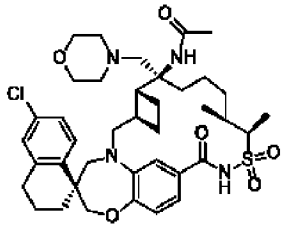
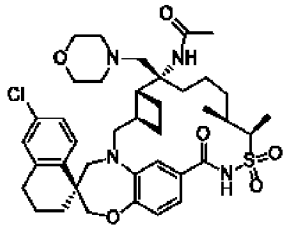
100258	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–оксо–2–(1–пиперидинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–оксо–2–(1–пиперидинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	724,2
100259		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	717,0
100260		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	717,2

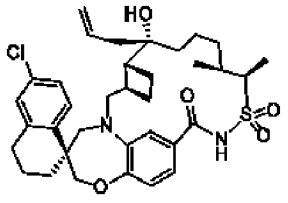
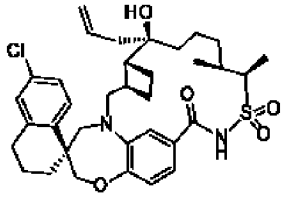
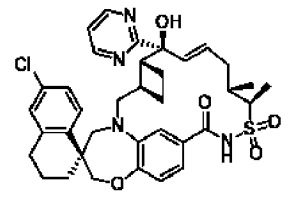
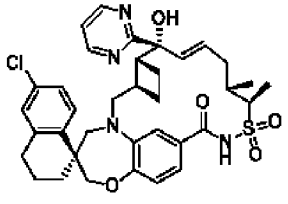
100261		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	731,5
100262	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	629,2
100263	 или 	N–((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–циано–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)ацетамид или N–((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–циано–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–	667,2

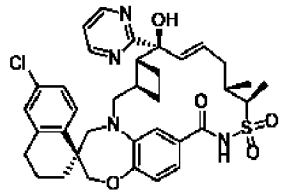
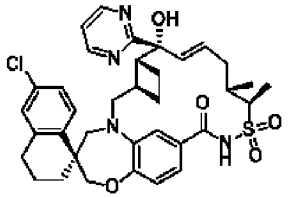
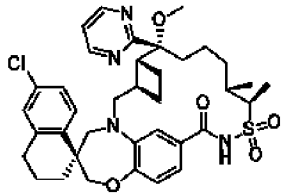
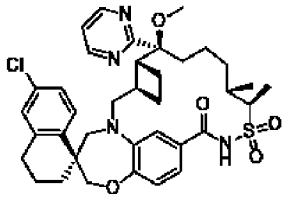
		[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)ацетамид	
100264	 или 	(2S,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R,22'S)–6''–хлор–11',12'–диметил–3'',4''–дигидро–2''H,15'H–диспиро[1,4–диоксан–2,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–22',1''–нафталин]–15'–он–13',13'–диоксид или (2R,3'R,6'R,8'E,11'S,12'R,22'S)–6''–хлор–11',12'–диметил–3'',4''–дигидро–2''H,15'H–диспиро[1,4–диоксан–2,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен–22',1''–нафталин]–15'–он–13',13'–диоксид	655,2
100265	 или 	N–((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)ацетамид или N–((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)ацетамид	672,2

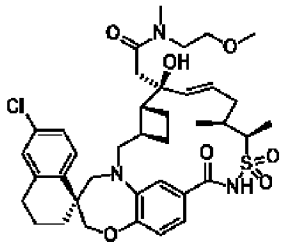
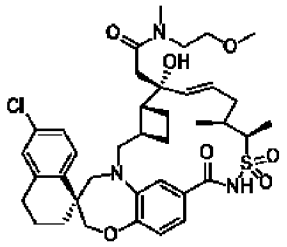
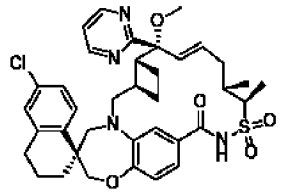
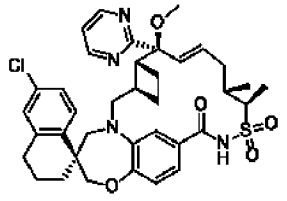
100266	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пропен–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пропен–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	641,2
100267	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	639,2
100268		(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	639,3

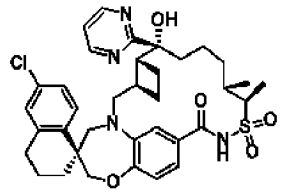
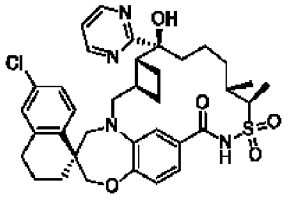
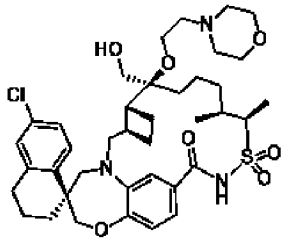
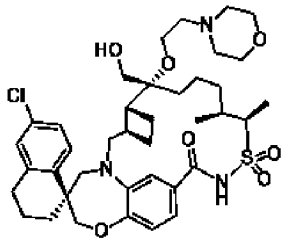
	или 	[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100269	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',3''–[1,4]оксазинан]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–диспиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–7',3''–[1,4]оксазинан]–15'–он–13',13'–диоксид	656,2
100270	 и	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиримидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–	679,2

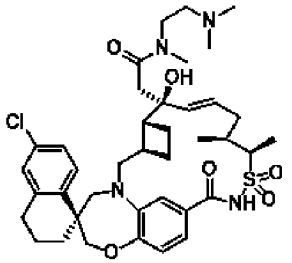
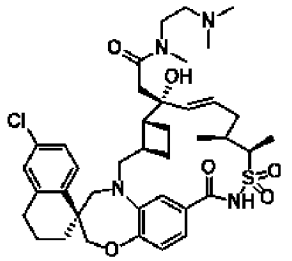
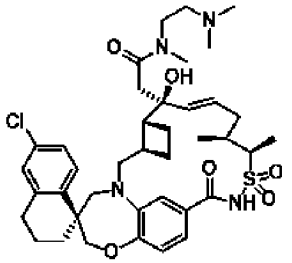
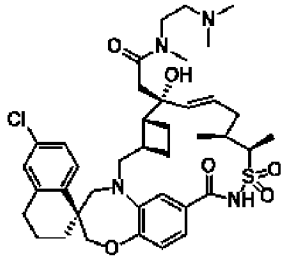
		гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиримидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100271	 или 	((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)метилметансульфонат или ((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)метилметансульфонат	709,1
100272	 или 	N–((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–7'–(4–морфолинилметил)–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)ацетамид или N–((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–7'–(4–морфолинилметил)–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–	741,2

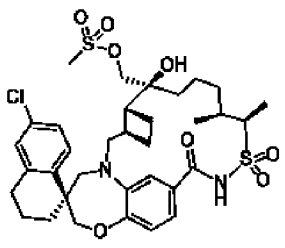
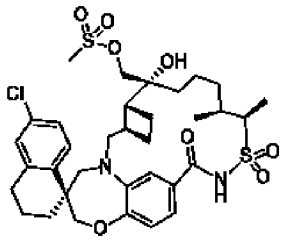
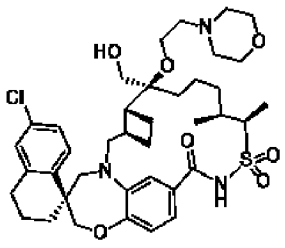
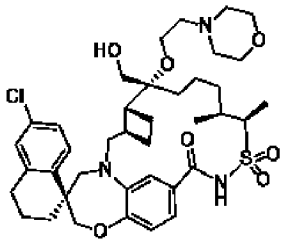
		спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)ацетамид	
100273	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пропен–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пропен–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	641,3
100274	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиримидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиримидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	677,3

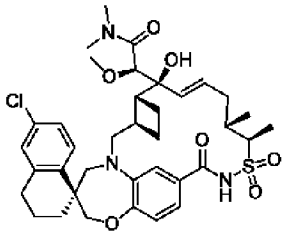
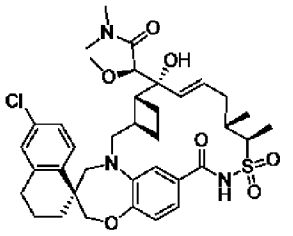
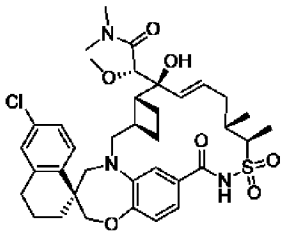
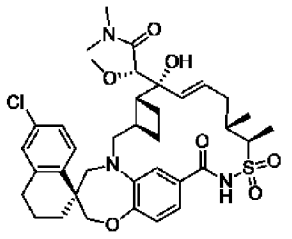
100275	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиримидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиримидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	677,3
100276	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиримидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиримидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	693,3

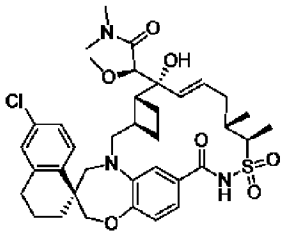
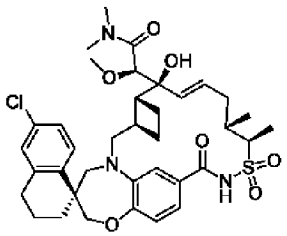
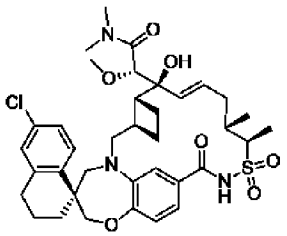
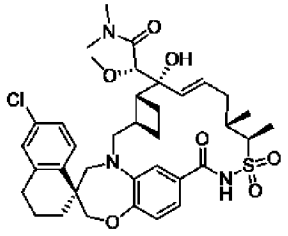
100277	 или 	2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N–(2–метоксиэтил)–N–метилацетамид или 2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N–(2–метоксиэтил)–N–метилацетамид	728,2
100278	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиримидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиримидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	691,2

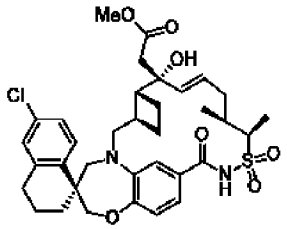
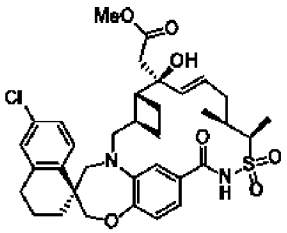
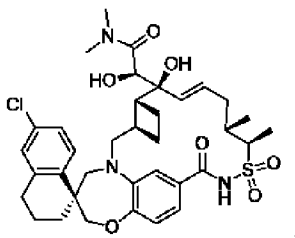
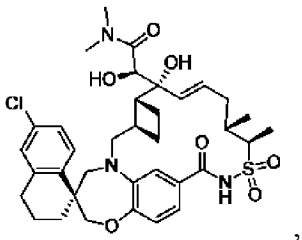
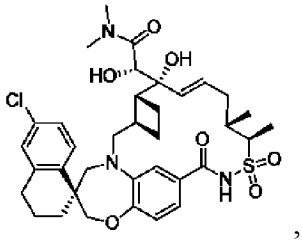
100279	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиримидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиримидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	679,2
100280	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–7'–(2–(4–морфолинил)этокси)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–7'–(2–(4–морфолинил)этокси)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	744,3

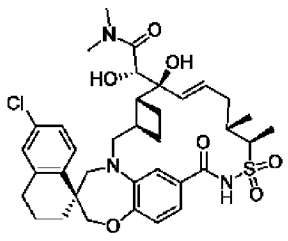
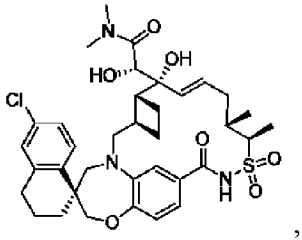
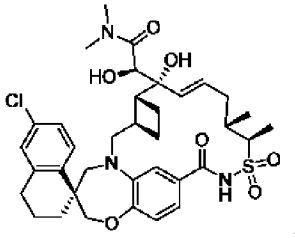
100281	 или 	2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N–(2–(диметиламино)этил)–N–метилацетамид или 2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N–(2–(диметиламино)этил)–N–метилацетамид	741,2
100282	 или 	2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N–(2–(диметиламино)этил)–N–метилацетамид или 2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[	741,3

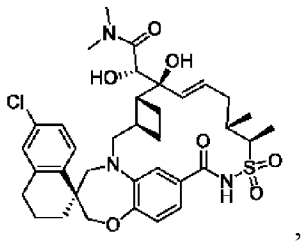
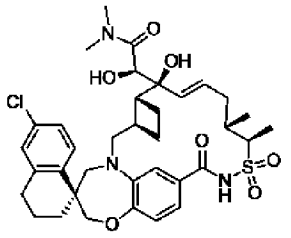
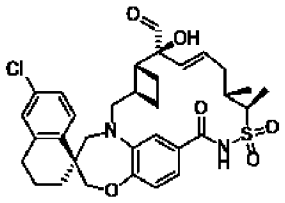
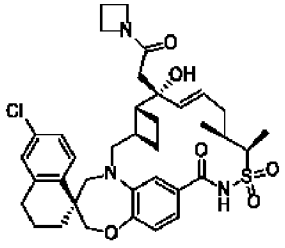
		14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N–(2–(диметиламино)этил)–N–метилацетамид	
100283	 или 	((1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)метилметансульфонат или ((1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–ил)метилметансульфонат	709,1
100284	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–7'–(2–(4–морфолинил)этокси)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–7'–(2–(4–морфолинил)этокси)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[	744,3

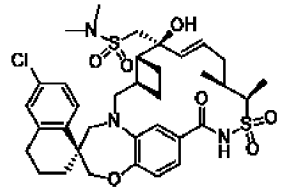
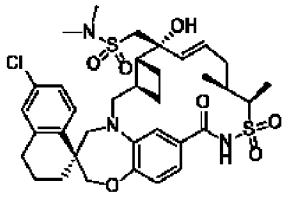
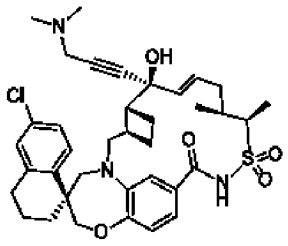
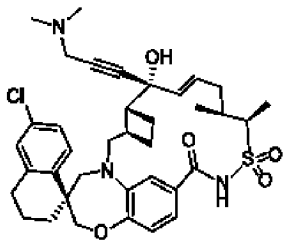
		14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100285	 , или  , или  , или 	(2R)–2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–2–метокси–N,N–диметилэтанамид, или (2R)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–2–метокси–N,N–диметилэтанамид, или (2S)–2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–2–метокси–N,N–диметилэтанамид, или (2S)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[	714,2

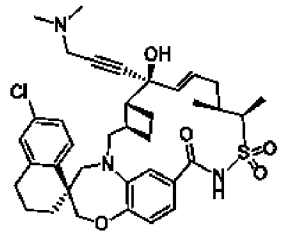
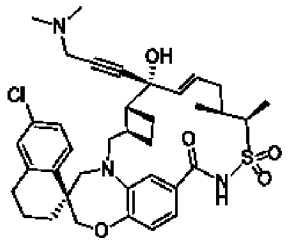
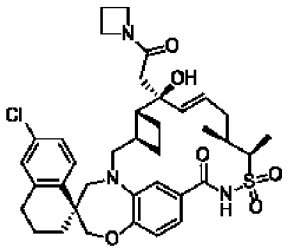
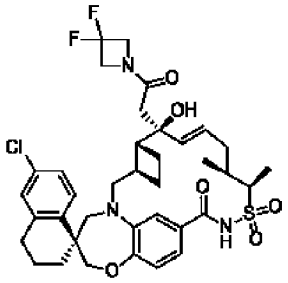
		14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–7'–ил)–2–метокси–N, N–диметилэтанамид	
100286	 , или  , или  , или 	(2R)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–7'–ил)–2–метокси–N, N–диметилэтанамид, или (2R)–2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–7'–ил)–2–метокси–N, N–диметилэтанамид, или (2S)–2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–7'–ил)–2–метокси–N, N–диметилэтанамид, или (2S)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–	714,2

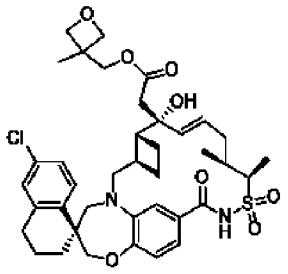
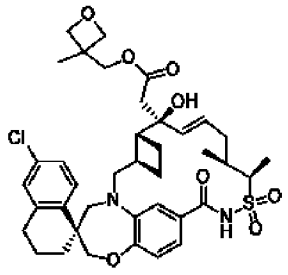
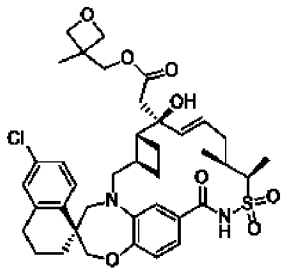
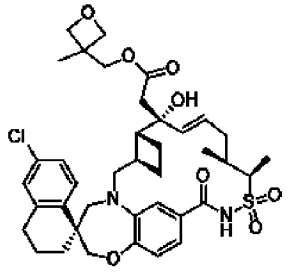
		[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–2–метокси–N,N–диметилэтанамид	
100287		метил–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетат	671,2
100288		метил–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетат	671,2
100289	 , или  , или  ,	(2R)–2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–2–гидрокси–N,N–диметилэтанамид, или (2S)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–2–гидрокси–N,	700,3

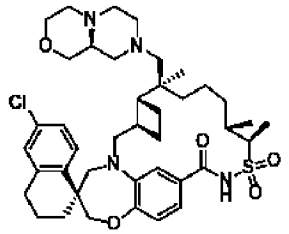
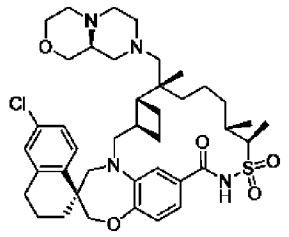
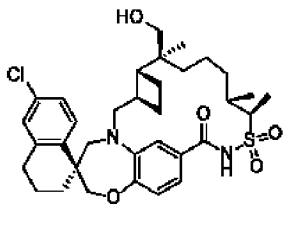
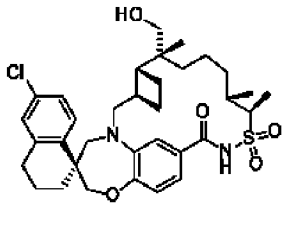
	или 	N–диметилэтанамид, или (2S)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–2–гидрокси–N,N–диметилацетамид, или (2S)–2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–2–гидрокси–N,N–диметилэтанамид	
100290	 , или  , или	(2S)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–2–гидрокси–N,N–диметилэтанамид, или (2R)–2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,	700,3

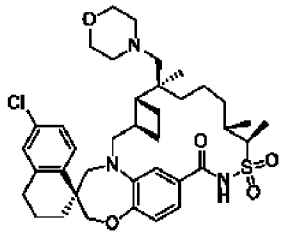
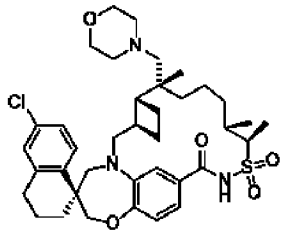
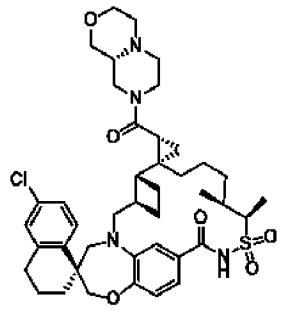
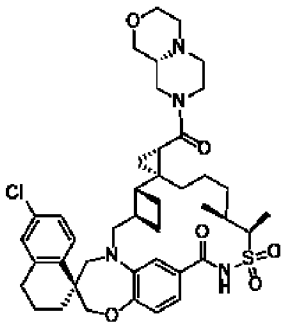
	 , или 	18,24]тетраен]–7'–ил)–2–гидрокси–N, N–диметилэтанамид, или (2S)–2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–2–гидрокси–N, N–диметилэтанамид, или (2R)–2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–2–гидрокси–N, N–диметилэтанамид	
100291		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид	627,3
100292		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–7'–(2–(1–азетидинил)–2–оксоэтил)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[	696,2

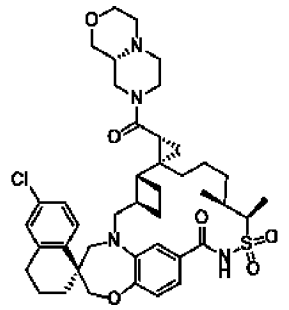
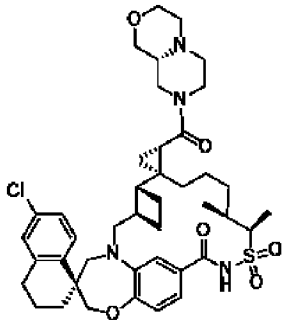
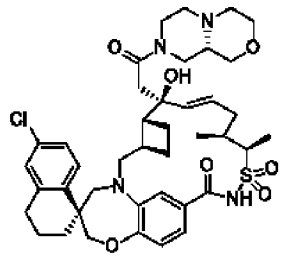
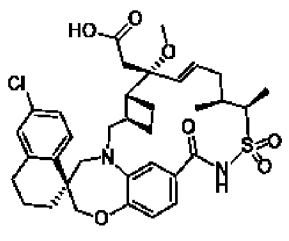
		14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100293	 или 	1–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилметансульфонамид или 1–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилметансульфонамид	720,2
100294	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(3–(диметиламино)–1–пропин–1–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(3–(диметиламино)–1–пропин–1–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[	680,3

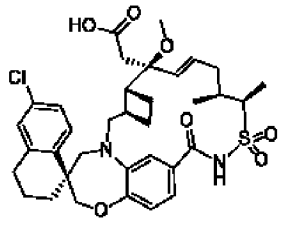
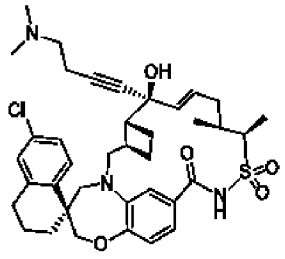
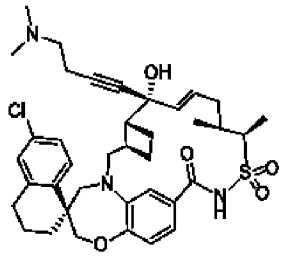
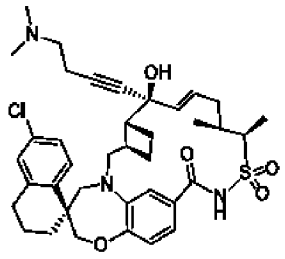
		14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100295	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(3–(диметиламино)–1–пропин–1–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(3–(диметиламино)–1–пропин–1–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	680,5
100296		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–(2–(1–азетидинил)–2–оксоэтил)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	696,2
100297		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–(3,3–дифтор–1–азетидинил)–2–оксоэтил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,	732,2

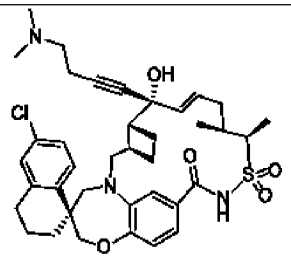
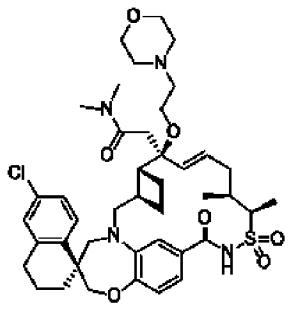
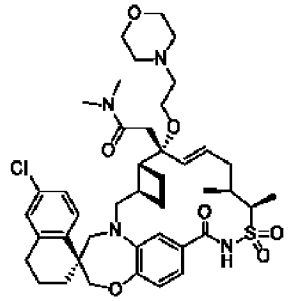
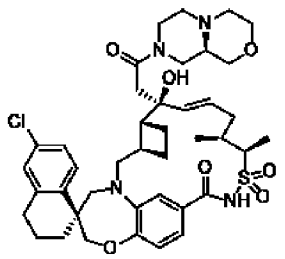
		18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100298	 или 	(3–метил–3–оксетанил)метил–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетат или (3–метил–3–оксетанил)метил–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетат	741,2
100299	 или 	(3–метил–3–оксетанил)метил–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетат или (3–метил–3–оксетанил)метил–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,	741,2

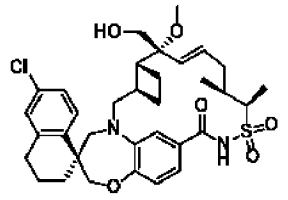
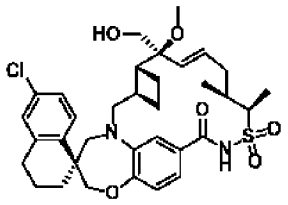
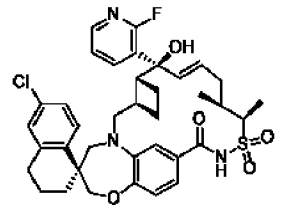
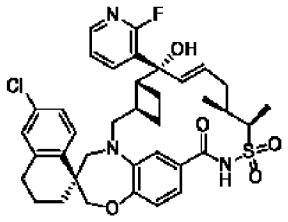
		18,24]тетраен]–7'–ил)ацетат	
100300	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илметил)–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	753,3
	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	629,4

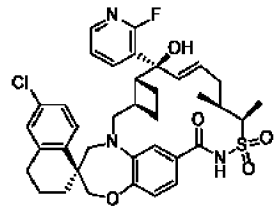
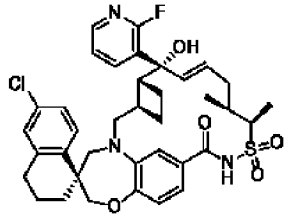
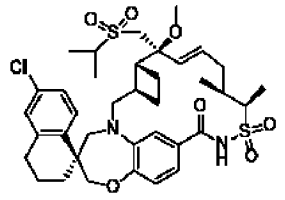
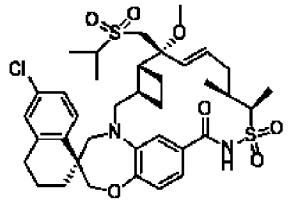
100302	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7',11',12'–триметил–7'–(4–морфолинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7',11',12'–триметил–7'–(4–морфолинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	698,5
100303	 или 	(1R,2R,3'R,6'R,11'S,12'R,22'S)–6''–хлор–2–((9aR)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илкарбонил)–11',12'–диметил–3'',4''–дигидро–2''H,15'H–диспиро[циклопропан–1,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–22',1''–нафталин]–15'–он–13',13'–диоксид или (1R,2S,3'R,6'R,11'S,12'R,22'S)–6''–хлор–2–((9aR)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–илкарбонил)–11',12'–диметил–3'',4''–дигидро–2''H,15'H–диспиро[циклопропан–1,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–22',1''–нафталин]–15'–он–	779,3

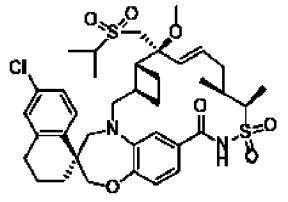
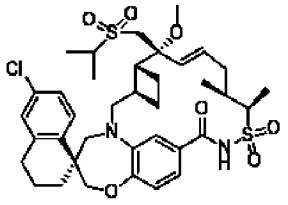
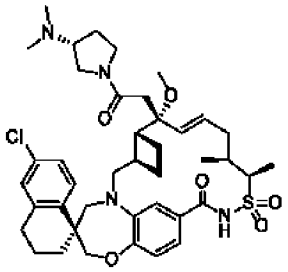
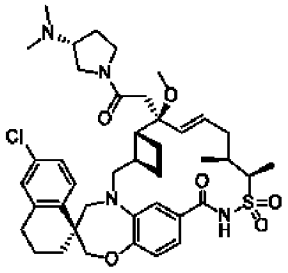
		13',13'–диоксид	
100304	 или 	(1R,2R,3'R,6'R,11'S,12'R,22'S)–6''–хлор–2–((9aR)–гексагидропиразино[2,1–с][1,4]оксазин–8(1H)–илкарбонил)–11',12'–диметил–3'',4''–дигидро–2''H,15'H–диспиро[циклопропан–1,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–22',1''–нафталин]–15'–он–13',13'–диоксид или (1R,2S,3'R,6'R,11'S,12'R,22'S)–6''–хлор–2–((9aR)–гексагидропиразино[2,1–с][1,4]оксазин–8(1H)–илкарбонил)–11',12'–диметил–3'',4''–дигидро–2''H,15'H–диспиро[циклопропан–1,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–22',1''–нафталин]–15'–он–13',13'–диоксид	779,3
100305		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–с][1,4]оксазин–8(1H)–ил)–2–оксоэтил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	781,2
100306		((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[	671,2

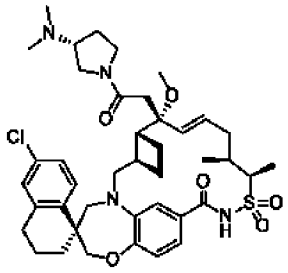
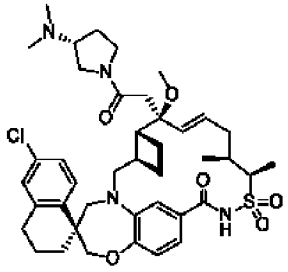
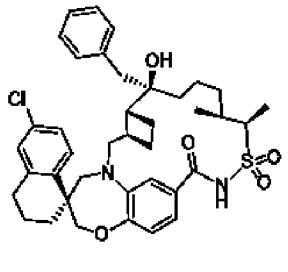
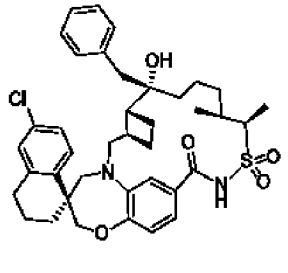
		14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–7'–ил)уксусная кислота	
100307		((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–7'–ил)уксусная кислота	671,2
100308	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–(диметиламино)–1–бутин–1–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он 13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–(диметиламино)–1–бутин–1–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	694,5
100309	 или	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–(диметиламино)–1–бутин–1–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или	694,5

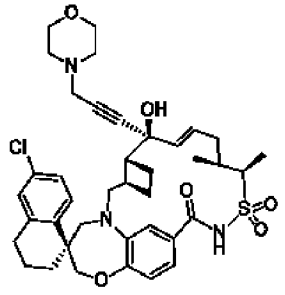
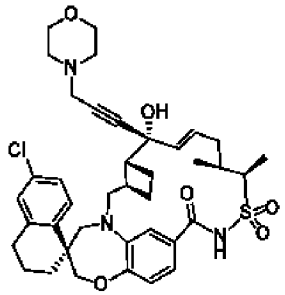
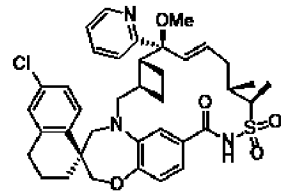
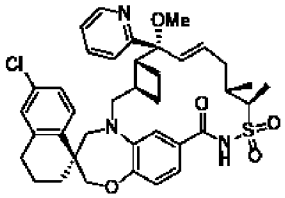
		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–(диметиламино)–1–бутин–1–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100310	 или 	2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–7'–(2–(4–морфолинил)этокси)–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилацетамид или 2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–7'–(2–(4–морфолинил)этокси)–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диметилацетамид	797,3
100311		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–((9aR)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–ил)–2–оксоэтил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,	781,2

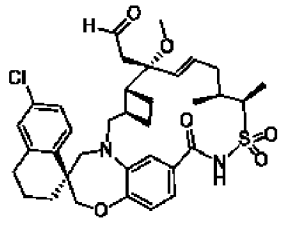
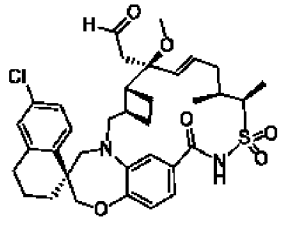
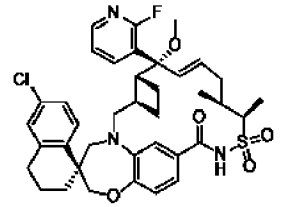
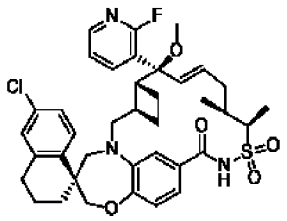
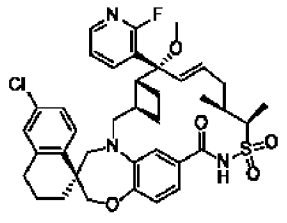
		18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100312	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	643,2
100313	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–фтор–3–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–фтор–3–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	694,3

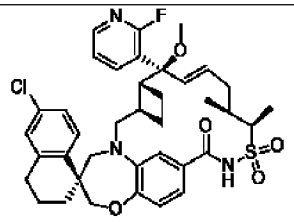
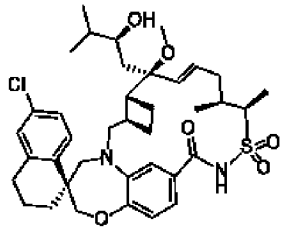
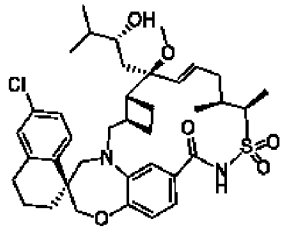
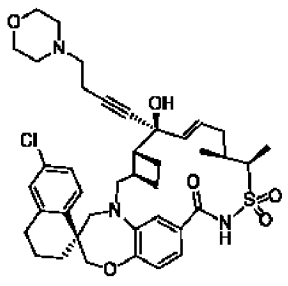
100314	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–фтор–3–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–фтор–3–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	694,3
100315	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((2–пропанилсульфонил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((2–пропанилсульфонил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	733,3

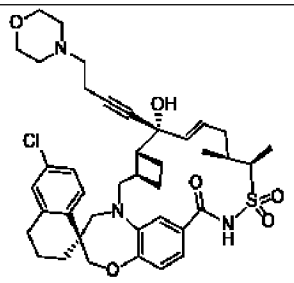
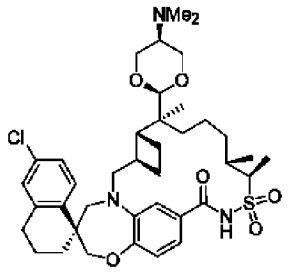
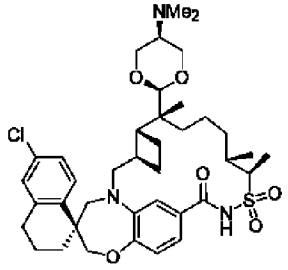
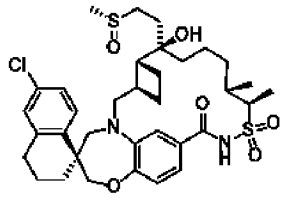
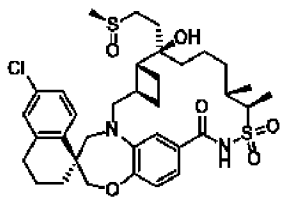
100316	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((2–пропанилсульфонил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((2–пропанилсульфонил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	733,3
100317	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–((3R)–3–(диметиламино)–1–пирролидинил)–2–оксоэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–((3R)–3–(диметиламино)–1–пирролидинил)–2–оксоэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,	767,3

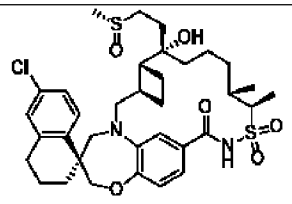
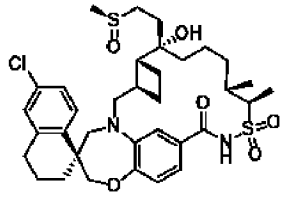
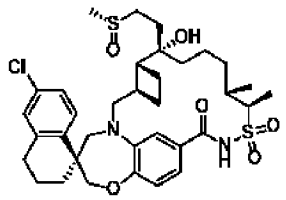
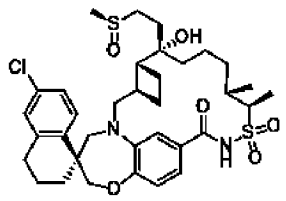
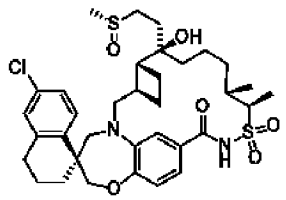
		18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100318	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–((3R)–3–(диметиламино)–1–пирролидинил)–2–оксоэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–((3R)–3–(диметиламино)–1–пирролидинил)–2–оксоэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	767,3
100319	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–7'–бензил–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–7'–бензил–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	691,2

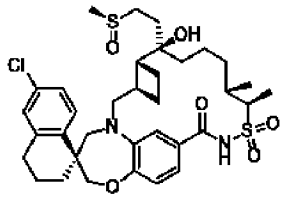
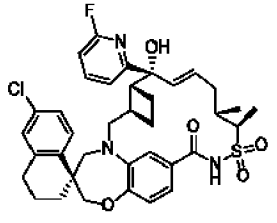
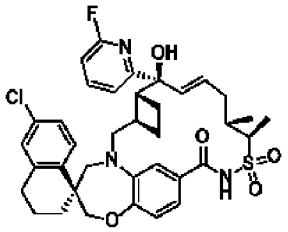
100320	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(3–(4–морфолинил)–1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(3–(4–морфолинил)–1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	722,2
100321	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	690,0

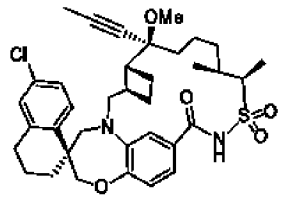
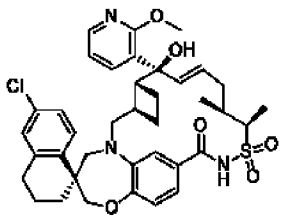
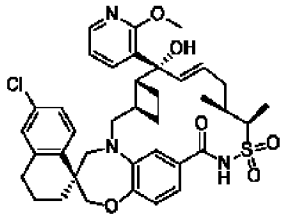
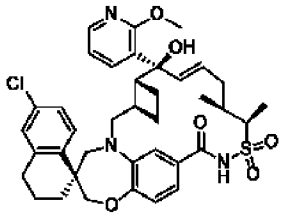
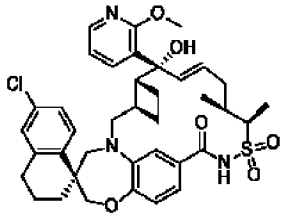
100322		((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетальдегид	655,2
100323		((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетальдегид	655,2
100324	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–фтор–3–пиридинил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–фтор–3–пиридинил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	707,2
100325	 или	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–фтор–3–пиридинил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,	707,3

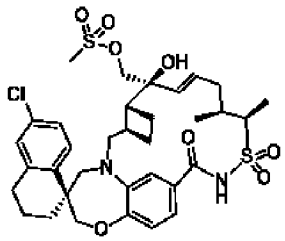
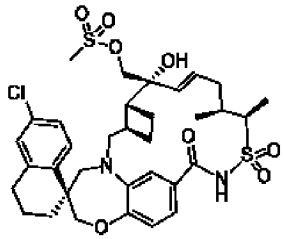
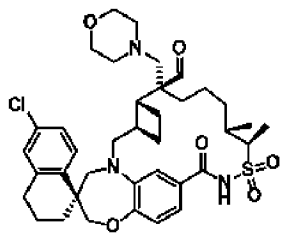
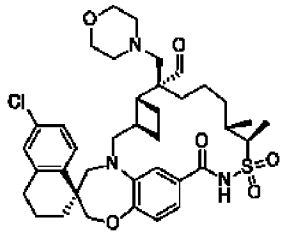
		18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–фтор–3–пиридинил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100326	 и 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2R)–2–гидрокси–3–метилбутил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и |(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2S)–2–гидрокси–3–метилбутил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	699,2
100327	 или	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(4–(4–морфолинил)–1–бутин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или	736,4

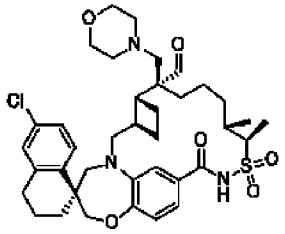
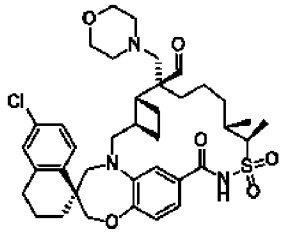
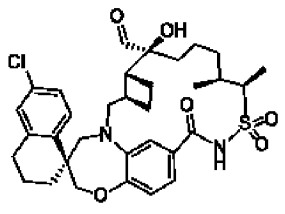
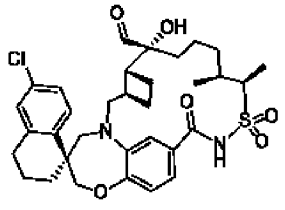
		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(4–(4–морфолинил)–1–бутин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100328	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(цис–5–(диметиламино)–1,3–диоксан–2–ил)–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(цис–5–(диметиламино)–1,3–диоксан–2–ил)–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	728,3
100329	 и  или	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–((R)–метилсульфинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–((S)–	691,3

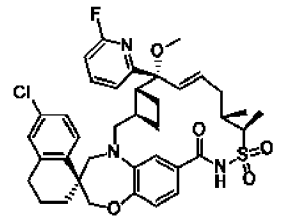
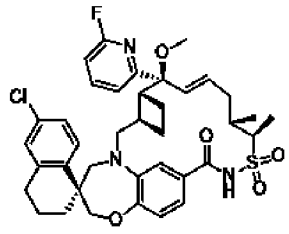
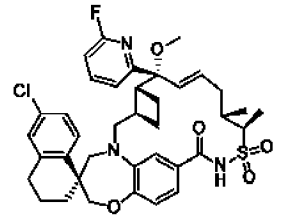
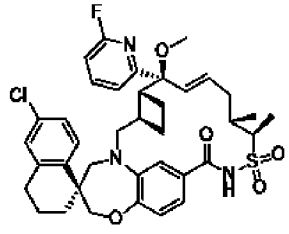
	 и 	метилсульфинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–((R)–метилсульфинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–((S)–метилсульфинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100330	 и  или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–((R)–метилсульфинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–((S)–метилсульфинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18	691,3

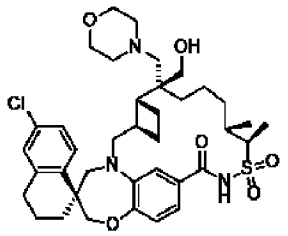
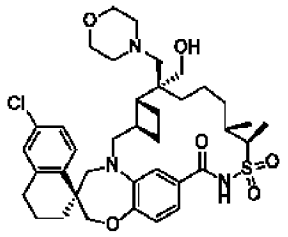
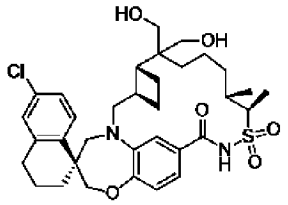
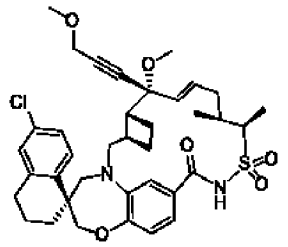
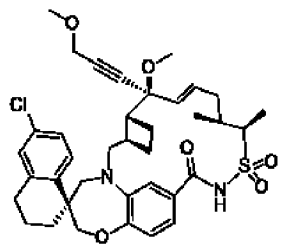
	и 	,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–((R)–метилсульфинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–((S)–метилсульфинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100331	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(6–фтор–2–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(6–фтор–2–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	694,0

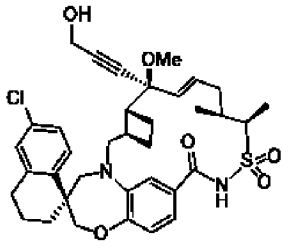
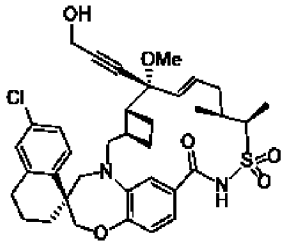
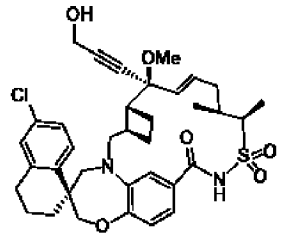
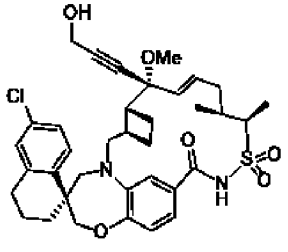
100332		(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	653,3
100333	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(2–метокси–3–пиридинил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(2–метокси–3–пиридинил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	706,3
100334	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(2–метокси–3–пиридинил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(2–метокси–3–	706,3

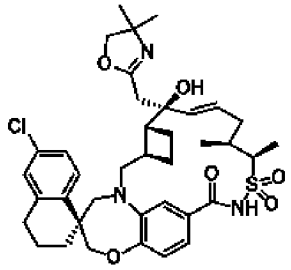
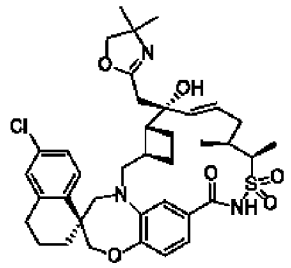
		пиридинил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100335	 или 	((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метилметансульфонат или ((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метилметансульфонат	707,2
100336	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–7'–(4–морфолинилметил)–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–7'–(4–морфолинилметил)–15'–оксо–3,4–	712,5

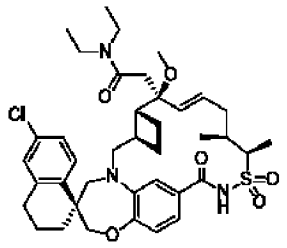
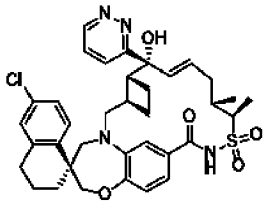
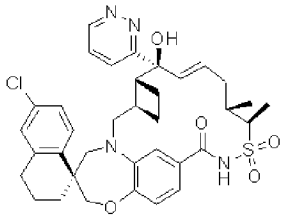
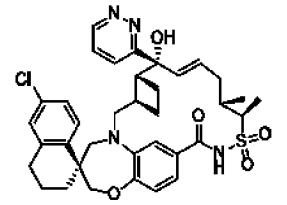
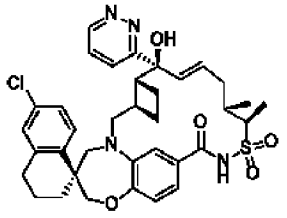
		дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид	
100337	 и 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–7'–(4–морфолинилметил)–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–7'–(4–морфолинилметил)–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид	712,5
100338	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–	629,2

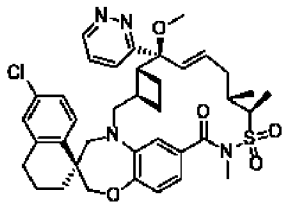
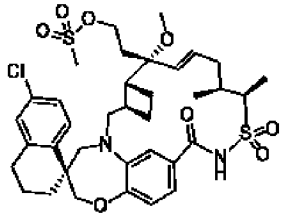
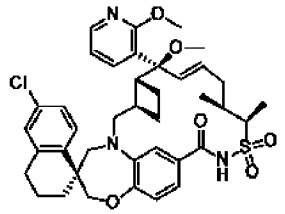
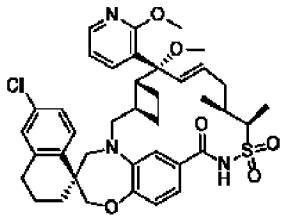
		[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид	
100339	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(6–фтор–2–пиридинил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(6–фтор–2–пиридинил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	676,0
100340	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(6–фтор–2–пиридинил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(6–фтор–2–пиридинил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	676,0

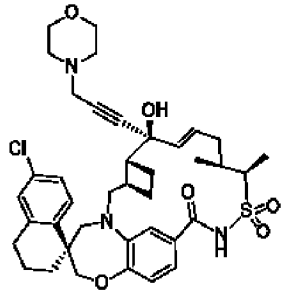
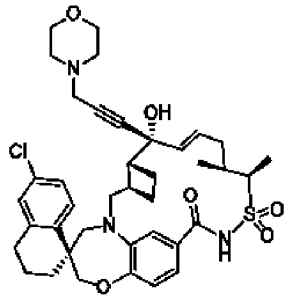
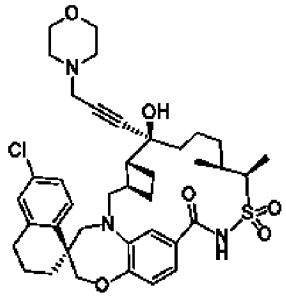
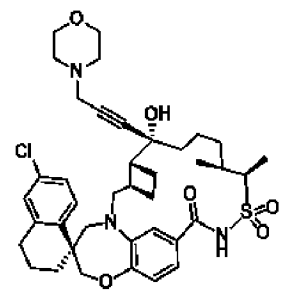
100341	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–7'–(4–морфолинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–7'–(4–морфолинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	714,3
100342		(1S,3'R,6'R,11'S,12'R)–6–хлор–7',7'–бис(гидроксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	645,2
100343	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–(3–метокси–1–пропин–1–ил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–(3–метокси–1–пропин–1–ил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[	681,5

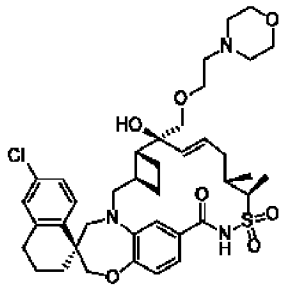
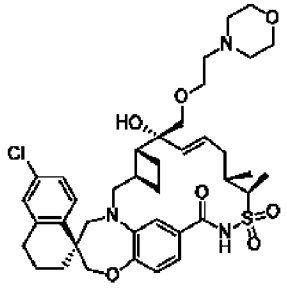
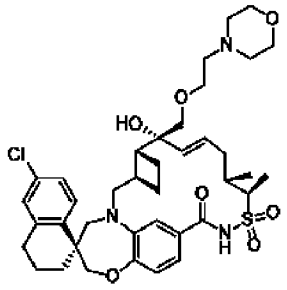
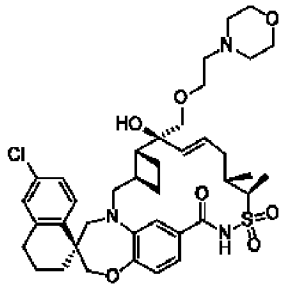
		14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100344	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(3–гидрокси–1–пропин–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(3–гидрокси–1–пропин–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	667,2
100345	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(3–гидрокси–1–пропин–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(3–гидрокси–1–пропин–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,	667,2

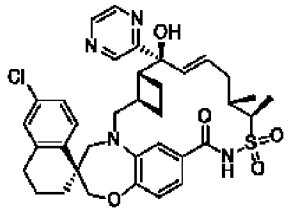
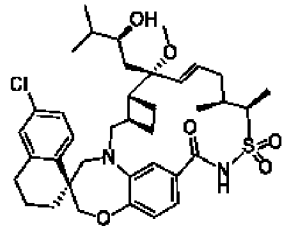
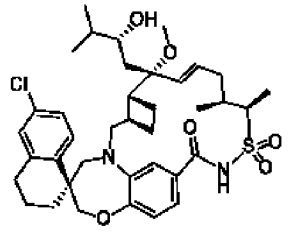
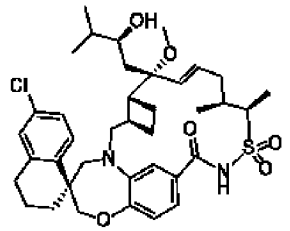
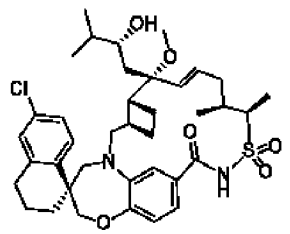
		18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100346	 и 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4,4–диметил–4,5–дигидро–1,3–оксазол–2–ил)метил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид|(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4,4–диметил–4,5–дигидро–1,3–оксазол–2–ил)метил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4,4–диметил–4,5–дигидро–1,3–оксазол–2–ил)метил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид|(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4,4–диметил–4,5–дигидро–1,3–оксазол–2–ил)метил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,	710,0

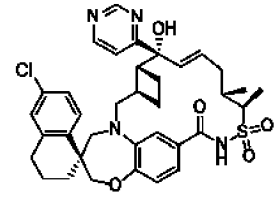
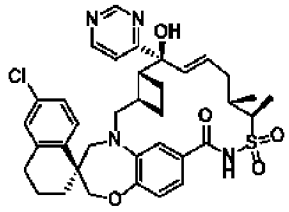
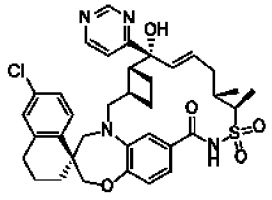
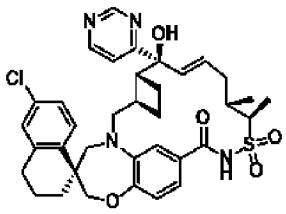
		18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100347		2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N, N–диэтилацетамид	748,2
100348	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(3–пиридазинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(3–пиридазинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	677,0
100349	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(3–пиридазинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(3–пиридазинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–	677,0

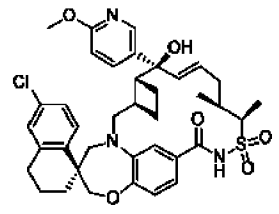
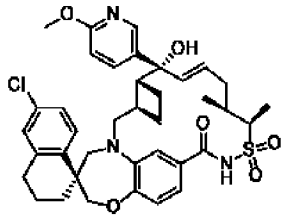
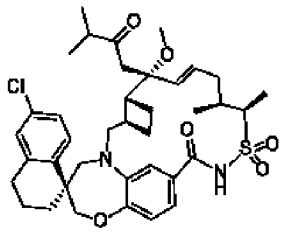
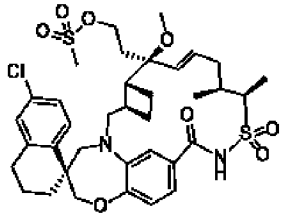
		спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100350		3–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–1–метилпиридазин–1–ий	705,0
100351		2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)этилметансульфонат	757,1 (M+Na)
100352	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–(2–метокси–3–пиридинил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–(2–метокси–3–пиридинил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[	720,2

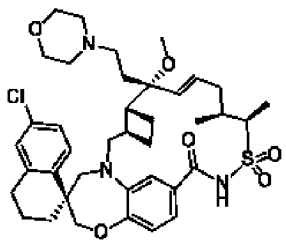
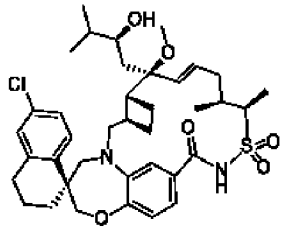
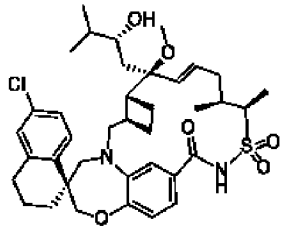
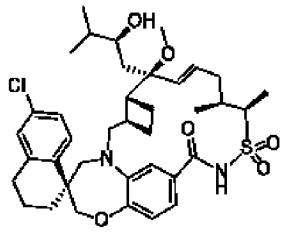
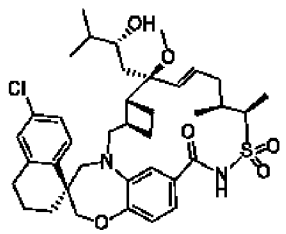
		14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100353	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(3–(4–морфолинил)–1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(3–(4–морфолинил)–1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	724,3
100354	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(3–(4–морфолинил)–1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(3–(4–морфолинил)–1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18	724,3

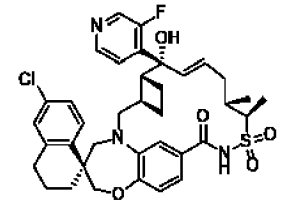
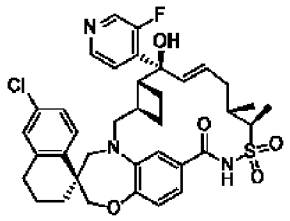
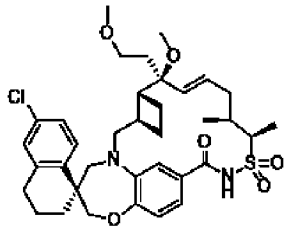
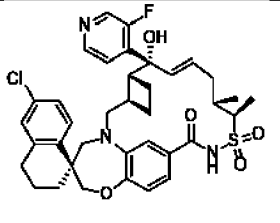
		,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100355	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((2–(4–морфолинил)этокси)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((2–(4–морфолинил)этокси)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	742,3
100356	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((2–(4–морфолинил)этокси)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'S,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((2–(4–морфолинил)этокси)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	742,3

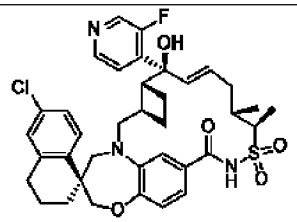
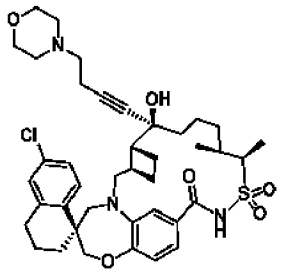
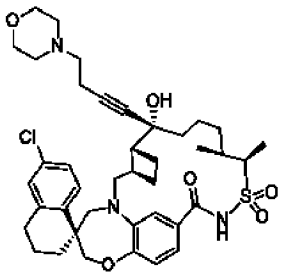
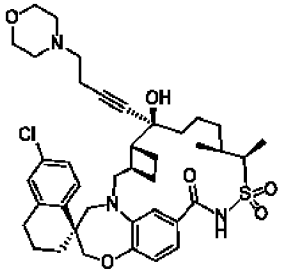
100357		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиразинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	677,0
100358	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2S)–2–гидрокси–3–метилбутил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2R)–2–гидрокси–3–метилбутил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	721,5 (M+Na)
100359	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2S)–2–гидрокси–3–метилбутил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2R)–2–гидрокси–3–метилбутил)–	721,5 (M+Na)

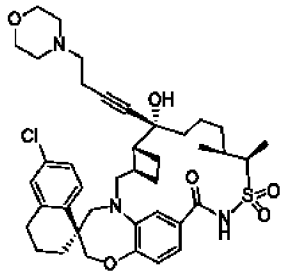
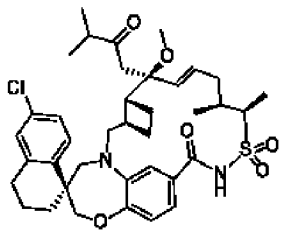
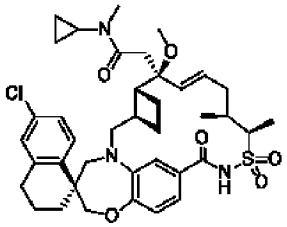
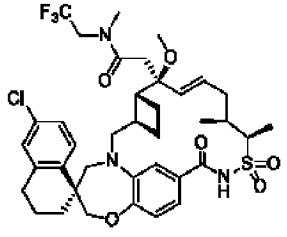
		7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100360	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(4–пиримидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(4–пиримидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	677,0
100361	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(4–пиримидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(4–пиримидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,	677,0

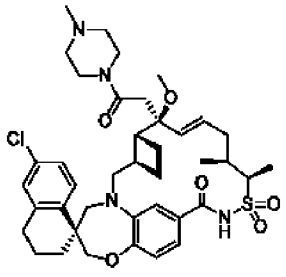
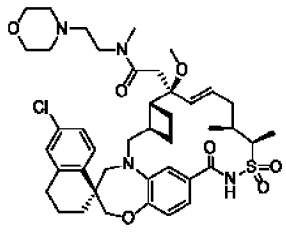
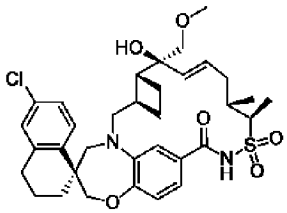
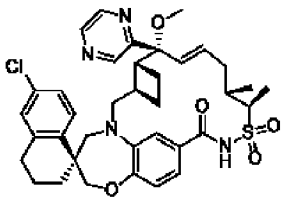
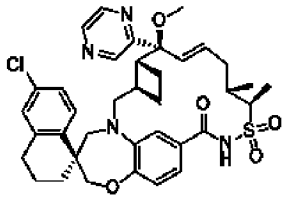
		18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100362	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(6–метокси–3–пиридинил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(6–метокси–3–пиридинил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	706,3
100363		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(3–метил–2–оксобутил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	697,2
100364		2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)этилметансульфонат	757,2 (M+Na)

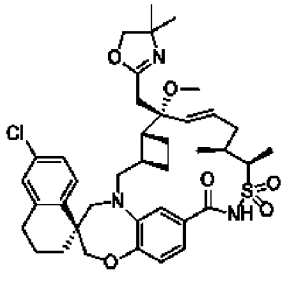
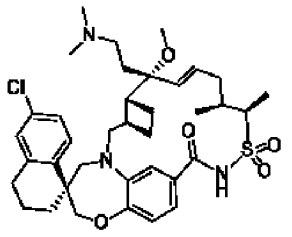
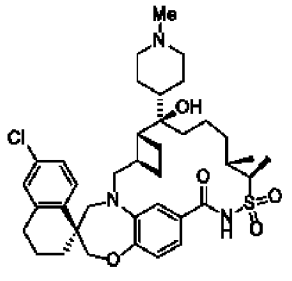
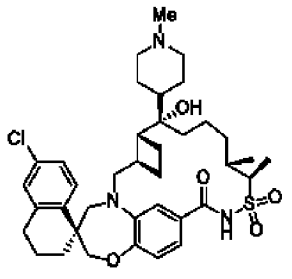
100365		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–(4–морфолинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	726,3
100366	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2R)–2–гидрокси–3–метилбутил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или |(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2S)–2–гидрокси–3–метилбутил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	721,3 (M+Na)
100367	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2R)–2–гидрокси–3–метилбутил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или |(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2S)–2–гидрокси–3–метилбутил)–	721,3 (M+Na)

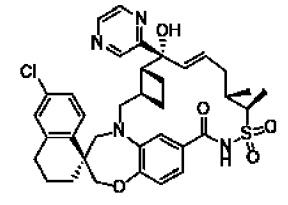
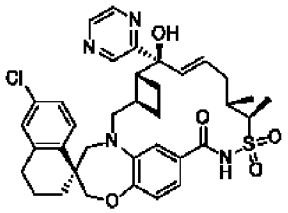
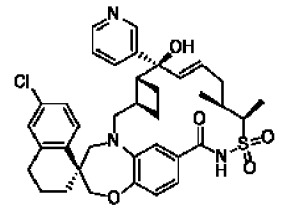
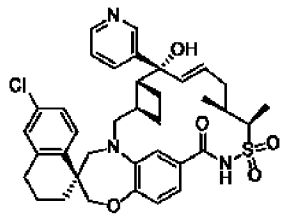
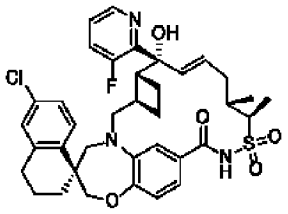
		7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100368	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(3–фтор–4–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(3–фтор–4–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	694,0
100369		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–(2–метоксиэтил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	671,2
100370	 или	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(3–фтор–4–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	694,0

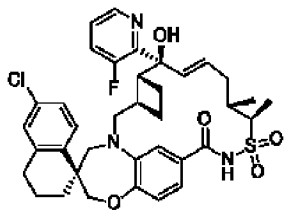
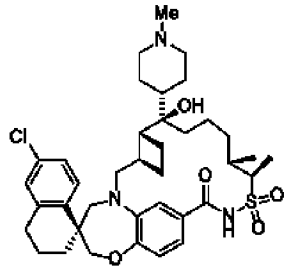
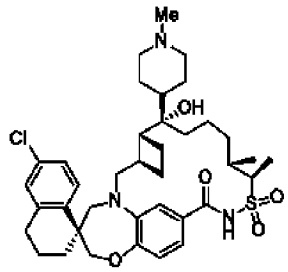
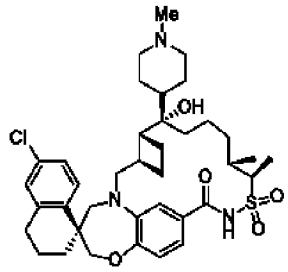
		[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(3–фтор–4–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100371	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(4–(4–морфолинил)–1–бутин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(4–(4–морфолинил)–1–бутин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	738,3
100372		(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(4–(4–морфолинил)–1–бутин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[	738,5

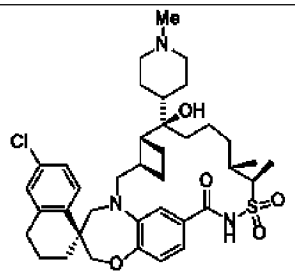
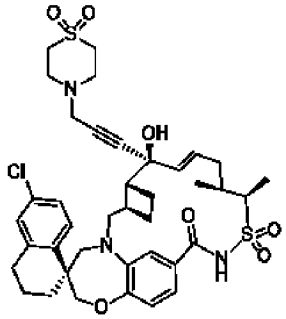
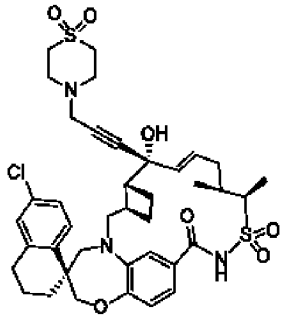
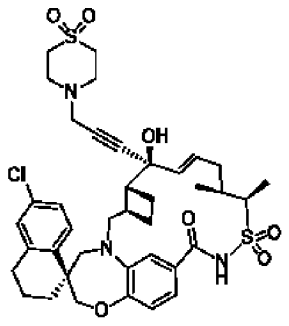
	или 	14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(4–(4–морфолинил)–1–бутин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100373		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(3–метил–2–оксобутил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	719,3 (M+Na)
100374		2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N–циклопропил–N–метилацетамид	746,3
100375		2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N–метил–N–(2,2,2–трифторэтил)ацетамид	788,3 (M+Na)

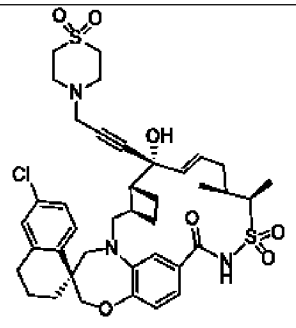
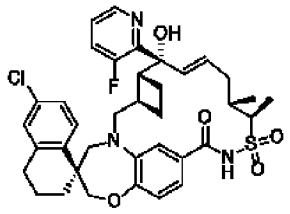
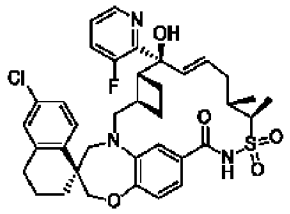
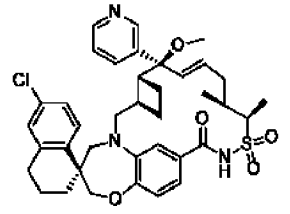
100376		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–(4–метил–1–пиперазинил)–2–оксоэтил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	753,3 (M+Na)
100377		2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N–метил–N–(2–(4–морфолинил)этил)ацетамид	797,3
100378		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(метоксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	643,2
100379	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиразинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиразинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	659,0

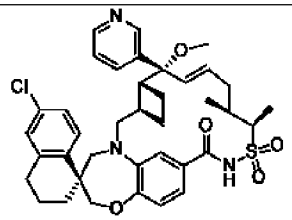
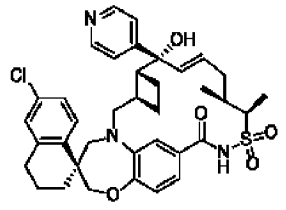
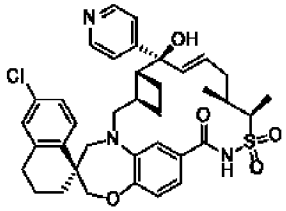
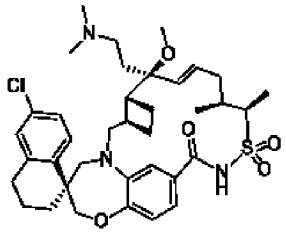
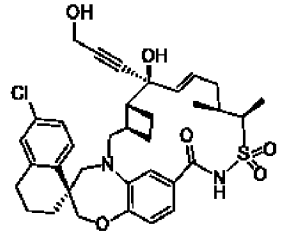
		[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100380		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4,4–диметил–4,5–дигидро–1,3–оксазол–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	724,2
100381		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–(диметиламино)этил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	684,3
100382	 и 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1–метил–4–пиперидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1–метил–4–пиперидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	698,3

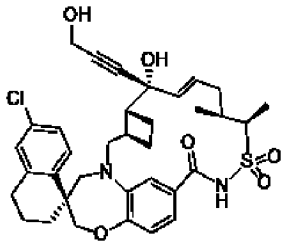
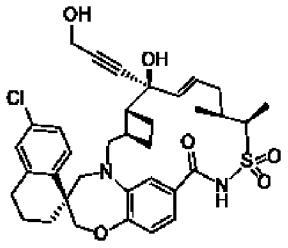
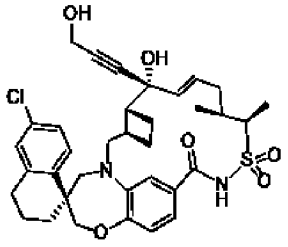
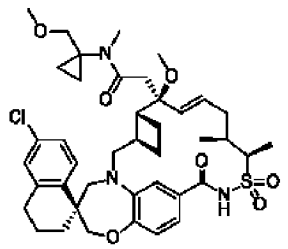
100383	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиразинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиразинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	677,0
100384	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(3–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(3–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	676,2
100385		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(3–фтор–2–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	694,3

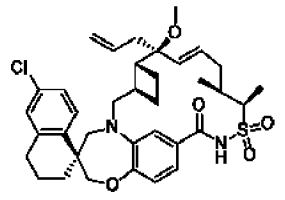
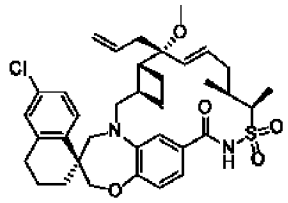
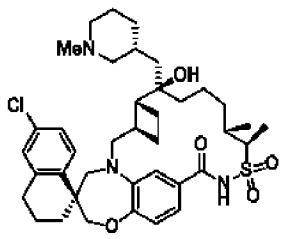
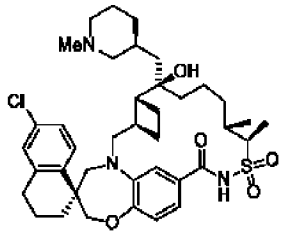
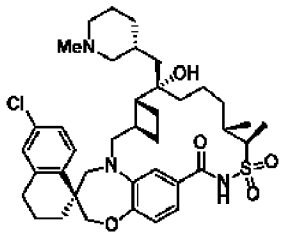
	или 	[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(3–фтор–2–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100386	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1–метил–4–пиперидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1–метил–4–пиперидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	698,3
100387	 или	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1–метил–4–пиперидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или	698,3

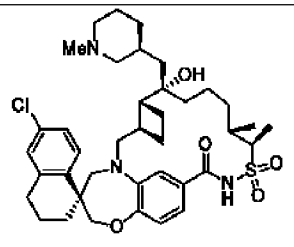
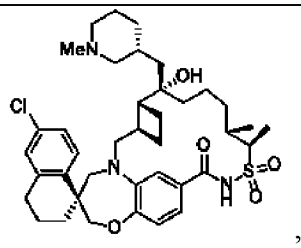
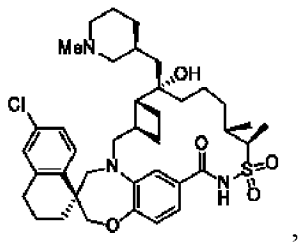
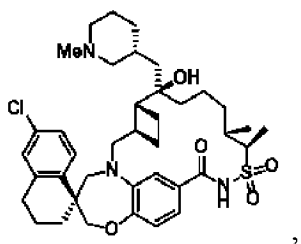
		(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1–метил–4–пиперидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100388	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(3–(1,1–диоксидо–4–тиоморфолинил)–1–пропин–1–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(3–(1,1–диоксидо–4–тиоморфолинил)–1–пропин–1–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	770,4
100389	 или	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(3–(1,1–диоксидо–4–тиоморфолинил)–1–пропин–1–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	770,3

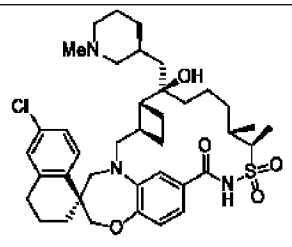
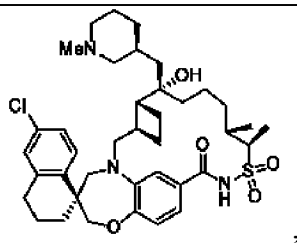
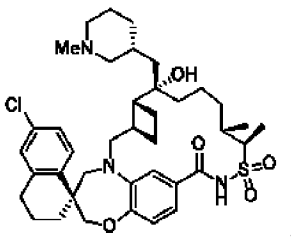
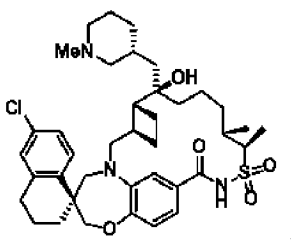
		или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(3–(1,1–диоксидо–4–тиоморфолинил)–1–пропин–1–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100390	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(3–фтор–2–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(3–фтор–2–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	694,3
100391	 или	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(3–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или	690,2

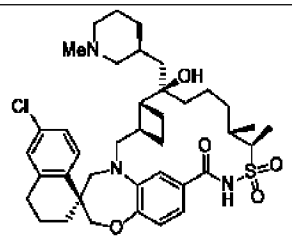
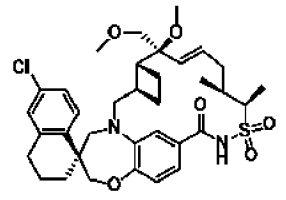
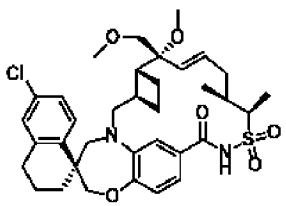
		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(3–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100392	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(4–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(4–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	676,2
100393		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–(диметиламино)этил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	684,2
100394		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(3–гидрокси–1–пропин–1–ил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	653,5

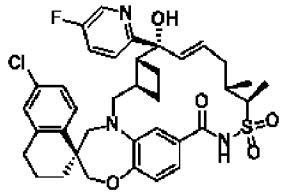
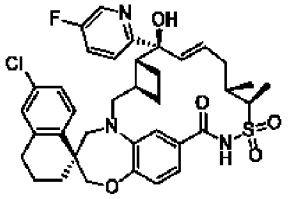
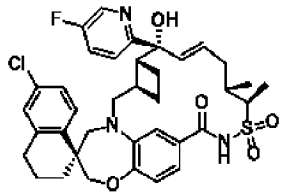
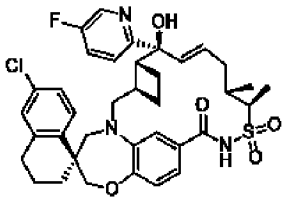
	или 	[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(3–гидрокси–1–пропин–1–ил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100395	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(3–гидрокси–1–пропин–1–ил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(3–гидрокси–1–пропин–1–ил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	653,3
100396		2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,	790,3 (M+Na)

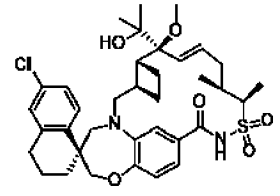
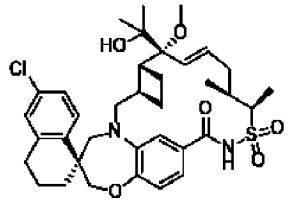
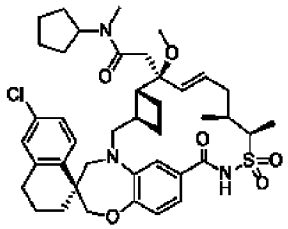
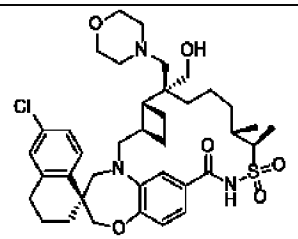
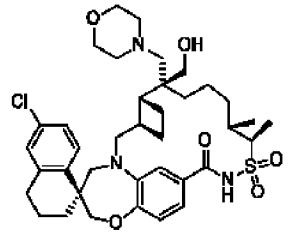
		18,24]тетраен]–7'–ил)–N–(1–(метоксиметил)циклопропил)–N–метилацетамид	
100397	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–пропен–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–пропен–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	653,3
100398	 и  или  и	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(((3R)–1–метил–3–пиперидинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(((3S)–1–метил–3–пиперидинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	712,4

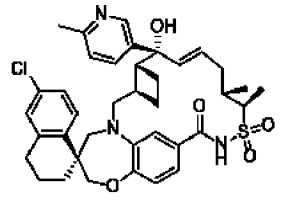
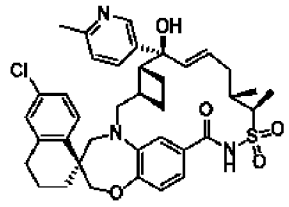
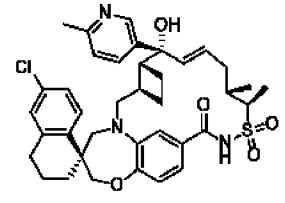
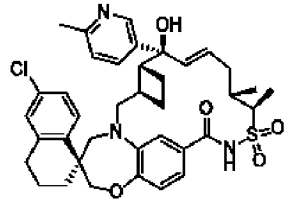
		или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(((3R)–1–метил–3–пиперидинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(((3S)–1–метил–3–пиперидинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100399	 , или  , или  , или	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(((3R)–1–метил–3–пиперидинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(((3S)–1–метил–3–пиперидинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид,	712,4

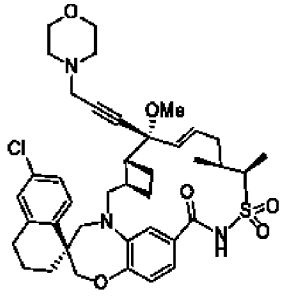
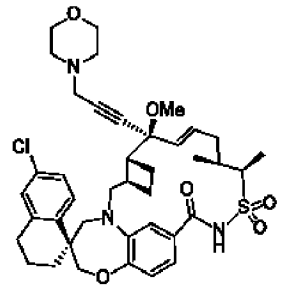
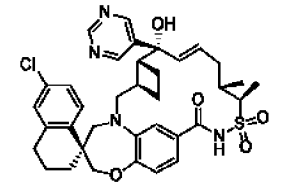
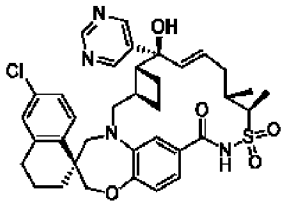
		или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(((3R)–1–метил–3–пиперидинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(((3S)–1–метил–3–пиперидинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100400	 , или  , или  , или	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(((3S)–1–метил–3–пиперидинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(((3R)–1–метил–3–пиперидинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид,	712,4

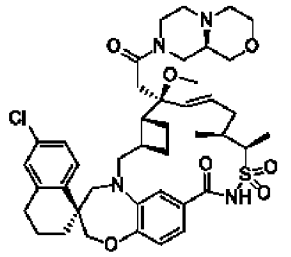
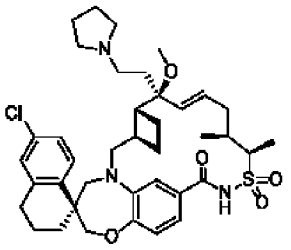
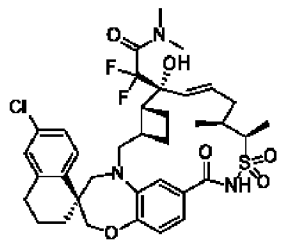
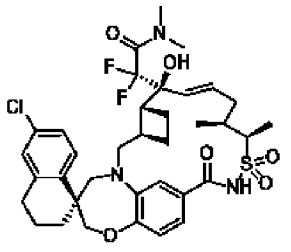
		или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(((3R)–1–метил–3–пиперидинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(((3S)–1–метил–3–пиперидинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100401	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–(метоксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–(метоксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	657,2

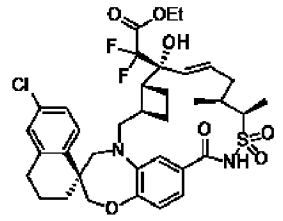
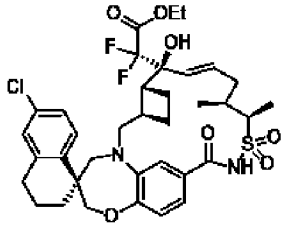
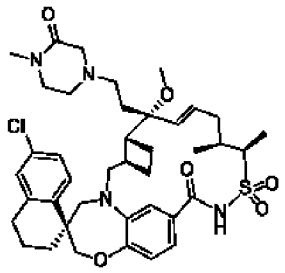
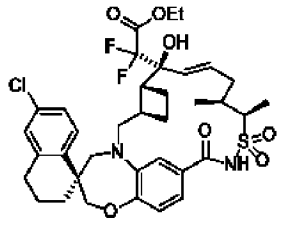
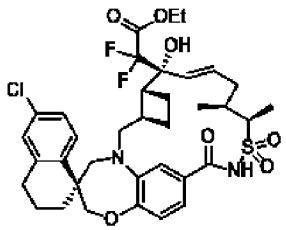
100402	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(5–фтор–2–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(5–фтор–2–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	694,0
100403	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(5–фтор–2–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(5–фтор–2–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	694,0

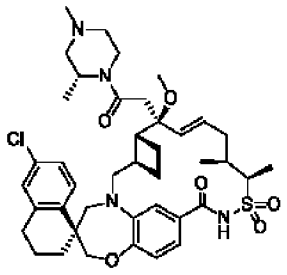
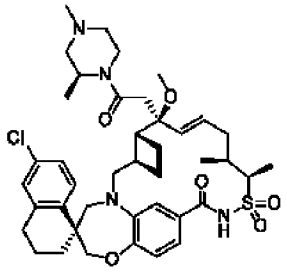
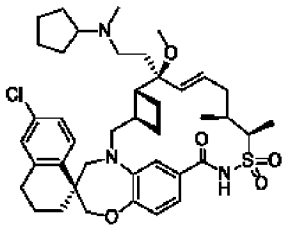
100404	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–гидрокси–2–пропанил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–гидрокси–2–пропанил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	671,3
100405		2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N–циклопентил–N–метилацетамид	774,3 (M+Na)
100406	 и 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–7'–(4–морфолинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–7'–	714,3

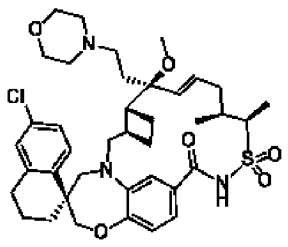
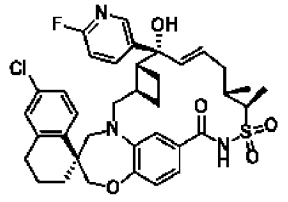
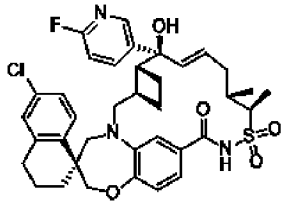
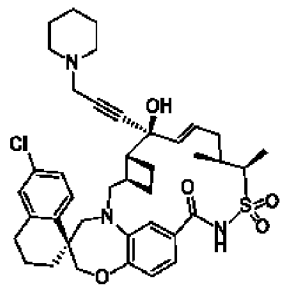
		(4–морфолинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100407	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(6–метил–3–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(6–метил–3–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	690,0
100408	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(6–метил–3–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(6–метил–3–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	690,0

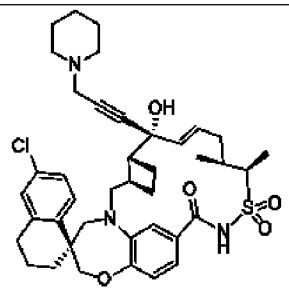
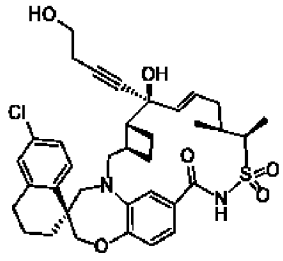
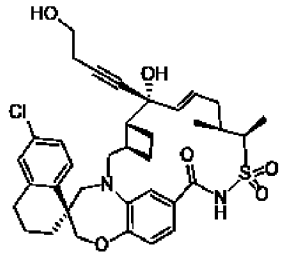
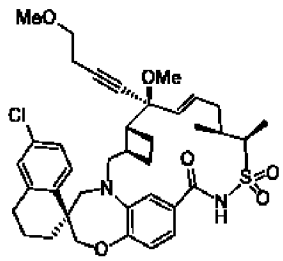
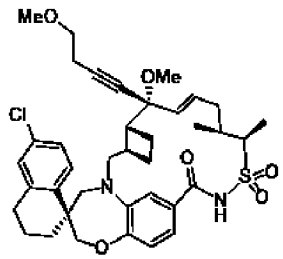
100409	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(3–(4–морфолинил)–1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(3–(4–морфолинил)–1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	736,3
100410	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(5–пиримидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(5–пиримидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	677,2

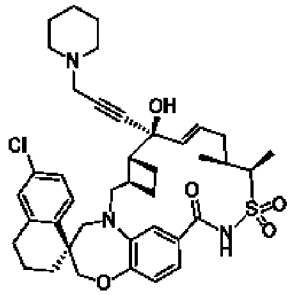
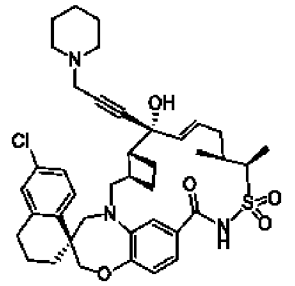
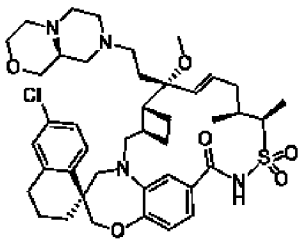
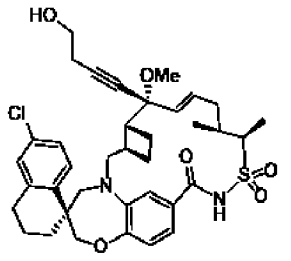
100411		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–((9aR)–гексагидропиразино[2,1–с][1,4]оксазин–8(1H)–ил)–2–оксоэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	795,2
100412		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–(1–пирролидинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	710,3
100413	 или 	2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–2,2–дифтор–N,N–диметилацетамид или 2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–2,2–дифтор–N,N–диметилацетамид	720,0

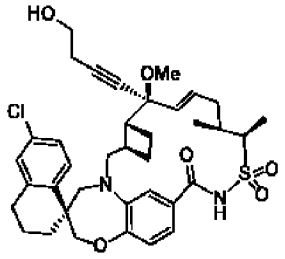
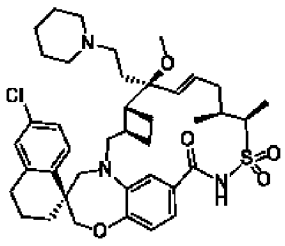
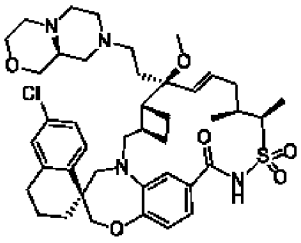
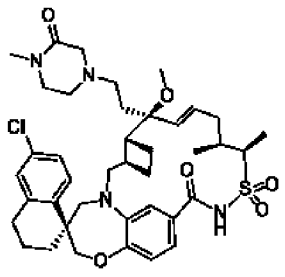
100414	 или 	этил–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)(дифтор)ацетат или этил–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)(дифтор)ацетат	721,0
100415		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–(4–метил–3–оксо–1–пиперазинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	775,3 (M+Na)
100416	 или 	этил–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)(дифтор)ацетат или этил–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–	721,0

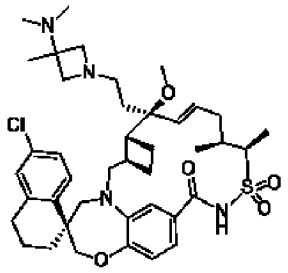
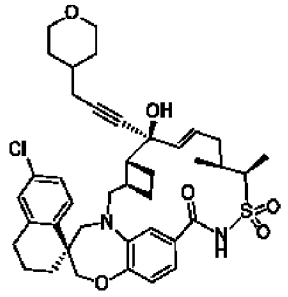
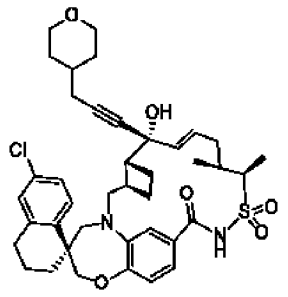
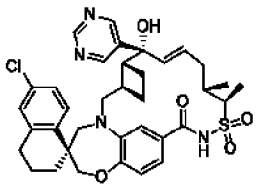
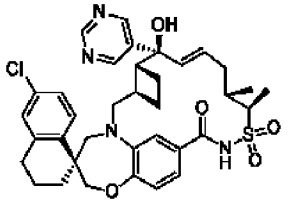
		[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)(дифтор)ацетат	
100417	 и 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–((2R)–2,4–диметил–1–пиперазинил)–2–оксоэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–((2S)–2,4–диметил–1–пиперазинил)–2–оксоэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	789,3 (M+Na)
100418		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–(циклопентил(метил)амино)этил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	738,3

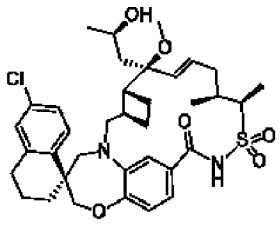
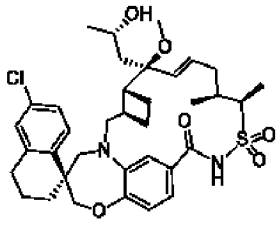
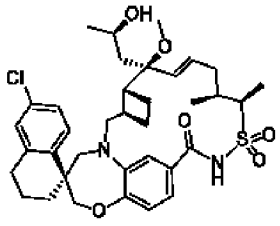
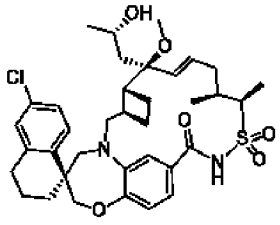
100419		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–(4–морфолинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	726,3
100420	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(6–фтор–3–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(6–фтор–3–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	676,0
100421	 или	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(3–(1–пиперидинил)–1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(3–(1–	720,3

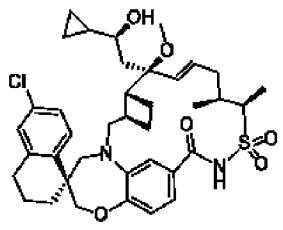
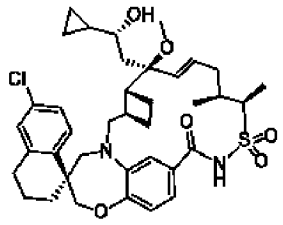
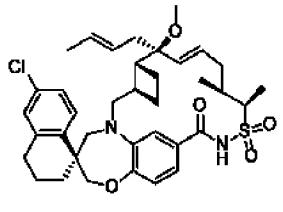
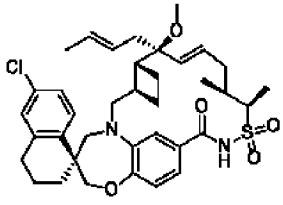
		пиперидинил)–1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100422	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(4–гидрокси–1–бутин–1–ил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(4–гидрокси–1–бутин–1–ил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	667,4
100423	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–(4–метокси–1–бутин–1–ил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–(4–метокси–1–бутин–1–ил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,	695,3

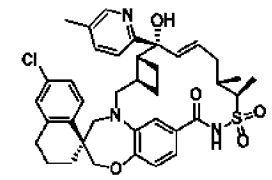
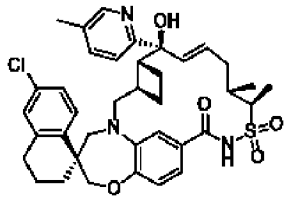
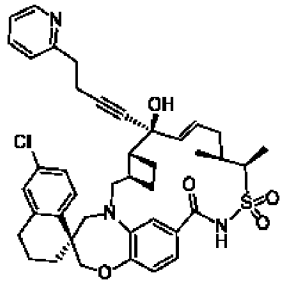
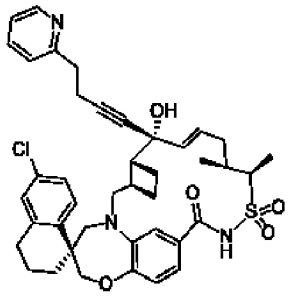
		18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100424	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(3–(1–пиперидинил)–1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(3–(1–пиперидинил)–1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	720,3
100425		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–ил)этил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	781,4
100426		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–гидрокси–1–бутин–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	681,3

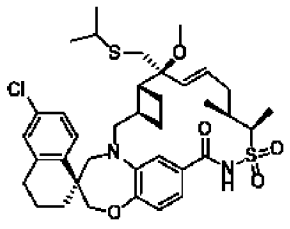
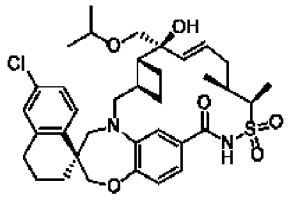
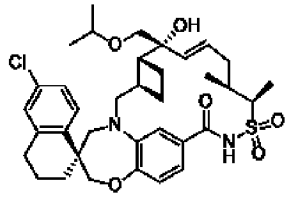
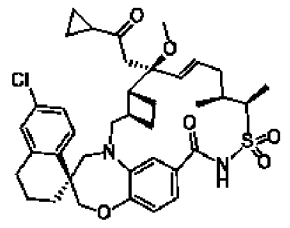
100427		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–гидрокси–1–бутин–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	681,3
100428		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–(1–пиперидинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	724,2
100429		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–ил)этил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	781,4
100430		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–(4–метил–3–оксо–1–пиперазинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	753,3

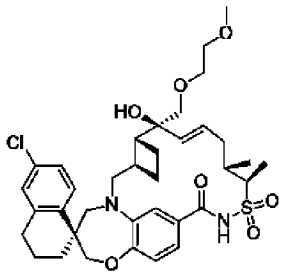
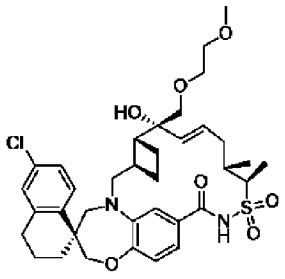
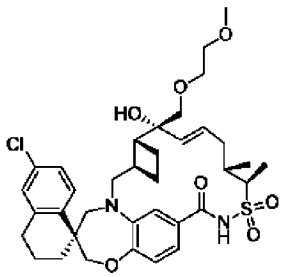
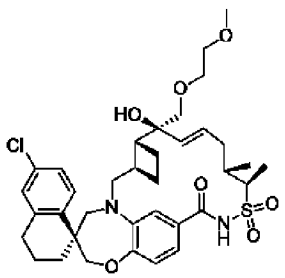
100431		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–(3–(диметиламино)–3–метил–1–азетидинил)этил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	753,3
100432		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(3–(тетрагидро–2H–пиран–4–ил)–1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	721,3
100433		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(3–(тетрагидро–2H–пиран–4–ил)–1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	721,3
100434	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(5–пиримидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(5–пиримидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–	677,2

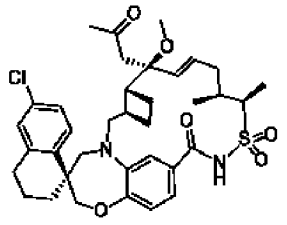
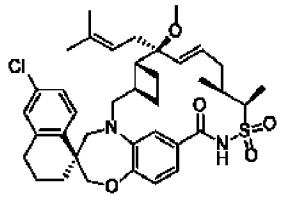
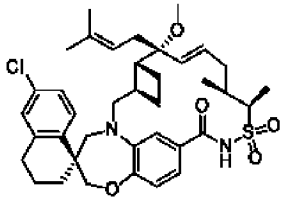
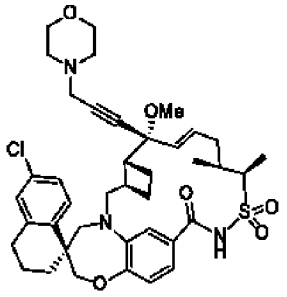
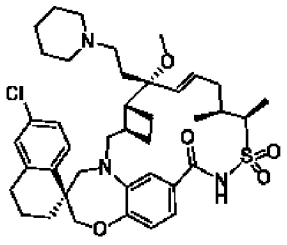
		спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100435	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2R)–2–гидроксипропил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2S)–2–гидроксипропил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	693,2 (M+Na)
100436	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2R)–2–гидроксипропил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2S)–2–гидроксипропил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	693,2 (M+Na)

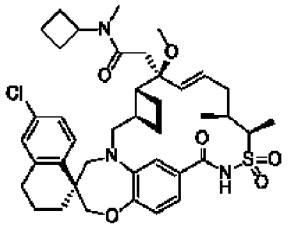
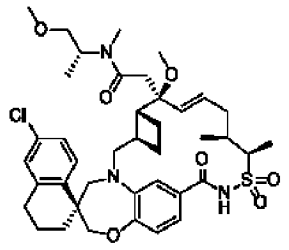
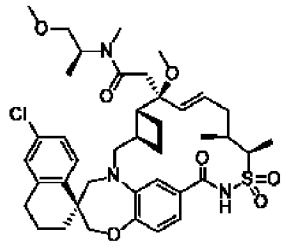
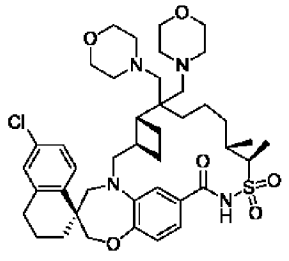
		[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100437	 и 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2R)–2–циклопропил–2–гидроксиэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2S)–2–циклопропил–2–гидроксиэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	719,3 (M+Na)
100438	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–7'–((2E)–2–бутен–1–ил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–7'–((2E)–2–бутен–1–ил)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	667,3

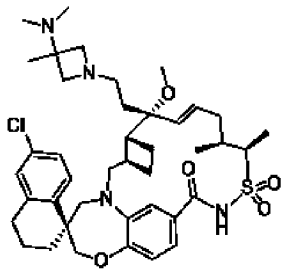
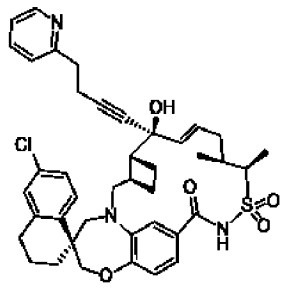
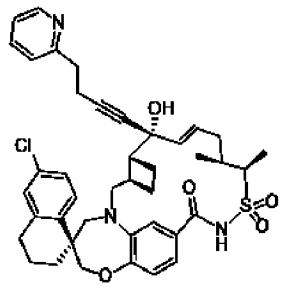
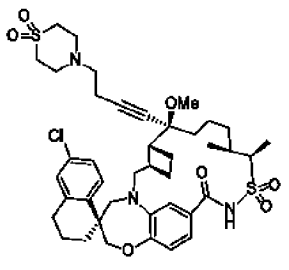
100439	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(5–метил–2–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(5–метил–2–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	690,2
100440	 и 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(4–(2–пиридинил)–1–бутин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(4–(2–пиридинил)–1–бутин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	728,3

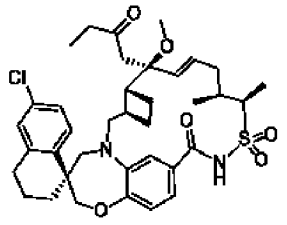
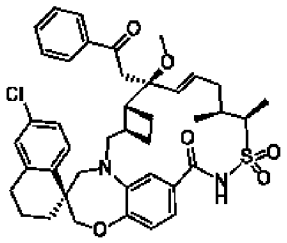
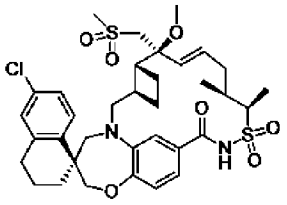
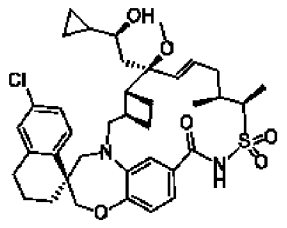
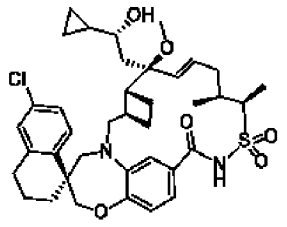
100441		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((2–пропанилсульфанил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	723,2 (M+Na)
100442	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((2–пропанилокси)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((2–пропанилокси)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	671,3
100443		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–циклопропил–2–оксоэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	717,2 (M+Na)

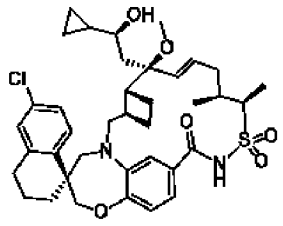
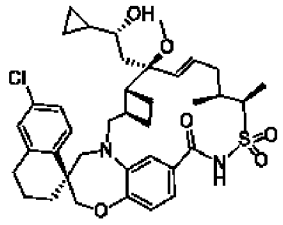
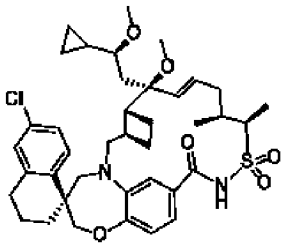
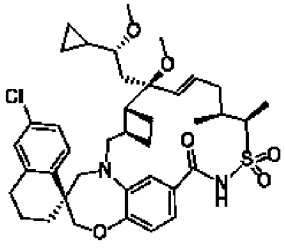
100444	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–((2–метоксиэтокси)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–((2–метоксиэтокси)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	687,2
100445	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–((2–метоксиэтокси)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–((2–метоксиэтокси)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	687,2

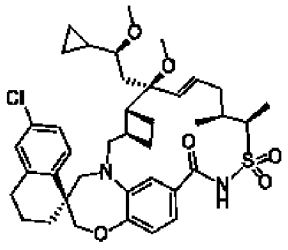
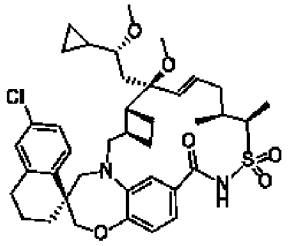
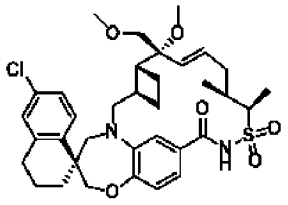
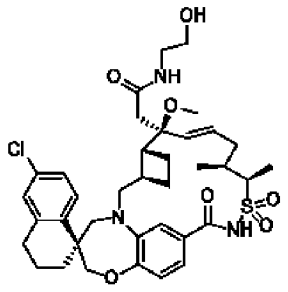
100446		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–оксопропил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	691,2 (M+Na)
100447	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(3–метил–2–бутен–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(3–метил–2–бутен–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	681,2
100448		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(3–(4–морфолинил)–1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	736,3
100449		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–(1–пиперидинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[	724,4

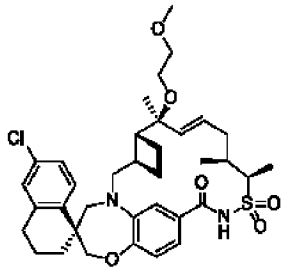
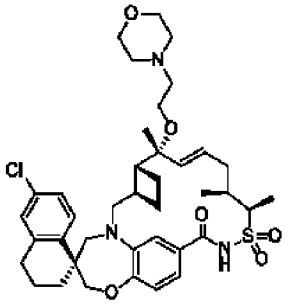
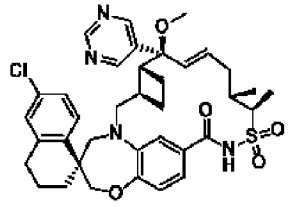
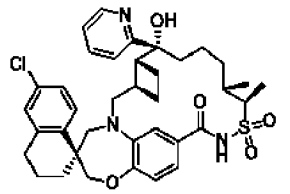
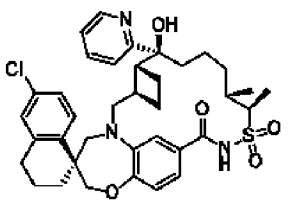
		14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100450		2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–7'–ил)–N–циклобутил–N–метилацетамид	738,2
100451	 и 	2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–7'–ил)–N–((2R)–1–метокси–2–пропанил)–N–метилацетамид и 2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–7'–ил)–N–((2S)–1–метокси–2–пропанил)–N–метилацетамид	778,3 (M+Na)
100452		(1S,3'R,6'R,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–7',7'–бис(4–морфолинилметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18	783,5

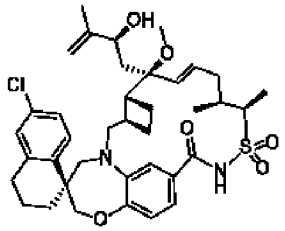
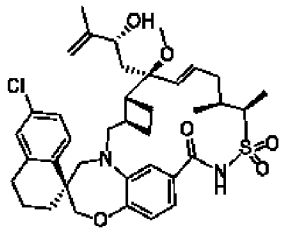
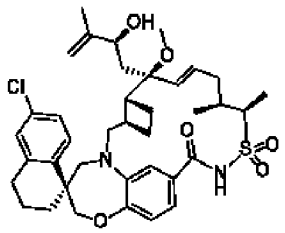
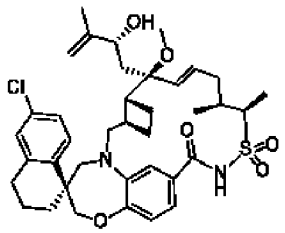
		,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100453		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–(3–(диметиламино)–3–метил–1–азетидинил)этил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	753,3
100454		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(4–(2–пиридинил)–1–бутин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	728,3
100455		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(4–(2–пиридинил)–1–бутин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	710,3 (M–H_2O]
100456		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–(1,1–диоксидо–4–тиоморфолинил)–1–бутин–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	798,3

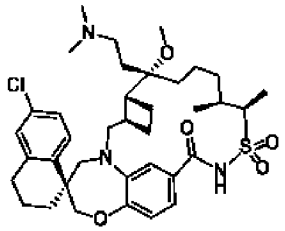
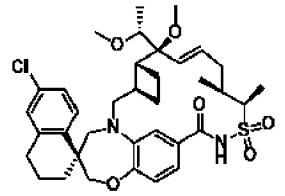
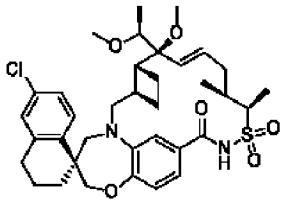
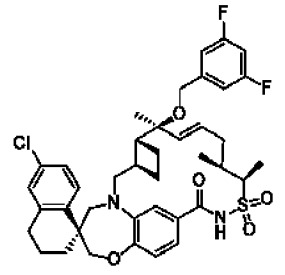
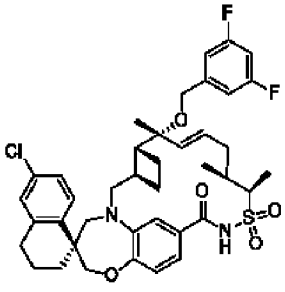
100457		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–оксобутил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	705,2 (M+Na)
100458		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–оксо–2–фенилэтил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	753,2 (M+Na)
100459		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((метилсульфонил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	705,2
100460	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2R)–2–циклопропил–2–гидроксиэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2S)–2–циклопропил–2–гидроксиэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–	697,2

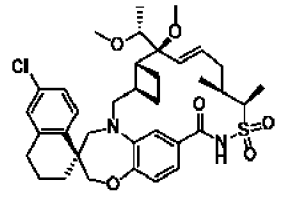
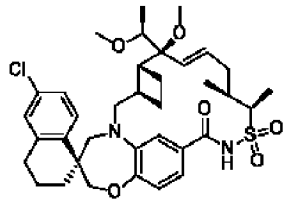
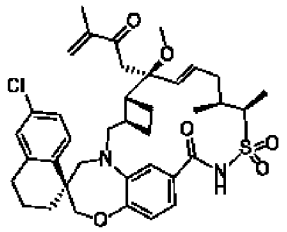
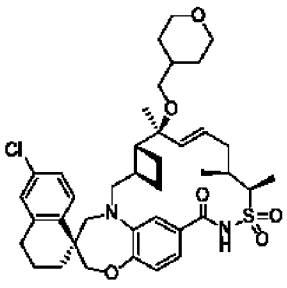
		спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100461	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2R)–2–циклопропил–2–гидроксиэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2S)–2–циклопропил–2–гидроксиэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	719,3 (M+Na)
100462	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2S)–2–циклопропил–2–метоксиэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2R)–2–циклопропил–2–метоксиэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	711,2

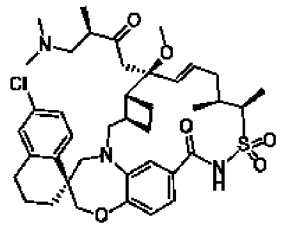
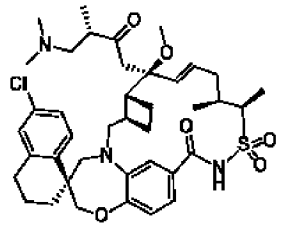
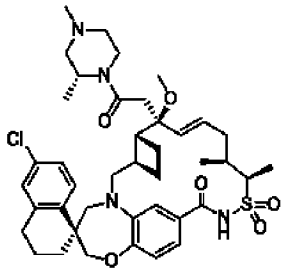
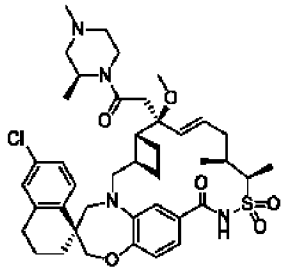
		[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100463	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2S)–2–циклопропил–2–метоксиэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2R)–2–циклопропил–2–метоксиэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	733,3 (M+Na)
100464		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–(метоксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	657,2
100465		2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N–(2–гидроксиэтил)ацетамид	682,0 (M–OMe)

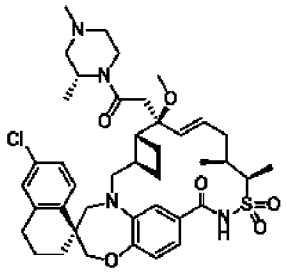
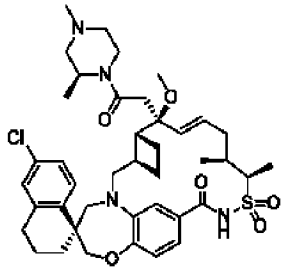
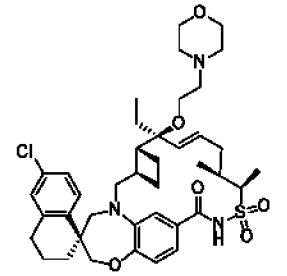
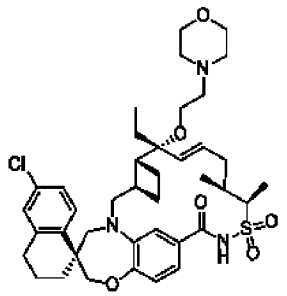
100466		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–метоксиэтокси)–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	671,3
100467		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7',11',12'–триметил–7'–(2–(4–морфолинил)этокси)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	726,3
100468		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(5–пиримидинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	691,2
100469	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18	678,2

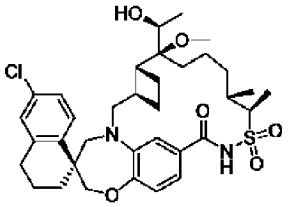
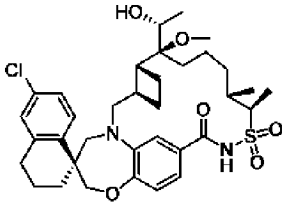
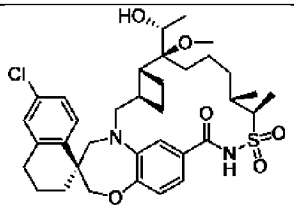
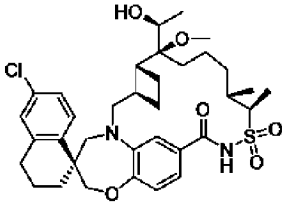
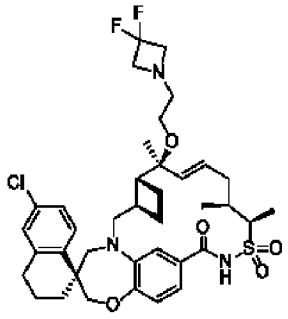
		,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100470	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2S)–2–гидрокси–3–метил–3–бутен–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2R)–2–гидрокси–3–метил–3–бутен–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	697,2
100471	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2S)–2–гидрокси–3–метил–3–бутен–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2R)–2–гидрокси–3–метил–3–бутен–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	697,2

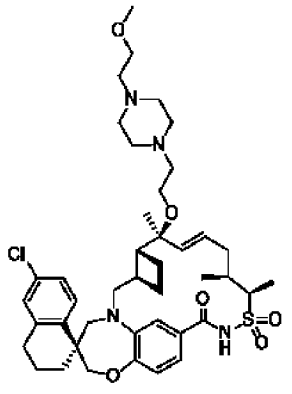
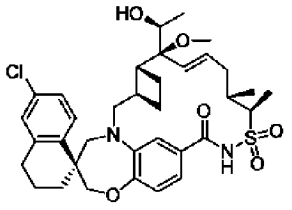
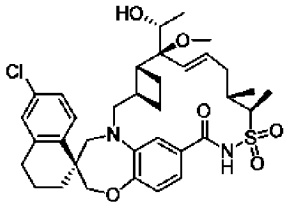
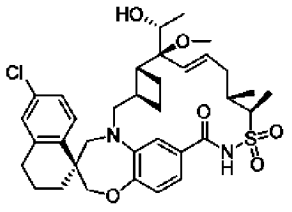
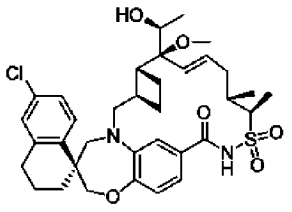
100472		(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–(диметиламино)этил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	686,3
100473	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–((1R)–1–метоксиэтил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–((1S)–1–метоксиэтил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	671,3
100474	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((3,5–дифторбензил)окси)–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((3,5–дифторбензил)окси)–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[	739,2

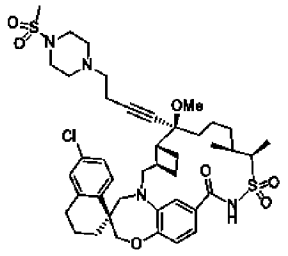
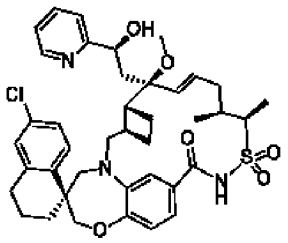
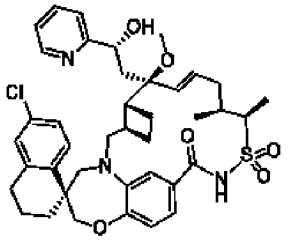
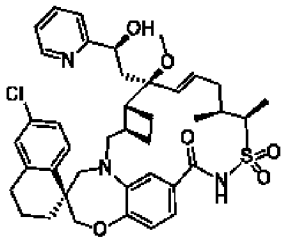
		14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100475	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–((1R)–1–метоксиэтил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–((1S)–1–метоксиэтил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	671,3
100476		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(3–метил–2–оксо–3–бутен–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	695,3
100477		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7',11',12'–триметил–7'–(тетрагидро–2H–пиран–4–илметокси)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	711,3

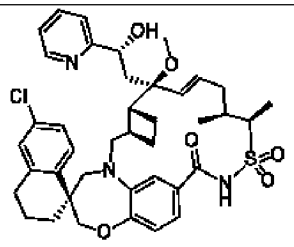
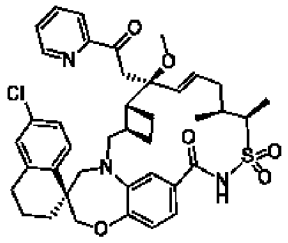
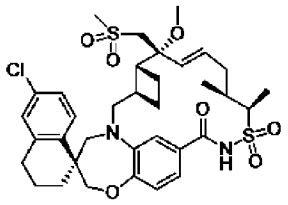
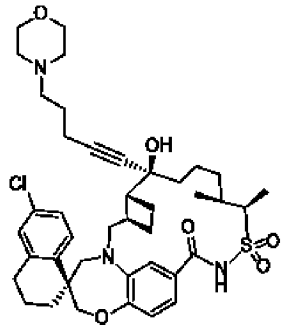
100478	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((3R)–4–(диметиламино)–3–метил–2–оксобутил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((3S)–4–(диметиламино)–3–метил–2–оксобутил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	740,3
100479	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–((2R)–2,4–диметил–1–пиперазинил)–2–оксоэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–((2S)–2,4–диметил–1–пиперазинил)–2–оксоэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,	767,3

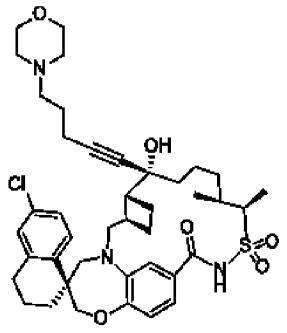
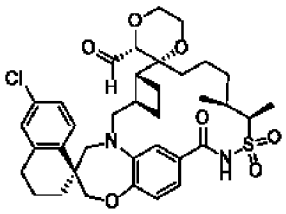
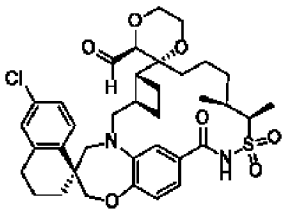
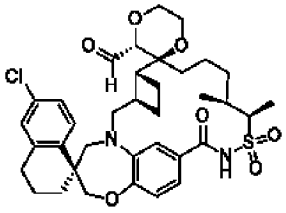
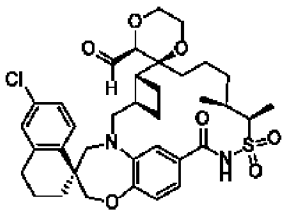
		18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100480	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–((2S)–2,4–диметил–1–пиперазинил)–2–оксоэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–((2R)–2,4–диметил–1–пиперазинил)–2–оксоэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	767,3
100481	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этил–11',12'–диметил–7'–(2–(4–морфолинил)этокси)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этил–11',12'–диметил–7'–(2–(4–морфолинил)этокси)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	740,3

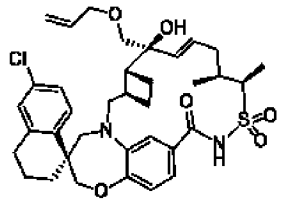
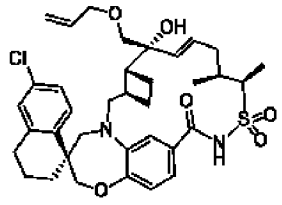
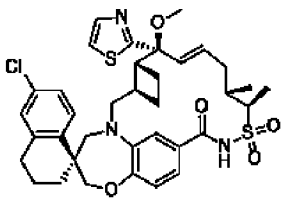
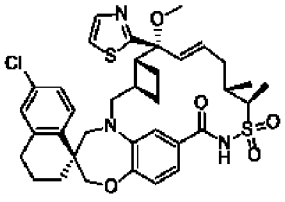
100482	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((1S)–1–гидроксиэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((1R)–1–гидроксиэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	659,2
100483	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((1R)–1–гидроксиэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	659,2
100484		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–(3,3–дифтор–1–азетидинил)этокси)–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	732,2

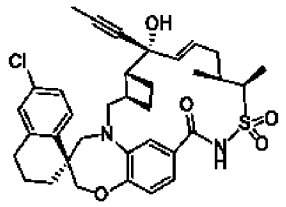
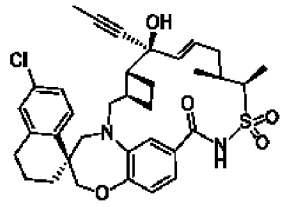
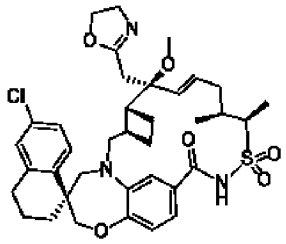
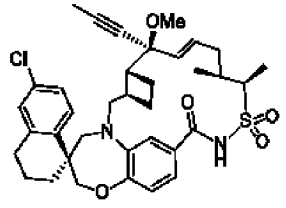
100485		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–(4–(2–метоксиэтил)–1–пиперазинил)этокси)–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	783,3
100486	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((1S)–1–гидроксиэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((1R)–1–гидроксиэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	657,3
100487	 и 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((1R)–1–гидроксиэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((1S)–1–гидроксиэтил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	657,3

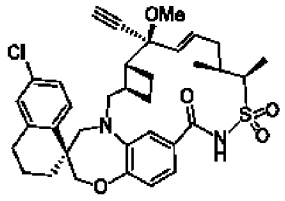
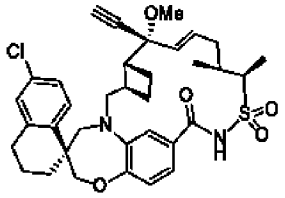
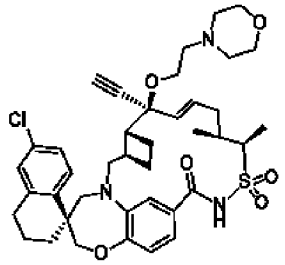
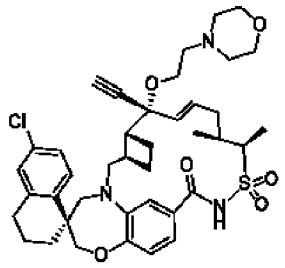
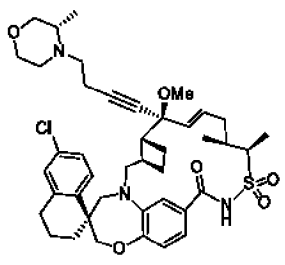
		[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100488		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(4–(4–(метилсульфонил)–1–пиперазинил)–1–бутин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	827,2
100489	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2S)–2–гидрокси–2–(2–пиридинил)этил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2R)–2–гидрокси–2–(2–пиридинил)этил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	734,3
100490	 или	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2S)–2–гидрокси–2–(2–пиридинил)этил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,	734,3

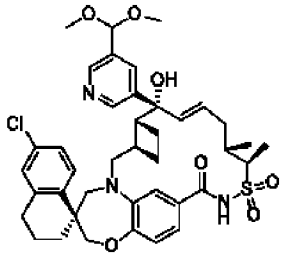
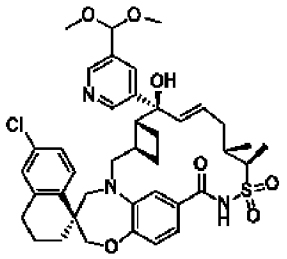
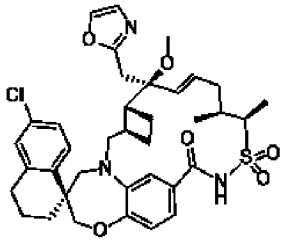
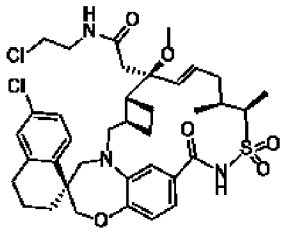
		18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((2R)–2–гидрокси–2–(2–пиридинил)этил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100491		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–оксо–2–(2–пиридинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	754,2 (M+Na)
100492		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((метилсульфонил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	705,2
100493		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(5–(4–морфолинил)–1–пентин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	750,3

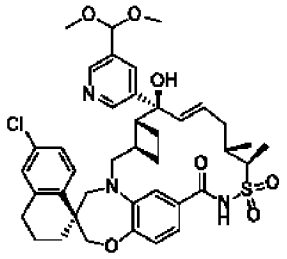
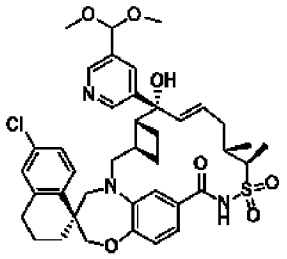
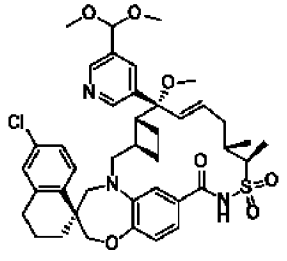
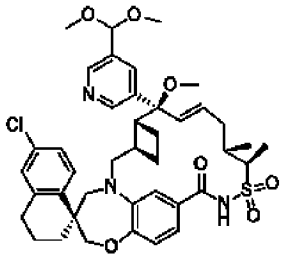
100494		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(5–(4–морфолинил)–1–пентин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	750,3
100495	 , или  , или  , или 	(2R,3R,3'R,6'R,11'S,12'R,22'S)–6"–хлор–11',12'–диметил–15'–оксо–3",4"–дигидро–2"H–диспиро[1,4–диоксан–2,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–22',1"–нафталин]–3–карбальдегид–13',13'–диоксид, или (2R,3S,3'R,6'R,11'S,12'R,22'S)–6"–хлор–11',12'–диметил–15'–оксо–3",4"–дигидро–2"H–диспиро[1,4–диоксан–2,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–22',1"–нафталин]–3–карбальдегид–13',13'–диоксид, или (2S,3R,3'R,6'R,11'S,12'R,22'S)–6"–хлор–11',12'–диметил–15'–оксо–3",4"–дигидро–2"H–диспиро[1,4–диоксан–2,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–22',1"–нафталин]–3–карбальдегид–13',13'–диоксид, или	685,3

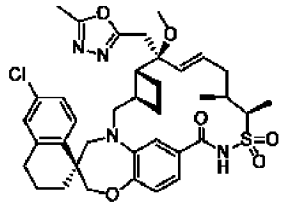
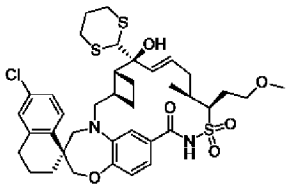
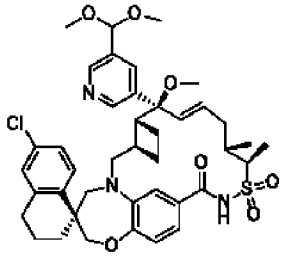
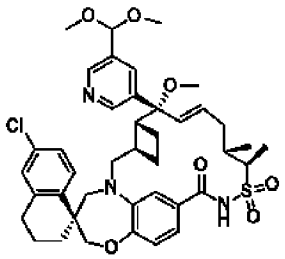
		(2S,3S,3'R,6'R,11'S,12'R,22'S)–6"–хлор–11',12'–диметил–15'–оксо–3",4"–дигидро–2"H–диспиро[1,4–диоксан–2,7'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен–22',1"–нафталин]–3–карбальдегид–13',13'–диоксид	
100496	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((2–пропен–1–илокси)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((2–пропен–1–илокси)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	669,2
100497	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(1,3–тиазол–2–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(1,3–	696,0

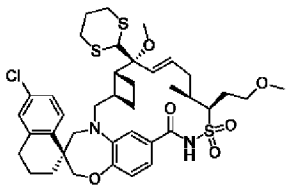
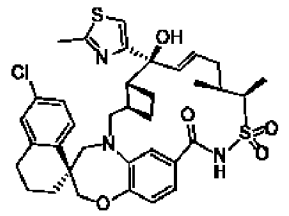
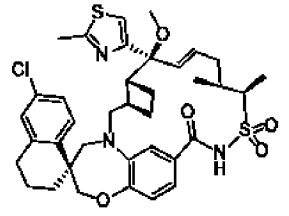
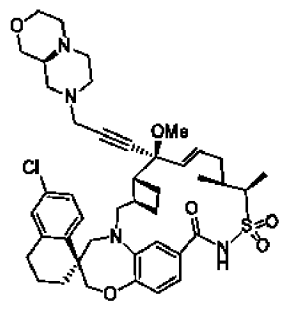
		тиазол–2–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100498		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	637,4
100499		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	637,3
100500		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4,5–дигидро–1,3–оксазол–2–илметил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	696,2
100501		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(1–пропин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	651,2

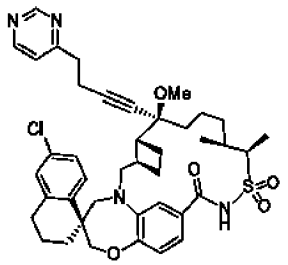
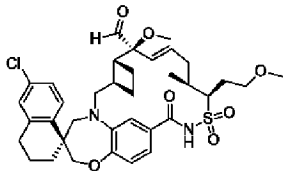
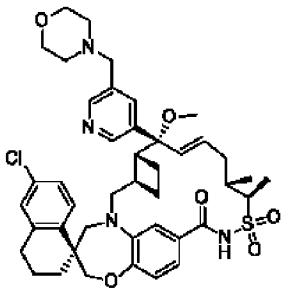
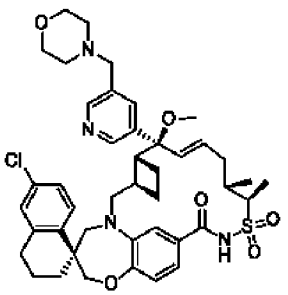
100502		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этинил–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	637,3
100503		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этинил–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	637,3
100504		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этинил–11',12'–диметил–7'–(2–(4–морфолинил)этокси)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	736,2
100505		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этинил–11',12'–диметил–7'–(2–(4–морфолинил)этокси)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	736,2
100506		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(4–((3S)–3–метил–4–морфолинил)–1–бутин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,	764,2

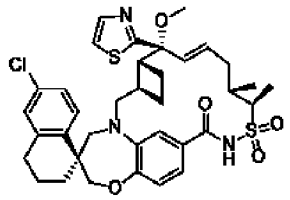
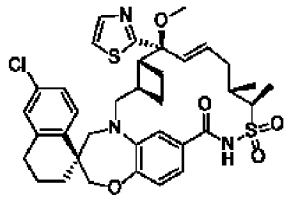
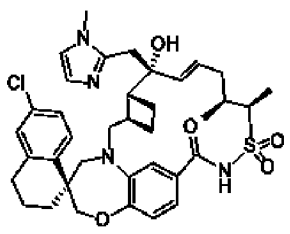
		18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100507	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(5–(диметоксиметил)–3–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(5–(диметоксиметил)–3–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	750,0
100508		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(1,3–оксазол–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	694,3
100509		N–(2–хлорэтил)–2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетамид	754,2 (M+Na)

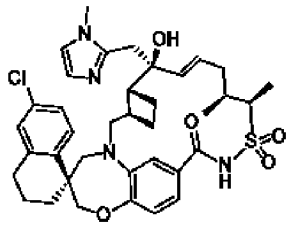
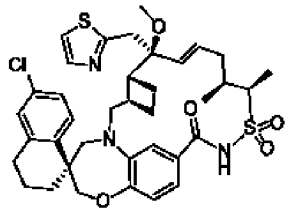
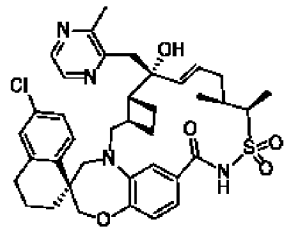
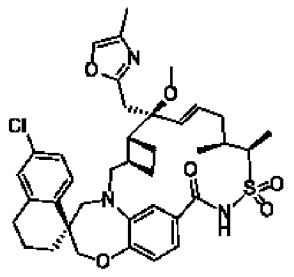
100510	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(5–(диметоксиметил)–3–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(5–(диметоксиметил)–3–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	750,0
100511	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(5–(диметоксиметил)–3–пиридинил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(5–(диметоксиметил)–3–пиридинил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	764,2

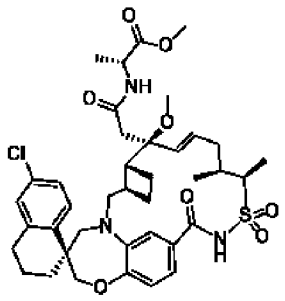
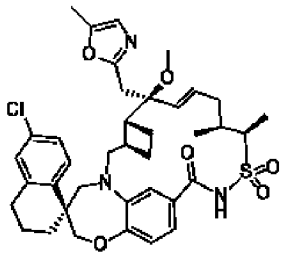
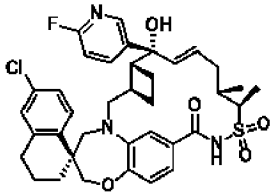
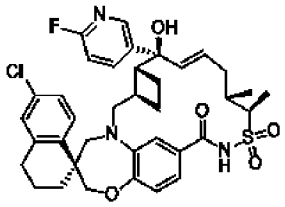
100512		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((5–метил–1,3,4–оксадиазол–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	709,2
100513		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–гидрокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	761,0
100514	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(5–(диметоксиметил)–3–пиридинил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(5–(диметоксиметил)–3–пиридинил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	764,2

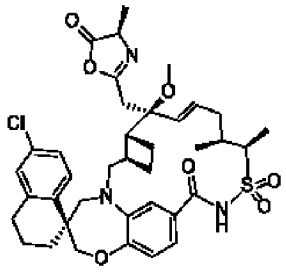
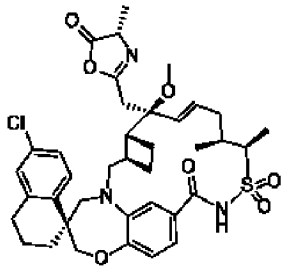
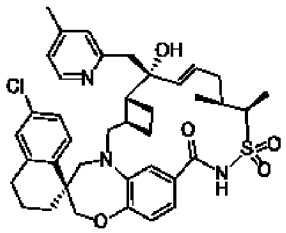
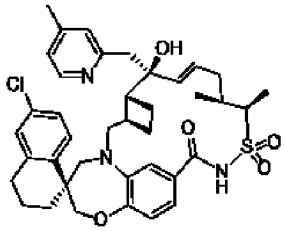
100515		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	775,1
100516		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(2–метил–1,3–тиазол–4–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	695,8
100517		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–метил–1,3–тиазол–4–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	710,0
100518		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(3–((9aS)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–8(1H)–ил)–1–пропин–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	791,3

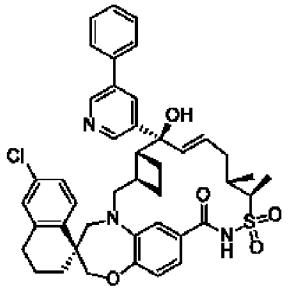
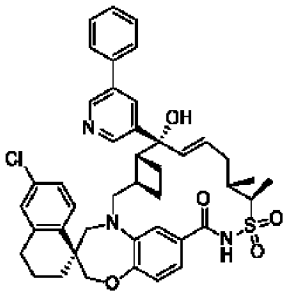
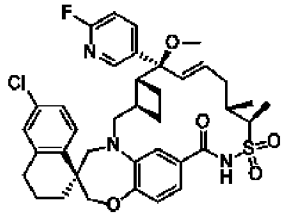
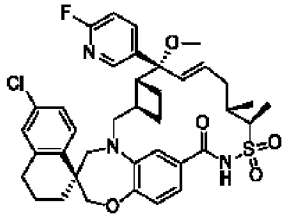
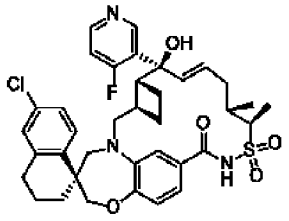
100519		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(4–(4–пиримидинил)–1–бутин–1–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	743,2
100520		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид	685,1
100521	 и 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(5–(4–морфолинилметил)–3–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид|(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(5–(4–морфолинилметил)–3–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(5–(4–	789,2

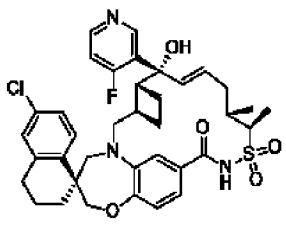
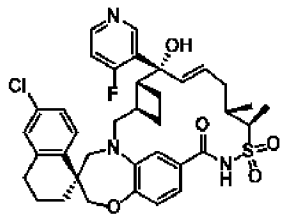
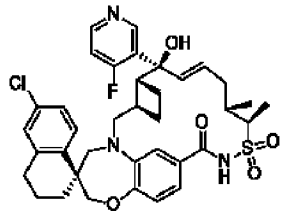
		морфолинилметил)–3–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид|(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(5–(4–морфолинилметил)–3–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100522	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(1,3–тиазол–2–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(1,3–тиазол–2–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	696,0
100523		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((1–метил–1H–имидазол–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[	693,0

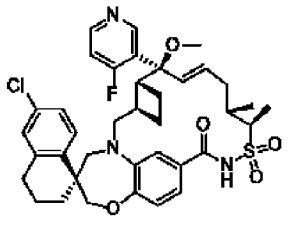
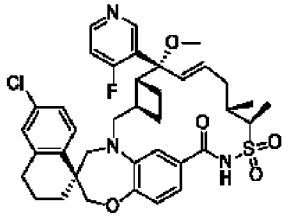
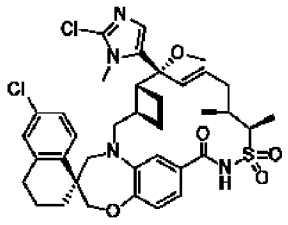
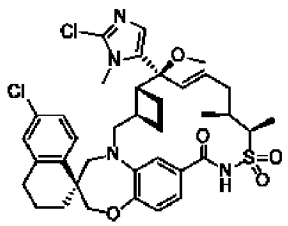
		14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100524		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((1–метил–1H–имидазол–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	693,0
100525		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(1,3–тиазол–2–илметил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	710,0
100526		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((3–метил–2–пиразинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	705,0
100527		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–метил–1,3–оксазол–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	708,2

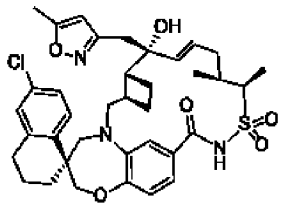
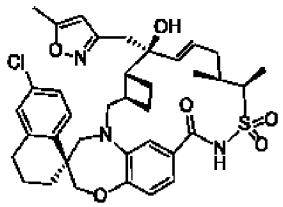
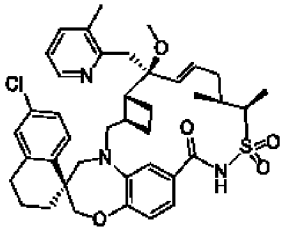
100528		метил–N–(((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетил)–D–аланинат	778,3 (M+Na)
100529		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((5–метил–1,3–оксазол–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	708,2
100530	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(6–фтор–3–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(6–фтор–3–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	676,0

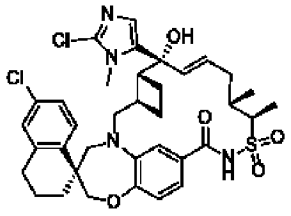
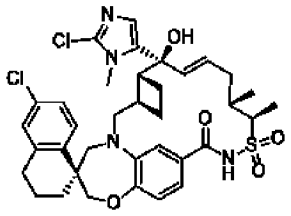
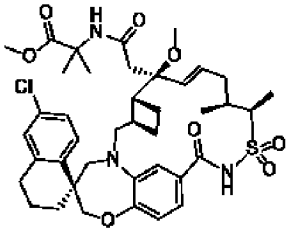
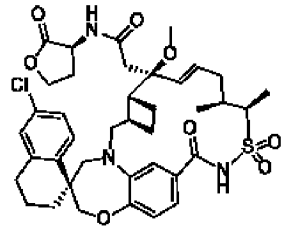
100531	 и 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((4R)–4–метил–5–оксо–4,5–дигидро–1,3–оксазол–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(((4S)–4–метил–5–оксо–4,5–дигидро–1,3–оксазол–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	724,2
100532		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((4–метил–2–пиридинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	704,0
100533		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((4–метил–2–пиридинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	704,0

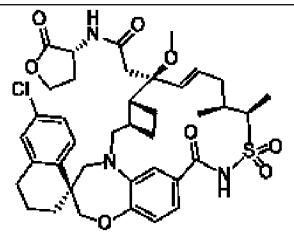
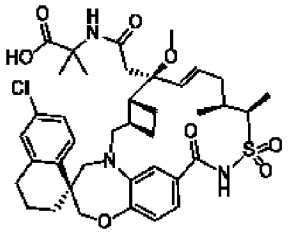
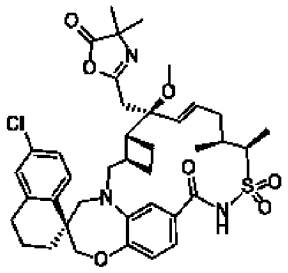
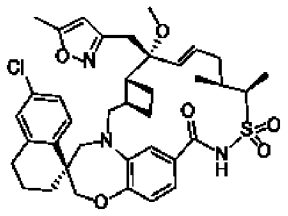
100534	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(5–фенил–3–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–(5–фенил–3–пиридинил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	752,2
100535	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(6–фтор–3–пиридинил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(6–фтор–3–пиридинил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	676,0
100536		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–фтор–3–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	694,0

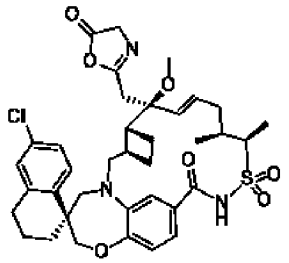
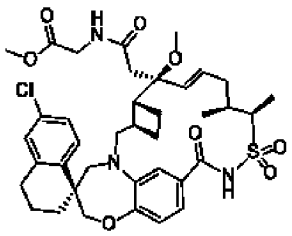
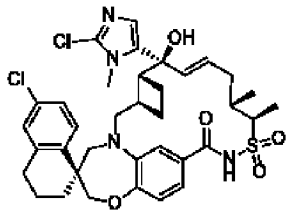
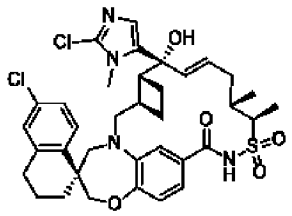
	или 	[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–фтор–3–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100537	 и 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–фтор–3–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид|(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–фтор–3–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид и (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–фтор–3–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[	694,0

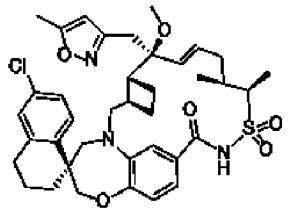
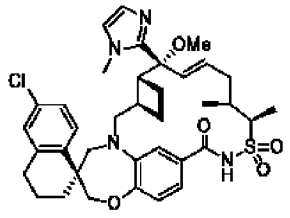
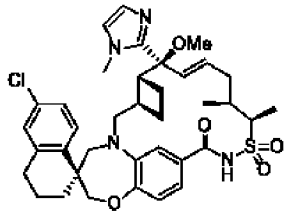
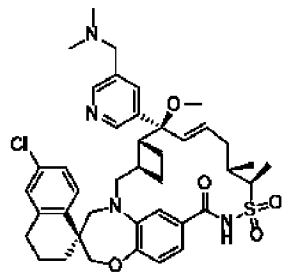
		14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид|(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–фтор–3–пиридинил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100538	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–фтор–3–пиридинил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(4–фтор–3–пиридинил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	708,0
100539	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–хлор–1–метил–1H–имидазол–5–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–	727,2

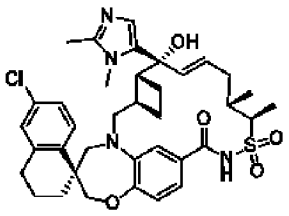
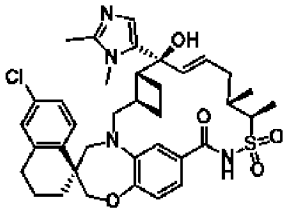
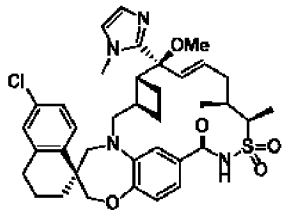
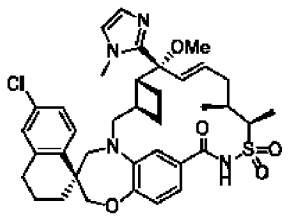
		7'–(2–хлор–1–метил–1H–имидазол–5–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100540		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((5–метил–1,2–оксазол–3–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	694,0
100541		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((5–метил–1,2–оксазол–3–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	694,0
100542		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((3–метил–2–пиридинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	718,0

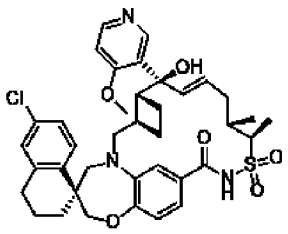
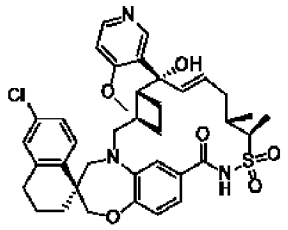
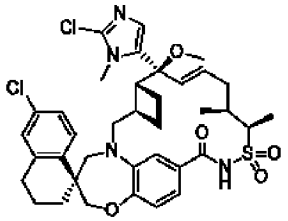
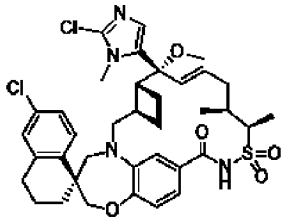
100543	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–хлор–1–метил–1H–имидазол–5–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–хлор–1–метил–1H–имидазол–5–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	713,2
100544		метил–N–(((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетил)–2–метилаланинат	738,2 (M–OMe)
100545	 и	2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N–((3R)–2–оксотетрагидро–3–фуранил)ацетамид и	722,3 (M–OMe)

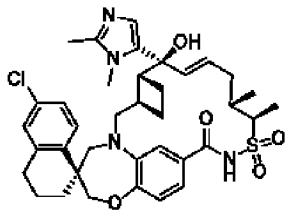
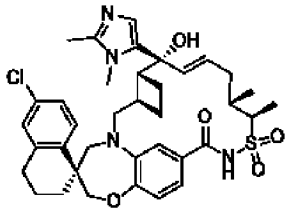
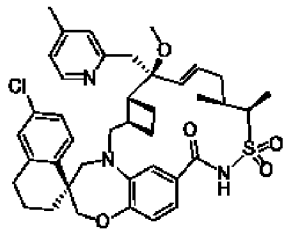
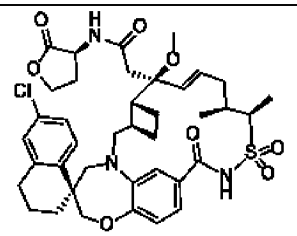
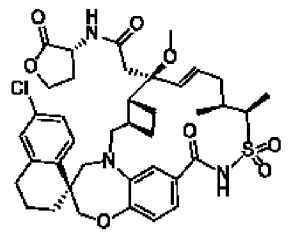
		2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N–((3S)–2–оксотетрагидро–3–фуранил)ацетамид	
100546		N–(((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетил)–2–метилаланин	724,2 (M–OMe)
100547		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4,4–диметил–5–оксо–4,5–дигидро–1,3–оксазол–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	738,2
100548		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((5–метил–1,2–оксазол–3–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	708,0

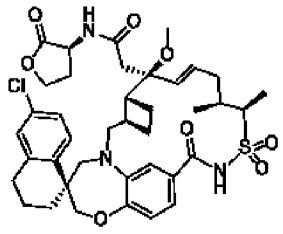
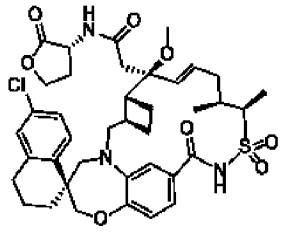
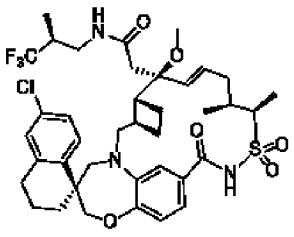
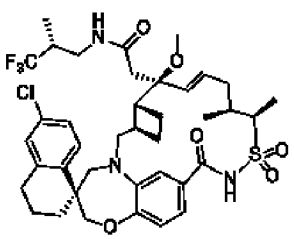
100549		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((5–оксо–4,5–дигидро–1,3–оксазол–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	710,3
100550		метил–N–(((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетил)глицинат	710,3 (M–OMe)
100551	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–хлор–1–метил–1H–имидазол–5–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–хлор–1–метил–1H–имидазол–5–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	713,2

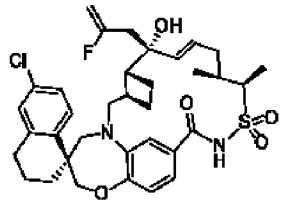
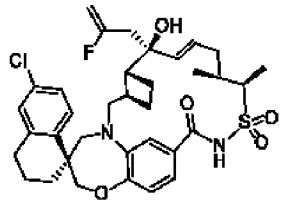
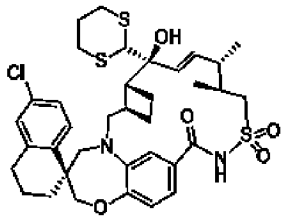
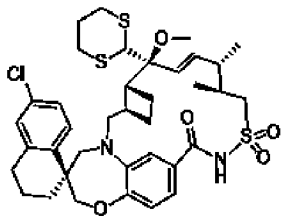
100552		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((5–метил–1,2–оксазол–3–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	708,0
100553	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(1–метил–1H–имидазол–2–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(1–метил–1H–имидазол–2–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	693,2
100554		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(5–((диметиламино)метил)–3–пиридинил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	747,2

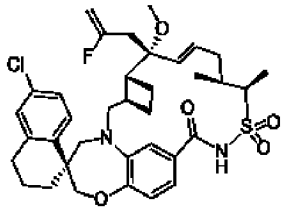
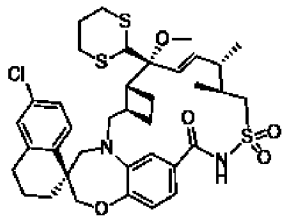
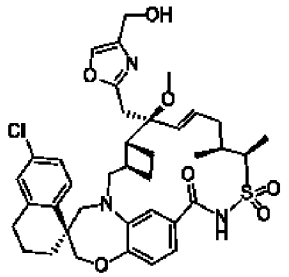
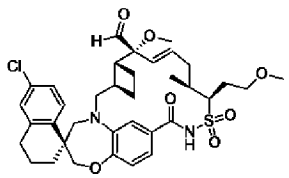
100555	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,2–диметил–1H–имидазол–5–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,2–диметил–1H–имидазол–5–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	693,2
100556	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(1–метил–1H–имидазол–2–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(1–метил–1H–имидазол–2–ил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	693,2

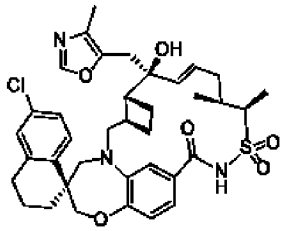
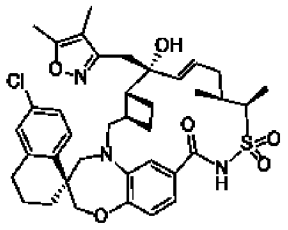
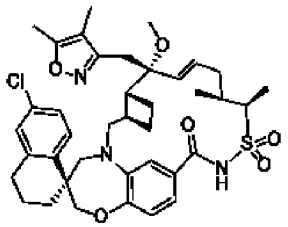
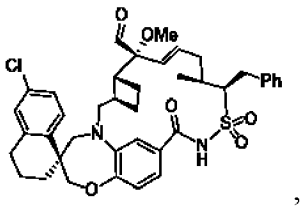
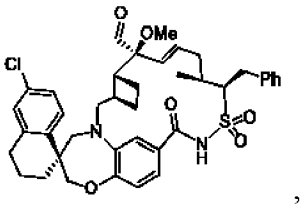
100557	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(4–метокси–3–пиридинил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7'–(4–метокси–3–пиридинил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	706,2
100558	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–хлор–1–метил–1H–имидазол–5–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–хлор–1–метил–1H–имидазол–5–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	727,1

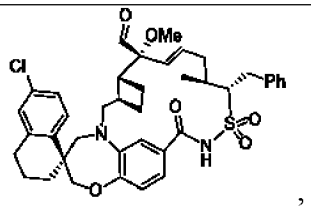
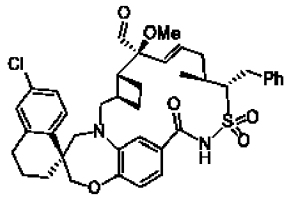
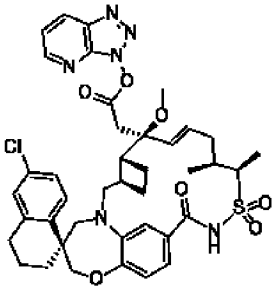
100559	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,2–диметил–1H–имидазол–5–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(1,2–диметил–1H–имидазол–5–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	693,2
100560		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((4–метил–2–пиридинил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	718,0
100561	 или 	2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N–((3R)–2–оксотетрагидро–3–фуранил)ацетамид или 2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–	722,2 (M–OMe)

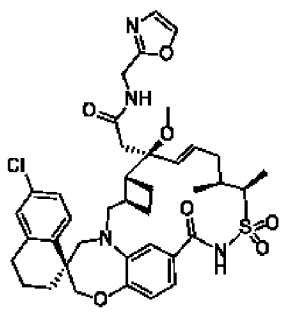
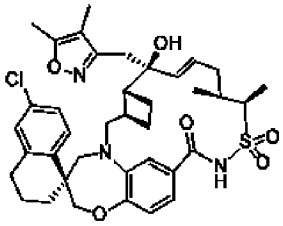
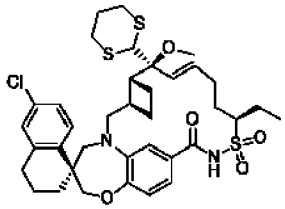
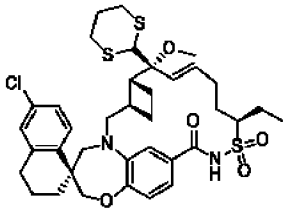
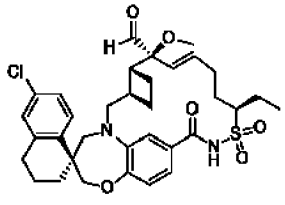
		хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N–((3S)–2–оксотетрагидро–3–фуранил)ацетамид	
100562	 или 	2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N–((3R)–2–оксотетрагидро–3–фуранил)ацетамид или 2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N–((3S)–2–оксотетрагидро–3–фуранил)ацетамид	722,2 (M–OMe)
100563	 и 	2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N–((2R)–3,3,3–трифтор–2–гидроксипропил)ацетамид и 2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–	750,2 (M–OMe)

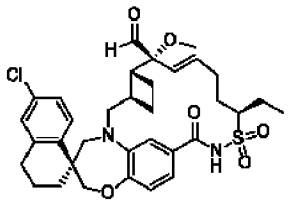
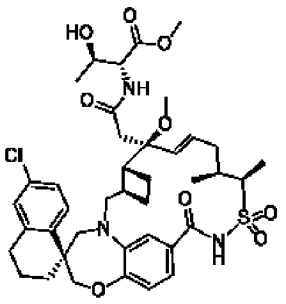
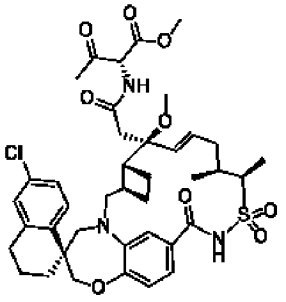
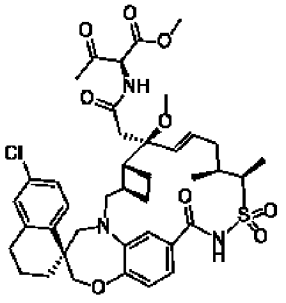
		13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N–((2S)–3,3,3–трифтор–2–гидроксипропил)ацетамид	
100564		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–фтор–2–пропен–1–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	657,0
100565		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–фтор–2–пропен–1–ил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	657,0
100566		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,10'S,11'S)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–гидрокси–10',11'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	717,0
100567		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,10'S,11'S)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–метокси–10',11'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,	731,0

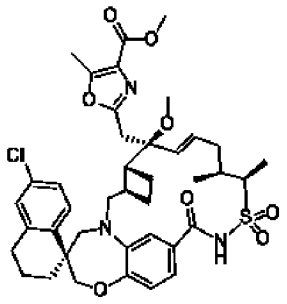
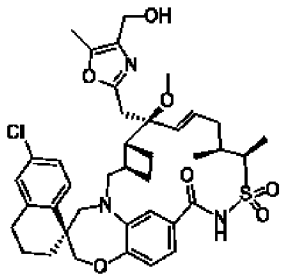
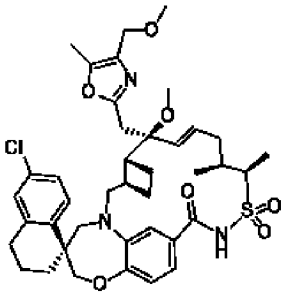
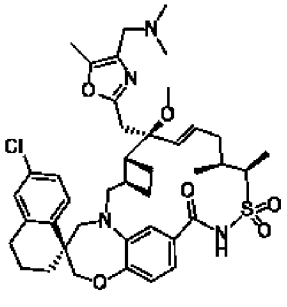
		18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100568		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(2–фтор–2–пропен–1–ил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	671,0
100569		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,10'S,11'S)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–7'–метокси–10',11'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	731,0
100570		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4–(гидроксиметил)–1,3–оксазол–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	724,2
100571		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–12'–(2–метоксиэтил)–11'–метил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид	685,1

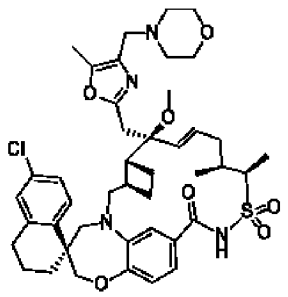
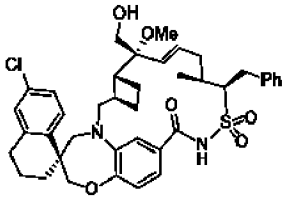
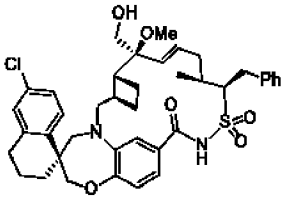
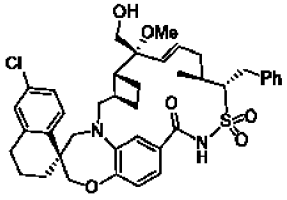
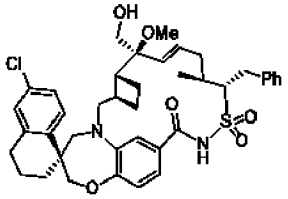
100572		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–7'–((4–метил–1,3–оксазол–5–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	694,8
100573		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4,5–диметил–1,2–оксазол–3–ил)метил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	708,0
100574		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4,5–диметил–1,2–оксазол–3–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	722,0
100575	 , или  , или	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–12'–бензил–6–хлор–7'–метокси–11'–метил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–12'–бензил–6–хлор–7'–метокси–11'–метил–	717,5

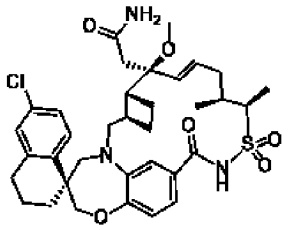
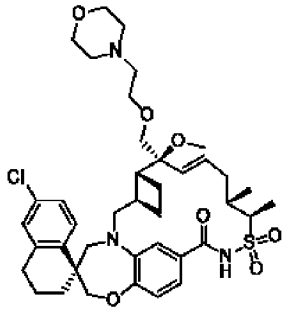
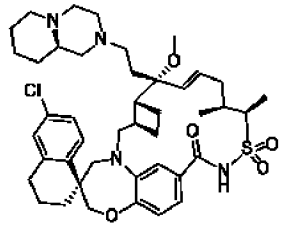
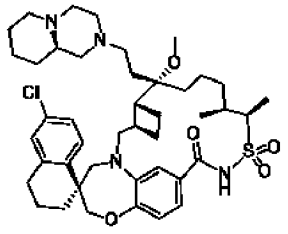
	 , или 	15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'S)–12'–бензил–6–хлор–7'–метокси–11'–метил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)–12'–бензил–6–хлор–7'–метокси–11'–метил–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид	
100576		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–оксо–2–(3H–[1,2,3]триазоло[4,5–b]пиридин–3–илокси)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	789,2

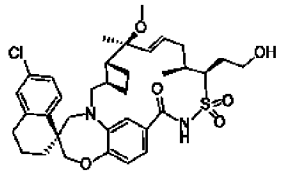
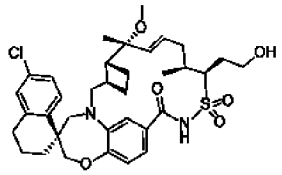
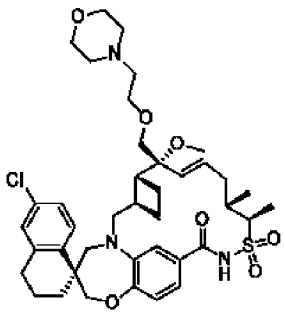
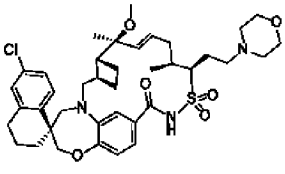
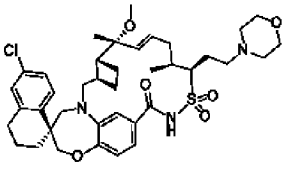
100577		2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)–N–(1,3–оксазол–2–илметил)ацетамид	719,3 (M–OMe)
100578		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4,5–диметил–1,2–оксазол–3–ил)метил)–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	708,0
100579	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–12'–этил–7'–метокси–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,12'R)–6–хлор–7'–(1,3–дитиан–2–ил)–12'–этил–7'–метокси–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	731,2
100580		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–метокси–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[	641,2

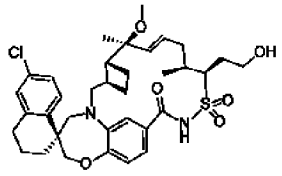
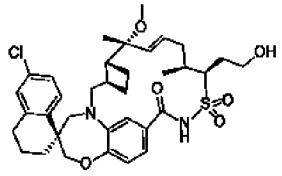
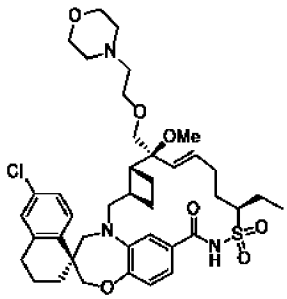
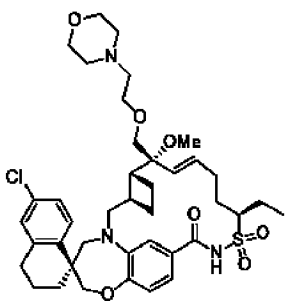
	или 	14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–метокси–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид	
100581		метил–N–(((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–7'–ил)ацетил)–D–аллотреонинат	754,2 (M–OMe)
100582	 и 	метил–(2R)–2–((((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16, 18,24]тетраен]–7'–ил)ацетил)амино)–3–оксобутаноат и метил–(2S)–2–((((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–	752,2 (M–OMe)

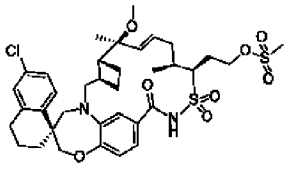
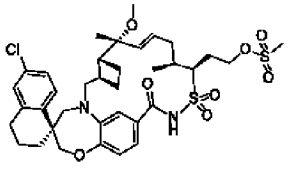
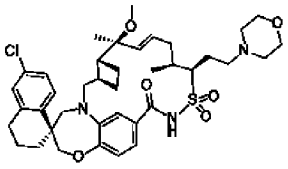
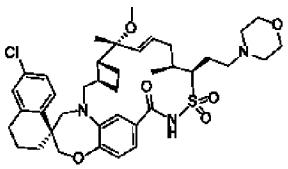
		[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетил)амино)–3–оксобутаноат	
100583		метил–2–(((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)метил)–5–метил–1,3–оксазол–4–карбоксилат	766,3
100584		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4–(гидроксиметил)–5–метил–1,3–оксазол–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	738,2
100585		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7'–((4–(метоксиметил)–5–метил–1,3–оксазол–2–ил)метил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	752,3
100586		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–((4–((диметиламино)метил)–5–метил–1,3–оксазол–2–ил)метил)–7'–метокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	765,3

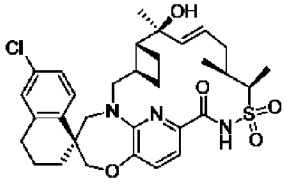
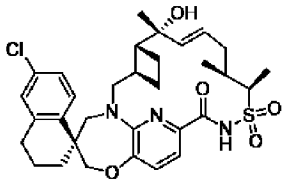
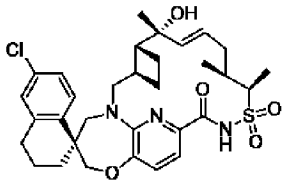
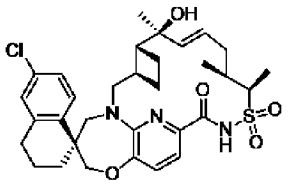
		[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100587		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((5–метил–4–(4–морфолинилметил)–1,3–оксазол–2–ил)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	807,3
100588	 , или  , или  , или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–12'–бензил–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–7'–метокси–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–12'–бензил–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–7'–метокси–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'S)–12'–бензил–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–7'–метокси–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид, или	742,2 (M+Na)

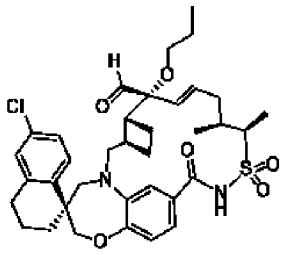
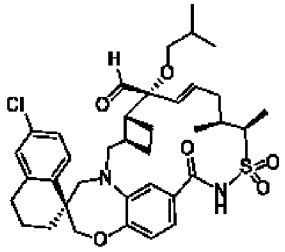
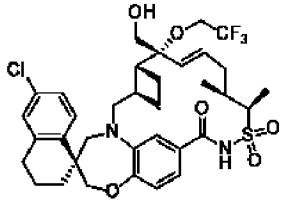
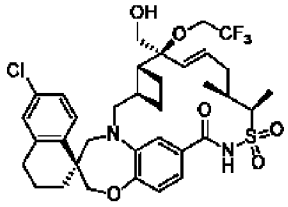
		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'S)–12'–бензил–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–7'–метокси–11'–метил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100589		2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–ил)ацетамид	638,3 (M–OMe)
100590		(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((2–(4–морфолинил)этокси)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	756,2
100591		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–ил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	779,3
100592		(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–(2–((9aR)–октагидро–2H–пиридо[1,2–a]пиразин–2–ил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	781,2

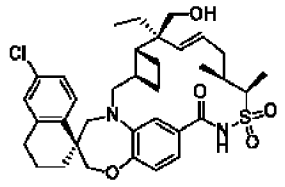
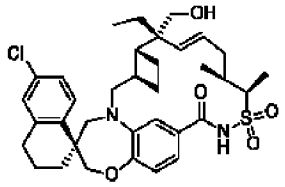
		[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[16,18,24]триен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100593	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–(2–гидроксиэтил)–7'–метокси–7',11'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–(2–гидроксиэтил)–7'–метокси–7',11'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	657,2
100594		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–11',12'–диметил–7'–((2–(4–морфолинил)этокси)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	756,2
100595	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7',11'–диметил–12'–(2–(4–морфолинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–	726,3

		7'–метокси–7',11'–диметил–12'–(2–(4–морфолинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100596	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–(2–гидроксиэтил)–7'–метокси–7',11'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–12'–(2–гидроксиэтил)–7'–метокси–7',11'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	657,2
100597	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–метокси–7'–((2–(4–морфолинил)этокси)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–метокси–7'–((2–(4–морфолинил)этокси)метил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–	756,2

		[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	
100598	 или 	2–((1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7',11'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–12'–ил)этилметансульфонат или 2–((1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7',11'–диметил–13',13'–диоксидо–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–12'–ил)этилметансульфонат	703,3 (M–OMe)
100599	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7',11'–диметил–12'–(2–(4–морфолинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–метокси–7',11'–диметил–12'–(2–(4–морфолинил)этил)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	726,2

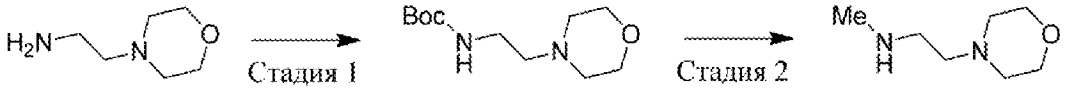
100600	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	614,0
100601	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–7',11',12'–триметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14,25]триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	614,0

100602		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–15'–оксо–7'–пропокси–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид	669,3
100603		(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–7'–(2–метилпропокси)–15'–оксо–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7'–карбальдегид–13',13'–диоксид	683,3
100604	 или 	(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–7'–(2,2,2–трифторэтокси)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–7'–(2,2,2–трифторэтокси)–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	711,2

100605	 или 	(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этил–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид или (1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–этил–7'–(гидроксиметил)–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид	641,2

ОБЩИЙ СИНТЕЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

N–Метил–2–морфолиноэтанамин



Стадия 1: трет–бутил–(2–морфолиноэтил)карбамат

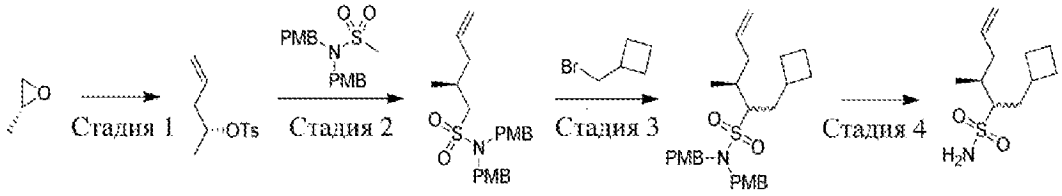
Во флакон объемом 2 драхмы загружали ди–трет–бутилдикарбонат (0,459 мл, 2,000 ммоль), стержень магнитной мешалки и хлорид индия(III) (4,42 мг, 0,020 ммоль). Затем в перемешиваемый раствор добавляли 4–(2–аминоэтил)морфолин (0,262 мл, 2 ммоль). Через 1 мин. раствор разбавляли с помощью EtOAc (2 мл). Добавляли воду (3 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали водой (2×5 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением трет–бутил–(2–морфолиноэтил)карбамата в виде прозрачного масла. Материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

Стадия 2: N–метил–2–морфолиноэтанамин

Трехгорлую колбу объемом 125 мл со стержнем мешалки нагревали с помощью струйного воздушного сушильного аппарата под вакуумом. При положительном давлении азота подсоединяли обратный конденсатор к среднему горлу. В колбу загружали тетрагидрофуран (25,00 мл) и алюмогидрид лития (2 М раствор в THF, 0,84 мл, 20 ммоль), добавляли трет–бутил–(2–морфолиноэтил)карбамат (0,46 г, 2 ммоль) в виде раствора в THF (8 мл) и полученную гомогенную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане и

гасили с помощью декагидрата сульфата натрия. Полученную смесь фильтровали через целит, ополаскивая с помощью THF. Концентрирование фильтрата обеспечивало получение N–метил–2–морфолиноэтанамина, который применяли без дополнительной очистки.

(3S)–1–Циклобутил–3–метилгекс–5–ен–2–сульфонамид



Стадия 1. (R)–пент–4–ен–2–ил–4–метилбензолсульфонат

В раствор бромида винилмагния (226 г, 1722 ммоль, 1,0 М в THF) добавляли CuI (29,5 г, 155 ммоль, 0,09 экв.) в THF (200 мл) при –40°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. с последующим добавлением по каплям охлажденного раствора (R)–2–метилоксирана (100 г, 1722 ммоль) в THF (500 мл) при такой же температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при –40° C в течение 1 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью TLC) добавляли триэтиламин (261 г, 2583 ммоль) при –40°C. Через 30 мин. охлажденный раствор п–толуолсульфонилхлорида (427 г, 2238 ммоль) в THF (1000 мл) медленно добавляли в реакционную смесь при той же температуре и перемешивали в течение 16 ч. при температуре окружающей среды. После завершения реакции (контролировали с помощью TLC) реакционную смесь гасили с помощью 1,5 н. раствора HCl до значения pH 3,0. Полученную реакционную смесь фильтровали через подушку из целита, слои разделяли и водный слой повторно экстрагировали этилацетатом (2×2000 мл). Объединенные органические слои промывали водой (800 мл), солевым раствором (500 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш–хроматографии (силикагель, 230–400 меш) с применением от 1% до 2% этилацетата в петролейном эфире с получением (R)–пент–4–ен–2–ил–4–метилбензолсульфоната (207 г, выход 50%) в виде бесцветной жидкости. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ–d) δ 7,83–7,75 (m, 2H), 7,37–7,31 (m, 2H), 5,69–5,52 (m, 1H), 5,09–5,04 (m, 1H), 5,01 (t, J=1,3 Гц, 1H), 4,65 (h, J=6,3 Гц, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,37–2,22 (m, 2H), 1,26 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Стадия 2: (S)–N, N–бис(4–метоксибензил)–2–метилпент–4–ен–1–сульфонамид

К перемешиваемому раствору N, N–бис(4–метоксибензил)метансульфонамида (207 г, 617 ммоль) в THF (2000 мл) добавляли n–BuLi (321 мл, 802 ммоль, 2,5 М в гексане) при –78°C. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при той же температуре с последующим добавлением по каплям (R)–пент–4–ен–2–ил–4–метилбензолсульфоната (206 г, 858 ммоль) в THF (400 мл) при –78°C. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью TLC) реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония, слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×2000 мл). Объединенные органические слои промывали

водой (1000 мл), солевым раствором (600 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш–хроматографии (силикагель, 230–400 меш) с применением от 2% до 4% этилацетата в петролейном эфире с получением (S)–N, N–бис(4–метоксибензил)–2–метилпент–4–ен–1–сульфонамида (105 г, выход 42%) в виде бесцветной жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ–d) δ 7,25–7,20 (m, 4H), 6,92–6,85 (m, 4H), 5,70 (ddt, J=17,2, 10,2, 7,1 Гц, 1H), 5,12–4,98 (m, 2H), 4,32–4,19 (m, 4H), 3,83 (s, 6H), 2,90–2,80 (m, 1H), 2,66–2,55 (m, 1H), 2,27–2,17 (m, 1H), 2,17–2,02 (m, 2H), 1,11 (d, J=6,7, 3H).

Стадия 3: (3S)–1–циклобутил–N, N–бис(4–метоксибензил)–3–метилгекс–5–ен–2–сульфонамид

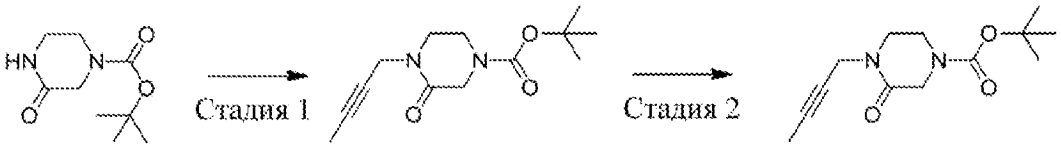
К перемешиваемому раствору (S)–N, N–бис(4–метоксибензил)–2–метилпент–4–ен–1–сульфонамида (40 г, 99 ммоль) в THF (400 мл) добавляли н–бутиллитий (86,73 мл, 139 ммоль, 1,6 М в гексане) при –78°C. Обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение 20 мин. при такой же температуре. Добавляли по каплям (бромметил)циклобутан (59,1 г, 396 ммоль) при той же температуре и перемешивали в течение 30 мин. Обеспечивали нагревание полученной реакционной смеси до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью TLC) реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония, слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×400 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), солевым раствором (100 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш–хроматографии (силикагель, 230–400 меш) с применением от 2% до 4% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента с получением (3S)–1–циклобутил–N, N–бис(4–метоксибензил)–3–метилгекс–5–ен–2–сульфонамида (33 г, выход 71%) в виде бесцветной жидкости. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ–d) δ 7,30–7,16 (m, 4H), 6,92–6,80 (m, 4H), 5,13–4,95 (m, 2H), 4,40–4,20 (m, 4H), 3,81 (s, 6H), 2,87–2,63 (m, 2H), 2,16–1,72 (m, 6H), 1,65–1,24 (m, 6H), 1,15–0,81 (m, 3H).

Стадия 4: (3S)–1–циклобутил–3–метилгекс–5–ен–2–сульфонамид

К перемешиваемому раствору (3S)–1–циклобутил–N, N–бис(4–метоксибензил)–3–метилгекс–5–ен–2–сульфонамида (33 г, 70,0 ммоль), анизола (33 мл) и TFA (33 мл) при 0°C. Полученную в результате реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 16 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью TLC) летучие вещества удаляли под вакуумом и неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш–хроматографии (силикагель, 230–400 меш) с применением от 15% до 20% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента с получением (3S)–1–циклобутил–3–метилгекс–5–ен–2–сульфонамида, который дополнительно очищали с помощью HPLC [колонка Sunfire C18 (250 мм x 19 мм) 5 мкм, 0,1% муравьиная кислота в воде и ацетонитриле, 90 мг/объем введенного, ELSD–детектор, длительность анализа 35 мин.] с получением (3S)–1–циклобутил–3–метилгекс–5–ен–2–сульфонамид (10,3 г, выход 64%) в виде бесцветной жидкости. MS (ESI, отрицательный ион) *масса/заряд* 230 $(M–H)^-$. ^{1}H ЯМР (400 МГц,

DMSO–d_6) δ 6,78 (d, J=9,1 Гц, 2H), 5,73 (tdd, J=12,4, 10,1, 6,5 Гц, 1H), 5,05 (tt, J=17,7, 4,5 Гц, 2H), 2,70–2,54 (m, 2H), 2,30 (p, J=7,1 Гц, 1H), 2,00 (dq, J=26,6, 7,3 Гц, 4H), 1,90–1,72 (m, 3H), 1,58 (dtt, J=26,6, 17,4, 8,5 Гц, 3H), 0,94 (ddd, J=14,1, 7,1, 2,1 Гц, 3H).

1–(Бут–2–ин–1–ил)пиперазин–2–он



Стадия 1: трет–бутил–4–(бут–2–ин–1–ил)–3–оксопиперазин–1–карбоксилат

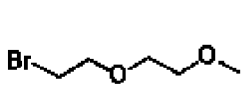
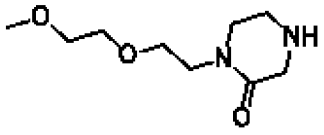
В охлажденную (0°C) взвесь 60% гидрида натрия в минеральном масле (0,600 г, 15,00 ммоль) в THF (40 мл) добавляли раствор 1–Boc–3–оксопиперазина (2,0 г, 9,99 ммоль; Combi–Blocks, Сан–Диего, Калифорния) в N, N–диметилформамиде (10 мл). После завершения добавления обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры в течение 30 мин. Смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали 1–бром–2–бутином (1,2 мл, 13,71 ммоль). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl, разделяли между EtOAc/солевым раствором и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет–бутил–4–(бут–2–ин–1–ил)–3–оксопиперазин–1–карбоксилата в виде светло–коричневой жидкости.

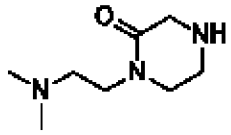
Стадия 2: 1–(бут–2–ин–1–ил)пиперазин–2–он

В раствор трет–бутил–4–(бут–2–ин–1–ил)–3–оксопиперазин–1–карбоксилата комнатной температуры (2,52 г, 9,99 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл, 135 ммоль) посредством шприца. Через 1 ч. растворитель удаляли in vacuo и остаток растворяли в DCM. Раствор загружали в картридж с Si–пропилсульфоновой кислотой (Silicycle) с элюированием с помощью DCM, MeOH, затем 2 M NH_3 в MeOH с получением 1–(бут–2–ин–1–ил)пиперазин–2–она (1,269 г, выход 83%) в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,20 (q, *J*=2,41 Гц, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 3,42 (t, *J*=5,48 Гц, 2 H), 3,12 (t, *J*=5,58 Гц, 2 H), 1,81 (t, *J*=2,45 Гц, 3 H).

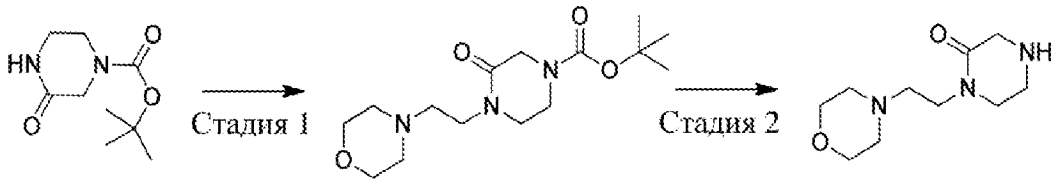
Промежуточные соединения, показанные в следующей таблице 3, получали аналогично способу, описанному выше для 1–(бут–2–ин–1–ил)пиперазин–2–она.

ТАБЛИЦА 3

Исходный материал	Продукт	Название	Данные MS $(M+1)^+$
		1–(2–(2–метоксиэтокси)этил)пиперазин–2–он	203,3

 (Matrix Scientific)		1–(2–(диметиламино)этил)пиперазин–2–он	172,1

1–(2–Морфолиноэтил)пиперазин–2–он



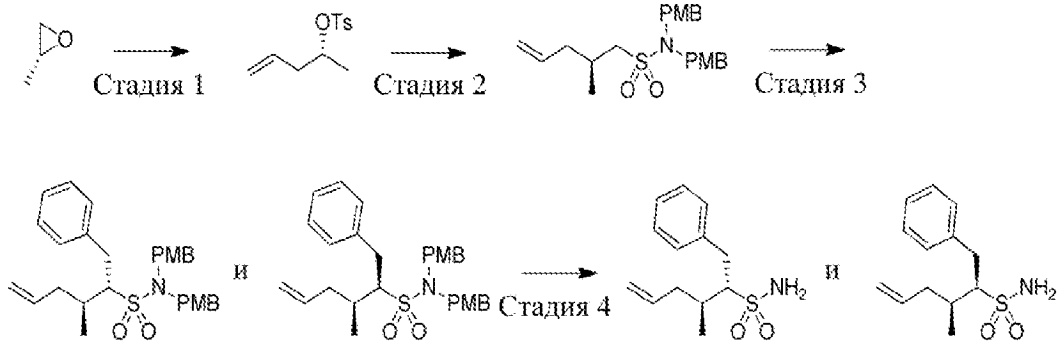
Стадия 1: трет–бутил–4–(2–морфолиноэтил)–3–оксопиперазин–1–карбоксилат

В суспензию 1–boc–3–оксопиперазина (2,0 г, 9,99 ммоль; Combi–Blocks, Сан–Диего, Калифорния), бромида тетрабутиламмония (0,620 г, 1,923 ммоль) и гидроксида калия (1,42 г, 25,3 ммоль) в THF (25 мл) комнатной температуры добавляли гидробромид 4–(2–бромэтил)морфолина (2,78 г, 10,11 ммоль; Combi–Blocks, Сан–Диего, Калифорния) в виде твердого вещества. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь фильтровали и фильтрат выпаривали на силикагель и очищали с помощью флеш–хроматографии (Isco, (80 грамм)) с элюированием с помощью 2 M NH_3 в MeOH:CH_2Cl_2 (0:1 → 1:9) с получением трет–бутил–4–(2–морфолиноэтил)–3–оксопиперазин–1–карбоксилата (1,923 г, выход 61%) в виде твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 314,3 $(M+1)^+$.

Стадия 2: 1–(2–морфолиноэтил)пиперазин–2–он

В раствор трет–бутил–4–(2–морфолиноэтил)–3–оксопиперазин–1–карбоксилата (1,84 г, 5,87 ммоль) в DCM (15 мл) комнатной температуры добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл). Через 3 ч. растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в DCM и загружали на пробку из Si–пропилсульфоновой кислоты (Silicycle) и пробку промывали следующим образом: от MeOH/DCM 1:1 до 2 M NH_3 в MeOH/DCM. Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением 1–(2–морфолиноэтил)пиперазин–2–она (1,52 г) в виде желтого масла. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 214,1 $(M+1)^+$.

(2S,3S)–3–Метил–1–фенилгекс–5–ен–2–сульфонамид и (2R,3S)–3–метил–1–фенилгекс–5–ен–2–сульфонамид



Стадия 1: (R)–пент–4–ен–2–ил–4–метилбензолсульфонат

В раствор бромида винилмагния (226 г, 1722 ммоль, 1,0 М в THF) добавляли CuI (29,5 г, 155 ммоль) в THF (200 мл) при – 40°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. с последующим добавлением по каплям охлажденного раствора (R)–2–метилоксирана (100 г, 1722 ммоль) в THF (500 мл) при той же температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при –40°C в течение 1 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью TLC) добавляли триэтиламин (261 г, 2583 ммоль) при –40°C. Через 30 мин. охлажденный раствор п–толуолсульфонилхлорида (427 г, 2238 ммоль) в THF (1000 мл) медленно добавляли в реакционную смесь при той же температуре и перемешивали в течение 16 ч. при температуре окружающей среды. После завершения реакции (контролировали с помощью TLC) реакционную смесь гасили с помощью 1,5 н. раствора HCl до значения pH 3,0. Полученную реакционную смесь фильтровали через подушку из целита, слои разделяли и водный слой повторно экстрагировали этилацетатом (2×2000 мл). Объединенные органические слои промывали водой (800 мл), солевым раствором (500 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш–хроматографии (силикагель, 230–400 меш) с применением от 1% до 2% этилацетата в петролейном эфире с получением (R)–пент–4–ен–2–ил–4–метилбензолсульфоната (207 г, выход 50%) в виде бесцветной жидкости. ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ–*d*) δ 7,83–7,75 (m, 2H), 7,37–7,31 (m, 2H), 5,69–5,52 (m, 1H), 5,09–5,04 (m, 1H), 5,01 (t, *J*=1,3 Гц, 1H), 4,65 (h, *J*=6,3 Гц, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,37–2,22 (m, 2H), 1,26 (d, *J*=6,3 Гц, 3H).

Стадия 2: (S)–N, N–бис(4–метоксибензил)–2–метилпент–4–ен–1–сульфонамид

К перемешиваемому раствору N, N–бис(4–метоксибензил)метансульфонамида (207 г, 617 ммоль, 1,0 экв.) в THF (2000 мл) добавляли n–BuLi (321 мл, 802 ммоль, 2,5 М в гексане) при –78°C. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при той же температуре с последующим добавлением по каплям (R)–пент–4–ен–2–ил–4–метилбензолсульфоната (206 г, 858 ммоль) в THF (400 мл) при –78°C. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью TLC) реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония, слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×2000 мл). Объединенные органические слои промывали водой (1000 мл), солевым раствором (600 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш–хроматографии (силикагель, 230–400 меш) с применением от 2% до 4% этилацетата в петролейном эфире с получением (S)–N, N–бис(4–метоксибензил)–2–метилпент–4–ен–1–сульфонамида (105 г, выход 42,2%) в виде бесцветной жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ–*d*) δ 7,25–7,20 (m, 4H), 6,92–6,85 (m, 4H), 5,70 (ddt, *J*=17,2, 10,2, 7,1 Гц, 1H), 5,12–4,98 (m, 2H), 4,32–4,19 (m, 4H), 3,83 (s, 6H), 2,90–2,80 (m, 1H), 2,66–2,55 (m, 1H), 2,27–2,17 (m, 1H), 2,17–2,02 (m, 2H), 1,11 (d, *J*=6,7, 3H).

Стадия 3: (2S,3S)–N, N–бис(4–метоксибензил)–3–метил–1–фенилгекс–5–ен–2–

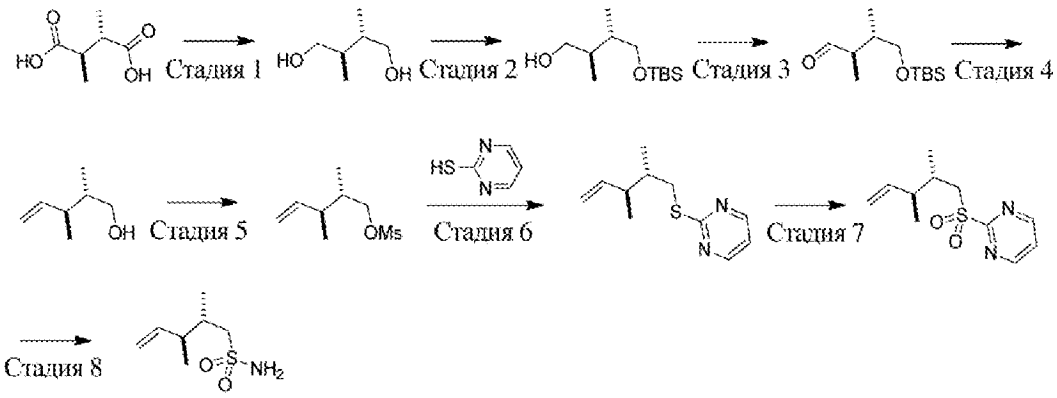
сульфонамид и (2R,3S)–N, N–бис(4–метоксибензил)–3–метил–1–фенилгекс–5–ен–2–сульфонамид

К перемешиваемому раствору (S)–N, N–бис(4–метоксибензил)–2–метилпент–4–ен–1–сульфонамида (65 г, 161 ммоль) в THF (650 мл) добавляли н–бутиллитий (140,9 мл, 226 ммоль, 1,6 М в гексане) при –78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. при той же температуре. Добавляли по каплям (бромметил)бензол (110 г, 644 ммоль) при той же температуре и перемешивали в течение 30 мин. при –78°C. Полученную реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью TLC) реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония, слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×500 мл). Объединенные органические слои промывали водой (300 мл), солевым раствором (100 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш–хроматографии (силикагель, 230–400 меш) с применением от 2% до 4% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента с получением (2S,3S)–N, N–бис(4–метоксибензил)–3–метил–1–фенилгекс–5–ен–2–сульфонамида и (2R,3S)–N, N–бис(4–метоксибензил)–3–метил–1–фенилгекс–5–ен–2–сульфонамида (60,5 г, выход 76%) в виде бесцветной жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ–*d*) δ 7,28–7,14 (m, 7H), 7,02–6,92 (m, 2H), 6,90–6,84 (m, 4H), 5,60–5,52 (m, 1H), 5,04–4,82 (m, 2H), 4,54–4,32 (m, 2H), 4,10–3,96 (m, 2H), 3,84–3,80 (m, 6H), 3,28–3,12 (m, 2H), 2,98–2,88 (m, 1H), 2,42–2,08 (m, 1H), 2,00–1,76 (m, 2H), 1,18–1,04 (m, 3H).

Стадия 4: (2S,3S)–3–метил–1–фенилгекс–5–ен–2–сульфонамид и (2R,3S)–3–метил–1–фенилгекс–5–ен–2–сульфонамид

К перемешиваемому раствору (2S,3S)–N, N–бис(4–метоксибензил)–3–метил–1–фенилгекс–5–ен–2–сульфонамида и (2R,3S)–N, N–бис(4–метоксибензил)–3–метил–1–фенилгекс–5–ен–2–сульфонамида (60 г, 122 ммоль) в анизоле (99 г, 915 ммоль) добавляли TFA (148 г, 1298 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 16 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью TLC) летучие вещества удаляли при пониженном давлении и неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш–хроматографии (силикагель, 230–400 меш) с применением от 15% до 20% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента с получением (2S,3S)–3–метил–1–фенилгекс–5–ен–2–сульфонамида и (2R,3S)–3–метил–1–фенилгекс–5–ен–2–сульфонамида (21,5 г, выход 70%) в виде жидкости. MS (ESI, отрицательный ион) *масса/заряд* 254,2 $(M–1)^-$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6) δ 7,37–7,15 (m, 5H), 6,94–6,86 (m, 2H), 5,62–5,54 (m, 1H), 4,96–4,70 (m, 2H), 3,32–3,20 (m, 2H), 2,92–2,80 (m, 1H), 2,49–2,28 (m, 1H), 2,10–1,78 (m, 2H), 1,08–0,90 (m, 3H).

(2S,3S)–2,3–Диметилпент–4–ен–1–сульфонамид



Стадия 1: мезо–2,3–диметилбутан–1,4–диол

Раствор мезо–2,3–диметилянтарной кислоты (50,0 г, 342 ммоль) в THF (700 мл) охлаждали до 0°C. Затем с помощью канюли в капельную воронку вносили алюмогидрид лития (2,0 М раствор в тетрагидрофуране, 428,0 мл, 855,0 ммоль) и затем добавляли по каплям в перемешиваемую охлажденную смесь в течение 15 мин. После завершения добавления обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили по каплям с помощью MeOH (350 мл) при 0°C и затем медленно добавляли 20%–ый водный раствор KOH (150 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин., добавляли EtOAc (1000 мл) и органическую фазу высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением мезо–2,3–диметилбутан–1,4–диола (40,0 г, выход 100%), который применяли как таковой на следующей стадии. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 119,2 $(M+H)^+$.

Стадия 2: rac–(2R,3S)–4–((трет–бутилдиметилсилил)окси)–2,3–диметилбутан–1–ол

В суспензию гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 20,31 г, 508,0 ммоль) в THF (1200 мл) при 0°C в атмосфере N_2 добавляли по каплям раствор мезо–2,3–диметилбутан–1,4–диола (40,0 г, 338,0 ммоль) в THF (200 мл) в течение 20 мин. После добавления реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 45 мин. и охлаждали до 0°C. Реакционную смесь обрабатывали раствором трет–бутилдиметилсилилхлорида (51,0 г, 338,0 ммоль) в THF (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного раствора NH_4Cl (500 мл) и разбавляли с помощью EtOAc (500 мл). Отделенный водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×500 мл) и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением rac–(2R,3S)–4–((трет–бутилдиметилсилил)окси)–2,3–диметилбутан–1–ола (70,0 г, 301,0 ммоль, выход 89%), который применяли как таковой на следующей стадии. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 233,0 $(M+H)^+$.

Стадия 3: rac–(2R,3S)–4–((трет–бутилдиметилсилил)окси)–2,3–диметилбутаналь

В раствор rac–(2R,3S)–4–((трет–бутилдиметилсилил)окси)–2,3–диметилбутан–1–ола (70,0 г, 301,0 ммоль) и (диацетоксийод)бензола (107,0 г, 301,0 ммоль) в DCM (250 мл)

добавляли одной порцией 2,2,6,6–тетраметил–1–пиперидинилокси (2,35 г, 15,06 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в DCM (500 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (250 мл) и солевым раствором (250 мл). Органический слой высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии с применением силикагеля 60–120 меш, с элюированием с помощью EtOAc в гексане от 0% до 10%, с получением rac–(2R,3S)–4–((трет–бутилдиметилсилил)окси)–2,3–диметилбутаналя (45,0 г, 195,0 ммоль, выход 64,7%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO–d_6) δ 3,51 (dd, J=10,1, 5,2 Гц, 1H), 3,40 (dd, J=10,0, 8,2 Гц, 1H), 2,35–2,22 (m, 2H), 0,94 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,90 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,03 (s, 3H) 0,01 (s, 3H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 231,2 $(M+H)^+$.

Стадия 4: rac–(2S,3S)–2,3–диметилпент–4–ен–1–ол

Раствор бромида метилтрифенилфосфония (185,0 г, 521,0 ммоль) в THF (1500 мл) обрабатывали н–бутиллитием (2,5 М раствор в гексане, 174,0 мл, 18,8 ммоль) при 0°C. Через 10 мин. обеспечивали перемешивание полученной желтой смеси при комнатной температуре в течение 20 мин. В реакционную смесь добавляли раствор rac–(2R,3S)–4–((трет–бутилдиметилсилил)окси)–2,3–диметилбутаналя (40,0 г, 174,0 ммоль) в THF (50 мл) при –78°C. Через 10 мин. обеспечивали перемешивание реакционной смеси при 0°C в течение 2 ч. и затем гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (500 мл) и водой (200 мл). Добавляли диэтиловый эфир (500 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали эфиром (3×500 мл). Объединенный органический слой высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала. Неочищенное соединение растворяли в DCM (300 мл) и обрабатывали с помощью 1,0 н. HCl в диэтиловом эфире (250 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с применением силикагеля (60–120 меш), с элюированием с помощью EtOAc в гексане от 0% до 30%, с получением rac–(2S,3S)–2,3–диметилпент–4–ен–1–ола (8,0 г, 70,1 ммоль, выход 40,2%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO–d_6) δ 5,82–5,61 (m, 1H), 5,04–4,87 (m, 2H), 4,37 (t, J=5,2 Гц, 1H), 3,39–3,25 (m, 1H), 3,19 (ddd, J=10,5, 6,7, 5,2 Гц, 1H), 2,33–2,16 (m, 1H), 1,56–1,36 (m, 1H), 0,95 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,76 (d, J=6,9 Гц, 3H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 115,1 $(M+H)^+$.

Стадия 5: rac–(2S,3S)–2,3–диметилпент–4–ен–1–илметансульфонат

В раствор rac–(2S,3S)–2,3–диметилпент–4–ен–1–ола (5,0 г, 43,8 ммоль) и триэтиламина (13,43 мл, 96,0 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли метансульфонилхлорид (5,12 мл, 65,7 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл) и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали

при пониженном давлении с получением rac–(2S,3S)–2,3–диметилпент–4–ен–1–илметансульфоната, который применяли без дополнительной очистки. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 193,2 $(M+H)^+$.

Стадия 6: rac–2–(((2S,3S)–2,3–диметилпент–4–ен–1–ил)тио)пиримидин

Раствор 2–меркаптопиримидина (27,5 г, 245.0 ммоль) и карбоната калия (36,3 г, 263,0 ммоль) в DMF (1000 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. При комнатной температуре добавляли раствор rac–(2S,3S)–2,3–диметилпент–4–ен–1–илметансульфоната (337 г, 175,0 ммоль) в THF (1000 мл). Полученную смесь нагревали до 50°C в течение 4 ч. и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Неочищенную смесь гасили холодной водой (500 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×500 мл). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (EtOAc/гексаны, от 0% до 15%, силикагель) с получением rac–2–(((2S,3S)–2,3–диметилпент–4–ен–1–ил)тио)пиримидина (19,0 г, 91,0 ммоль, выход 52%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, Хлороформ–d) δ 8,50 (d, J=4,7 Гц, 2H), 6,94 (t, J=4,8 Гц, 1H), 5,76 (ddd, J=16,8, 10,6, 8,2 Гц, 1H), 5,19–4,97 (m, 2H), 3,25 (dd, J=13,2, 5,9 Гц, 1H), 2,99 (dd, J=13,1, 7,9 Гц, 1H), 2,50–2,32 (m, 1H), 1,93–1,74 (m, 1H), 1,07 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,00 (d, J=6,9 Гц, 3H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 209,0 $(M+H)^+$.

Стадия 7: rac–2–(((2S,3S)–2,3–диметилпент–4–ен–1–ил)сульфонил)пиримидин

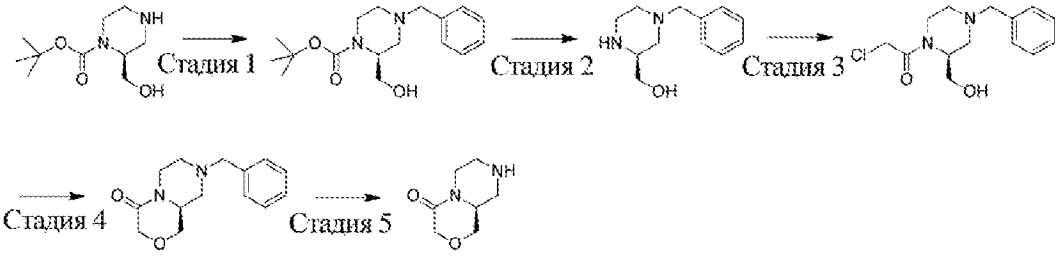
В раствор rac–2–(((2S,3S)–2,3–диметилпент–4–ен–1–ил)тио)пиримидина (25,0 г, 120,0 ммоль) в ацетонитриле (500 мл) и воде (50 мл) добавляли дегидрат вольфрамата натрия (7,92 г, 24,0 ммоль) с последующим добавлением пероксида водорода (61,3 мл, 600,0 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором тиосульфата натрия (750 мл). Реакционную смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3×1000 мл) и объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением rac–2–(((2S,3S)–2,3–диметилпент–4–ен–1–ил)сульфонил)пиримидина (25,0 г, 104,0 ммоль, выход 86%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ–d) δ 8,98 (d, J=4,8 Гц, 2H), 7,59 (t, J=4,9 Гц, 1H), 5,78–5,59 (m, 1H), 5,14–5,01 (m, 2H), 3,58 (dd, J=14,3, 4,0 Гц, 1H), 3,32 (dd, J=14,3, 8,5 Гц, 1H), 2,48–2,28 (m, 2H), 1,10 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,03 (d, J=6,8 Гц, 3H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 241,2 $(M+H)^+$.

Стадия 8: rac–(2S,3S)–2,3–диметилпент–4–ен–1–сульфонамид

В раствор rac–2–(((2S,3S)–2,3–диметилпент–4–ен–1–ил)сульфонил)пиримидина (25,0 г, 104,0 ммоль) в метаноле (500 мл) добавляли метоксид натрия (22,48 г, 104,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь разбавляли водой (500 мл) и промывали этилацетатом (3×250 мл). К водному слою добавляли ацетат натрия (10,24 г, 125 ммоль) и гидроксиламин–о–сульфоновую кислоту (14,12 г, 125 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 12 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью MTBE (3×500 мл) и объединенный органический слой промывали насыщенным раствором карбоната натрия (2×300 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением rac–(2S,3S)–2,3–диметилпент–4–ен–1–сульфонамида (14,0 г, 79,0 ммоль, выход 76%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ–d) δ 5,71 (ddd, J=17,8, 10,5, 7,2 Гц, 1H), 5,19–4,92 (m, 4H), 3,19 (dd, J=14,6, 3,7 Гц, 1H), 2,89 (dd, J=14,6, 8,3 Гц, 1H), 2,36 (q, J=6,2 Гц, 1H), 2,19 (th, J=7,5, 4,0, 3,3 Гц, 1H), 1,11 (dd, J=6,6, 2,9 Гц, 3H), 1,03 (dd, J=6,7, 2,9 Гц, 3H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 178,2 $(M+H)^+$.

(S)–Гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–4(3H)–он



Стадия 1: (S)–трет–бутил–4–бензил–2–(гидроксиметил)пиперазин–1–карбоксилат

В раствор (S)–1–boc–2–(гидроксиметил)пиперазина (5,0 г, 23,12 ммоль) в 1,2–дихлорэтане (100 мл) добавляли бензальдегид (7,04 мл, 69,4 ммоль). Полученную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (6,85 мл, 46,2 ммоль). Полученную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Органический слой собирали и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (1×30 мл). Объединенные органические экстракты затем высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали in vacuo. Посредством хроматографической очистки остатка (силикагель, от 0% до 100% EtOAc/гептан) получали (S)–трет–бутил–4–бензил–2–(гидроксиметил)пиперазин–1–карбоксилат (5,86 г, 19,13 ммоль, выход 83%) в виде масла. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 307,3 $(M+H)^+$.

Стадия 2: (S)–(4–бензилпиперазин–2–ил)метанол

В раствор (S)–трет–бутил–4–бензил–2–(гидроксиметил)пиперазин–1–карбоксилата (5,86 г, 19,13 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (11,37 мл, 153 ммоль). После добавления смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Затем добавляли дополнительное количество трифторуксусной кислоты (7 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительного 1 ч. Затем смесь концентрировали in vacuo и добавляли H_2O (10 мл). Затем с помощью NaOH (1 н.) смесь регулировали до pH=14. Затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над $MgSO_4$, концентрировали и высушивали in vacuo при 40°C в течение ночи с получением (S)–(4–бензилпиперазин–2–ил)метанола в виде масла, которое применяли без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ–*d*) δ 7,26–7,38 (5H, m) 3,62–3,81 (2H, m) 3,54 (2H, d, *J*=4,11 Гц) 3,25–

3,35 (2H, m) 3,02–3,14 (1H, m) 2,77–2,90 (2H, m) 2,41 (1H, td, *J*=11,88, 2,45 Гц) 2,18–2,30 (1H, m). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 207,1 $(M+H)^+$.

Стадия 3: (S)–1–(4–бензил–2–(гидроксиметил)пиперазин–1–ил)–2–хлорэтанон

В раствор (S)–(4–бензилпиперазин–2–ил)метанола (1,4 г, 6,79 ммоль) и триэтиламина (2,83 мл, 20,36 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C в атмосфере N_2 добавляли по каплям хлорацетилхлорид (0,540 мл, 6,79 ммоль). После добавления смесь затем перемешивали при 0°C в течение 48 мин. Затем добавляли MeOH (10 мл) и смесь концентрировали in vacuo. Посредством хроматографической очистки остатка (силикагель, от 0% до 100% EtOAc/гептан) получали (S)–1–(4–бензил–2–(гидроксиметил)пиперазин–1–ил)–2–хлорэтанон (530 мг, 1,874 ммоль, выход 27,6% выход) в виде масла. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 283,1 $(M+H)^+$.

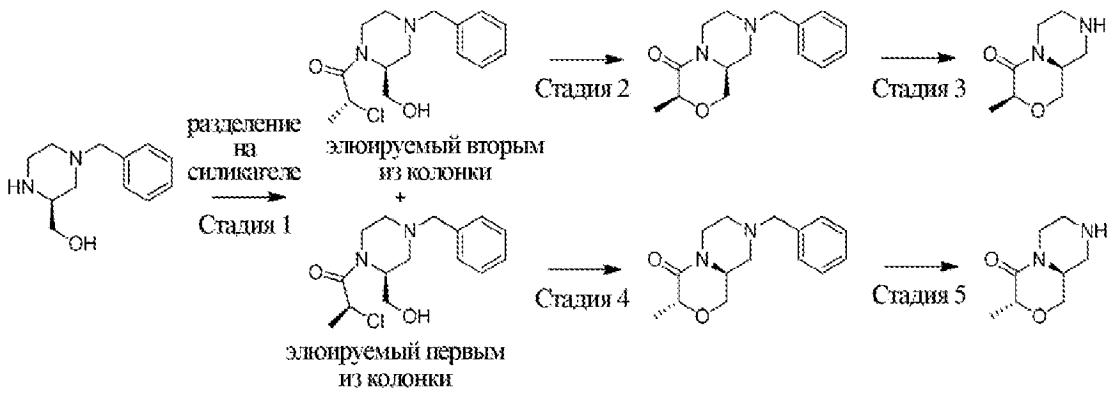
Стадия 4: (S)–8–бензилгексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–4(3H)–он

В раствор (S)–1–(4–бензил–2–(гидроксиметил)пиперазин–1–ил)–2–хлорэтанона (530 мг, 1,874 ммоль) в THF (40 мл) при 0°C в атмосфере N_2 добавляли трет–бутоксид калия (421 мг, 3,75 ммоль). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. LCMS указывала на отсутствие исходного материала. Затем добавляли MeOH (10 мл) и смесь концентрировали in vacuo. Посредством хроматографической очистки остатка (силикагель, от 0% до 100% EtOAc/гептан) получали (S)–8–бензилгексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–4(3H)–он (262 мг, 1,064 ммоль, выход 56,8%) в виде масла. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 247,1 $(M+H)^+$.

Стадия 4: (S)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–4(3H)–он

В раствор (S)–8–бензилгексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–4(3H)–она (262 мг, 1,064 ммоль) и уксусной кислоты (0,123 мл, 2,127 ммоль) в метаноле (2,5 мл) во флаконе под давлением добавляли раствор палладия (5% на активированном угле, 34 мг, 0,319 ммоль) в EtOAc (0,3 мл). Затем смесь дегазировали водородом 5 раз, а затем насыщали водородом при 40 psi. Смесь затем перемешивали в течение 3,5 ч. LCMS указывала на отсутствие некоторого количества исходного материала. Затем добавляли палладий (5% на активированном древесном угле, 34 мг, 0,319 ммоль) и уксусную кислоту (0,123 мл, 2,127 ммоль). Затем смесь дегазировали водородом 5 раз, а затем насыщали водородом при 40 psi. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи при 40 psi. Затем смесь фильтровали через целит и целит промывали с помощью MeOH/EtOAc 1:1 (2×3 мл). Объединенные фильтраты концентрировали и высушивали in vacuo с получением (S)–гексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–4(3H)–она (166 мг, 1,063 ммоль, выход 100%) в виде масла, которое применяли без дополнительной очистки. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 157,1$(M+H)^+$.

(3S,9aS)–3–Метилгексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–4(3H)–он и (3R,9aS)–3–метилгексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–4(3H)–он



Стадия 1: (S)–1–((S)–4–бензил–2–(гидроксиметил)пиперазин–1–ил)–2–хлорпропан–1–он и (R)–1–((S)–4–бензил–2–(гидроксиметил)пиперазин–1–ил)–2–хлорпропан–1–он

В раствор (S)–(4–бензилпиперазин–2–ил)метанола (1,4 г, 6,79 ммоль) и триэтиламина (2,83 мл, 20,36 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C добавляли 2–хлорпропионилхлорид (0,862 мл, 6,79 ммоль). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. LCMS указывала на отсутствие исходного материала. Затем добавляли MeOH (10 мл) и смесь концентрировали in vacuo. Посредством хроматографической очистки остатка (силикагель, от 0% до 100% EtOAc/гептан) получали (S)–1–((S)–4–бензил–2–(гидроксиметил)пиперазин–1–ил)–2–хлорпропан–1–он (176 мг, 0,593 ммоль, выход 8,74%) в виде масла и в качестве изомера, элюируемого первым из колонки с силикагелем. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ–*d*) δ 7,28–7,40 (5H, m) 4,46–4,73 (2H, m) 4,14 (1H, br s) 3,69–4,03 (3H, m) 3,41–3,63 (2H, m) 3,10 (1H, br s) 2,93 (1H, br s) 2,35 (1H, br s) 2,02–2,23 (1H, m) 1,65–1,69 (3H, m). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 297,0 $(M+H)^+$. Кроме того, (R)–1–((S)–4–бензил–2–(гидроксиметил)пиперазин–1–ил)–2–хлорпропан–1–он (142 мг, 0,478 ммоль, выход 7,1%) выделяли в виде масла и в качестве изомера, элюируемого вторым из колонки с силикагелем. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ–*d*) δ 7,27–7,40 (5H, m), 4,60–4,72 (1H, m), 4,44–4,59 (1H, m), 3,97 (1H, d, *J*=4,30 Гц), 3,68–3,93 (3H, m), 3,51 (2H, d, *J*=18,58 Гц), 3,07 (1H, br s), 2,92 (1 H, br s), 2,11–2,45 (2H, m), 1,64–1,73 (3H, m). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 297,0 $(M+H)^+$.

Стадия 2: (3S,9aS)–8–бензил–3–метилгексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–4(3H)–он

В раствор (R)–1–((S)–4–бензил–2–(гидроксиметил)пиперазин–1–ил)–2–хлорпропан–1–она (142 мг, 0,478 ммоль) в THF (50 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли трет–бутоксид калия (59,1 мг, 0,526 ммоль). Полученную смесь затем перемешивали при 0°C в течение 1 ч. и при комнатной температуре в течение 10 дней. Затем добавляли MeOH (10 мл) и смесь концентрировали in vacuo. Посредством хроматографической очистки остатка (силикагель, от 0% до 100% EtOAc/гептан) получали (3S,9aS)–8–бензил–3–метилгексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–4(3H)–он (33 мг, 0,127 ммоль, выход 26,5%) в виде масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРМЕТАН–d_2) δ 7,11–7,28 (6H, m), 4,31–4,42 (1H, m), 4,02–4,10 (1H, m), 3,69–3,77 (1H, m), 3,54–3,63 (1H,

m), 3,37–3,49 (3H, m), 2,63–2,80 (3H, m), 1,92–2,05 (2H, m), 1,31 (3H, d, J=6,85 Гц). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 261,1$(M+H)^+$.

Стадия 3: (3S,9aS)–3–метилгексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–4(3H)–он

В раствор (3S,9aS)–8–бензил–3–метилгексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–4(3H)–она (33 мг, 0,127 ммоль) в метаноле (0,5 мл) добавляли уксусную кислоту (0,015 мл, 0,254 ммоль) и палладий (10 вес. % в пересчете на сухое вещество на активированном угле, влажный, типа Degussa, 6,74 мг, 0,063 ммоль). Полученную смесь затем продували водородом, затем насыщали водородом при 40 psi. Полученную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь фильтровали через целит и целит промывали с помощью EtOAc (2×3 мл). Объединенные фильтраты концентрировали in vacuo и посредством хроматографической очистки остатка (силикагель, от 0% до 50% MeOH/DCM) получали (3S,9aS)–3–метилгексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–4(3H)–он (20 мг, 0,118 ммоль, выход 93%) в виде масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРМЕТАН–d_2) δ 4,43–4,58 (1H, m), 4,09–4,19 (1H, m), 3,86 (1H, dd, J=12,52, 4,50 Гц), 3,66–3,75 (1H, m), 3,53 (1H, td, J=7,53, 3,72 Гц), 2,97–3,12 (2H, m), 2,65–2,87 (3H, m), 1,41 (3H, d, J=6,85 Гц). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 171,1$(M+H)^+$.

Стадия 4: (3R,9aS)–8–бензил–3–метилгексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–4(3H)–он

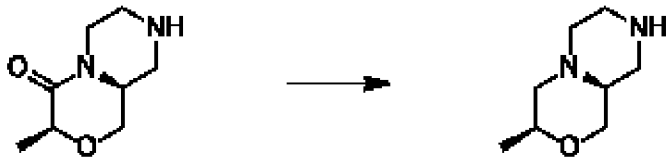
В раствор (S)–1–((S)–4–бензил–2–(гидроксиметил)пиперазин–1–ил)–2–хлорпропан–1–она (176 мг, 0,593 ммоль) в THF (50 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли трет–бутоксид калия (100 мг, 0,890 ммоль). После добавления смесь затем перемешивали при 0°C в течение 30 мин. LCMS указывала на отсутствие исходного материала. Затем добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (5 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над $MgSO_4$, концентрировали и высушивали in vacuo с получением (3R,9aS)–8–бензил–3–метилгексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–4(3H)–она (154 мг, 0,592 ммоль, выход 100%) в виде масла, которое применяли без очистки. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 261,0 $(M+H)^+$.

Стадия 5: (3R,9aS)–3–метилгексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–4(3H)–он

В раствор (3R,9aS)–8–бензил–3–метилгексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–4(3H)–она (154 мг, 0,592 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли раствор палладия (10 вес. % в пересчете на сухое вещество на активированном угле, влажный, типа Degussa, 18,89 мг, 0,177 ммоль) в EtOAc (0,2 мл). Полученную смесь затем продували водородом пять раз и насыщали водородом при 40 psi. Полученную смесь затем перемешивали в течение 10 дней. Затем смесь фильтровали через целит и целит промывали с помощью EtOAc (2×5 мл). Объединенные фильтраты концентрировали. Посредством хроматографической очистки остатка (силикагель, от 0% до 20% MeOH/DCM) получали (3R,9aS)–3–метилгексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–4(3H)–он (93 мг, 0,546 ммоль, выход 92%) в виде масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРМЕТАН–d_2) δ ppm 4,27–4,45 (1H, m), 4,05 (1H, q,

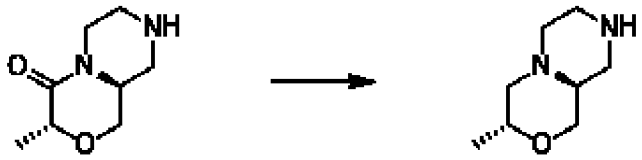
J=6,85 Гц), 3,74 (1H, dd, J=12,23, 4,60 Гц), 3,54–3,63 (1H, m), 3,24–3,36 (1H, m), 2,84–2,91 (1H, m), 2,80 (1H, dd, J=11,74, 2,74 Гц), 2,50–2,67 (3H, m), 1,32 (3H, d, J=6,85 Гц). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 171,1 $(M+H)^+$.

(3S,9aS)–3–Метилоктагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин



В раствор (3S,9aS)–3–метилгексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–4(3H)–она (52 мг, 0,306 ммоль) в 1,4–диоксане (4 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли по каплям алюмогидрид лития (2,0 M в THF, 1,22 мл, 2,44 ммоль). После добавления смесь затем перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Затем смесь гасили 2–пропанолом (1 мл) при 0°C с последующей обработкой насыщенным раствором Na_2SO_4 (3 мл). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (2×5 мл). Объединенные фильтраты концентрировали и высушивали in vacuo. Остаток затем растворяли в MeOH (5 мл) и добавляли силикагель. Смесь концентрировали и высушивали in vacuo. Затем смесь твердых веществ очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением прибора ISCO (загрузка твердых веществ, от 0% до 20% аммиака в 2 M MeOH/DCM) с получением (3S,9aS)–3–метилоктагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазина (67 мг, 0,429 ммоль, выход 140%) в виде твердого вещества, которое содержало остаточный растворитель и применялось без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ–*d*) δ 3,94 (1H, dt, *J*=6,55, 3,37 Гц), 3,72 (1H, q, *J*=7,04 Гц), 3,52–3,59 (2H, m), 3,03–3,10 (2H, m), 2,86–2,96 (1H, m), 2,68–2,82 (5H, m), 1,90 (1H, br s), 1,34 (3H, d, *J*=6,65 Гц). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 157,1 $(M+H)^+$.

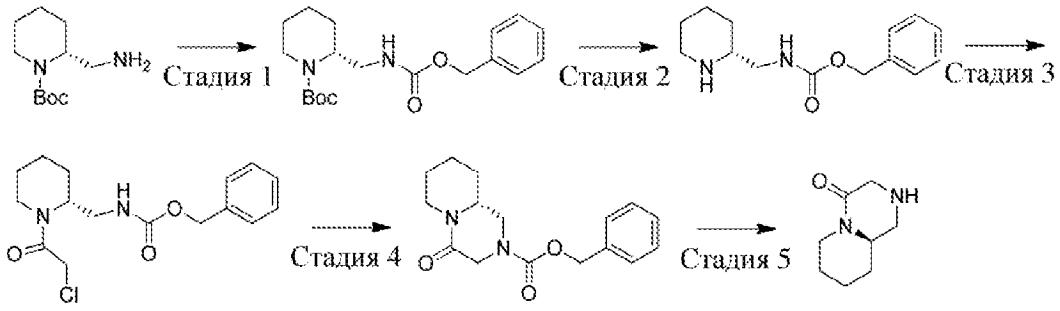
(3R,9aS)–3–Метилоктагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин



В раствор (3R,9aS)–3–метилгексагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазин–4(3H)–она (80 мг, 0,470 ммоль) в 1,4–диоксане (5 мл) в атмосфере N_2 при комнатной температуре добавляли по каплям алюмогидрид лития (1,0 M в THF, 1,88 мл, 1,88 ммоль). После добавления смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Затем смесь гасили 2–пропанолом (1 мл) при 0°C с последующей обработкой насыщенным раствором Na_2SO_4 (3 мл). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (2×5 мл). Объединенные фильтраты концентрировали и высушивали in vacuo. Остаток затем растворяли в MeOH (5 мл) и добавляли силикагель. Смесь концентрировали и высушивали in vacuo. Затем смесь твердых веществ очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением прибора ISCO (загрузка твердых веществ, от 0% до 20% аммиака в 2 M

MeOH/DCM) с получением (3R,9aS)–3–метилоктагидропиразино[2,1–c][1,4]оксазина (20 мг, 0,128 ммоль, выход 27,2%) в виде масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРМЕТАН–d_2) δ 3,92 (1H, ddd, *J*=6,50, 3,96, 2,25 Гц), 3,42–3,50 (1H, m), 3,30–3,37 (1H, m), 2,79–2,92 (2H, m), 2,53–2,68 (2H, m), 2,37–2,50 (3H, m), 2,06–2,24 (2H, m), 1,90 (1H, br s), 1,33 (3H, d, *J*=6,65 Гц). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 157,2 $(M+H)^+$.

(R)–Гексагидро–1H–пиридо[1,2–a]пиразин–4(6H)–он



Стадия 1: (R)–трет–бутил–2–((((бензилокси)карбонил)амино)метил)пиперидин–1–карбоксилат

В раствор (R)–трет–бутил–2–(аминометил)пиперидин–1–карбоксилата (475 мг, 2,216 ммоль) в DCM (5,0 мл) при 0°C добавляли *i*Pr$_2$Net (0,424 мл, 2,438 ммоль) с последующим добавлением бензилхлорформиата (0,693 мл, 2,438 ммоль). Полученную смесь затем перемешивали при 0°C в течение 2 ч. и при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем в смесь добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (30 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 мин. Органический слой собирали и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (1×20 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали in vacuo. Посредством хроматографической очистки остатка (силикагель, от 0% до 100% EtOAc/гептан) получали (R)–трет–бутил–2–((((бензилокси)карбонил)амино)метил)пиперидин–1–карбоксилат (772 мг, 2,216 ммоль, выход 100%) в виде масла. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 371,1 $(M+Na)^+$.

Стадия 2: (R)–бензил(пиперидин–2–илметил)карбамат

В раствор (R)–трет–бутил–2–((((бензилокси)карбонил)амино)метил)пиперидин–1–карбоксилата (772 мг, 2,216 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,646 мл, 22,16 ммоль). Полученную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем в смесь добавляли по каплям *i*Pr$_2$Net (3,85 мл, 22,16 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем смесь концентрировали in vacuo и посредством хроматографической очистки остатка (силикагель, от 0% до 100% EtOH:EtOAc (3:1)/гептан) получали (R)–бензил(пиперидин–2–илметил)карбамат (495 мг, выход 90%) в виде масла. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 249,2 $(M+H)^+$.

Стадия 3: (R)–бензил((1–(2–хлорацетил)пиперидин–2–ил)метил)карбамат

В раствор (R)–бензил(пиперидин–2–илметил)карбамата (150 мг, 0,604 ммоль) в 1,2–дихлорэтане (1 мл) и DCM (1 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли *i*Pr$_2$Net (0,168

мл, 0,966 ммоль) с последующим добавлением хлорацетилхлорида (0,063 мл, 0,785 ммоль). После добавления смесь затем перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2,5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×3 мл). Объединенные органические экстракты затем высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали in vacuo. Посредством хроматографической очистки остатка (силикагель, от 0% до 100% EtOAc/гептан) получали (R)–бензил((1–(2–хлорацетил)пиперидин–2–ил)метил)карбамат (126 мг, 0,388 ммоль, выход 64,2%) в виде твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 325,1 $(M+H)^+$.

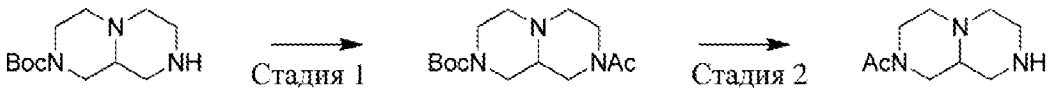
Стадия 4: (R)–бензил–4–оксогексагидро–1H–пиридо[1,2–a]пиразин–2(6H)–карбоксилат

В раствор (R)–бензил((1–(2–хлорацетил)пиперидин–2–ил)метил)карбамата (126 мг, 0,388 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли порциями гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 31 мг, 0,776 ммоль). После добавления смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Затем смесь осторожно гасили водой (5 мл). Затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты затем высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали in vacuo. Посредством хроматографической очистки остатка (силикагель, от 0% до 100% EtOAc/гептан) получали (R)–бензил–4–оксогексагидро–1H–пиридо[1,2–a]пиразин–2(6H)–карбоксилат (112 мг, 0,388 ммоль, выход 100%) в виде масла. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 289,1 $(M+H)^+$.

Стадия 5: (R)–гексагидро–1H–пиридо[1,2–a]пиразин–4(6H)–он

В раствор (R)–бензил–4–оксогексагидро–1H–пиридо[1,2–a]пиразин–2(6H)–карбоксилата (112 мг, 0,388 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли формиат аммония (122 мг, 1,942 ммоль) и 10% палладий на угле (124 мг, 0,117 ммоль). Полученную смесь затем перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали через целит и осадок на фильтре промывали смесью EtOAc и MeOH (1:1, 3×2 мл). Объединенные фильтраты концентрировали и с помощью хроматографической очистки остатка (силикагель, от 0% до 15% 2 M аммиака в MeOH/DCM) получали (R)–гексагидро–1H–пиридо[1,2–a]пиразин–4(6H)–он (54 мг, 0,350 ммоль, выход 90%) в виде масла. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 155,1 $(M+H)^+$.

1–(Дигидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразин–2(6H,7H,8H,9H,9aH)–ил)этанон



Стадия 1: трет–бутил–8–ацетилгексагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразин–2(6H)–карбоксилат

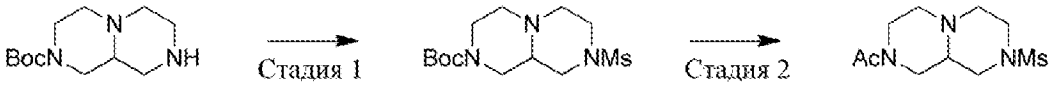
В перемешиваемый раствор трет–бутил–гексагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразин–2(6H)–карбоксилата (0,680 г, 2,82 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли диизопропилэтиламин (1,078 мл, 6,20 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере аргона с последующим добавлением 2,5–диоксопирролидин–1–илацетата (0,885 г, 5,64 ммоль) одной порцией в

виде твердого вещества. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Неочищенную смесь непосредственно загружали в заполненную силикагелем предколонку (25 г) с предварительно нанесенным слоем бикарбоната натрия и подвергали колоночной флеш–хроматографии на колонке ISCO Gold 24 г с элюированием с помощью MeOH/DCM от 0% до 3% с получением трет–бутил–8–ацетилгексагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразин–2(6H)–карбоксилата в виде масла. Его применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 306,4 $(M+Na)^+$.

Стадия 2: 1–(дигидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразин–2(6H,7H,8H,9H,9aH)–ил)этанон

В раствор трет–бутил–8–ацетилгексагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразин–2(6H)–карбоксилата в DCM (10 мл) добавляли 2,2,2–трифторуксусную кислоту (2,0 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и летучие вещества удаляли с получением 1–(гексагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразин–2(6H)–ил)этанон–2,2,2–трифторацетата в виде твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки.

2–(Метилсульфонил)октагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразин



Стадия 1: трет–бутил–8–(метилсульфонил)гексагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразин–2(6H)–карбоксилат

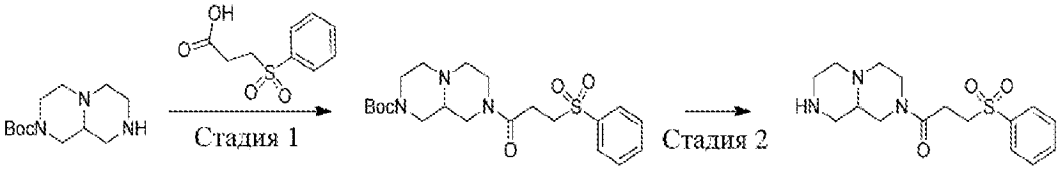
К перемешиваемой охлаждаемой льдом смеси трет–бутил–гексагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразин–2(6H)–карбоксилата (1,000 г, 4,14 ммоль) и диизопропилэтиламина (1,442 мл, 8,29 ммоль) в DCM (14 мл) добавляли по каплям метансульфонилхлорид (0,385 мл, 4,97 ммоль) посредством шприца. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 19 ч. Летучие вещества удаляли и остаток загружали в заполненную силикагелем предколонку (25 г) и подвергали колоночной флеш–хроматографии в системе Combi–Flash на колонке ISCO Gold 24 г с элюированием с помощью MeOH/DCM от 0% до 100% с получением трет–бутил–8–(метилсульфонил)гексагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразин–2(6H)–карбоксилата (1,30 г, 4,07 ммоль, выход 98%) в виде масла. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 320,1 $(M+1)^+$.

Стадия 2: 2–(метилсульфонил)октагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразин

К перемешиваемому раствору трет–бутил–8–(метилсульфонил)гексагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразин–2(6H)–карбоксилата (1,30 г, 4,07 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли 2,2,2–трифторуксусную кислоту (2,0 мл, 4,14 ммоль) посредством шприца. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Дополнительное количество TFA (2 X 2,5 мл) добавляли в течение первых 2 ч. Летучие вещества удаляли in vacuo и остаток подвергали высокому вакууму в течение ночи с получением 2,4 г 2–(метилсульфонил)октагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразин–2,2,2–

трифторацетата в виде твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 220,2 $(M+1)^+$.

1–(Дигидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразин–2(6H,7H,8H,9H,9aH)–ил)–3–(фенилсульфонил)пропан–1–он



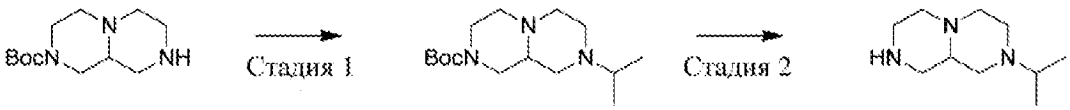
Стадия 1: трет–бутил–8–(3–(фенилсульфонил)пропаноил)гексагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразин–2(6H)–карбоксилат

К перемешиваемой смеси трет–бутил–гексагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразин–2(6H)–карбоксилата (0,46 г, 1,906 ммоль) и 3–(фенилсульфонил)пропионовой кислоты (0,490 г, 2,287 ммоль) в DCM (6,5 мл) добавляли при комнатной температуре iPr$_2$Net (0,829 мл, 4,77 ммоль) посредством шприца с последующим добавлением HATU (1,450 г, 3,81 ммоль) одной порцией в виде твердого вещества. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 75 мин. Неочищенную смесь непосредственно загружали в заполненную силикагелем предколонку (25 г) и подвергали колоночной флеш–хроматографии в системе Combi–Flash на колонке ISCO Gold 24 г с элюированием с помощью MeOH/DCM от 0% до 15% с получением 1,28 г трет–бутил–8–(3–(фенилсульфонил)пропаноил)гексагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразин–2(6H)–карбоксилата в виде масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 438,2 $(M+1)^+$.

Стадия 2: 1–(дигидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразин–2(6H,7H,8H,9H,9aH)–ил)–3–(фенилсульфонил)пропан–1–он

Смесь трет–бутил–8–(3–(фенилсульфонил)пропаноил)гексагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразин–2(6H)–карбоксилата (1,28 г, 2,93 ммоль) и 2,2,2–трифторуксусной кислоты (4,0 мл, 2,93 ммоль) в DCM (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 50 мин. Летучие вещества удаляли и остаток подвергали высокому вакууму в течение ночи с получением 1,5 г 1–(дигидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразин–2(6H,7H,8H,9H,9aH)–ил)–3–(фенилсульфонил)пропан–1–она в виде масла, которое применяли без дополнительной очистки. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 338,1 $(M+1)^+$.

2–Изопропилоктагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразин



Стадия 1: трет–бутил–8–изопропилгексагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразин–2(6H)–карбоксилат

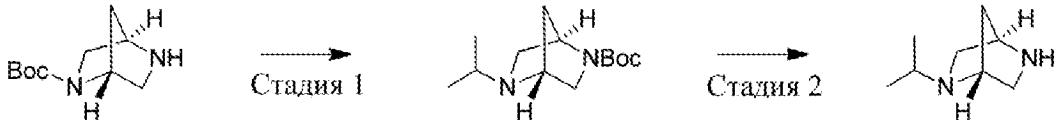
Смесь трет–бутил–гексагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразин–2(6H)–карбоксилата (0,53 г, 2,196 ммоль) и ацетона (0,806 мл, 10,98 ммоль) в DCM (5,0 мл) перемешивали при

к. т. в течение 10 мин. перед добавлением триацетоксигидробората натрия (2,327 г, 10,98 ммоль) при комнатной температуре одной порцией в виде твердого вещества. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (5 мл) и полученную взвесь непосредственно загружали в заполненную силикагелем предколонку (25 г) и подвергали колоночной флеш–хроматографии в системе CombiFlash на колонке ISCO Gold 12 г с элюированием с помощью MeOH/DCM от 0% до 20% с получением трет–бутил–8–изопропилгексагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразин–2(6H)–карбоксилата (0,65 г, 2,293 ммоль, выход 104%) в виде масла. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 284,3 $(M+1)^+$.

Стадия 2: 2–изопропилоктагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразин

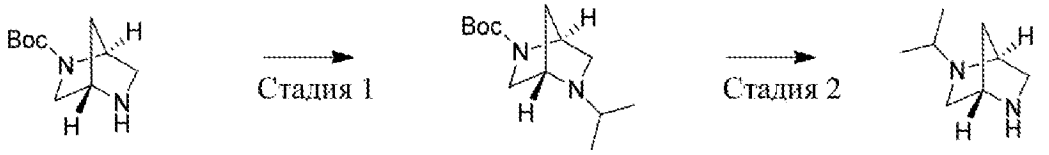
Смесь трет–бутил–8–изопропилгексагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразин–2(6H)–карбоксилата (0,65 г, 2,293 ммоль) и 2,2,2–трифторуксусной кислоты (4,0 мл, 2,293 ммоль) в DCM (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли in vacuo и остаток подвергали высокому вакууму в течение ночи с получением 1,74 г 2–изопропилоктагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразина в виде масла, которое применяли без дополнительной очистки. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 184,2 $(M+1)^+$.

(1R,4R)–2–Изопропил–2,5–диазабицикло[2.2.1]гептан



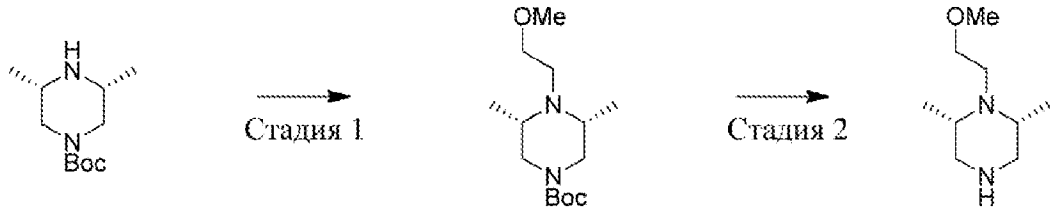
Указанное в заголовке соединение синтезировали из (1R,4R)–трет–бутил–2,5–диазабицикло[2.2.1]гептан–2–карбоксилата (AstaTech, Inc.) подобно тому, как при применении протокола для синтеза 2–изопропилоктагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразина. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 141,2 $(M+1)^+$.

(1S,4S)–2–Изопропил–2,5–диазабицикло[2.2.1]гептан



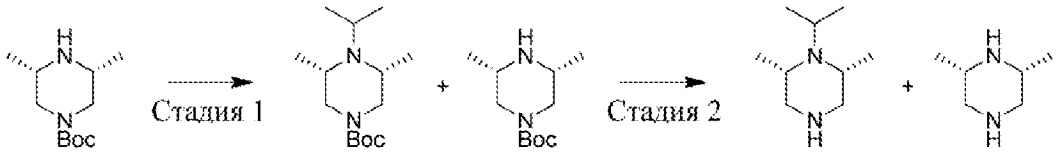
Указанное в заголовке соединение синтезировали из (1S,4S)–трет–бутил–2,5–диазабицикло[2.2.1]гептан–2–карбоксилата (AstaTech, Inc.) подобно тому, как при применении протокола для синтеза 2–изопропилоктагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразина. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 141,2 $(M+1)^+$.

Цис–1–(2–метоксиэтил)–2,6–диметилпиперазин



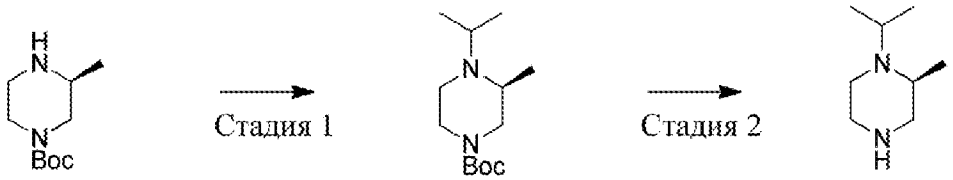
Указанное в заголовке соединение синтезировали из цис–трет–бутил–3,5–диметилпиперазин–1–карбоксилата (AK Scientific) подобно тому, как при применении протокола для синтеза 2–изопропилоктагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразина. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 173,2 $(M+1)^+$.

Цис–1–изопропил–2,6–диметилпиперазин и цис–2,6–диметилпиперазин



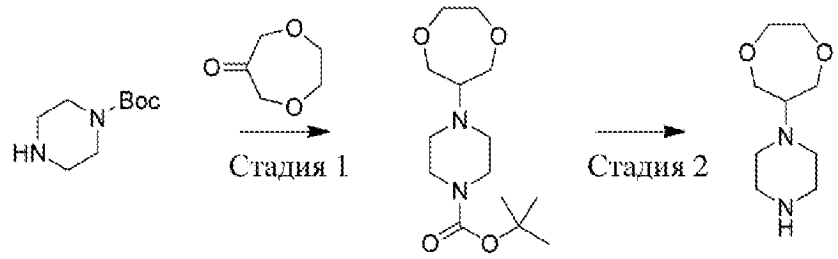
Указанные в заголовке соединения синтезировали из цис–трет–бутил–3,5–диметилпиперазин–1–карбоксилата (AK Scientific) подобно тому, как при применении протокола для синтеза 2–изопропилоктагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразина, и применяли в качестве смеси. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 157,1 и 115,3 $(M+1)^+$.

(S)–1–Изопропил–2–метилпиперазин



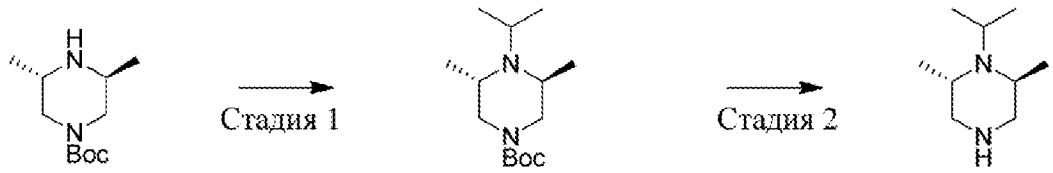
Указанное в заголовке соединение синтезировали из (S)–трет–бутил–3–метилпиперазин–1–карбоксилата подобно тому, как при применении протокола для синтеза 2–изопропилоктагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразина. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 143,2 $(M+1)^+$.

1–(1,4–Диоксепан–6–ил)пиперазин



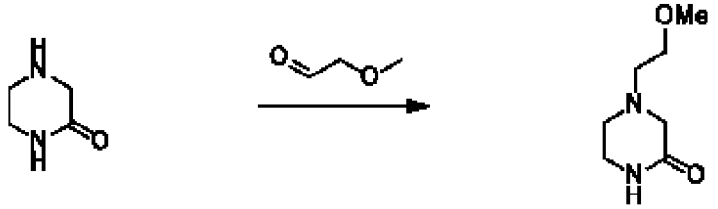
Указанное в заголовке соединение синтезировали из 1,4–диоксепан–6–она (Enamine) подобно тому, как при применении протокола для синтеза 2–изопропилоктагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразина. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 187,2 $(M+1)^+$.

(2S,6S)–1–Изопропил–2,6–диметилпиперазин



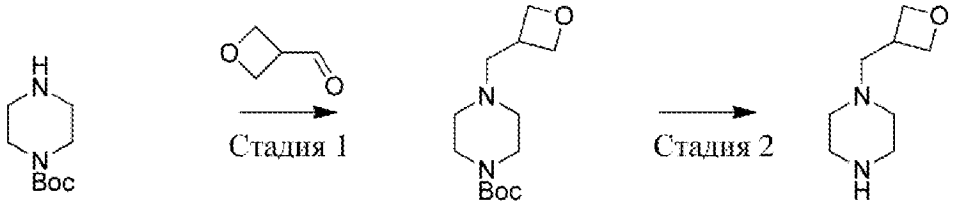
Указанное в заголовке соединение синтезировали из (3S,5S)–трет–бутил–3,5–диметилпиперазин–1–карбоксилата (Anichem) подобно тому, как при применении протокола для синтеза 2–изопропилоктагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразина. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 157,2 $(M+1)^+$.

4–(2–Метоксиэтил)пиперазин–2–он



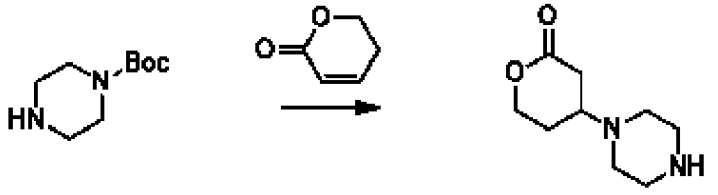
Указанное в заголовке соединение синтезировали из пиперазин–2–она (AK Scientific) подобно тому, как при применении протокола для синтеза (стадия 1) 2–изопропилоктагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразина.

1–(Оксетан–3–илметил)пиперазин



Указанное в заголовке соединение синтезировали из трет–бутил–пиперазин–1–карбоксилата подобно тому, как при применении протокола для синтеза 2–изопропилоктагидро–1H–пиразино[1,2–a]пиразина. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 157,1 $(M+1)^+$.

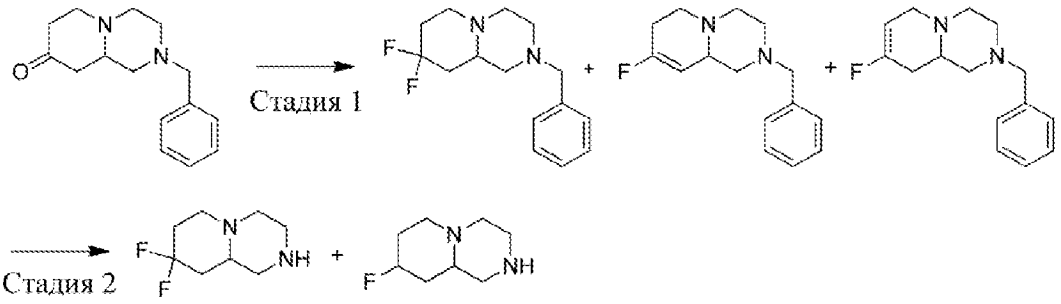
4–(Пиперазин–1–ил)тетрагидро–2H–пиран–2–он



К перемешиваемому раствору 5,6–дигидро–2h–пиран–2–она (0.228 мл, 2,65 ммоль) в DCM (1,0 мл) добавляли в атмосфере аргона раствор трет–бутилового сложного эфира пиперазин–1–карбоновой кислоты (469 мг, 2,52 ммоль) в DCM (2,0 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение периода, составляющего 3 дня, перед добавлением по каплям трифторуксусной кислоты (2,5 мл, 33,7 ммоль) посредством шприца. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение периода, составляющего 2 ч. Смесь концентрировали in vacuo и остаток высушивали с получением неочищенного 4–(пиперазин–1–ил)тетрагидро–2H–пиран–2–

она. Его применяли без дополнительной очистки. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 185,1 $(M+1)^+$.

8,8–Дифтороктагидро–1H–пиридо[1,2–a]пиразин и 8–фтороктагидро–1H–пиридо[1,2–a]пиразин



Стадия 1: 2–бензил–8,8–дифтороктагидро–1H–пиридо[1,2–a]пиразин, и 2–бензил–8–фтор–2,3,4,6,7,9a–гексагидро–1H–пиридо[1,2–a]пиразин, и 2–бензил–8–фтор–2,3,4,6,9,9a–гексагидро–1H–пиридо[1,2–a]пиразин

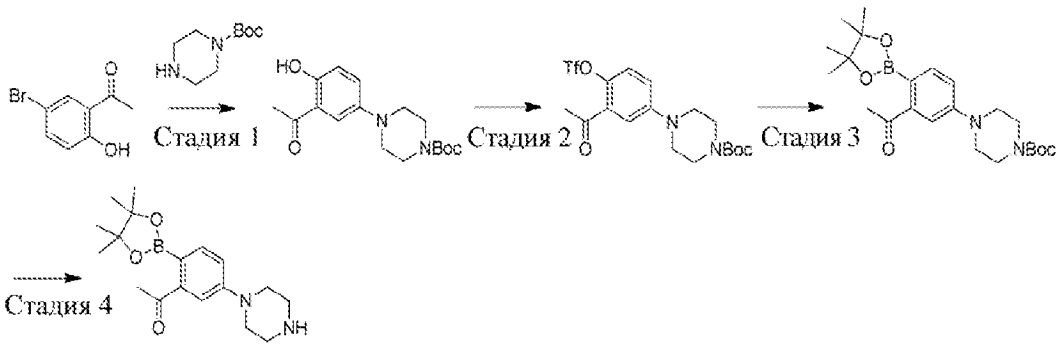
К перемешиваемому раствору 2–бензилгексагидро–1H–пиридо[1,2–a]пиразин–8(2H)–она (200 мг, 0,819 ммоль, AstaTech) в DCM (5,0 мл), охлажденному на бане с замороженным солевым раствором, добавляли по каплям раствор трифторида бис(2–метоксиэтил)аминосеры (50% в THF, 0,989 мл, 2.456 ммоль) посредством шприца. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при –5°C и 3 ч. при температуре окружающей среды. Неочищенную смесь непосредственно загружали в заполненную силикагелем предколонку (25 г) и подвергали колоночной флеш–хроматографии на колонке ISCO Gold 12 г с элюированием с помощью MeOH/DCM от 0% до 10% с получением 170 мг смеси 2–бензил–8,8–дифтороктагидро–1H–пиридо[1,2–a]пиразина, 2–бензил–8–фтор–2,3,4,6,7,9a–гексагидро–1H–пиридо[1,2–a]пиразина и 2–бензил–8–фтор–2,3,4,6,9,9a–гексагидро–1H–пиридо[1,2–a]пиразина. Смесь непосредственно применяли на следующей стадии. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 267,2 и 247,2 $(M+1)^+$.

Стадия 2: 8,8–дифтороктагидро–1H–пиридо[1,2–a]пиразин и 8–фтороктагидро–1H–пиридо[1,2–a]пиразин

Смесь 2–бензил–8,8–дифтороктагидро–1H–пиридо[1,2–a]пиразина, 2–бензил–8–фтор–2,3,4,6,7,9a–гексагидро–1H–пиридо[1,2–a]пиразина и 2–бензил–8–фтор–2,3,4,6,9,9a–гексагидро–1H–пиридо[1,2–a]пиразина (250 мг, 0,939 ммоль) и палладия (5 вес. % в пересчете на сухое вещество на активированном угле, влажный, тип Degussa, наконечник шпателя) в EtOH (25 мл) и концентрированной хлористоводородной кислоты (5 мл), гидрогенизировали водородом при 40–45 psi в течение периода, составляющего 22 ч. Реакционную смесь гасили водой (5 мл) и смесь фильтровали через слой целита, покрытый песком. Фильтрат концентрировали in vacuo с получением 8,8–дифтороктагидро–1H–пиридо[1,2–a]пиразина и 8–фтороктагидро–1H–пиридо[1,2–a]пиразина в виде бесцветной пленки, которую применяли без дополнительной очистки. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 177,2 и 159,2 $(M+1)^+$.

1–(5–(Пиперазин–1–ил)–2–(4,4,5,5–тетраметил–1,3,2–диоксаборолан–2–

ил)фенил)этанон



Стадия 1: трет–бутил–4–(3–ацетил–4–гидроксифенил)пиперазин–1–карбоксилат

К перемешиваемой охлаждаемой льдом смеси 5'–бром–2'–гидроксиацетофенона (2,000 г, 9,30 ммоль, Oakwood), 1–boc–пиперазина (2,77 г, 14,88 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (0,426 г, 0,465 ммоль) и 2–(дициклогексилфосфино)–2'–(N, N–диметиламино)бифенила (0,183 г, 0,465 ммоль) в THF (20 мл) добавляли по каплям бис(триметилсилил)амид лития (1,0 М в THF, 32,6 мл, 32,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин. перед помещением в масляную баню комнатной температуры. Затем масляную баню нагревали до 70°С и реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали на ледяной бане перед тем, как ее осторожно гасили ледяным насыщенным водным раствором хлорида аммония. Полученную смесь выливали в смесь 1 н. водного раствора HCl и насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали с помощью 10% MeOH/DCM (2 X). Объединенные органические вещества промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали in vacuo. Остаток растворяли в DCM, и загружали в заполненную силикагелем предколонку, и подвергали колоночной флеш–хроматографии на колонке ISCO Gold 40 г с элюированием с помощью MeOH/DCM от 0% до 4% с получением 1,84 г трет–бутил–4–(3–ацетил–4–гидроксифенил)пиперазин–1–карбоксилата, который непосредственно применяли на следующей стадии. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 321,2 $(M+1)^+$.

Стадия 2: трет–бутил–4–(3–ацетил–4–(трифторметилсульфонилокси)фенил)пиперазин–1–карбоксилат

К перемешиваемому раствору неочищенного трет–бутил–4–(3–ацетил–4–гидроксифенил)пиперазин–1–карбоксилата (1,30 г, 4,06 ммоль) и триэтиламина (2,258 мл, 16,23 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли одной порцией N–фенил–бис–трифторметансульфонимид (2,90 г, 8,12 ммоль) в виде твердого вещества. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2,5 дня. Неочищенную смесь непосредственно загружали в заполненную силикагелем предколонку (25 г) и подвергали колоночной флеш–хроматографии на колонке ISCO Gold 40 г с элюированием с помощью EtOAc/гексаны от 10% до 40% с получением трет–бутил–4–(3–ацетил–4–(((трифторметил)сульфонил)окси)фенил)пиперазин–1–карбоксилата (1,4 г,

3,09 ммоль, выход 76%). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 475,1 $(M+1)^+$.

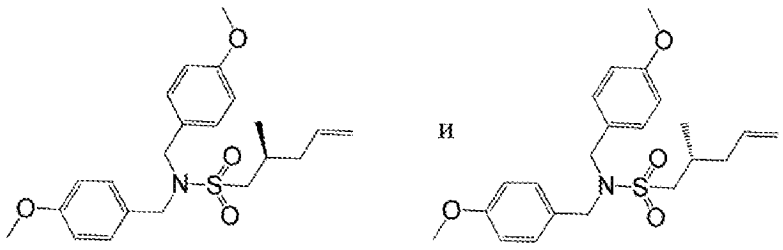
Стадия 3: трет–бутил–4–(3–ацетил–4–(4,4,5,5–тетраметил–1,3,2–диоксаборолан–2–ил)фенил)пиперазин–1–карбоксилат

Одногорлую колбу объемом 25 мл, в которую предварительно загружали трет–бутил–4–(3–ацетил–4–(((трифторметил)сульфонил)окси)фенил)пиперазин–1–карбоксилат (1,17 г, 2,59 ммоль), бис(пинаколато)дибор (1,642 г, 6,46 ммоль), (1,1'–бис(дифенилфосфино)ферроцен)дихлорпалладий(II) (0,189 г, 0,259 ммоль) и ацетат калия (0,888 г, 9,05 ммоль), подвергали 3 циклам вакуумирования и обратного наполнения азотом перед добавлением 1,4–диоксана (12 мл). Полученную смесь в атмосфере аргона помещали на масляную баню, и нагревали до 50°C, и перемешивали в атмосфере аргона при данной температуре в течение периода, составляющего 20 ч. Температуру понижали до 45°C и смесь перемешивали в течение ночи при данной температуре. Неочищенную реакционную смесь пропускали через пробку с силикагелем. Фильтрат концентрировали in vacuo и остаток растворяли в DCM, и загружали в заполненную силикагелем предколонку (25 г), и подвергали колоночной флеш–хроматографии на колонке ISCO Gold 24 г с элюированием с помощью EtOAc/гексаны от 0% до 40% с получением трет–бутил–4–(3–ацетил–4–(4,4,5,5–тетраметил–1,3,2–диоксаборолан–2–ил)фенил)пиперазин–1–карбоксилата (380 мг, 0,883 ммоль, выход 34,1%) в виде твердого вещества. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 431,3 $(M+1)^+$.

Стадия 4: 1–(5–(пиперазин–1–ил)–2–(4,4,5,5–тетраметил–1,3,2–диоксаборолан–2–ил)фенил)этанон

трет–Бутил–4–(3–ацетил–4–(4,4,5,5–тетраметил–1,3,2–диоксаборолан–2–ил)фенил)пиперазин–1–карбоксилат в DCM обрабатывали с помощью TFA для удаления Boc–группы. 1–(5–(Пиперазин–1–ил)–2–(4,4,5,5–тетраметил–1,3,2–диоксаборолан–2–ил)фенил)этанон выделяли после концентрирования и применяли без дополнительной очистки. MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 331,2 $(M+1)^+$.

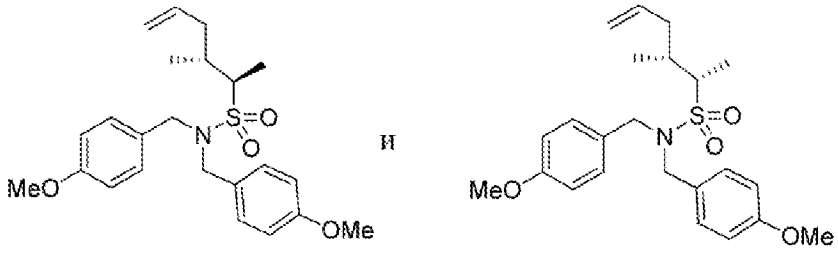
(2S)–N,N–БИС(4–МЕТОКСИБЕНЗИЛ)–2–МЕТИЛПЕНТ–4–ЕН–1–СУЛЬФОНАМИД И (2R)–N, N–БИС(4–МЕТОКСИБЕНЗИЛ)–2–МЕТИЛ–4–ПЕНТЕН–1–СУЛЬФОНАМИД



Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения EE12 и пент–4–ен–2–ил–4–метилбензолсульфоната с последующей процедурой, подобной описанной ниже.

(2R,3R)–N,N–БИС(4–МЕТОКСИБЕНЗИЛ)–3–МЕТИЛГЕКС–5–ЕН–2–СУЛЬФОНАМИД И (2S,3R)–N, N–БИС(4–МЕТОКСИБЕНЗИЛ)–3–МЕТИЛГЕКС–5–ЕН–

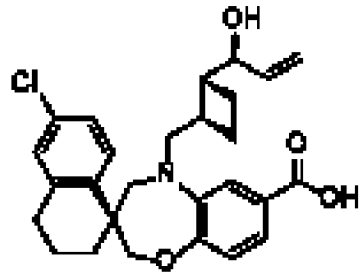
2–СУЛЬФОНАМИД



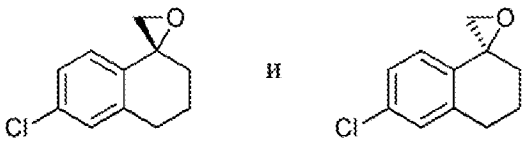
N, N–Бис(4–метоксибензил)этансульфонамид (промежуточное соединение EE13; 1030 мг, 2,95 ммоль) подвергали азеотропной перегонке в толуоле под вакуумом в течение 2 ч. В атмосфере аргона добавляли THF и раствор охлаждали до –78°C. Затем добавляли раствор N–бутиллития (2,5 M в гексане, 1,533 мл, 3,83 ммоль) и смесь перемешивали при –78°C в течение 60 мин. Добавляли (S)–пент–4–ен–2–ил–4–метилбензолсульфонат (полученный в соответствии с процедурой в Sigman, M. S. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, *134*(28), 11408–11411; 1417 мг, 5,90 ммоль) в виде раствора в 3 мл. Затем добавляли THF. Через 5 мин. обеспечивали нагревание смеси до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи в атмосфере аргона. Смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный материал вводили в картридж с гелеобразным SiO_2 и очищали с помощью хроматографии на колонке ISCO 40 г, с элюированием с помощью EtOAc в гексане от 5% до 10%, до 20%, до 40%, с получением смеси указанных в заголовке соединений (420 мг, 1,00 ммоль, выход 34,1%) в соотношении 2,3:1.

Промежуточное соединение AA11A

(S)–6'–ХЛОР–5–(((1R,2R)–2–((S)–1–ГИДРОКСИАЛЛИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)МЕТИЛ)–3',4,4',5–ТЕТРАГИДРО–2H,2'H–СПИРО[БЕНЗО[B][1,4]ОКСАЗЕПИН–3,1'–НАФТАЛИН]–7–КАРБОНОВАЯ КИСЛОТА



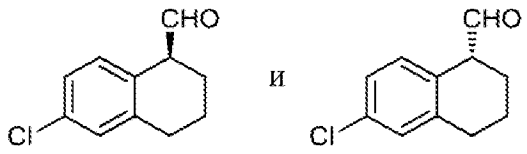
СТАДИЯ 1: (R)–6–ХЛОР–3,4–ДИГИДРО–2H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,2'–ОКСИРАН] И (R)–6–ХЛОР–3,4–ДИГИДРО–2H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,2'–ОКСИРАН]



В 4–горлую RBF объемом 2 л загружали 6–хлор–3,4–дигидро–1(2H)–нафталинон (123 г, 681 ммоль), йодид триметилсульфония (143 г, 701 ммоль) и DMSO (1100 мл). Добавляли KOH (76 г, 1362 ммоль) (гранулы). Суспензию перемешивали при температуре

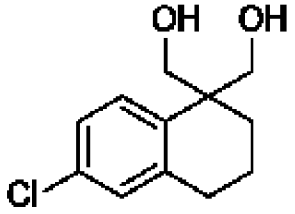
окружающей среды в течение 2 дней, после этого с помощью ^{1}H ЯМР неочищенного материала подтверждали, что исходного материала не оставалось. Раствор выливали на 800 г измельченного льда, ополаскивали с помощью MTBE (200 мл) и добавляли дополнительную порцию MTBE (700 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. и после разделения нижний водный слой дважды экстрагировали с помощью MTBE (500 мл, 300 мл) и объединяли с основным MTBE–экстрактом. Объединенный органический поток промывали солевым раствором (2 X 600 мл) и добавляли 330 г Al_2O_3 (нейтральный). Полученную суспензию перемешивали в течение 5 мин. при 22°C, фильтровали и промывали с помощью MTBE (400 мл). Фильтрат концентрировали с получением продукта в виде красного вязкого масла (125 г, 94%).

СТАДИЯ 2: (S)–6–ХЛОР–1,2,3,4–ТЕТРАГИДРОНАФТАЛИН–1–КАРБАЛЬДЕГИД И (R)–6–ХЛОР–1,2,3,4–ТЕТРАГИДРОНАФТАЛИН–1–КАРБАЛЬДЕГИД



В 3–горлую RBF загружали рацемический 6–хлор–3,4–дигидро–2H–спиро[нафталин–1,2'–оксиран] (160 г, 822 ммоль) и THF (1760 мл). После этого партию охлаждали до –8°C с помощью бани с сухим льдом/IPA, добавляли диэтилэфират трифторида бора (5,07 мл, 41,1 ммоль) в течение 3 мин. За счет экзотермического эффекта температура партии сразу повышалась до 10°C. Партию перемешивали при температуре от –5 до 0°C в течение 5 мин. и с помощью LC/MS–анализа образца (гасили в холодном растворе $NaHCO_3$) подтверждали полное превращение. Реакционную смесь гасили путем добавления нас. раствора $NaHCO_3$ (300 мл) при –5°C с последующим добавлением MTBE (400 мл) и смесь переносили в делительную воронку и ополаскивали с помощью MTBE (240 мл). После разделения водный слой отбрасывали вместе с некоторым количеством белого твердого вещества (подобно борной кислоте или буре). Органический слой промывали солевым раствором (350 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением красного масла. Неочищенный материал применяли непосредственно на стадии 4.

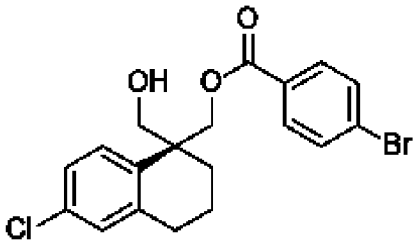
СТАДИЯ 3: (6–ХЛОР–1,2,3,4–ТЕТРАГИДРОНАФТАЛИН–1,1–ДИИЛ)ДИМЕТАНОЛ



Рацемический 6–хлор–1,2,3,4–тетрагидро–1–нафталинкарбальдегид загружали в 3–горлую RBF объемом 3 л и ополаскивали с помощью диэтиленгликоля (1000 мл). Добавляли формальдегид (37% раствор в H_2O; 652 мл, 8757 ммоль) и полученную

двухфазную эмульсию охлаждали до 5°C с помощью бани с сухим льдом/IPA. Добавляли KOH (45% водный раствор, 652 мл, 11,9 моль) в течение ~30 мин., поддерживая температуру ниже 20°C. После завершения добавления партию (20°C) медленно нагревали до 45°C (внимание: экзотермическая реакция) и выдерживали в течение 1 ч. С помощью HPLC подтверждали полное превращение. Образовывалось некоторое вязкое нерастворимое смолянистое вещество, которое удаляли перед водной обработкой. В партию добавляли солевой раствор (500 мл) и смесь экстрагировали с помощью DCM, пока содержание продукта в водной фазе не составляло менее 5%. Объединенный DCM–экстракт концентрировали до 750 мл в виде красного масла, промывали с помощью H_2O (500 мл) и продукт начинал кристаллизоваться. После разделения прозрачный верхний водный слой отбрасывали, а нижний слой перемешивали на бане со льдом/H_2O в течение 30 мин., фильтровали и промывали с помощью DCM (~100 мл) и H_2O (100 мл). Продукт высушивали под действием сухого воздуха/вакуума с получением первой порции (113 г, 498 ммоль, выход 57%). Из полученного маточного раствора выделяли DCM–слой и концентрировали до 200–300 г (KF=0,5%), вносили затравку и перемешивали на бане со льдом/H_2O в течение 30 мин. Продукт фильтровали, промывали с помощью DCM (50 мл) и высушивали в сухом воздухе/вакууме с получением второй порции (14,3 г, 63,1 ммоль, выход 7%), при этом общий выход при объединении порций 6–хлор–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1,1–диил)диметанола составлял 127 г (64%).

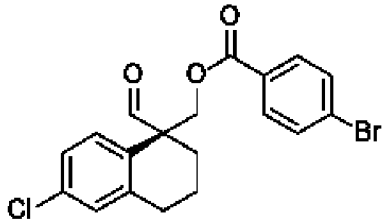
СТАДИЯ 4: (S)–(6–ХЛОР–1–(ГИДРОКСИМЕТИЛ)–1,2,3,4–ТЕТРАГИДРОНАФТАЛИН–1–ИЛ)МЕТИЛ–4–БРОМБЕНЗОАТ



В раствор 2,6–бис((R)–5,5–дибутил–4–фенил–4,5–дигидрооксазол–2–ил)пиридина (катализатор *R, R*–Kang) (1,57 г, 2,64 ммоль) в сухом DCM (450 мл) добавляли хлорид меди(II) (0,355 г, 2,64 ммоль) и полученный раствор зеленого цвета перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Данный раствор добавляли посредством канюли в раствор (6–хлор–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1,1–диил)диметанола (30 г, 132,73 ммоль) в сухом DCM (800 мл). Полученную смесь охлаждали до –78°C и наблюдали образование светло–зеленого осадка. Затем медленно добавляли раствор 4–бромбензоилхлорида (34,77 г, 158,79 ммоль) в DCM (500 мл) с последующим добавлением по каплям N–этил–N–изопропилпропан–2–амина (20 г, 154 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при –78°C в течение 3 ч., затем ее гасили фосфатным буфером с pH 3 (1 л) и нагревали до температуры окружающей среды при энергичном перемешивании. Затем смесь разбавляли с помощью DCM (2 л) и слои разделяли. Органическую фазу промывали буфером с pH 3 (1 л), нас. раствором $NaHCO_3$ (1 л) и солевым раствором (2 л), затем ее высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью

колоночной хроматографии на гелеобразном SiO_2 (100–200 меш, 80% DCM в гексане) с получением чистого (S)–(6–хлор–1–(гидроксиметил)–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1–ил)метил–4–бромбензоата (45 г, 84%; e.r=91,4:8,6). ChiralCel® OD–H (250 мм x 4,6 мм); подвижная фаза: н–гексан:IPA: 90:10; длительность анализа: 20 мин.; расход: 1 мл/мин.; получение образца: IPA. Время удерживания (основной пик)– 9,32 мин.; время удерживания (минорный пик) – 11,46 мин.).

СТАДИЯ 5: (R)–(6–ХЛОР–1–ФОРМИЛ–1,2,3,4–ТЕТРАГИДРОНАФТАЛИН–1–ИЛ)МЕТИЛ–4–БРОМБЕНЗОАТ

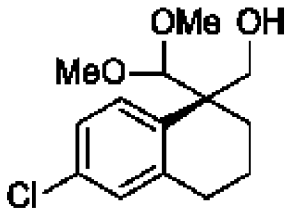


К перемешиваемому раствору (S)–(6–хлор–1–(гидроксиметил)–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1–ил)метил–4–бромбензоата (100 г, 244,5 ммоль) в DCM (2,5 л) добавляли периодинан Десса–Мартина (121,4 г, 293,3 ммоль) при 10°C. После добавления охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при температуре окружающей среды. Затем добавляли H_2O (9 мл) и полученную двухфазную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили с помощью 2 л смеси 10% $Na_2S_2O_3$/нас. раствор $NaHCO_3$ 1:1. Реакционную смесь дополнительно перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин., затем слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×1,5 л). Объединенный органический слой промывали с помощью 1 л смеси 10% $Na_2S_2O_3$/нас. раствор $NaHCO_3$ и 1 л солевого раствора, затем его высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Посредством очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на гелеобразном SiO_2 (100–200 меш, 5% EtOAc/гексан) получали (R)–(6–хлор–1–формил–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1–ил)метил–4–бромбензоат (80 г, 81%).

Энантиомерную чистоту указанного в заголовке соединения можно улучшить с помощью следующей процедуры. (R)–(6–хлор–1–формил–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1–ил)метил–4–бромбензоат (190 г) добавляли в толуол (950 мл) и нагревали до 50°C для полного растворения. Гомогенный раствор охлаждали до температуры окружающей среды и вносили затравку в виде рацемического соединения. Раствор охлаждали до –25°C и выдерживали в течение ночи. Маточный раствор затем подвергали декантации и концентрировали с получением 160 г энантиомерно обогащенного (R)–(6–хлор–1–формил–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1–ил)метил–4–бромбензоата (94% ее, как определено с помощью хиральной HPLC). Условия хиральной HPLC: колонка: ChiralCel® OD–H (250 мм x 4,6 мм); подвижная фаза: н–гексан:IPA: 90:10. Длительность анализа: 20 мин. Расход: 1 мл/мин. Получение образца: этанол. Время удерживания (основной пик): 8,488 мин. (96,97%); время удерживания (минорный пик): 9,592 мин. (3,03%).

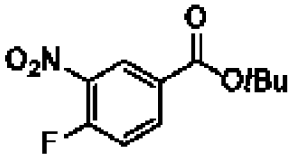
СТАДИЯ 6: (R)–(6–ХЛОР–1–(ДИМЕТОКСИМЕТИЛ)–1,2,3,4–

ТЕТРАГИДРОНАФТАЛИН–1–ИЛ)МЕТАНОЛ



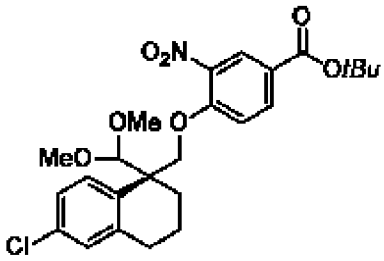
В раствор (R)–(6–хлор–1–формил–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1–ил)метил–4–бромбензоата (75 г, 183,8 ммоль) в безводном MeOH (1 л) добавляли *p*–TsOH (1 г, 9,2 ммоль) и триметилортоформиат (58,4 мл, 551 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником, пока исходный материал не был полностью израсходован (~ 4 ч). Реакционную массу концентрировали до 50% объема и разбавляли с помощью THF (1 л) и 1 н. NaOH (1 л, 1 моль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью EtOAc (1,5 л). Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc (2×500 мл) и объединенные органические слои промывали с помощью 1 н. NaOH (1 л) и солевого раствора (1 л), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на гелеобразном SiO_2 с размером частиц 100–200 меш (10% EtOAc/гексан) с получением чистого (R)–(6–хлор–1–(диметоксиметил)–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1–ил)метанола в виде светло–коричневого густого масла (44 г, 89%).

СТАДИЯ 7: ТРЕТ–БУТИЛ–4–ФТОР–3–НИТРОБЕНЗОАТ



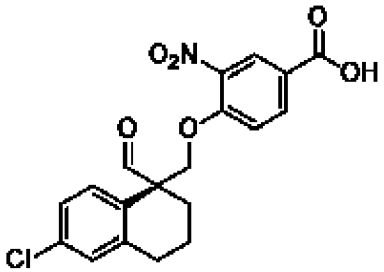
В раствор 4–фтор–3–нитробензойной кислоты (100 г, 540,2 ммоль) в *трет*–бутаноле (2,5 л) добавляли DMAP (13,18 г, 108,04 ммоль) и ди–трет–бутилдикарбонат (248 мл, 1080,4 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 40°C в течение ночи. После завершения реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×1,5 л). Объединенный органический слой дополнительно промывали с помощью H_2O (1×1 л), солевого раствора (1×1 л) и высушивали над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный таким образом неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (гелеобразный SiO_2 с размером частиц 100–200 меш, с градиентным элюированием от 100% гексана до 5% EtOAc в гексане) с получением чистого *трет*–бутил–4–фтор–3–нитробензоата (70 г, 54%) в виде желтого твердого вещества.

СТАДИЯ 8: (R)–ТРЕТ–БУТИЛ–4–((6–ХЛОР–1–(ДИМЕТОКСИМЕТИЛ)–1,2,3,4–ТЕТРАГИДРОНАФТАЛИН–1–ИЛ)МЕТОКСИ)–3–НИТРОБЕНЗОАТ



Раствор (R)–(6–хлор–1–(диметоксиметил)–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1–ил)метанола (70 г, 259,2 ммоль) в сухом THF (3,5 л) охлаждали до 0°C и добавляли по каплям LiHMDS (1 M в THF; 363 мл, 363 ммоль). Через 5 мин. добавляли по каплям раствор трет–бутил–4–фтор–3–нитробензоата (74,9 г, 311 ммоль) в THF (500 мл) с помощью капельной воронки и полученную смесь нагревали до температуры окружающей среды. После завершения (~1 ч) смесь охлаждали до 0°C, гасили нас. раствором NH_4Cl (1 л) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×1 л). Объединенные органические слои промывали с помощью NH_4Cl (1 л) и солевого раствора (1 л), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии с применением гелеобразного SiO_2 с размером частиц 100–200 меш (5% EtOAc/гексан) с получением (R)–трет–бутил–4–((6–хлор–1–(диметоксиметил)–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1–ил)метокси)–3–нитробензоата в виде желтого густого масла (110 г, выход 87%).

СТАДИЯ 9A: (R)–4–((6–ХЛОР–1–ФОРМИЛ–1,2,3,4–ТЕТРАГИДРОНАФТАЛИН–1–ИЛ)МЕТОКСИ)–3–НИТРОБЕНЗОЙНАЯ КИСЛОТА



В раствор (R)–трет–бутил–4–((6–хлор–1–(диметоксиметил)–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1–ил)метокси)–3–нитробензоата (35 г, 71,25 ммоль) в MeCN (1 л) добавляли трифлат эрбия (4,3 г, 7,1 ммоль) и H_2O (13 мл). Полученную смесь нагревали до 80°C в течение ночи. Растворитель затем удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в Et_2O (1,5 л) и промывали с помощью 1 н. HCl (500 мл) и солевого раствора (500 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением (R)–4–((6–хлор–1–формил–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1–ил)метокси)–3–нитробензойной кислоты (30 г), которую применяли без дополнительной очистки.

В качестве альтернативы (R)–4–((6–хлор–1–формил–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1–ил)метокси)–3–нитробензойная кислота может быть получена из (6–хлор–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1,1–диил)диметанола (стадия 4) следующим образом.

В 3–горлую RBF объемом 250 мл загружали хлорид меди(II) (0,095 г, 0,02 экв.),

2,6–бис((R)–5,5–дибутил–4–фенил–4,5–дигидрооксазол–2–ил)пиридин (0,42 г, 0,02 экв.) и THF (28,5 г, 4 об.). После инертизации с помощью N_2 партию перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. В гомогенный зеленый раствор добавляли (6–хлор–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1,1–диил)диметанол (8,0 г, 1,00 экв.) с последующим добавлением THF (14,2 г, 2 об.) и 4–метилморфолина (3,75 г, 1,05 экв.). Реакционную смесь охлаждали до –20°C и в партию добавляли раствор 1–нафтоилхлорида (7,06 г, 1,05 экв.) в THF (21,3 г, 3 об.) в течение 0,5 ч., поддерживая температуру ниже –15°C. После выдерживания при –20°C в течение 20 ч. отбирали аликвоту реакционной взвеси и анализировали с помощью HPLC. Взвесь непосредственно фильтровали через воронку из фриттованного стекла при поддержании температуры при –20°C. Осадок на фильтре промывали двумя порциями холодного (<–10°C) THF (2×14,2 г, 2 об.) с ополаскиванием через реакционный сосуд. Осадок на фильтре (4–метилморфолин•HCl) переносили в маркированный этикеткой контейнер. Маточный раствор и промывочные воды концентрировали до минимального объема и получаемый при перегонке растворитель заменяли за счет подачи толуола, пока объем партии не составлял 6 об., и соотношение толуол/THF не составляло >98:2 (об./об.), как измеряли с помощью QNMR. В партию при 20°C добавляли гептан (11 г, 2 об.) и взвесь нагревали до 85°C (наблюдали растворение). Раствор охлаждали до 75°C и вносили затравку (0,27 г, 0,02 экв.). Взвесь охлаждали до 20°C в течение 3 ч. и выдерживали в течение >1 ч. Партию фильтровали через фильтр из фриттованного стекла и осадок на фильтре промывали смесью толуол/гептан (3:1 об./об.) (11 г, 2 об.), затем смесью толуол/гептан (1:1 об./об.) (11 г, 2 об.). Осадок высушивали в атмосфере N_2 в течение 12 ч. при температуре окружающей среды и проводили анализ сухого осадка с помощью QNMR (<1 вес. % толуола и гептана). Продукт получали в виде грязно–белого твердого вещества (8,75 г, 63% после регулирования веса).

В оснащенный рубашкой реактор объемом 60 л, в котором газ удаляется посредством отбелочного скруббера, загружали (S)–(6–хлор–1–(гидроксиметил)–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1–ил)метил–1–нафтоат (2,693 кг, 88,6 вес. %, 6,3 моль) с последующим добавлением DCM (17,9 кг, 5 об.) и $EtN(iPr)_2$ (2,84 кг, 3,5 экв.). После инертизации с помощью N_2 партию взбалтывали и охлаждали до 0°C. В спиртовую суспензионную смесь в реакторе добавляли раствор только что полученного комплекса триоксид серы – пиридин (2,10 кг, 2,5 экв. триоксида серы, пиридин в 7,43 кг, 3 об. DMSO) в течение 30 мин. при поддержании температуры партии ниже 15°C. После добавления HPLC–анализ демонстрировал превращение >99%. Партию гасили с помощью добавления H_2O (14 л, 5 об.) в течение ~20 мин., поддерживая температуру партии ниже 15°C и затем добавляли толуол (16,8 л, 6 об.). После разделения органический слой обрабатывали с помощью H_2O (14 л, 5 об.) и толуола (16,8 л, 6 об.). Верхний органический слой дважды промывали с помощью 2 н. HCl (по 14 л каждый раз, 5 об.) и солевого раствора (14 л, 5 об.). Органический слой отводили в чистый контейнер, анализировали с помощью HPLC и затем обратно переносили в чистый реактор объемом 60 л посредством встроенного фильтра. Партию концентрировали до минимального объема и растворитель

заменяли на MeOH, пока объем партии не составлял 28 л (10 об.) и соотношение MeOH/толуол не составляло 3:1 (об./об.), как измерено с помощью QNMR. Партию затем переносили в оснащенный рубашкой реактор объемом 30 л посредством встроенного фильтра. После регулирования температуры партии до 30°C в партию вводили затравку с альдегидом (51 г, 0,02 экв.) в виде взвеси в MeOH (400 мл). После выдерживания взвеси в течение 30 мин. при 30°C в партии заменяли растворитель путем перегонки с помощью MeOH, пока объем партии не составлял 11 л (4 об.) и соотношение MeOH/толуол не составляло ≥99:1 (об./об.). Затем партию охлаждали до 5°C и смесь MeOH/H_2O (3,70 кг MeOH+1,34 кг H_2O) добавляли в течение 1,5 ч до приведения общего объема растворителя до приблизительно 5,5 об. и конечной смеси MeOH/H_2O до 90/10 (об./об.). Партию нагревали до 65°C в течение 30 мин. и охлаждали до 20°C в течение 2 ч. и выдерживали в течение ~ 2 ч. Партию фильтровали через фильтр Aurora®, оснащенный фильтровальной тканью с размером ячеек ≤ 25 мкм. Осадок промывали с помощью смеси MeOH/H_2O (10:1) (1×2 об.), затем MeOH/H_2O (2:1) (1×2 об.). Осадок высушивали под воздействием N_2 при температуре окружающей среды в течение ≥ 4 ч. до полного высушивания с получением продукта в виде грязно–белого твердого вещества (1,99 кг, 72% после регулирования веса, %).

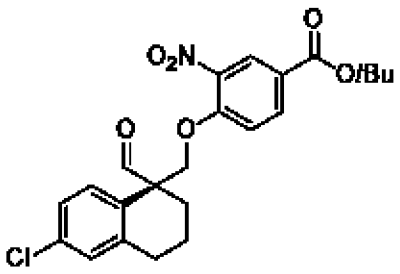
В 3–горлую RBF объемом 250 мл загружали (R)–(6–хлор–1–формил–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1–ил)метил–1–нафтоат (10 г, 94,4 вес. %, 95,3% LCAP, ее >99%), метанол (100 мл), триметилортоформиат (7 мл) и TsOH · H_2O (0,24 г). RBF инертизировали с помощью N_2 и начинали встряхивание. Партию нагревали до 60°C и выдерживали в течение 2 ч. HPLC–анализ демонстрировал превращение ≥98%.

Партию концентрировали под вакуумом (~150–190 торр, наружная температура ~40°C) до минимального объема с применением роторного испарителя. Партию переводили в THF путем загрузки THF три раза (50 мл каждый раз) и перегонки под вакуумом (~165 торр, наружная температура ~40°C). После каждой из первых двух загрузок THF партию концентрировали до минимального объема и после последней загрузки THF и перегонки QNMR–анализ образца демонстрировал целевое соотношение THF/MeOH (об./об.) >20/1. $LiOH·H_2O$ (10,46 г, 10 экв.) и H_2O (50 мл) загружали в 3–горлую RBF объемом 250 мл. Реакционную смесь нагревали до 65°C и выдерживали в течение 18 ч. HPLC–анализ демонстрировал превращение >99%. Партию охлаждали до 20°C и переносили в 500–мл делительную воронку. MTBE (106 мл) загружали в делительную воронку и воронку тщательно встряхивали. После осаждения в течение 5 мин. нижний водный слой отводили. Верхний органический слой дважды промывали с помощью 20% K_2CO_3 (32 мл и 11 мл). Партию переносили в RBF объемом 250 мл. Анализ с помощью HPLC демонстрировал <2% побочного продукта в виде нафтановой кислоты. Партию концентрировали до минимального объема при пониженном давлении на роторном испарителе (300 мбар, наружная температура ~40°C). Партию переводили в THF с применением роторного испарителя (~250 мбар, наружная температура ~40°C) путем добавления и перегонки THF (~50 мл, ~50 мл). После каждой загрузки THF партию

перегоняли до минимального объема. THF (50 мл) загружали в RBF объемом 250 мл. KF образца демонстрировал 0% H_2O (≤0,1% приемлемо). Партию пропускали через очищающий фильтр (60–мл воронка со средней фриттой) в чистую и сухую 3–горлую RBF объемом 250 мл с применением THF (50 мл) для ополаскивания и регулирования объема. В партию добавляли 4–фтор–3–нитробензойную кислоту (4,61 г, 1,0 экв.), смесь охлаждали до –20°C и добавляли 20% раствор трет–бутоксида калия в THF (40 мл) в течение 1,5 ч., поддерживая температуру партии при – 20 ± 10°C (экзотермический эффект). После завершения добавления партию выдерживали при –20°C и аликвоту анализировали с помощью HPLC, через 1,5 ч. было продемонстрировано превращение 98%. В партию в колбе добавляли нас. раствор NH_4Cl (10 мл), поддерживая температуру при –20 ± 10°C, с последующим добавлением H_2O (20 мл) и MeTHF (34 мл) при –20 ± 20°C. Смесь нагревали до 20°C и встряхивали в течение 13 ч. Партию переносили в делительную воронку, обеспечивали осаждение в течение ~5 мин. и нижний водный слой удаляли, удерживая песок в органическом потоке. Верхний органический поток промывали нас. раствором NH_4Cl (10 мл) и H_2O (20 мл) при 20°C. Через ~5 мин. осаждения водный слой отделяли. В общий неочищенный органический поток (KF=14%) добавляли MSA (4 мл) в 3–горлой RBF объемом 250 мл. Партию нагревали до кипения с обратным холодильником (65°C) в течение 25 ч. и LC–анализ демонстрировал полное превращение (≥97%).

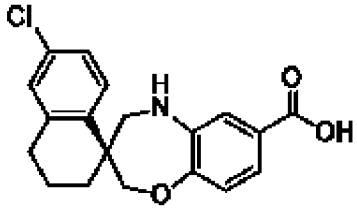
Партию охлаждали до <20°C и добавляли $K_3PO_4 \cdot H_2O$ (4,5 г) и H_2O (7 мл). Партию переносили в делительную воронку и нижний водный слой отводили с получением продукта в виде неочищенного раствора альдегида. Объединенный органический неочищенный поток концентрировали до минимального объема с применением роторного испарителя. В партию в RBF объемом 500 мл загружали AcOH (~50 мл, ~50 мл) и перегоняли с применением роторного испарителя при пониженном давлении (30 мбар, наружная температура ~40°C). Уровень THF измеряли с помощью QNMR и ничего не наблюдали. Смесь переносили в 3–горлую RBF объемом 250 мл и добавляли AcOH для регулирования общего объема до ~40 мл в случае осуществления кристаллизации. В партию добавляли H_2O (12 мл) в течение ~ 1 ч. После выдерживания в течение >1 ч. LC–анализ концентрации супернатанта демонстрировал значение 9 мг/мл. Если концентрация составляет >10 мг/мл, то можно добавить небольшое количество H_2O (0,2 об.); после проверки с помощью LC повторить при необходимости. Партию фильтровали, промывали с помощью 20% H_2O/AcOH (23 мл) и высушивали под воздействием N_2/вакуума в течение 3,25 ч с получением указанного в заголовке соединения (8,22 г) в виде грязно–белого твердого вещества (выход 82%, исправленный в отношении чистоты).

СТАДИЯ 9B: (R)–ТРЕТ–БУТИЛ–4–((6–ХЛОР–1–ФОРМИЛ–1,2,3,4–ТЕТРАГИДРОНАФТАЛИН–1–ИЛ)МЕТОКСИ)–3–НИТРОБЕНЗОАТ



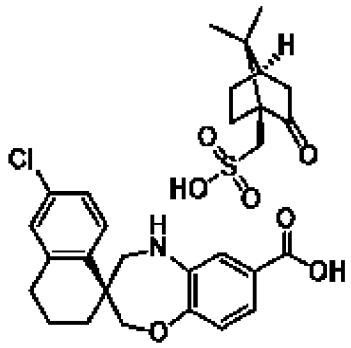
В раствор (R)–трет–бутил–4–((6–хлор–1–(диметоксиметил)–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1–ил)метокси)–3–нитробензоата (1 г, 2,033 ммоль) в безводном ацетоне (41 мл) добавляли Amberlyst®–15 (1 г, 2,033 ммоль; предварительно промытый с помощью сухого ацетона 2×10 мл). Смесь нагревали до 50°C в течение 3,5 ч., затем фильтровали и ополаскивали с помощью DCM. Фильтрат концентрировали и высушивали под высоким вакуумом в течение ночи (он изменял цвет на темно–красный). Анализ с помощью LC/MS и ЯМР свидетельствовал о присутствии ~ 10% соответствующей карбоновой кислоты, а также 0,5 экв. мезитилоксида. Смесь переносили на стадию 11 без дополнительной очистки.

СТАДИЯ 10: (S)–6'–ХЛОР–3',4,4',5–ТЕТРАГИДРО–2H,2'H–СПИРО[БЕНЗО[B][1,4]ОКСАЗЕПИН–3,1'–НАФТАЛИН]–7–КАРБОНОВАЯ КИСЛОТА



Раствор неочищенной (R)–4–((6–хлор–1–формил–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1–ил)метокси)–3–нитробензойной кислоты (30 г, 77,10 ммоль) в AcOH (1 л) нагревали до 70°C и добавляли порошок железа (28 г, 500 ммоль). Полученную смесь нагревали в течение ~4 ч. при 70°C. Затем удаляли AcOH при пониженном давлении и остаток растворяли в DCE (1 л). Добавляли порциями триацетоксиборогидрид натрия (46,5 г, 740 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь затем гасили с помощью H_2O, затем 10% водным раствором лимонной кислоты (500 мл). Водную фаза экстрагировали с помощью DCM (2×1 л) и объединенный органический слой промывали солевым раствором (500 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с применением гелеобразного SiO_2 с размером частиц 100–200 меш (40% EtOAc/гексан) с получением чистой (S)–6'–хлор–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (24 г, 99% после двух стадий).

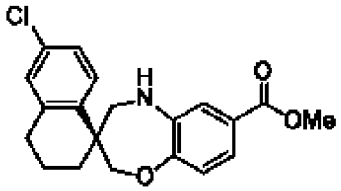
В качестве альтернативы (S)–6'–хлор–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоновая кислота с ((1S,4R)–7,7–диметил–2–оксобицикло[2.2.1]гептан–1–ил)метансульфоновой кислотой (1:1) могут быть получены следующим образом.



В реактор под давлением загружали (R)–4–((6–хлор–1–формил–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1–ил)метокси)–3–нитробензойную кислоту (20 г, 94 вес. %), 5%Pt/S/C во влажном состоянии (2,2 г), THF (400 мл) и изопропоксид титана (0,5 мл). Реактор герметизировали, продували инертным газом (3 цикла, по меньшей мере один раз с перемешиванием) и затем продували с помощью H_2 (1 цикл). Реактор подвергали воздействию давления H_2 до 70 фунтов/кв. дюйм (изб.), начинали перемешивание (950 об./мин.) и температура повышалась до 90°C, поддерживая давление H_2 в реакторе (70 фунтов/кв. дюйм (изб.) при 22–30°C, 80 фунтов/кв. дюйм (изб.) при 50–60°C и 90 фунтов/кв. дюйм (изб.) при 88–91 °C). Через 16 ч. реактор охлаждали до температуры окружающей среды и продували инертным газом (3 цикла). HPLC–анализ реакции подтверждал превращение > 98%.

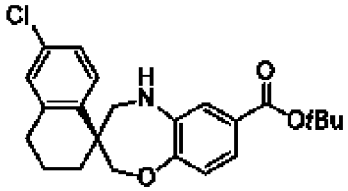
Реакционную смесь фильтровали через подушку из Celite® (2 дюйма) с применением дополнительного количества THF для ополаскивания, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении при 40°C. В остаток добавляли IPA (60 мл) и 2–4% водный раствор MeOH (10 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин. и затем ее фильтровали через подушку из Celite® (2 дюйма). MeOH выпаривали при пониженном давлении при 40°C и в концентрированный раствор IPA, охлажденный до температуры окружающей среды, добавляли раствор +CSA (56,0 г) в IPA (200 мл) по каплям в течение 2 ч. После добавления 10% раствора CSA в смесь вводили затравку из кристаллов указанного в заголовке соединения (10–15 мг) с последующим добавлением оставшегося раствора CSA. После перемешивания при температуре окружающей среды в течение ночи смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали с помощью 100 мл IPA и высушивали под воздействием вакуума/N_2 при температуре окружающей среды. Продукт выделяли в виде белого твердого вещества:(S)–6'–хлор–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоновая кислота с ((1S,4R)–7,7–диметил–2–оксобицикло[2.2.1]гептан–1–ил)метансульфоновой кислотой (1:1) (выход 85–88%, ee > 99,5%).

СТАДИЯ 11A: (S)– МЕТИЛ–6'–ХЛОР–3',4,4',5–ТЕТРАГИДРО–2H,2'H–СПИРО[БЕНЗО[B][1,4]ОКСАЗЕПИН–3,1'–НАФТАЛИН]–7–КАРБОКСИЛАТ



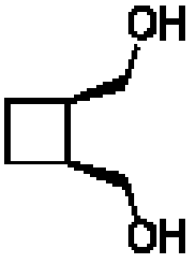
В раствор (S)–6'–хлор–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоновой кислоты (130 г, 379 ммоль) в метаноле (6 л) добавляли Amberlyst®–15 (130 г, предварительно промытый с помощью безводного метанола) и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 10 ч. Amberlyst® затем удаляли с помощью фильтрации и ополаскивали с помощью метанола (3×300 мл). Объединенный фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением чистого (S)–метил–6'–хлор–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоксилата в виде белого твердого вещества (105 г, 77%). Условия хиральной HPLC: колонка: ChiralCel® OD–H (250 мм x 4,6 мм, 5 мкм); подвижная фаза: н–гексан:EtOH: 95:05. Длительность анализа: 25 мин. Расход: 1 мл/мин. Время удерживания (минорный пик): 10,162 мин. (1,98%); время удерживания (основной пик): 12,292 мин. (98,02%).

СТАДИЯ 11B: (S)–ТРЕТБУТИЛ–6'–ХЛОР–3',4,4',5–ТЕТРАГИДРО–2H,2'H–СПИРО[БЕНЗО[B][1,4]ОКСАЗЕПИН–3,1'–НАФТАЛИН]–7–КАРБОКСИЛАТ



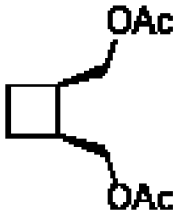
В раствор (R)–трет–бутил–4–((6–хлор–1–формил–1,2,3,4–тетрагидронафталин–1–ил)метокси)–3–нитробензоата (0,9 г, 2,018 ммоль) в AcOH (20,22 мл, 353 ммоль) при 70°C добавляли железо (0,676 г, 12,11 ммоль). Смесь энергично перемешивали в течение 4 ч., затем концентрировали и остаток разбавляли с помощью 20 мл 1,2–DCE. Добавляли триацетоксигидроборат натрия (1,711 г, 8,07 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 мин. После гашения путем добавления 20 мл H_2O образовывалась густая взвесь. Добавляли 20 мл 10% раствора лимонной кислоты и смесь приобретала более светлый цвет. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM 2×20 мл. Объединенные органические вещества промывали с помощью 10 мл 10% раствора лимонной кислоты и 10 мл солевого раствора, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток помещали на 3 г гелеобразного SiO_2 и очищали с применением 5–10% EtOAc в гексане с получением (S)–трет–бутил–6'–хлор–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоксилата (557 мг, 1,393 ммоль, выход 69,0%). Посредством дополнительного элюирования с помощью 30% EtOAc в гексане получали (S)–6'–хлор–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоновую кислоту (132 мг, 0,384 ммоль, выход 19,02%).

СТАДИЯ 12: (1R,2S)–1,2–ЦИКЛОБУТАНДИИЛДИМЕТАНОЛ



В быстро перемешиваемый раствор LAH (1,0 М раствор в THF, 1000 мл, 1000 ммоль) при температуре окружающей среды в 3–горлой RBF объемом 3000 мл в потоке аргона постепенно добавляли твердый (1R,5S)–3–оксабицикло[3.2.0]гептан–2,4–дион (40 г, 317 ммоль) в течение 2 ч., поддерживая внутреннюю температуру реакционной смеси ниже 50°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды в атмосфере аргона. Через 16 ч. реакционную смесь охлаждали с помощью ледяной бани до 10°C, и в быстром потоке аргона добавляли по каплям раствор 36 мл H_2O с помощью капельной воронки при скорости, которая обеспечивает поддержание температуры в диапазоне 12–15°C, приблизительно 1 мл/мин., с энергичным перемешиванием (500 об./мин.). Затем смесь энергично перемешивали (500 об./мин.) на ледяной бане в течение 1 ч., затем удаляли из бани и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. перед повторным охлаждением на ледяной бане до 5–10°C. В смесь добавляли 36 мл 15% водного раствора NaOH в течение периода, составляющего 45 мин., поддерживая температуру в диапазоне 10–20°C. В смесь добавляли по каплям 108 мл H_2O с помощью капельной воронки, поддерживая температуру в диапазоне 10–20°C, в течение ~1 ч. После завершения добавления H_2O колбу удаляли из ледяной бани, уравновешивали до к. т. и продолжали энергичное перемешивание в атмосфере аргона в течение ночи. После перемешивания в течение 16 ч. смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного слегка непрозрачного масла. Масло поглощали в Et_2O и перемешивали над безводным $MgSO_4$ и фильтровали через подушку из Celite®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 32,8 г бесцветного масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (выход 89%).

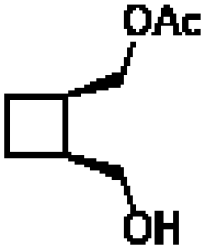
СТАДИЯ 13: *ЦИС*–ЦИКЛОБУТАН–1,2–ДИИЛБИС(МЕТИЛЕН)ДИАЦЕТАТ



Ac_2O (2,59 мл; 3,0 экв.) добавляли в *ЦИС*–1,2–циклобутандиилдиметанол (1,06 г, 9,15 ммоль) и полученный раствор нагревали до 50°C. После перемешивания в течение ночи смесь анализировали с помощью GC и было продемонстрировано полное превращение. Затем смесь разбавляли с помощью 15 мл гептана и концентрировали под

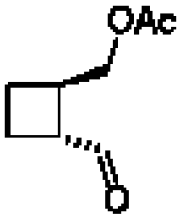
вакуумом с получением прозрачного масла. Масло растворяли в 15 мл гептана и концентрировали обратно до масла (азеотропное удаление Ac_2O) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (1,827 г, выход 88%, чистота 88,3% с помощью QNMR с применением бензилбензоата в качестве внутреннего стандарта).

СТАДИЯ 14: ((1R,2S)–2–(ГИДРОКСИМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)МЕТИЛАЦЕТАТ



В 3–горлую RBF объемом 12 л, оснащенную механической мешалкой, загружали 1 М раствор цитрата натрия (полученный путем смешивания дигидрата трехосновного цитрата натрия; 682 г, 2320 ммоль) и H_2O для достижения общего объема ~2,3 л) и 3,48 л H_2O (~25°C). Смесь охлаждали с применением бани со льдом/H_2O до ~20,2°C. Значение pH~8,46 (измеряли с помощью pH–метра). Затем добавляли липазу Amano из *Pseudomonas fluorescens* (41,8 г, 1547 ммоль) за один раз (pH ~ 8,12) и смесь энергично перемешивали при температуре окружающей среды в течение ~5 мин. (1R,2S)–Циклобутан–1,2–диилбис(метилен)диацетат (348 г, 1547 ммоль) добавляли за один раз и полученную смесь энергично перемешивали при температуре окружающей среды, контролируя внутреннюю температуру и pH. После перемешивания смеси в течение ночи (~20,9°C и pH~5,45) отбирали аликвоту, экстрагировали с помощью IPAc, разбавляли с помощью MeCN и анализировали с помощью GC и реакцию признавали завершенной (1,21% SM–остатка, 0,17% энантиомера, 1,8% диола). Celite® (70 г) добавляли в реакционную смесь и взвесь фильтровали через подушку из Celite® на стеклянном фильтре со средней пористостью (быстрая фильтрация, 15–20 мин.), ополаскивая с помощью 2,5 л IPA. Двухфазную смесь переносили в экстрактор объемом 12 л и перемешивали в течение 1 мин. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью IPAc (1×4 л), и объединенный органический экстракт концентрировали *in vacuo* с получением 337,28 г (*ee* 99,6%; ~50–60 мол. % остаточного IPA с помощью ^{1}H ЯМР; QNMR: 37,63 мг+бензилбензоат (Aldrich № по кат. B6630, № партии MKBG9990V, 61,27 мг; результат: ~65 вес. %; исправленный выход 89%). Неочищенный продукт применяли как таковой для следующей стадии.

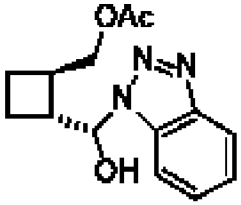
СТАДИЯ 15: ((1R,2R)–2–ФОРМИЛЦИКЛОБУТИЛ)МЕТИЛАЦЕТАТ



В реактор Atlas объемом 2 л загружали ((1R,2S)–2–(гидроксиметил)циклобутил)метилацетат (126,39 г, 79,6 вес. % с помощью QNMR; 636

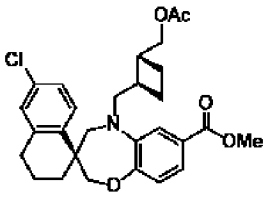
ммоль) и 1 л DCM и температура в рубашке была установлена 20°C. Добавляли йодбензолдиацетат (225 г, 700 ммоль) в виде твердого вещества (эндотермическое добавление: температура понижалась до 15°C). TEMPO (3,97 г, 25,4 ммоль) добавляли в виде твердого вещества одной порцией, получая мутный оранжевый раствор, который становился прозрачным в течение 20 мин. После перемешивания при 20°C в течение ночи отбирали аликвоту, разбавляли с помощью MeOH и анализировали с помощью GC. Дополнительная ограничительная загрузка йодбензолдиацетата и TEMPO может использоваться для доведения реакции до завершения при необходимости. Реакционную смесь затем охлаждали до 1,8°C (внутренняя температура, баня из льда/сухого льда/H_2O) и DIPEA (194 мл, 1113 моль) добавляли по каплям с помощью капельной воронки в течение 65 мин., поддерживая внутреннюю температуру <5°C. Охлаждающую баню удаляли и обеспечивали нагревание смеси до температуры окружающей среды при перемешивании. Через 48 ч. отбирали аликвоту, разбавляли с помощью метанола и анализировали с помощью GC, при этом было продемонстрировано соотношение изомеров *транс*:*цис* 12:1. Реакционную смесь затем охлаждали до <5°C (баня из льда/H_2O) и H_2O (230 мл) добавляли в течение ~10 мин. (внутренняя температура достигала 14°C). Органический слой отделяли, промывали с помощью H_2O (125 мл) и 1 М водного раствора NaH_2PO_4 (90 мл) и концентрировали *in vacuo* с получением 273,4 г ((1R,2R)–2–формилциклобутил)метилацетата (QNMR: 68,85 мг+бензилбензоат (Aldrich № по кат. B6630, № партии MKBG9990V, 72,36 мг). Неочищенный продукт применяли как таковой для следующей стадии.

СТАДИЯ 16: ((1R,2R)–2–((R)–(1H–БЕНЗО[D][1,2,3]ТРИАЗОЛ–1–ИЛ)(ГИДРОКСИ)МЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)МЕТИЛАЦЕТАТ



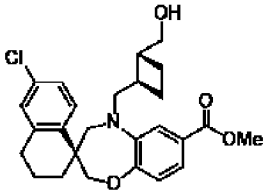
В раствор неочищенного ((1R,2R)–2–формилциклобутил)метилацетата (5 г, 10,27 ммоль) в 8 мл MTBE добавляли бензотриазол (1,296 г, 10,00 ммоль) в виде твердого вещества (незначительный экзотермический эффект). Чистый раствор быстро становился мутным и образовывался осадок. Обеспечивали приведение смеси в состояние равновесия в течение ночи при температуре окружающей среды, затем добавляли гептан (6 мл). После выдерживания в течение 6 ч. смесь фильтровали при температуре окружающей среды и промывали с помощью 10 мл смеси MTBE/гептан 1:1. Белое твердое вещество высушивали на воздухе на фритте под вакуумом с получением 2,48 г ((1R,2R)–2–((R)–(1H–бензо[d][1,2,3]триазол–1–ил)(гидрокси)метил)циклобутил)метилацетата.

СТАДИЯ 17: (S)–МЕТИЛ–5–(((1S,2R)–2–АЦЕТОКСИЦИКЛОБУТИЛ)МЕТИЛ)–6'–ХЛОР–3',4,4',5–ТЕТРАГИДРО–2H,2'H–СПИРО[БЕНЗО[B][1,4]ОКСАЗЕПИН–3,1'–НАФТАЛИН]–7–КАРБОКСИЛАТ



((1R,2R)–2–Формилциклобутил)метилацетат (со стадии 16; 4,36 г, 27,9 ммоль) добавляли в раствор (S)–метил–6'–хлор–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоксилата (5,0 г, 13,97 ммоль) (стадия 12) в DCM (78 мл) и AcOH (38,8 мл). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин., затем охлаждали до 0°C и медленно добавляли цианоборгидрид натрия (1,463 мл, 27,9 ммоль) в течение 1 ч. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин., затем медленно выливали в холодный раствор NaOH и экстрагировали с помощью EtOAc (120 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток загружали в колонку ISCO Gold 220 г и элюировали с помощью EtOAc/гексан от 0% до 10% с получением указанного в заголовке соединения, 6,0 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Масса/заряд (ESI положительный ион) 498,1 $(M+H)^+$.

СТАДИЯ 18A: (S)–МЕТИЛ–6'–ХЛОР–5–(((1R,2R)–2–(ГИДРОКСИМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)МЕТИЛ)–3',4,4',5–ТЕТРАГИДРО–2H,2'H–спиро[БЕНЗО[B][1,4]ОКСАЗЕПИН–3,1'–НАФТАЛИН]–7–КАРБОКСИЛАТ



KOH (0,278 мл, 10,14 ммоль) добавляли в раствор (S)–метил–5–(((1R,2S)–2–(ацетоксиметил)циклобутил)метил)–6'–хлор–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоксилата (со стадии 18; 1,530 г, 3,07 ммоль) в MeOH (99 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч., затем нейтрализовали с помощью 1 н. HCl до pH=7 и концентрировали при пониженном давлении. Водный остаток экстрагировали с помощью EtOAc (400 мл) и органический экстракт промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали через короткую пробку гелеобразного SiO_2 с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. (Получали 1,354 г. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 456,2 $(M+H)^+$)

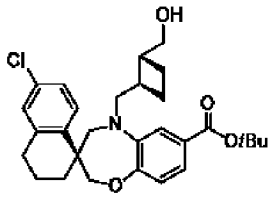
В качестве альтернативы (S)–метил–6'–хлор–5–(((1R,2R)–2–(гидроксиметил)циклобутил)метил)–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоксилат может быть получен следующим образом.

Во взвесь (S)–6'–хлор–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоновой кислоты с ((1S,4R)–7,7–диметил–2–

оксобицикло[2.2.1]гептан–1–ил)метансульфоновой кислотой (1:1) (стадия 11) (32,22 г, 52,5 ммоль) и ((1R,2R)–2–((R)–(1H–бензо[d][1,2,3]триазол–1–ил)(гидрокси)метил)циклобутил)метилацетатом (стадия 17) (15,89 г, 57,7 ммоль) в DCM (226 мл, 7 мл/г) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (13,90 г, 65,6 ммоль) 4 порциями в течение 30 мин. Добавляли дополнительное количество ((1R,2R)–2–((R)–(1H–бензо[d][1,2,3]триазол–1–ил)(гидрокси)метил)циклобутил)метилацетата (2,89 г, 10,50 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (2,78 г, 13,12 ммоль) для доведения реакции до завершения (определяли с помощью HPLC–анализа). Затем добавляли 80 мл H_2O и полученную смесь встряхивали в течение 5 мин. Слои разделяли, органическую фазу промывали с помощью 60 мл H_2O и 20 мл солевого раствора и затем концентрировали до получения масла при пониженном давлении. Остаток растворяли в 50 мл MeOH и затем добавляли 40 мл 5 н. NaOH при температуре окружающей среды (экзотермический эффект). После завершения реакции (определяли с помощью HPLC–анализа) реакционную смесь разделяли между 133 мл MTBE и 35 мл 1,5 М лимонной кислоты. Органическую фазу переносили в RBF и растворитель заменяли на MeCN посредством атмосферной перегонки. В данный раствор вводили затравку при 62°C (получали взвесь), обеспечивали достижение температуры окружающей среды и затем выдерживали в течение ночи. Взвесь фильтровали при 20,5°C через воронку из фритованного стекла с крупным синтером и осадок на фильтре промывали с применением 60 мл MeCN, затем высушивали в вакуумной печи при 40°C до постоянного веса. Конечная масса: 21,87 г (96,4 вес. % с помощью HPLC).

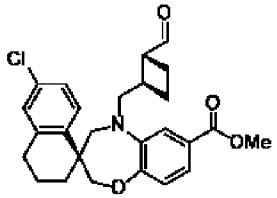
В 3–горлую RBF объемом 100 мл загружали (S)–6'–хлор–5–(((1R,2R)–2–(гидроксиметил)циклобутил)метил)–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоновую кислоту (4,53 г, 1,0 экв.), MeOH (45 мл, 10 об.) и затем полученный раствор $SOCl_2$ (11,28 мл, 1,0 М в MeCN, 1,1 экв.). В атмосфере N_2 партию нагревали до 55°C и перемешивали в течение 18 ч. (или до превращения > 99%, как определено с помощью HPLC). Реакционную смесь затем оставляли охлаждаться до 20°C в течение 2 ч. В полученную белую взвесь добавляли основание Хунига (3,94 мл, 2,2 экв.) и после выдерживания в течение 0,5 ч. добавляли H_2O (9,0 мл, 2 об.) в качестве антирастворителя в течение 1 ч. Белую взвесь выдерживали в течение >2 ч. и партию фильтровали через фильтр из фритованного стекла и осадок промывали с помощью MeOH/H_2O (5:1 об./об.) (9,0 мл, 2 об.), затем MeOH/ H_2O (2:1 об./об.) (9,0 мл, 2 об.). Осадок высушивали в атмосфере N_2 посредством вакуума в течение 12 ч. при температуре окружающей среды. Продукт получали в виде белого твердого вещества (4,36 г, выход 92%).

СТАДИЯ 18B: (S)–ТРЕТБУТИЛ–6'–ХЛОР–5–(((1R,2R)–2–(ГИДРОКСИМЕТИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)МЕТИЛ)–3',4,4',5–ТЕТРАГИДРО–2H,2'H–СПИРО[БЕНЗО[B][1,4]ОКСАЗЕПИН–3,1'–НАФТАЛИН]–7–КАРБОКСИЛАТ



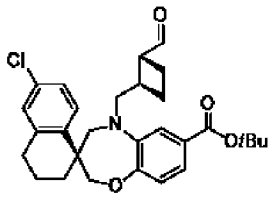
Указанное в заголовке соединение синтезировали из (S)–третбутил–6'–хлор–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоксилата (промежуточное соединение AA11A) после процедуры, описанной для промежуточного соединения AA11A, стадии 18–19A).

СТАДИЯ 19A: (S)–МЕТИЛ–6'–ХЛОР–5–(((1R,2R)–2–ФОРМИЛЦИКЛОБУТИЛ)МЕТИЛ)–3',4,4',5–ТЕТРАГИДРО–2H,2'H–СПИРО[БЕНЗО[B][1,4]ОКСАЗЕПИН–3,1'–НАФТАЛИН]–7–КАРБОКСИЛАТ



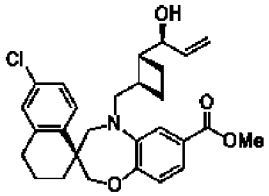
В охлажденный (–70°C) раствор DMSO (7,12 мл, 2,5 экв.) и DCM (183 мл, 10 об.) в 3–горлой RBF объемом 1 л, инертизированной с помощью N_2, добавляли оксалилхлорид (26,1 мл, 1,0 M в DCM, 1,3 экв.) при скорости, обеспечивающей поддержание температуры ниже –70°C. Партию выдерживали ниже –70°C в течение 30 мин. и затем полученный раствор (S)–метил–6'–хлор–5–(((1R,2R)–2–(гидроксиметил)циклобутил)метил)–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоксилата (со стадии 19A; 18,3 г, 1,0 экв.) в DCM (183 мл, 10 об.) добавляли при скорости, обеспечивающей поддержание температуры реакционной смеси <–70°C. Партию выдерживали в течение 1,5 ч. и затем добавляли Et_3N (22,4 мл, 4,0 экв.) при скорости, обеспечивающей поддержание температуры партии <–70°C. После выдерживания в течение 1 ч. обеспечивали нагревание партии до –20°C и добавляли H_2O (366 мл, 20 об.). Партию встряхивали при 20°C и фазы разделяли. Органический слой промывали с помощью 2×1 н. HCl (183 мл, 10 об.) и солевого раствора (183 мл, 10 об.). Органический слой пропускали через очищающий фильтр и концентрировали *in vacuo* с получением (S)–метил–6'–хлор–5–(((1R,2R)–2–формилциклобутил)метил)–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоксилата (19,91 г, выход 94%, исправленный в отношении вес. %) в виде пены песочного цвета.

СТАДИЯ 19B: (S)–ТРЕТБУТИЛ–6'–ХЛОР–5–(((1R,2R)–2–ФОРМИЛЦИКЛОБУТИЛ)МЕТИЛ)–3',4,4',5–ТЕТРАГИДРО–2H,2'H–СПИРО[БЕНЗО[B][1,4]ОКСАЗЕПИН–3,1'–НАФТАЛИН]–7–КАРБОКСИЛАТ



Указанное в заголовке соединение синтезировали из (S)–третбутил–6'–хлор–5–(((1R,2R)–2–(гидроксиметил)циклобутил)метил)–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоксилата (промежуточное соединение AA 11A, стадия 19B) после процедуры, описанной для промежуточного соединения AA11A, стадии 20A.

СТАДИЯ 20: (S)–МЕТИЛ–6'–ХЛОР–5–(((1R,2R)–2–((S)–1–ГИДРОКСИАЛЛИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)МЕТИЛ)–3',4,4',5–ТЕТРАГИДРО–2H,2'H–СПИРО[БЕНЗО[B][1,4]ОКСАЗЕПИН–3,1'–НАФТАЛИН]–7–КАРБОКСИЛАТ



В высушенную в печи 3–горлую RBF, оснащенную капельной воронкой с балансировкой давления, термопарой и стержнем магнитной мешалки, охлаждали до температуры окружающей среды в условиях продувки газообразным аргоном. В колбу загружали (1*R*,2*S*)–2–морфолино–1–фенилпропан–1–ол (40,2 г, 182 ммоль; полученный в соответствии с процедурой, описанной в Brubaker, J.D.; Myers, A.G. *Org. Lett.* 2007, *9*, 3523–3525) под положительным давлением аргона. В капельную воронку загружали толуол (450 мл), который добавляли по каплям в реактор. Раствор охлаждали на бане этиленгликоль–CO_2 (~ –12°C) и обрабатывали раствором бутиллития (2,5 M в гексане, 72,6 мл, 182 ммоль), что приводило к осаждению белого твердого вещества, которое постепенно превращалось в раствор по мере перемешивания в течение 30 мин. Добавляли раствор дивинилцинка (605 мл, 182 ммоль; полученный в соответствии с Brubaker, J.D.; Myers, A.G. *Org. Lett.* 2007, *9*, 3523–3525. Концентрацию раствора дивинилцинка определяли путем титрования йодом (Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Synthesis* 2006, 890–891; концентрация составляла в общем ~0,25 M) и раствор выдерживали при перемешивании на охлаждающей бане в течение 1 ч.; внутренняя температура составляла –15°C. Добавляли (*S*)–метил–6'–хлор–5–(((1*R*,2*R*)–2–формилциклобутил)метил)–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоксилат (со стадии 20A; 48,5 г, 107 ммоль) (подвергали азеотропной перегонке трижды с помощью толуола) в виде раствора в толуоле (200 мл, 150 мл+2×25 мл ополаскивание канюли/флакона) посредством канюли в течение ~ 20 мин. Внутренняя температура повышалась до –10°C. Смесь перемешивали в течение 90 мин. при поддержании внутренней температуры реакционной смеси ниже –5°C. В капельную воронку загружали 30% вес/вес водный раствор лимонной кислоты (450 мл), затем реакционную смесь гасили

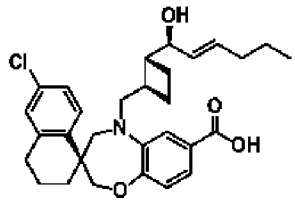
путем добавления раствора в реакционную смесь. Реактор удаляли из бани и обеспечивали перемешивание при температуре окружающей среды. Раствор переносили в делительную воронку и колбу ополаскивали с помощью толуола и 30% водного раствора лимонной кислоты (каждый раз по 50 мл). Слои смешивали и затем разделяли. Органический слой промывали с помощью H_2O (250 мл), затем солевого раствора (250 мл) и наконец высушивали с помощью $MgSO_4$. Раствор фильтровали и концентрировали с получением желтого масла, ~90 г после воздействия вакуума в течение ночи, dr 20:1. Полученное разделяли на 3 партии и очищали с помощью колоночной хроматографии, от 10 до 20% EtOAc/гексан, 1,5 кг SiO_2, с получением (S)–метил–6'–хлор–5–(((1*R*,2*R*)–2–((*S*)–1–гидроксиаллил)циклобутил)метил)–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоксилата (43,3 г, 84%). Водный слой и промывочные воды помещали в баню со льдом/H_2O и повышали основность до pH > 13 путем добавления 8 н. водного раствора NaOH. Данный раствор затем экстрагировали с помощью толуола (3×250 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H_2O (250 мл) и солевого раствора (250 мл), затем высушивали с помощью $MgSO_4$. Раствор фильтровали и концентрировали для восстановления лиганда с выходом >95%.

СТАДИЯ 21: (S)–6'–ХЛОР–5–(((1R,2R)–2–((S)–1–ГИДРОКСИАЛЛИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)МЕТИЛ)–3',4,4',5–ТЕТРАГИДРО–2H,2'H–СПИРО[БЕНЗО[B][1,4]ОКСАЗЕПИН–3,1'–НАФТАЛИН]–7–КАРБОНОВАЯ КИСЛОТА

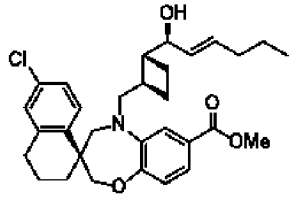
В раствор (S)–метил–6'–хлор–5–(((1R,2R)–2–((S)–1–гидроксиаллил)циклобутил)метил)–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоксилата (со стадии 21; 4,59 г, 9.52 ммоль) в смеси THF (18 мл), MeOH (6,00 мл) и H_2O (6,00 мл) добавляли $LiOH·H_2O$ (0,799 г, 19,05 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали до ~ 15 мл, охлаждали до 0°C и подкисляли с помощью 2 н. HCl до pH=3. Полученное вязкое масло разбавляли с помощью 20 мл H_2O и 50 мл EtOAc и получали прозрачную двухслойную смесь. Добавляли большее количество EtOAc (приблизительно 200 мл) и органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали с помощью $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал загружали в колонку (220 г) и очищали с помощью EtOAc в гексане с применением следующего градиента: 0–2,5 мин. 0% EtOAc, 2,5–6 мин. 0–20% EtOAc, 6–35 мин. 20–60% EtOAc, 35–40 мин. 70% EtOAc с получением (S)–6'–хлор–5–(((1R,2R)–2–((S)–1–гидроксиаллил)циклобутил)метил)–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоновой кислоты (4,22 г, 9,02 ммоль, выход 95%) в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение AA12A

(S)–6'–ХЛОР–5–(((1R,2R)–2–((S,E)–1–ГИДРОКСИГЕКС–2–ЕН–1–ИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)МЕТИЛ)–3',4,4',5–ТЕТРАГИДРО–2H,2'H–СПИРО[БЕНЗО[B][1,4]ОКСАЗЕПИН–3,1'–НАФТАЛИН]–7–КАРБОНОВАЯ КИСЛОТА

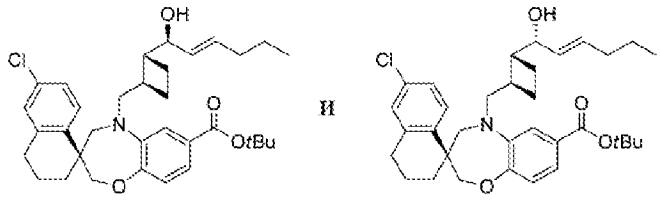


СТАДИЯ 1A: (S)–МЕТИЛ–6'–ХЛОР–5–(((1R,2R)–2–((S, E)–1–ГИДРОКСИГЕКС–2–ЕН–1–ИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)МЕТИЛ)–3',4,4',5–ТЕТРАГИДРО–2H,2'H–СПИРО[БЕНЗО[B][1,4]ОКСАЗЕПИН–3,1'–НАФТАЛИН]–7–КАРБОКСИЛАТ



В атмосфере аргона в сухую 3–горлую RBF загружали сухой гексан (27 мл), охлаждали до 0°C. К данному раствору добавляли комплекс боран–метилсульфид (3,29 мл, 34,6 ммоль) и циклогексен (7,01 мл, 69,3 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. К полученной белой суспензии добавляли 1–пентин (3,41 мл, 34,6 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 0,5 ч. Затем смесь охлаждали до 78°C и добавляли диэтилцинк, 1,0 M раствор в гексане (32,3 мл, 32,3 ммоль). После добавления смесь нагревали до 0°C, перемешивали в течение 3 мин., затем повторно охлаждали до –78°C. Данный раствор назвали раствором A. В отдельную колбу загружали смесь ((*S*)–метил–6'–хлор–5–(((1*R*,2*R*)–2–формилциклобутил)метил)–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоксилата (промежуточное соединение AA11A, стадия 20A, 5,24 г, 11,54 ммоль) и (2s)–3–экзо–(морфолино)изоборнила (0,486 г, 2,032 ммоль) в гексане (50,9 мл) и толуоле (16,97 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды до тех пор, пока все твердые вещества не растворялись, затем охлаждали до 0°C. В атмосфере аргона медленно добавляли 54 мл раствора A посредством шприца в течение 1,6 ч. После перемешивания в течение 5 мин. при 0°C, смесь гасили нас. раствором NH_4Cl (70 мл), разбавляли с помощью H_2O (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×270 мл), промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток загружали в колонку ISCO Gold 330 г и элюировали с помощью EtOAc/гексан от 0% до 5% с получением 3,8 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 524,1 $(M+H)^+$.

СТАДИЯ 1B: (S)–ТРЕТБУТИЛ–6'–ХЛОР–5–(((1R,2R)–2–((S,E)–1–ГИДРОКСИГЕКС–2–ЕН–1–ИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)МЕТИЛ)–3',4,4',5–ТЕТРАГИДРО–2H,2'H–СПИРО[БЕНЗО[B][1,4]ОКСАЗЕПИН–3,1'–НАФТАЛИН]–7–КАРБОКСИЛАТ И (S)–ТРЕТБУТИЛ–6'–ХЛОР–5–(((1R,2R)–2–((R,E)–1–ГИДРОКСИГЕКС–2–ЕН–1–ИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)МЕТИЛ)–3',4,4',5–ТЕТРАГИДРО–2H,2'H–СПИРО[БЕНЗО[B][1,4]ОКСАЗЕПИН–3,1'–НАФТАЛИН]–7–КАРБОКСИЛАТ



Указанное в заголовке соединение синтезировали из (S)–трет–бутил–6'–хлор–5–(((1R,2R)–2–формилциклобутил)метил)–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоксилата (3,19 г, промежуточное соединение AA11A, стадия 20B) после процедуры, описанной для промежуточного соединения AA12A, стадии 1A. Неочищенный материал абсорбировали на пробку из SiO_2 и очищали на колонке ISCO Gold 330 г с элюированием с помощью EtOAc в гептанах от 0 до 15% в течение 45 мин. с получением (S)–третбутил–6'–хлор–5–(((1R,2R)–2–((S, E)–1–гидроксигекс–2–ен–1–ил)циклобутил)метил)–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоксилата (2,36 г). Посредством дополнительного элюирования получали (S)–трет–бутил–6'–хлор–5–(((1R,2R)–2–((R, E)–1–гидроксигекс–2–ен–1–ил)циклобутил)метил)–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоксилат (0,45 г).

СТАДИЯ 2: (S)–6'–ХЛОР–5–(((1R,2R)–2–((S, E)–1–ГИДРОКСИГЕКС–2–ЕН–1–ИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)МЕТИЛ)–3',4,4',5–ТЕТРАГИДРО–2H,2'H–СПИРО[БЕНЗО[B][1,4]ОКСАЗЕПИН–3,1'–НАФТАЛИН]–7–КАРБОНОВАЯ КИСЛОТА

Смесь (S)–метил–6'–хлор–5–(((1R,2R)–2–((S,E)–1–гидроксигекс–2–ен–1–ил)циклобутил)метил)–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоксилата (из промежуточного соединения AA12A, стадии A; 4,6 г, 8,78 ммоль) и $LiOH·H_2O$ (3,68 г, 88 ммоль) в MeOH (98 мл) и THF (98 мл) (с несколькими каплями H_2O) перемешивали при 50°C в течение ночи. Растворитель удаляли и остаток подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH 2–3. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (80 мл x 3) и объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)–6'–хлор–5–(((1R,2R)–2–((S, E)–1–гидроксигекс–2–ен–1–ил)циклобутил)метил)–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоновой кислоты (4,25 г, 8,34 ммоль, выход 95%).

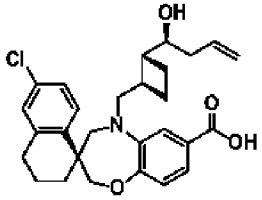
В качестве альтернативы указанное в заголовке соединение может быть синтезировано следующим образом.

В смесь твердых веществ, представляющих собой (S)–трет–бутил–6'–хлор–5–(((1R,2R)–2–((S, E)–1–гидроксигекс–2–ен–1–ил)циклобутил)метил)–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоксилат (промежуточное соединение AA12A, стадия 1B, элюируемый первым изомер, 4,50 г, 7,95 ммоль) и $LiOH·H_2O$ (1,66 г, 39,7 ммоль), добавляли растворитель диоксан/MeOH (1:1) (159 мл). Смесь нагревали до 65°C и перемешивали в течение ночи. Затем смесь разбавляли с помощью H_2O и подкисляли с помощью 1,0 н. HCl до pH~4. Органические растворители

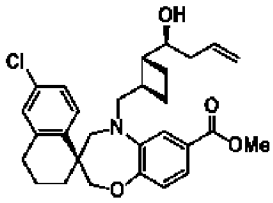
выпаривали при пониженном давлении и к остатку добавляли H_2O. Водную смесь затем экстрагировали с помощью EtOAc три раза и объединенный органический экстракт концентрировали. Остаток очищали на колонке, заполненной 120 г гелеобразного SiO_2, с градиентным элюированием с помощью 0–70% EtOAc в гексане с получением (S)–6'–хлор–5–(((1R,2R)–2–((S, E)–1–гидроксигекс–2–ен–1–ил)циклобутил)метил)–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоновой кислоты (3,80 г, 7,45 ммоль, выход 94%).

Промежуточное соединение AA13A

(S)–6'–ХЛОР–5–(((1R,2R)–2–((S)–1–ГИДРОКСИБУТ–3–ЕН–1–ИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)МЕТИЛ)–3',4,4',5–ТЕТРАГИДРО–2H,2'H–СПИРО[БЕНЗО[B][1,4]ОКСАЗЕПИН–3,1'–НАФТАЛИН]–7–КАРБОНОВАЯ КИСЛОТА



СТАДИЯ 1A: (S)–МЕТИЛ–6'–ХЛОР–5–(((1R,2R)–2–((S)–1–ГИДРОКСИБУТ–3–ЕН–1–ИЛ) ЦИКЛОБУТИЛ)МЕТИЛ)–3',4,4',5–ТЕТРАГИДРО–2H,2'H–СПИРО[БЕНЗО[B][1,4]ОКСАЗЕПИН–3,1'–НАФТАЛИН]–7–КАРБОКСИЛАТ

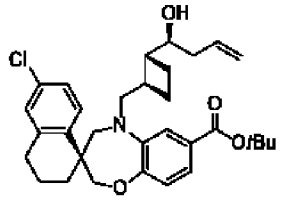


В высушенную в печи колбу объемом 200 мл загружали суспензию (1R,2R)–N–метил–1–фенил–1–(((1S,5S,10R)–10–(триметилсилил)–9–борабицикло[3.3.2]декан–9–ил)окси)пропан–2–амин (5,40 г, 14,54 ммоль) в Et_2O (73 мл) в атмосфере аргона, охлаждали до –78°C и обрабатывали по каплям раствором аллилмагния бромида (13,22 мл, 13,22 ммоль). Обеспечивали нагревание смеси до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 ч. Затем раствор (~ 0,17 M; раствор A) повторно охлаждали до –78°C.

В отдельную колбу объемом 200 мл загружали ((*S*)–метил–6'–хлор–5–(((1*R*,2*R*)–2–формилциклобутил)метил)–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоксилат (промежуточное соединение AA11A, стадия 20A, 2,0 г, 4,41 ммоль) в Et_2O (22,03 мл) в атмосфере аргона, охлаждали до –78°C. К данному раствору добавляли 40 мл вышеуказанного раствора A и полученную смесь перемешивали при –78°C в течение 40 мин. Затем добавляли 4–метилморфолин–4–оксид (3,10 г, 26,4 ммоль) и обеспечивали нагревание смеси до температуры окружающей среды в течение 10 мин. Добавляли метанол (10 мл) и летучие органические вещества выпаривали при пониженном давлении при температуре окружающей среды. Добавляли дополнительное количество метанола (100 мл) и после перемешивание при температуре окружающей

среды в течение 1 ч. смесь концентрировали. Остаток растворяли с помощью EtOAc (450 мл), промывали с помощью 1 н. HCl (15 мл), раствора Na_2CO_3 (10 мл) и солевого раствора (6 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток загружали в колонку ISCO Gold 220 г и элюировали с помощью EtOAc/гексан от 0% до 5% с получением 1,88 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 496,0 $(M+H)^+$.

СТАДИЯ 1B: (S)–ТРЕТБУТИЛ 6'–ХЛОР–5–(((1R,2R)–2–((S)–1–ГИДРОКСИБУТ–3–ЕН–1–ИЛ) ЦИКЛОБУТИЛ)МЕТИЛ)–3',4,4',5–ТЕТРАГИДРО–2H,2'H–СПИРО[БЕНЗО[B][1,4]ОКСАЗЕПИН–3,1'–НАФТАЛИН]–7–КАРБОКСИЛАТ



Указанное в заголовке соединение синтезировали из (S)–трет–бутил–6'–хлор–5–(((1R,2R)–2–формилциклобутил)метил)–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоксилата (промежуточное соединение AA11A, стадия 20B; 3,0 г) после процедуры, описанной для промежуточного соединения AA13A, стадии 1A. Неочищенный материал очищали на колонке, заполненной 220 г гелеобразного SiO_2, с элюированием с помощью 5% EtOAc в гексане в течение 60 мин. с получением (S)–трет–бутил–6'–хлор–5–(((1R,2R)–2–((S)–1–гидроксибут–3–ен–1–ил)циклобутил)метил)–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоксилата (2,19 г).

СТАДИЯ 2: (S)–6'–ХЛОР–5–(((1R,2R)–2–((S)–1–ГИДРОКСИБУТ–3–ЕН–1–ИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)МЕТИЛ)–3',4,4',5–ТЕТРАГИДРО–2H,2'H–СПИРО[БЕНЗО[B][1,4]ОКСАЗЕПИН–3,1'–НАФТАЛИН]–7–КАРБОНОВАЯ КИСЛОТА

Смесь (S)–метил–6'–хлор–5–(((1R,2R)–2–((S)–1–гидроксибут–3–ен–1–ил)циклобутил)метил)–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоксилата (из промежуточного соединения AA13A, стадии 1A; 1,88 г, 3,79 ммоль) и раствора LiOH (1 M) (34,1 мл, 34.1 ммоль) в MeOH (34 мл) и THF (50 мл) перемешивали при 65°C в течение 50 мин. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH 2–3, экстрагировали с помощью EtOAc (350 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением 1,82 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Масса/заряд (ESI, положительный ион) 482,0 $(M+H)^+$.

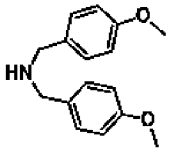
В качестве альтернативы указанное в заголовке соединение может быть синтезировано следующим образом.

К раствору (S)–трет–бутил–6'–хлор–5–(((1R,2R)–2–((S)–1–гидроксибут–3–ен–1–ил)циклобутил)метил)–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоксилата (промежуточное соединение AA13A, стадия 1B; 250 мг, 0,465

ммоль) в DCM (3,717 мл) при температуре окружающей среды, добавляли TFA (0,929 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Неочищенную реакционную смесь затем концентрировали, остаток поглощали в EtOAc, промывали один раз нас. $NaHCO_3$, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением белой пены. Неочищенный материал применяли как таковой, без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение EE11

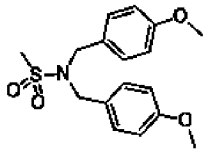
N, N–БИС(4–МЕТОКСИБЕНЗИЛ)АМИН



Раствор 4–метоксибензальдегида (Spectrochem; 100 г, 734,5 ммоль) и 4–метоксибензиламина (G.L.R.;100 г, 734,5 ммоль) в толуоле (0,8 л) нагревали с обратным холодильником при 130°C с применением устройства Dean–Stark в течение 6 ч. Реакцию контролировали с помощью TLC и после ее завершения избыток растворителя удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в метаноле (0,8 л). Полученный раствор охлаждали до 0°C и добавляли порциями боргидрид натрия (36,12 г, 954,8 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при температуре окружающей среды. Метанол удаляли, и остаток разбавляли с помощью H_2O (1,0 л) и EtOAc (2,0 л). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×1,0 л). Объединенный органический слой промывали с помощью H_2O, солевого раствора и высушивали над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на гелеобразном SiO_2 (размер частиц 100–200 меш) с градиентным элюированием от 100% гексана до 25% EtOAc в гексане с получением указанного в заголовке соединения (160 г, 84,6%) в виде бесцветной, но непрозрачной жидкости.

Промежуточное соединение EE12

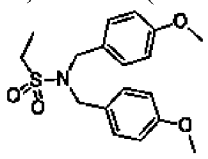
N, N–БИС(4–МЕТОКСИБЕНЗИЛ)МЕТАНСУЛЬФОНАМИД



Смесь метансульфонамида (Sigma–Aldrich, 5 г, 52,6 ммоль), п–метоксибензилхлорида (14,98 мл, 110 ммоль), безводного K_2CO_3 (36,3 г, 263 ммоль) и йодида калия (0,873 г, 5,26 ммоль) в безводном 2–бутаноне (175 мл) нагревали с обратным холодильником (75°C) в течение ночи. Реакцию контролировали с помощью TLC и LC/MS и после ее завершения смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали, промывали с помощью Et_2O и концентрировали. Неочищенный материал (17,54 г, 52,3 ммоль, выход 99%) применяли без дополнительной очистки. MS (ESI, положительный ион) масса/заряд: 358,1 (M+Na).

Промежуточное соединение EE13

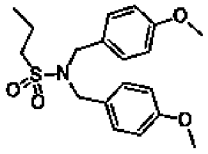
N, N–БИС(4–МЕТОКСИБЕНЗИЛ)ЭТАНСУЛЬФОНАМИД



К раствору N, N–бис(4–метоксибензил)амина (промежуточное соединение EE11; 200 г, 775,19 ммоль) в DCM (2,5 л) добавляли Et_3N (336,17 мл, 2325,5 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям этансульфонилхлорид (95 мл, 1007,75 ммоль) с последующим добавлением DMAP (19,0 г, 155,03 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Реакцию контролировали с помощью TLC и после ее завершения смесь разбавляли с помощью H_2O, и слои разделяли, и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (3×1,5 л). Объединенный органический слой промывали с помощью H_2O, солевого раствора и высушивали над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали с помощью колоночной хроматографии на гелеобразном SiO_2 (100–200 меш), с градиентным элюированием с помощью 0–12% EtOAc в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (145 г, 53,4%) в виде белого рыхлого твердого вещества.

Промежуточное соединение EE14

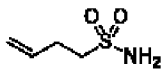
N, N–БИС(4–МЕТОКСИБЕНЗИЛ)ПРОПАНСУЛЬФОНАМИД



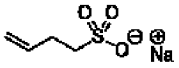
К раствору N, N–бис(4–метоксибензил)амина (промежуточное соединение EE11; 405 г, 1569,7 ммоль) в DCM (4,0 л) добавляли Et_3N (681,0 мл, 4709,3 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0 °C. Пропансульфонилхлорид (231 мл, 2040,6 ммоль) добавляли по каплям с последующим добавлением DMAP (38,3 г, 313,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Реакцию контролировали с помощью TLC и после ее завершения смесь разбавляли с помощью 2,0 л H_2O, слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (3×2,0 л). Объединенный органический слой промывали с помощью H_2O, солевого раствора и высушивали над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали с помощью колоночной хроматографии на гелеобразном SiO_2 (100–200 меш) с градиентным элюированием с помощью 0–12% EtOAc в гексане с получением указанного в заголовке соединения (300 г, 52,44%) в виде белого рыхлого твердого вещества.

Промежуточное соединение EE15

БУТ–3–ЕН–1–СУЛЬФОНАМИД



СТАДИЯ 1: БУТ–3–ЕН–1–СУЛЬФОНАТ НАТРИЯ



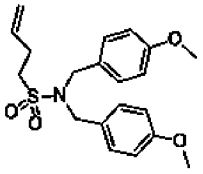
Смесь 4–бром–1–бутена (LLBChem, 3,01 мл, 29,6 ммоль) и сульфита натрия (4,11 г, 32,6 ммоль) в H_2O (20 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи. Реакцию контролировали с помощью TLC и после ее завершения H_2O удаляли при пониженном давлении и остаток растирали в порошок с ацетоном. Полученное твердое вещество фильтровали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (4,53 г), которое применяли как таковое на следующей стадии.

СТАДИЯ 2: БУТ–3–ЕН–1–СУЛЬФОНАМИД

Смесь бут–3–ен–1–сульфоната натрия (4,50 г, 28,5 ммоль) и оксихлорида фосфора (70 мл) перемешивали при 135°C в течение 7 ч. Оксихлорид фосфора затем удаляли при пониженном давлении с получением темного остатка, содержащего белое твердое вещество. Данный остаток разбавляли с помощью MeCN (20 мл) и затем фильтровали для удаления осадка. Фильтрат охлаждали до 0°C и обрабатывали по каплям раствором аммиака (30% водный) (30 мл). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (300 мл), промывали солевым раствором и высушивали над безводным Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на гелеобразном SiO_2 (100–200 меш; с элюированием с помощью EtOAc/гексан 1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,55 г, выход: 40%). MS (ESI, положительный ион) масса/заряд: 117,1 (M+1).

Промежуточное соединение EE16

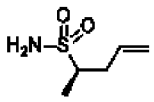
N, N–БИС(4–МЕТОКСИБЕНЗИЛ)БУТ–3–ЕН–1–СУЛЬФОНАМИД



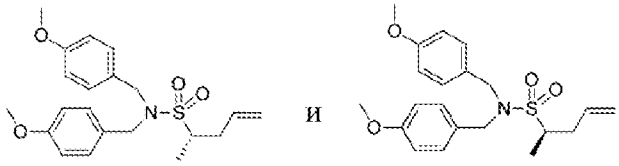
Смесь бут–3–ен–1–сульфонамида (промежуточное соединение EE15; 1,5 г, 11,10 ммоль), п–метоксибензилхлорида (3,76 мл, 27,7 ммоль), безводного K_2CO_3 (7,67 г, 55,5 ммоль) и йодида натрия (0,166 г, 1,110 ммоль) в безводном 2–бутаноне (55,5 мл) нагревали с обратным холодильником (75°C) в течение ночи. Реакцию контролировали с помощью TLC и LC/MS и после ее завершения смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал абсорбировали на пробку из гелеобразного SiO_2 и очищали с помощью хроматографии с помощью гелеобразного SiO_2 (100–200 меш), с элюированием с помощью EtOAc в гексане от 0 до 30%, с получением указанного в заголовке соединения (4,10 г, 10,92 ммоль, выход 98%) в виде бесцветного масла. MS (ESI, положительный ион) масса/заряд: 376,2 (M+1).

Промежуточное соединение EE17

(R)–ПЕНТ–4–ЕН–2–СУЛЬФОНАМИД



СТАДИЯ 1: (S)–N, N–БИС(4–МЕТОКСИБЕНЗИЛ)ПЕНТ–4–ЕН–2–СУЛЬФОНАМИД И (R)–N, N–БИС(4–МЕТОКСИБЕНЗИЛ)PENT–4–ЕН–2–СУЛЬФОНАМИД



N, N–Бис(4–метоксибензил)бут–3–ен–1–сульфонамид (промежуточное соединение EE16; 50,0 г, 133,2 ммоль) подвергали азеотропной перегонке с толуолом и высушивали под вакуумом в течение 1 ч. Добавляли THF (890 мл) и смесь охлаждали до –78°C. Затем добавляли бутиллитий (2,5 M в гексане, 63,9 мл, 159,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при –78°C в течение 1 ч. Данный анионный раствор медленно добавляли в раствор MeI (16,8 мл, 266,5 ммоль) в THF (300 мл), охлаждали до –78°C. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение еще 15 мин. при –78°C. По завершении реакции (контролировали с помощью TLC) смесь гасили с помощью нас. раствора NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали с помощью колоночной хроматографии на гелеобразном SiO_2 с элюированием с помощью 5–10% EtOAc в гексане с получением указанного в заголовке соединения в качестве рацемической смеси (22,0 г) в виде полутвердого вещества. Посредством разделения энантиомеров с помощью SFC (колонка: Chiralpak® AD–H, 50 X 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: CO_2; подвижная фаза B: этанол; изократическая: 40% B со включенным рециркулятором CO_2; расход: 200 г/мин.; загрузка: 2,0 мл образца, полученного так, как описано выше (~100 мг); обнаружение: УФ при 230 нм; длительность цикла: 5 мин.; общее время элюирования: 10 мин.; прибор: Thar 350 (Lakers)) получали (S)–N, N–бис(4–метоксибензил)пент–4–ен–2–сульфонамид в качестве элюируемого первым изомера (время удерживания: 2,22 мин.) и (R)–N, N–бис(4–метоксибензил)пент–4–ен–2–сульфонамид в качестве элюируемого вторым изомера (время удерживания: 2,57 мин.).

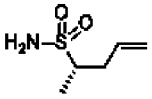
СТАДИЯ 2: (R)–ПЕНТ–4–ЕН–2–СУЛЬФОНАМИД

К раствору (R)–N, N–бис(4–метоксибензил)пент–4–ен–2–сульфонамида (промежуточное соединение EE17, стадия 1, элюируемый вторым изомер; 221 мг, 0,567 ммоль) в DCM (2,8 мл) добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (1,7 мл, 22,70 ммоль) (прозрачный раствор очень быстро темнел). После перемешивания в течение 7 ч. (С помощью TLC, 30% EtOAc/гексан, подтверждали полное исчезновение исходного материала) смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью нас. $NaHCO_3$,

подвергали обратной экстракции с помощью EtOAc, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии (колонка ISCO Gold 12 г ; 0–40% EtOAc в гексане) с получением (R)–пент–4–ен–2–сульфонамида (70 мг, 0,469 ммоль, выход 83%).

Промежуточное соединение EE172

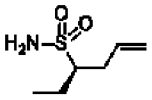
(S)–ПЕНТ–4–ЕН–2–СУЛЬФОНАМИД



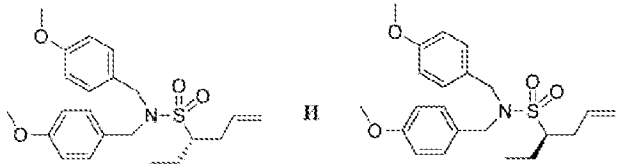
Данное промежуточное соединение синтезировали из (S)–N, N–бис(4–метоксибензил)пент–4–ен–2–сульфонамида (промежуточное соединение EE17, стадия 1, элюируемый первым изомер) с применением процедуры, описанной для промежуточного соединения EE17, стадии 2.

Промежуточное соединение EE18

(R)–ГЕКС–5–ЕН–3–СУЛЬФОНАМИД



СТАДИЯ 1: (S)–N, N–БИС(4–МЕТОКСИБЕНЗИЛ)ГЕКС–5–ЕН–3–СУЛЬФОНАМИД И (R)–N, N–БИС(4–МЕТОКСИБЕНЗИЛ)ГЕКС–5–ЕН–3–СУЛЬФОНАМИД



N, N–Бис(4–метоксибензил)бут–3–ен–1–сульфонамид (промежуточное соединение EE16; 40,0 г, 106,6 ммоль) подвергали азеотропной перегонке в толуоле под вакуумом в течение 2 ч. Добавляли THF (700 мл) в атмосфере аргона и реакционную смесь охлаждали до –78°C. Добавляли бутиллитий (2,5 M в гексане; 71,6 мл, 127,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при –78°C в течение 1 ч. Данный анионный раствор медленно добавляли к раствору этилйодида (36,44 мл, 340,1 ммоль) в THF (40 мл), охлажденному до –78°C. Полученную реакционную смесь затем гасили с помощью нас. раствора NH_4Cl, обеспечивали достижение температуры окружающей среды и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали с помощью колоночной хроматографии на гелеобразном SiO_2 с элюированием с помощью 5–10% EtOAc в гексане с получением указанного в заголовке соединения в качестве рацемической смеси (24 г) в виде полутвердого вещества. MS (ESI, положительный ион) масса/заряд; 404,03 (M+1). Посредством разделения энантиомеров с помощью SFC (получение образца: 14,4 г/200 мл (72 мг/мл) раствор образца в MeOH:DCM (3:1); колонка: Chiralpak® AD–H, 30 X 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: CO_2; подвижная фаза

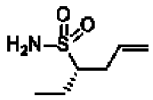
B: MeOH (20 мМ NH_3); изократическая: 50% B, расход: 100 мл/мин.; давление на выходе: 100 бар; загрузка: 1,0 мл раствора образца, полученного так, как описано выше (72 мг); обнаружение: УФ при 227 нм; длительность цикла: 8 мин.; общее время элюирования: 17 мин.; прибор: Thar 350 SFC) получали (S)–N, N–бис(4–метоксибензил)гекс–5–ен–3–сульфонамид в качестве элюируемого первым изомера и (R)–N, N–бис(4–метоксибензил)гекс–5–ен–3–сульфонамид в качестве элюируемого вторым изомера.

СТАДИЯ 2: (R)–ГЕКС–5–ЕН–3–СУЛЬФОНАМИД

Данное промежуточное соединение синтезировали из (R)–N, N–бис(4–метоксибензил)гекс–5–ен–3–сульфонамида (промежуточное соединение EE18, стадия 1, элюируемый вторым изомер) с применением процедуры, описанной для промежуточного соединения EE17, стадии 2.

Промежуточное соединение EE182

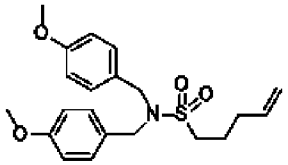
(S)–ГЕКС–5–ЕН–3–СУЛЬФОНАМИД



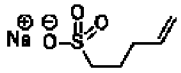
Данное промежуточное соединение синтезировали из (S)–N, N–бис(4–метоксибензил)гекс–5–ен–3–сульфонамида (промежуточное соединение EE18, стадия 1, элюируемый первым изомер) с применением процедуры, описанной для промежуточного соединения EE17, стадии 2.

Промежуточное соединение EE19

N, N–БИС(4–МЕТОКСИБЕНЗИЛ)ПЕНТ–4–ЕН–1–СУЛЬФОНАМИД

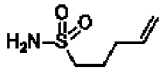


СТАДИЯ 1: ПЕНТ–4–ЕН–1–СУЛЬФОНАТ НАТРИЯ



В 3–горлую RBF объемом 3 л, оснащенную механической мешалкой, впускным отверстием для газообразного N_2, конденсатором и датчиком температуры, загружали 5–бром–1–пентен (Sigma Aldrich, 200 г, 1342 ммоль), сульфит натрия (Strem Chemicals; 186 г, 1476 ммоль) и H_2O (400 мл). Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником (установленным на 100°C и нагревали с обратным холодильником при 93–94°C) в течение 4 ч.; посредством ЯМР аликвоты подтверждали превращение >95%. Смесь концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с помощью ацетона для удаления H_2O. Неочищенное твердое вещество промывали с помощью ацетона и фильтровали с получением пент–4–ен–1–сульфоната натрия (350 г, 2033 ммоль).

СТАДИЯ 2: ПЕНТ–4–ЕН–1–СУЛЬФОНАМИД



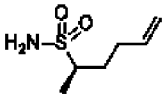
В 3–горлую RBF объемом 3 л, оснащенную механической мешалкой, впускным отверстием для газообразного N_2, конденсатором и датчиком температуры, загружали пент–4–ен–1–сульфонат натрия (100 г, 581 ммоль) (~150 г неочищенного материала со стадии 1) и оксихлорид фосфора (Sigma Aldrich; 532 мл, 5808 ммоль). Смесь нагревали до 90°C в течение 18 ч., после чего реакционную смесь фильтровали и твердое вещество промывали с помощью MeCN. Органический раствор концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с помощью MeCN для удаления $POCl_3$ с получением 85 г промежуточного соединения, представляющего собой пент–4–ен–1–сульфонилхлорид. Данный материал (раствор в 300 мл MeCN) загружали в 3–горлую RBF объемом 1 л, оснащенную механической мешалкой, впускным отверстием для газообразного N_2, конденсатором и датчиком температуры. Реакционную смесь охлаждали до 0–5°C и медленно добавляли NH_4OH (Sigma Aldrich; 28% NH_3; 404 мл, 2904 ммоль) в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0–5°C в течение 1 ч., после чего добавляли EtOAc (300мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc и концентрировали с получением пент–4–ен–1–сульфонамида (50 г, 335 ммоль, выход 57,7%) в виде коричневого масла.

СТАДИЯ 3: N, N–БИС(4–МЕТОКСИБЕНЗИЛ)ПЕНТ–4–ЕН–1–СУЛЬФОНАМИД

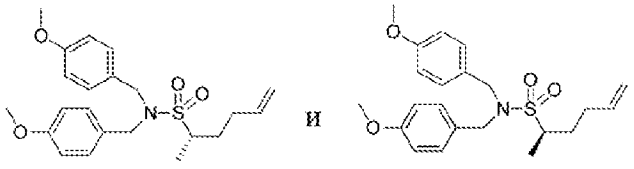
Указанное в заголовке соединение синтезировали из пент–4–ен–1–сульфонамида (4,5 г, 30,2 ммоль) после процедуры, описанной для промежуточного соединения EE16. Посредством очистки неочищенного материала получали N, N–бис(4–метоксибензил)пент–4–ен–1–сульфонамид (11,4 г, 29,3 ммоль, выход 97%) в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение EE20

(R)–ГЕКС–5–ЕН–2–СУЛЬФОНАМИД



СТАДИЯ 1: (S)–N, N–БИС(4–МЕТОКСИБЕНЗИЛ)ГЕКС–5–ЕН–2–СУЛЬФОНАМИД И (R)–N, N–БИС(4–МЕТОКСИБЕНЗИЛ)ГЕКС–5–ЕН–2–СУЛЬФОНАМИД



Раствор N, N–бис(4–метоксибензил)этансульфонамида (промежуточное соединение EE13; 140,0 г, 400,64 ммоль) в THF (1,4 л, THF продували аргоном в течение 15 мин. перед применением) охлаждали до –78°C и добавляли по каплям раствор бутиллития (2,6 M в гексане, 200,0 мл, 520,83 ммоль). Полученный раствор перемешивали при –78°C в течение 10 мин. и добавляли 4–бром–1–бутен (73,2 мл, 721,15 ммоль) в течение 2 мин. Через 5 мин. обеспечивали достижение реакционной смесью температуры

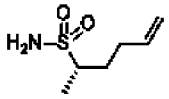
окружающей среды и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию контролировали с помощью TLC и после ее завершения смесь гасили с помощью нас. раствора NH_4Cl (400 мл) и полученный водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×1,0 л). Объединенный органический слой промывали солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали с помощью колоночной хроматографии (гелеобразный SiO_2, 100–200 меш) с градиентным элюированием с помощью 0– 4% ацетона в гексане с получением указанного в заголовке соединения (рацемическая смесь, 80,0 г, 49,5%) в виде бесцветного густого масла. MS (ESI, положительный ион) масса/заряд: 404,25 (M+1). Посредством разделения энантиомеров с помощью SFC (получение образца: 75 г/1,5 л (50 мг/мл) раствор образца в MeOH; колонка: Chiralpak® IF, 21 X 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: CO_2; подвижная фаза B: MeOH (0,2% DEA); изократическая: 40% B; расход: 80 мл/мин.; давление на выходе: 100 бар; загрузка: 3,0 мл раствора образца, полученного так, как описано выше (150 мг); обнаружение: УФ при 225 нм; длительность цикла: 3,9 мин.; общее время элюирования: 6 мин.; прибор: Thar 80 SFC) получали (S)–N, N–бис(4–метоксибензил)гекс–5–ен–2–сульфонамид в качестве элюируемого первым изомера и (R)–N, N–бис(4–метоксибензил)гекс–5–ен–2–сульфонамид в качестве элюируемого вторым изомера.

СТАДИЯ 2: (R)–ГЕКС–5–ЕН–2–СУЛЬФОНАМИД

Указанное в заголовке соединение синтезировали из (R)–N, N–бис(4–метоксибензил)гекс–5–ен–2–сульфонамида (промежуточное соединение EE20, стадия 1, элюируемый вторым изомер) с применением процедуры, описанной для промежуточного соединения EE17, стадия 2.

Промежуточное соединение EE202

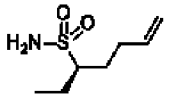
(S)–ГЕКС–5–ЕН–2–СУЛЬФОНАМИД



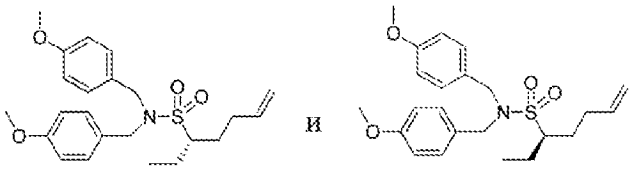
Указанное в заголовке соединение синтезировали из (S)–N, N–бис(4–метоксибензил)гекс–5–ен–2–сульфонамида (промежуточное соединение EE20, стадия 1, элюируемый первым изомер) с применением процедуры, описанной для промежуточного соединения EE17, стадия 2.

Промежуточное соединение EE21

(R)–ГЕПТ–6–ЕН–3–СУЛЬФОНАМИД



СТАДИЯ 1: (S)–N, N–БИС(4–МЕТОКСИБЕНЗИЛ)ГЕПТ–6–ЕН–3–СУЛЬФОНАМИД И (R)–N, N–БИС(4–МЕТОКСИБЕНЗИЛ)ГЕПТ–6–ЕН–3–СУЛЬФОНАМИД



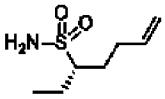
Указанное в заголовке соединение синтезировали из N, N–бис(4–метоксибензил)пропансульфонамида (промежуточное соединение EE14) с применением процедуры, описанной для промежуточного соединения AA20, стадии 1. Посредством разделения энантиомеров с помощью SFC (получение образца: 40,55 г/170 мл (238,5 мг/мл) раствор образца в MeOH; колонка: Chiralpak® AD–H, 50 X 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: CO_2; подвижная фаза B: MeOH (20 мМ NH_3); изократическая: 50% B; расход: 190 мл/мин.; давление на выходе: 100 бар; загрузка: 1,5 мл раствора образца, полученного так, как описано выше (357,8 мг); обнаружение: УФ при 227 нм; длительность цикла: 17,5 мин.; общее время элюирования: 21 мин.; прибор: Thar 350 SFC) получали (S)–N, N–бис(4–метоксибензил)гепт–6–ен–3–сульфонамид в качестве элюируемого первым изомера и (R)–N, N–бис(4–метоксибензил)гепт–6–ен–3–сульфонамид в качестве элюируемого вторым изомера.

СТАДИЯ 2: (R)–ГЕПТ–6–ЕН–3–СУЛЬФОНАМИД

Указанное в заголовке соединение синтезировали из (R)–N, N–бис(4–метоксибензил)гепт–6–ен–3–сульфонамида (промежуточное соединение EE21, стадия 1, элюируемый вторым изомер) с применением процедуры, описанной для промежуточного соединения EE17, стадии 2.

Промежуточное соединение EE212

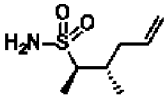
(S)–ГЕПТ–6–ЕН–3–СУЛЬФОНАМИД



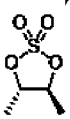
Указанное в заголовке соединение синтезировали из (S)–N, N–бис(4–метоксибензил)гепт–6–ен–3–сульфонамида (промежуточное соединение EE21, стадия 1, элюируемый первым изомер) с применением процедуры, описанной для промежуточного соединения EE17, стадии 2.

Промежуточное соединение EE22

(2R,3S)–3–МЕТИЛГЕКС–5–ЕН–2–СУЛЬФОНАМИД



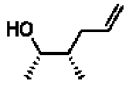
СТАДИЯ 1: (4S,5S)–4,5–ДИМЕТИЛ–1,3,2–ДИОКСАТИОЛАН–2,2–ДИОКСИД



В 3–горлую RBF объемом 500 мл (оснащенную обратным конденсатором, охлаждаемым с помощью H_2O и улавливателем HCl) добавляли (2s,3s)–(+)–2,3–бутандиол

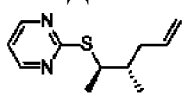
(Aldrich; 15,00 мл, 166 ммоль) и CCl_4 (120 мл). Затем добавляли по каплям $SOCl_2$, Reagentplus (14,57 мл, 200 ммоль) посредством шприца в течение периода, составляющего 20 мин., и полученную смесь нагревали до 98°C в течение 45 мин., затем обеспечивали охлаждение до к. т. Реакционную смесь затем охлаждали в бане со льдом/H_2O, добавляли MeCN (120 мл) и H_2O (150 мл) с последующим добавлением хлорида рутения(III) (0,035 г, 0,166 ммоль). Затем медленно добавляли порциями перйодат натрия (53,4 г, 250 ммоль) в течение 30 мин. Полученную двухфазную коричневую смесь энергично перемешивали, при этом обеспечивали достижение к. т. в течение периода, составляющего 1,5 ч. (внутренняя температура не поднималась выше к. т.). Посредством TLC (50% EtOAc в гептанах) подтверждали полное превращение. Неочищенную смесь затем выливали в ледяную H_2O и экстрагировали дважды с помощью 300 мл Et_2O. Объединенные органические слои промывали один раз с помощью 200 мл нас. раствора бикарбоната натрия, промывали один раз с помощью 200 мл солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с помощью ротационного выпаривания с получением (4S,5S)–4,5–диметил–1,3,2–диоксатиолан–2,2–диоксида (21,2 г, 139 ммоль) в виде красного масла.

СТАДИЯ 2: (2S,3S)–3–МЕТИЛГЕКС–5–ЕН–2–ОЛ



В колбу объемом 500 мл добавляли (4S,5S)–4,5–диметил–1,3,2–диоксатиолан–2,2–диоксид (из промежуточного соединения EE22, стадии 1; 21,2 г, 139 ммоль) и THF (220 мл), во время чего раствор охлаждали до – 78°C и подвергали 3 циклам вакуумирования/обратного заполнения аргоном. В раствор добавляли дилития тетрахлоркупрат(ii), 0,1 M раствор в THF (69,7 мл, 6,97 ммоль). Полученную смесь перемешивали при –78°C в течение 30 мин. и затем медленно добавляли аллилмагния бромид, 1,0 M раствор в Et_2O (397 мл, 397 ммоль) посредством канюли в течение 80 мин. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Смесь гасили с помощью 200 мл H_2O и обеспечивали достижение к. т., во время чего летучие вещества удаляли с помощью ротационного выпаривания. К водному остатку затем добавляли 50% H_2SO_4 (150 мл), смесь перемешивали в течение 5 мин., затем добавляли Et_2O (400 мл) и смесь энергично перемешивали при к. т. в течение ночи. Слои разделяли; водный слой экстрагировали с помощью 300 мл Et_2O и объединенные органические слои промывали с помощью 300 мл нас. $NaHCO_3$, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с помощью ротационного выпаривания с получением (2S,3S)–3–метилгекс–5–ен–2–ола (6,7 г, 58,7 ммоль) в виде прозрачного масла.

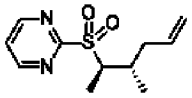
СТАДИЯ 3: 2–(((2R,3S)–3–МЕТИЛГЕКС–5–ЕН–2–ИЛ)ТИО)ПИРИМИДИН



В сухую RBF объемом 2000 мл, содержащую перемешиваемый раствор трибутилфосфина (57,7 мл, 231 ммоль) в 1000 мл дегазированного THF (барботировали

аргоном в течение 30 мин. плюс 5 циклов откачивания/добавления аргона), при 0°C добавляли по каплям диэтилазодикарбоксилат (40 вес. % раствор в толуоле; 103 мл, 262 ммоль) в атмосфере аргона. Раствор (2S,3S)–3–метилгекс–5–ен–2–ола (из промежуточного соединения EE22, стадии 2; 17,6 г, 154 ммоль; высушенный над Na_2SO_4) добавляли по каплям в виде раствора в 50 мл THF к раствору комплекса фосфин/диэтилазодикарбоксилат посредством шприцевого фильтра (0,45 мкм). Полученную смесь ROH/диэтилазодикарбоксилат/три–*н*–бутилфосфин выдерживали при нуль градусов в течение 15 мин. (раствор становился светло–оранжевым), во время чего постепенно добавляли пиримидин–2–тиол (49,3 г, 439 ммоль) в верхний реакционный сосуд (в виде твердого вещества) при положительном давлении аргона. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч., затем при к. т. в течение 15 ч. (согласно LC/MS реакция не была завершена через 12 ч.). Неочищенную реакционную смесь затем фильтровали для удаления избытка пиримидин–2–тиола, разбавляли с помощью 1000 мл EtOAc, экстрагировали дважды с помощью 500 мл 1 н. K_2CO_3 и один раз с помощью 500 мл солевого раствора. Водный слой подвергали обратной экстракции с помощью 300 мл EtOAc и объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4. Органический раствор затем фильтровали, растворитель удаляли с помощью ротационного выпаривания и неочищенный материал фильтровали для удаления (E)–диэтилдиазен–1,2–дикарбоксилата, образовавшегося в ходе реакции. Фильтрат (125 г) пропускали через пробку из SiO_2 (500 г SiO_2 с элюированием с помощью 2 л DCM) с получением 75 г неочищенного продукта после удаления растворителя. Неочищенный продукт очищали снова на системе Combiflash® (колонка Gold 125 г SiO_2) с элюированием с помощью 10% EtOAc в гептанах с получением 2–(((2R,3S)–3–метилгекс–5–ен–2–ил)тио)пиримидина (20,37 г, 98 ммоль) в виде светло–желтого масла.

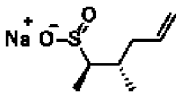
СТАДИЯ 4: 2–(((2R,3S)–3–МЕТИЛГЕКС–5–ЕН–2–ИЛ)СУЛЬФОНИЛ)ПИРИМИДИН



В 3–горлую RBF объемом 500 мл с обратным конденсатором добавляли фенилфосфоновую кислоту (3,95 г, 24,96 ммоль), дигидрат вольфрамата натрия (8,23 г, 24,96 ммоль), сульфат тетрабутиламмония (50 вес. % раствор в H_2O, 28,7 мл, 24,96 ммоль), каталитическое количество пероксида водорода (30% в H_2O, 12,75 мл, 125 ммоль), толуол (200 мл) и 2–(((2R,3S)–3–метилгекс–5–ен–2–ил)тио)пиримидин (из промежуточного соединения EE22, стадии 3; 52 г, 250 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 5 мин., во время чего добавляли порциями пероксид водорода 30% в H_2O (58,6 мл, 574 ммоль) (10 мл за раз). Через пять минут после добавления первой порции добавляли пероксид водорода, наблюдали экзотермический эффект (65°C), реакционную смесь убирали из масляной бани, добавление останавливали и колбу помещали в баню с H_2O до тех пор, пока температура не стабилизировалась. Колбу убирали из бани с H_2O и

продолжали добавление порциями пероксида водорода при скорости, при которой внутренняя температура оставалась в диапазоне от 45°C до 55°C (~ 40 мин.). Использовали ледяную баню в случае если температура поднималась выше 60°C, а в случае если температура падала ниже 45°C, то применяли масляную баню. Реакционную смесь затем перемешивали при 45°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью 1400 мл EtOAc и экстрагировали два раза с помощью 500 мл H_2O и один раз с помощью 500 мл солевого раствора. Органический слой высушивали над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и неочищенный материал очищали на системе Combiflash® (колонка Gold 330 г SiO_2 на 30 грамм неочищенного материала) с элюированием с помощью 0% – 50% EtOAc в гептанах с получением 2–(((2R,3S)–3–метилгекс–5–ен–2–ил)сульфонил)пиримидина (55,7 г, 232 ммоль) в виде светло–желтого масла.

СТАДИЯ 5: (2R,3S)–3–МЕТИЛГЕКС–5–ЕН–2–СУЛЬФИНАТ НАТРИЯ



В раствор 2–(((2R,3S)–3–метилгекс–5–ен–2–ил)сульфонил)пиримидина (из промежуточного соединения EE22, стадии 4; 52 г, 216 ммоль) в MeOH (400 мл) при к. т. добавляли раствор метоксида натрия (51,0 мл, 223 ммоль) в течение 70 мин. Добавляли порциями метоксид натрия, внутреннюю температуру контролировали и добавление замедляли или реакционную смесь охлаждали в бане с H_2O, не допуская превышения 30°C в отношении внутренней температуры. Смесь концентрировали с помощью ротационного выпаривания и воскообразное твердое вещество растирали в порошок с MTBE (добавляли 200 мл MTBE, перемешивали в течение 1 ч. с применением шпателя для разрушения комков), фильтровали (применяли поток N_2 в отношении осадка на фильтре) и промывали с помощью 100 мл холодного MTBE с получением (2R,3S)–3–метилгекс–5–ен–2–сульфината натрия (46 г, 250 ммоль) в виде грязно–белого твердого вещества.

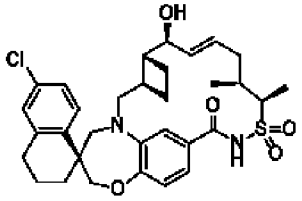
СТАДИЯ 6: (2R,3S)–3–МЕТИЛГЕКС–5–ЕН–2–СУЛЬФОНАМИД

В 3–горлую RBF объемом 1000 мл добавляли (2R,3S)–3–метилгекс–5–ен–2–сульфинат натрия (из промежуточного соединения EE22, стадии 5; 46 г, 225 ммоль), 500 мл H_2O и KOAc (44,1 г, 449 ммоль) при к. т. Колбу помещали на масляную баню при 45°C и добавляли порциями гидроксиламин–O–сульфоновую кислоту (21,09 г, 187 ммоль) в течение 90 мин. Внутреннюю температуру реакционной смеси контролировали и реакционную смесь удаляли из масляной бани (при необходимости) для контролирования экзотермического эффекта (Tmax=55°C). Реакцию контролировали с помощью LC/MS каждые 10 мин. и она завершалась после добавления 0,83 экв. гидроксиламин–O–сульфоновой кислоты. Затем смесь охлаждали до к. т. и экстрагировали с помощью 1000 мл EtOAc. Органическую фазу экстрагировали три раза с помощью 500 мл 1 н. HCl, два раза с помощью 300 мл нас. раствора бикарбоната натрия, один раз с помощью 200 мл солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с помощью

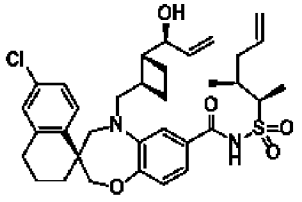
ротационного выпаривания с получением (2R,3S)–3–метилгекс–5–ен–2–сульфонамида (32 г, 181 ммоль) в виде белого твердого вещества.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 1

(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–ГИДРОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.$0^{3,6}$.$0^{19,24}$]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД



СТАДИЯ 1: (S)–6'–ХЛОР–5–(((1R,2R)–2–((S)–1–ГИДРОКСИАЛЛИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ)МЕТИЛ)–N–(((2R,3S)–3–МЕТИЛГЕКС–5–ЕН–2–ИЛ)СУЛЬФОНИЛ)–3',4,4',5–ТЕТРАГИДРО–2H,2'H–СПИРО[БЕНЗО[B][1,4]ОКСАЗЕПИН–3,1'–НАФТАЛИН]–7–КАРБОКСАМИД



DMAP (3,42 г, 28,0 ммоль) добавляли в раствор (S)–6'–хлор–5–(((1R,2R)–2–((S)–1–гидроксиаллил)циклобутил)метил)–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоновой кислоты (промежуточное соединение AA11A; 7,7 г, 16,45 ммоль) и (2R,3S)–3–метилгекс–5–ен–2–сульфонамида (промежуточное соединение EE22; 5,83 г, 32,9 ммоль) в DCM (411 мл), охлажденном до 0°C. Затем медленно добавляли порциями EDC–гидрохлорид (6,31 г, 32,9 ммоль). Смесь перемешивали, обеспечивая при этом достижение температуры окружающей среды в течение ночи. Смесь промывали с помощью 1 н. HCl и солевого раствора и водный слой подвергали обратной экстракции с помощью EtOAc. Объединенные органические вещества высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Желтый маслянистый остаток загружали в колонку 220 ISCO Gold и очищали с элюированием с помощью EtOAc (с содержанием 0,3% AcOH)/гептаны от 0% до 20% с получением (S)–6'–хлор–5–(((1R,2R)–2–((S)–1–гидроксиаллил)циклобутил)метил)–N–(((2R,3S)–3–метилгекс–5–ен–2–ил)сульфонил)–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоксамида (7,89 г, 12,58 ммоль, выход 76%).

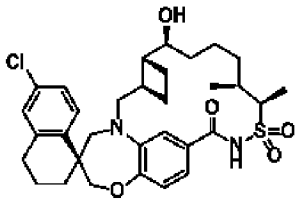
СТАДИЯ 2: (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–ГИДРОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.$0^{3,6}$.$0^{19,24}$]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД

В реактор объемом 20 л под воздействием аргона загружали 14 л 1,2–DCE.

Добавляли (S)–6'–хлор–5–(((1R,2R)–2–((S)–1–гидроксиаллил)циклобутил)метил)–N–(((2R,3S)–3–метилгекс–5–ен–2–ил)сульфонил)–3',4,4',5–тетрагидро–2H,2'H–спиро[бензо[b][1,4]оксазепин–3,1'–нафталин]–7–карбоксамид (18,75 г, 29,9 ммоль) в виде раствора в 400 мл 1,2–DCE с последующим ополаскиванием с помощью 400 мл. Реактор герметизировали и продували аргоном. Добавляли катализатор Ховейды–Граббса II (1,873 г, 2,99 ммоль) в виде раствора в 150 мл 1,2–DCE с последующим ополаскиванием с помощью 50 мл. Реактор нагревали до 60°C в течение 1 ч. с очисткой аргоном свободного пространства и выдерживали при данной температуре в течение 9 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления 2–(2–(винилокси)этокси)этанола (1,501 г, 11,36 ммоль), охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали до объема ~ 200 мл с помощью ротационного выпаривания. Реакционную смесь переносили в RBF объемом 1 л и разбавляли до объема 500 мл с помощью 1,2–DCE. Реакционную смесь обрабатывали с помощью 52 г Si–тиола от Silicycle (Silicycle Inc., Квебек, провинция Квебек, Канада, № по кат. R51030B) при перемешивании в течение 9 ч. при 40°C, фильтровали и ополаскивали с помощью 2×65 мл DCM. Раствор пропускали через чашку фильтра класса GF/F от Whatman (GE Healthcare Bio–Sciences, Питтсбург, Пенсильвания, США) с получением прозрачного желтого раствора. Реакционную смесь концентрировали с получением массы неочищенного продукта 27,4 г. Остаток суспендировали в 250 мл IPAc и трижды выпаривали до сухого состояния. Реакционную смесь суспендировали в 270 мл IPAc, нагревали для растворения, оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 18 ч. Твердые вещества фильтровали и промывали с помощью 65 мл IPAc. Твердое вещество высушивали воздухом в течение 30 мин., затем подвергали высокому вакууму в течение 3 ч. с получением 12,56 г (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2h,15'h–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.$0^{3,6}$.$0^{19,24}$]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида, который составлял 91,7% по весу. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_2Cl_2) δ 8,06 (s, 1 H), 7,71 (d, *J*=8,56 Гц, 1 H), 7,17 (dd, *J*=8,44, 2,32 Гц, 1 H), 7,09 (d, *J*=2,20 Гц, 1 H), 6,91 (s, 3 H), 5,81 (ddd, *J*=14,92, 7,82, 4,16 Гц, 1 H), 5,71 (dd, *J*=15,41, 8,31 Гц, 1 H), 4,16–4,26 (m, 2 H), 3,83 (d, *J*=14,43 Гц, 1 H), 3,69 (d, *J*=14,43 Гц, 1 H), 3,25 (d, *J*=14,43 Гц, 1 H), 3,04 (dd, *J*=15,28, 9,66 Гц, 1 H), 2,68–2,84 (m, 2 H), 2,41 (app qd, *J*=9,80, 3,70 Гц, 1 H), 2,25–2,34 (m, 1 H), 1,93–2,00 (m, 5 H), 1,74–2,11 (m, 9 H), 1,62–1,73 (m, 1 H), 1,43 (d, *J*=7,09 Гц, 3 H) 1,35–1,42 (m, 1 H) 1,03 (d, *J*=6,60 Гц, 3 H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 599,2 $(M+H)^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2

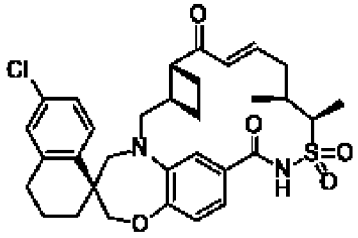
(1S,3'R,6'R,7'S,11'S,12'R)–6–ХЛОР–7'–ГИДРОКСИ–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.$0^{3,6}$.$0^{19,24}$]ПЕНТАКОЗА[16,18,24]ТРИЕН]–15'–ОН–13',13'–ДИОКСИД



Смесь (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2h,15'h–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.$0^{3,6}$.$0^{19,24}$]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (промежуточное соединение 1, 7,5 мг, 0,013 ммоль) и оксида платины(IV) (2,84 мг, 0,013 ммоль) в EtOAc (1,536 мл) перемешивали в атмосфере H_2 (баллон) при температуре окружающей среды в течение 45 мин. Реакционную смесь затем фильтровали через шприцевой фильтр. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на предварительно заполненной гелеобразным SiO_2 колонке (4 г) Redi–Sep®, с элюированием с помощью EtOAc (с содержанием 0,3% AcOH)/гептаны от 15% до 50%, с получением указанного в заголовке продукта. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 8,24 (br. s., 1H), 7,71 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,17 (dd, J=2,3, 8,4 Гц, 1H), 7,09 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,06 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,99 (dd, J=2,0, 8,0 Гц, 1H), 6,93 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,05 (ddd, J=1,2, 7,2, 14,3 Гц, 1H), 3,82 (d, J=15,3 Гц, 1H), 3,74–3,69 (br. S., 1H), 3,68 (d, J=14,3 Гц, 1H), 3,23 (d, J=14,3 Гц, 1H), 3,06 (dd, J=7,3, 15,4 Гц, 1H), 2,84–2,68 (m, 2H), 2,38 (d, J=3,5 Гц, 2H), 2,08–1,96 (m, 3H), 1,96–1,88 (m, 1H), 1,88–1,75 (m, 2H), 1,74–1,56 (m, 4H), 1,47 (d, J=12,1 Гц, 2H), 1,40 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,32–1,26 (m, 2H), 1,23–1,15 (m, 2H), 1,00 (d, J=6,8 Гц, 3H). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 601,2 $(M+H)^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 3

(1S,3'R,6'R,8'E,12'S)–6–ХЛОР–12'–МЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2H,7'H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.$0^{3,6}$.$0^{19,24}$]ПЕНТАКОЗА[8,16,18,24]ТЕТРАЕН]–7',15'–ДИОН–13',13'–ДИОКСИД

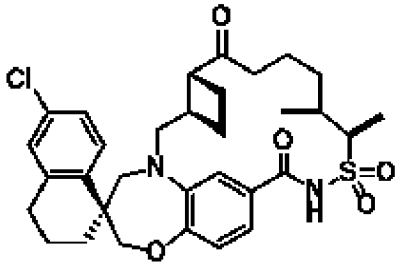


Аллиловый спирт (310 мг, 0,520 ммоль, промежуточное соединение 1) растворяли в DCM (6,0 мл) и охлаждали до 0°C. Затем добавляли периодинан Десса–Мартина (270 мг, 0,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 часа. Добавляли еще 90 мг реагента Десса–Мартина при 0°C и перемешивали в течение дополнительных 45 минут. Реакционную смесь гасили с помощью 20 мл 1 M Na_2S2O_3 и обеспечивали ее нагревание до комнатной температуры. Смесь экстрагировали с помощью DCM (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали водой (1×30 мл) и затем высушивали над сульфатом магния. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии среднего

давления (диоксид кремния, от 10 до 100% EtOAc (+0,3% HOAc):гексаны) с получением (1S,3'R,6'R,8'E,12'S)–6–хлор–12'–метил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.$0^{3,6}$.$0^{19,24}$]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–7',15'–дион–13',13'–диоксида (230 мг, 0,385 ммоль, выход 74,0%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32–9,05 (m, 1H), 7,69–7,90 (m, 1H), 7,35–7,48 (m, 1H), 7,17–7,27 (m, 1H), 7,06–7,16 (m, 1H), 6,81–6,99 (m, 2H), 6,59–6,72 (m, 1H), 5,93 (d, *J*=15,65 Гц, 1H), 4,01–4,24 (m, 3H), 3,74–3,97 (m, 3H), 3,26 (d, *J*=14,48 Гц, 1H), 2,92–3,16 (m, 2H), 2,69–2,89 (m, 2H), 1,70–2,26 (m, 9H), 1,48–1,56 (m, 3H), 1,35–1,46 (m, 1H), 1,29 (t, *J*=7,14 Гц, 1H), 1,07–1,19 (m, 3H). Масса/заряд (ESI, положительный ион) 596,7 $(M+H)^+$.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 4

(1S,3'R,6'R,11'S,12'R)–6–ХЛОР–11',12'–ДИМЕТИЛ–3,4–ДИГИДРО–2H,7'H,15'H–СПИРО[НАФТАЛИН–1,22'–[20]ОКСА[13]ТИА[1,14]ДИАЗАТЕТРАЦИКЛО[14.7.2.$0^{3,6}$.$0^{19,24}$]ПЕНТАКОЗА[16,18,24]ТРИЕН]–7',15'–ДИОН–13',13'–ДИОКСИД



К раствору (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)–6–хлор–7'–гидрокси–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2h,15'h–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксида (1,20 г, 2,02 ммоль, промежуточное соединение 1) в EtOAc (50 мл) добавляли оксид платины(IV) (92 г, 0,40 ммоль) и реакционную смесь оснащали баллоном H_2 и энергично перемешивали в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали. Концентрат растворяли в дихлорметане (20 мл) и затем добавляли периодинан Десса–Мартина (0,95 г, 2,2 ммоль) четырьмя порциями в течение 5 мин. при 0°C. После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 15 мин. реакционную смесь гасили с помощью 1 н. раствора тиосульфата натрия при 0°C (10 мл) и энергично перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Затем реакционную смесь экстрагировали (EtOAc). Отделенный органический слой промывали (солевым раствором), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (от 0% до 25% EtOAc/гексан, 0,1% AcOH) с получением (1S,3'R,6'R,11'S,12'R)–6–хлор–11',12'–диметил–3,4–дигидро–2H,7'H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.$0^{3,6}$.$0^{19,24}$]пентакоза[16,18,24]триен]–7',15'–дион–13',13'–диоксида в виде твердого вещества (0,85 г, выход 70%). MS (ESI, положительный ион) *масса/заряд* 599,2 $(M+H)^+$.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АНАЛИЗЫ

Анализ аффинности Mcl–1:Bim без использования клеток (Mcl–1 HTRF)

Ингибирование взаимодействия Mcl–1/Bim измеряли с применением анализа резонансного переноса энергии флуоресценции с временным разрешением (TR–FRET). Рекомбинантный Mcl–1 человека (C–концевой меченный 6xHis Mcl–1, содержащий остатки 171–327) получали от Amgen Inc (Таузенд–Оукс, Калифорния). Биотинилированный пептид, полученный из Bim человека (остатки 51–76), приобретали от CPC Scientific (Сан–Хосе, Калифорния). Анализ TR–FRET проводили в 384–луночном белом OptiPlate™ (PerkinElmer, Уолтем, Массачусетс) в общем объеме, составляющем 40 мкл. Реакционная смесь содержала 0,1 нМ Mcl–1 (171–327), 0,05 нМ биотин–Bim (51–76), 0,05 нМ LANCE® Eu–W1024 Anti–6xHis (PerkinElmer), 0,072 нМ Streptavidin–Xlent (Cisbio, Бедфорд, Массачусетс) и последовательно разбавленные тестовые соединения в буфере для связывания, содержащем 20 мМ Hepes, pH 7,5, 150 мМ NaCl, 0,016 мМ Brij®35 и 1 мМ дитиотреитола. Тестовые соединения предварительно инкубировали с Mcl–1 (171–327) и биотин–Bim (51–76) в течение 60 мин. перед добавлением смеси для обнаружения (LANCE®Eu–W1024 Anti–6xHis и Streptavidin–Xlent). Реакционные планшеты дополнительно инкубировали в течение ночи и затем считывали на многорежимном считывающем устройстве Envision® (PerkinElmer). Сигналы флуоресценции измеряли при 620 нм (40–нм ширина полосы пропускания) и 665 нм (7,5–нм ширина полосы пропускания) с задержкой 60 мкс после возбуждения при 320 нм (75–нм ширина полосы пропускания). Отношение сигналов при 665/620 нм соответствовало взаимодействию Mcl–1/Bim и его применяли во всех данных анализах. Значения IC_{50} тестовых соединений определяли из повторяющихся данных путем анализа сравнительных кривых с применением четырехпараметрической сигмоидальной модели в GraphPad Prism (GraphPad Software, Сан–Диего, Калифорния) или в Genedata Screener® (Genedata, Базель, Швейцария).

Анализ жизнеспособности клеток (OPM–2 10 FBS)

Линию клеток множественной миеломы человека, OPM–2, культивировали в готовой питательной среде, содержащей RPMI 1640 и 10% фетальную бычью сыворотку (FBS). Клетки высевали в 384–луночные планшеты при плотности 3000 клеток/лунка в готовой питательной среде, содержащей 10% FBS, и инкубировали в течение 16 ч. с последовательно разбавленными тестовыми соединениями в инкубаторе с 5% CO_2 при 37°C. Жизнеспособность клеток тестировали с применением анализа с помощью CellTiter–Glo® (Promega, Мадисон, Висконсин) в соответствии с рекомендациями производителя. Люминесценцию определяли с применением планшет–ридера EnVision® Multilabel через 25 мин. после добавления реагента для обнаружения. Значения IC_{50} затем рассчитывали с помощью Xlfit с использованием аппроксимации к 4–параметрической логистической модели в GraphPad Prism (GraphPad Software, Сан–Диего, Калифорния) или в Genedata Screener® (Genedata, Базель, Швейцария).

Результаты для соединений, испытанных в таких биологических анализах, изложены ниже в таблице 4 и таблице 5.

ТАБЛИЦА 4

Номер примера	IC_{50} Mcl–1 HTRF (мкМ)	IC_{50} OPM–2 в 10% FBS IP (мкМ)
1	0,000086	0,085
2	0,000109	0,076
3	0,000094	0,060
4	0,000116	0,094
5	0,000098	0,040
6	0,000079	0,076
7	0,000058	0,025
8	0,000053	0,025
9	0,000078	0,050
10	0,000103	0,075
11	0,000098	0,051
12	0,000072	0,022
13	0,000094	0,063
14	0,000080	0,059
15	0,000119	0,071
16	0,000065	0,053
17	0,000073	0,034
18	0,000060	0,022
19	0,000125	0,047
20	0,000082	0,022
21	0,000156	0,047
22	0,000669	2,230

23	0,000071	0,024
24	0,000086	0,035
25	0,000113	0,041
26	0,000079	0,032
27	0,000095	0,029
28	0,000082	0,111
29	0,000249	0,186
30	0,000110	0,166
31	0,000184	0,216
32	0,000128	0,147
33	0,008250	5,570
34	0,000495	0,379
35	0,000218	0,235
36	0,000554	0,518
37	0,000615	0,643
38	0,000342	0,489
39	0,000377	0,389
40	0,000444	0,571
41	0,000642	0,810
42	0,000170	0,149
43	0,001640	0,888
44	0,000288	1,360
45	0,000245	0,891
46	0,000107	0,167

47	0,000131	0,285
48	0,000140	0,407
49	0,000087	0,185
50	0,000736	1,530
51	0,000072	0,099
52	0,000522	0,330
53	0,000336	0,290
54	0,000173	0,129
55	0,000162	0,080
56	0,000083	0,079
57	0,000258	0,090
58	0,000719	0,095
59	0,000116	0,048
60	0,000287	0,129
61	0,000075	0,124
62	0,000115	0,110
63	0,000173	0,582
64	0,000126	0,201
65	0,000451	1,500
66	0,000246	0,318
67	0,000197	0,149
68	0,000397	1,520
69	0,003830	1,480
70	0,001326	3,140

71	0,000371	1,140
72	0,000800	0,185
73	0,000609	0,129
74	0,002290	3,360
75	0,002047	1,610
76	0,003815	0,670
77	0,001217	0,415
78	0,000573	0,175
79	0,001800	0,245
80	0,001550	0,205
81	0,000140	0,112
82	0,000394	0,520
83	0,000223	0,245
84	0,000106	0,061
85	0,000491	0,274
86	0,00390	7,95
87	0,000127	0,141
88	0,000139	0,074
89	0,003750	8,210
90	0,004660	8,980
91	0,000203	0,559
92	0,000143	0,199
93	0,000530	0,924
94	0,000191	0,140

95	0,000189	0,338
96	0,000114	0,111
97	0,000299	0,228
98	0,000373	0,183
99	0,000243	0,310
100	0,000188	1,650
101	0,000196	0,263
102	0,000182	0,416
103	0,000452	0,737
104	0,001119	0,782
105	0,000423	0,655
106	0,000299	0,308
107	0,001138	0,872
108	0,000198	0,116
109	0,001042	0,916
110	0,000505	1,720
111	0,000362	0,301
112	0,000617	0,654
113	0,001190	1,330
114	0,000104	0,068
115	0,001370	0,686
116	0,000244	0,387
117	0,000352	0,358
118	0,000215	0,558

119	0,000465	0,694
120	0,000263	0,304
121	0,000084	0,120
122	0,000087	0,138
123	0,000205	0,228
124	0,000646	0,598
125	0,006100	1,475
126	0,000627	0,900
127	0,000395	6,120
128	0,000256	19,600
129	0,001694	2,630
130	0,000920	1,580
131	0,000249	0,482
132	0,000613	0,263
133	0,000189	0,136
134	0,004640	3,000
135	0,008175	> 33,3
136	0,004700	1,020
137	0,004740	1,150
138	0,026700	> 33,3
139	0,032017	> 33,3
140	0,000098	0,125
141	0,000152	0,367
142	0,000157	0,174

143	0,000432	0,219
144	0,000271	0,163
145	0,000124	0,113
146	0,000337	0,150
147	0,000376	0,157
148	0,001200	1,610
149	0,000128	0,119
150	0,000193	0,245
151	0,000843	0,462
152	0,000092	0,110
153	0,000960	10,800
154	0,000197	0,554
155	0,000228	0,378
156	0,000096	0,062
157	0,000126	0,121
158	0,000092	0,018
159	0,000096	0,079
160	0,000221	0,148
161	0,000094	0,113
162	0,000072	0,055
163	0,000179	0,130
164	0,000047	0,031
165	0,000190	0,182
166	0,000107	0,050

167	0,000086	0,052
168	0,000138	0,052
169	0,000140	0,074
170	0,000131	0,075
171	0,000074	0,122
172	0,000137	0,055
173	0,000173	0,323
174	0,000322	0,639
175	0,000069	0,064
176	0,000118	0,149
177	0,000153	0,615
178	0,000177	0,071
179	0,000072	0,036
180	0,000106	0,081
181	0,000324	0,074
182	0,000171	0,088
184	0,000068	0,017
185	0,000170	1,060
186	0,000255	0,431
187	0,000066	0,043
188	0,000084	0,038
189	0,000084	0,033
190	0,000087	0,053
191	0,000096	0,042

192	0,000078	0,065
193	0,000096	0,023
194	0,000148	0,054
195	0,000214	0,065
196	0,000470	0,304
197	0,000364	0,129
198	0,000181	1,314
199	0,000119	0,208
200	0,000315	0,583
201	0,000119	0,244
202	0,000058	0,142
203	0,000113	0,112
204	0,000230	0,319
205	0,000263	0,437
206	0,000223	6,300
207	0,000137	0,395
208	0,000099	0,368
209	0,000552	0,437
210	0,000138	0,185
211	0,000147	0,156
212	0,000122	0,307
213	0,000239	0,400
214	0,000071	0,084
215	0,000149	0,107

216	0,000490	0,183
217	–	0,192
218	0,000142	0,092
219	0,000073	0,047
220	0,000052	0,042
221	0,000069	0,120
222	0,000080	0,118
223	0,000251	0,258
224	0,000127	0,157
225	0,000087	0,280
226	0,000057	0,049
227	0,000207	0,131
228	0,000200	0,0931
229	0,000619	0,096
230	0,000051	0,070
231	0,000061	0,098
232	0,000141	0,200
233	0,000516	0,202
234	0,000163	0,071
235	0,000180	0,120
236	0,000097	0,087
237	0,000130	0,064
238	0,000176	0,076
239	0,000146	0,148

240	0,000128	0,141
241	0,000150	0,137
242	0,000249	0,791
243	0,000078	0,106
244	0,001654	0,638
245	0,000120	0,058
246	0,000099	0,138
247	0,000129	0,107
248	0,000222	0,518
249	0,000063	0,114
250	0,000071	0,047
251	0,002260	3,870
252	0,001375	1,800
253	0,000804	0,887
254	0,001200	0,544
255	0,001740	1,480
256	0,000433	1,640
257	0,000403	0,981
258	0,000069	0,095
259	0,000230	0,254
260	0,000083	0,103
261	0,000153	0,146
262	0,000093	0,089
263	0,000147	0,124

264	0,000396	0,771
265	0,000423	0,578
266	0,000282	0,723
267	0,000297	0,250
268	0,000065	0,072
269	0,000104	0,086
270	0,000035	4,860
271	0,000031	0,359
272	0,000144	0,137
273	0,000494	0,501
274	0,000285	0,232
275	0,000176	0,082
276	0,000096	0,110
277	0,000058	0,057
278	0,000039	0,574
279	0,000084	0,453
280	0,000052	0,073
281	0,000181	0,152
282	0,000118	0,486
283	0,000354	0,839
284	0,000288	0,230
285	0,000107	0,062
286	0,000155	0,050
287	0,000137	0,050

288	0,000484	0,652
289	0,000214	0,131
290	0,000215	0,149
291	0,000083	0,104
292	0,000356	0,399
293	0,000242	0,207
294	0,000660	0,687
295	0,000321	0,104
296	0,000211	1,310
297	0,000128	0,066
298	0,000279	0,262
299	0,000367	0,456
300	0,000165	0,284
301	0,000196	0,141
302	0,000107	0,084
303	0,000150	0,101
304	0,000226	0,239
305	0,000330	0,327
306	0,000282	0,246
307	0,000087	0,041
308	0,000111	0,070
309	0,000215	0,064
310	0,000117	0,517
311	0,000324	0,362

312	0,000576	0,408
313	0,000225	0,131
314	0,000118	0,126
315	0,000122	0,124
316	0,000166	0,047
317	0,000186	0,088
318	0,000138	0,077
319	0,000081	0,087
320	0,000524	0,302
321	0,000145	0,092
322	0,000145	0,087
323	0,000166	0,169
324	0,000136	0,057
325	0,000180	0,192
326	0,000307	0,488
327	0,000214	0,174
328	0,000087	0,048
329	0,000137	0,243
330	0,000425	0,278
331	0,000184	0,230
332	0,000096	0,089
333	0,000088	0,082
334	0,000186	0,159
335	0,000148	0,133

336	0,000085	0,051
337	0,000090	0,059
338	0,000100	0,057
339	0,000117	0,153
340	0,000128	0,060
341	0,000052	0,042
342	0,000089	0,104
343	0,000093	0,094
344	0,000116	0,057
345	0,000803	1,040
346	0,000062	0,066
347	0,000392	0,871
348	0,002625	5,360
349	0,001610	7,790
350	0,012333	> 33,3
351	0,000121	0,196
352	0,000111	0,162
353	0,000135	0,186
354	0,000214	0,450
355	0,000172	0,272
356	0,000110	0,367
357	0,000067	0,118
358	0,000066	0,144
359	0,002080	> 33,3

360	0,001067	2,410
361	0,000101	0,028
362	0,000061	0,058
363	0,000080	0,101
364	0,192500	> 33,3
365	0,000104	0,032
366	0,000248	0,133
367	0,000201	0,273
368	0,000069	0,068
369	–	0,071
370	–	0,369
371	0,000101	0,043
372	0,000175	0,085
373	0,000069	0,060
374	0,000095	0,041
375	0,000102	0,042
376	0,000152	0,064
377	0,000130	0,055
378	0,001187	1,415
379	0,000220	0,235
380	0,000712	0,338
381	0,000157	0,262
382	0,000130	0,106
383	0,000194	0,182

384	0,000324	0,266
385	0,000762	0,717
386	0,000273	0,211
387	0,000291	0,272
388	0,000069	0,194
389	0,000218	0,278
390	0,000095	0,068
391	0,001120	1,710
392	0,000443	4,610
393	0,000079	1,590
394	0,000533	0,461
395	0,000302	1,960
396	0,000084	1,020
397	0,000532	1,820
398	0,001007	5,585
399	0,000401	2,100
400	0,001100	2,872
401	0,002380	2,170
402	0,001399	0,745
403	0,000472	0,215
404	0,000565	0,319
405	0,000057	0,018
406	0,000304	0,329
407	0,000751	0,567

408	0,000225	4,610
409	0,000214	0,140
410	0,000327	0,247
411	0,000930	0,796
412	0,001410	0,749
413	0,000257	0,145
414	0,000154	1,840
415	0,000294	4,020
416	0,000423	6,910
417	0,001750	6,320
418	0,000662	0,515
419	0,003310	2,140
420	0,000176	0,080
421	0,001175	0,596
422	0,000289	0,405
423	0,000269	0,626
424	–	2,240
425	0,000281	0,086
426	0,001315	2,170
427	0,000208	0,141
428	0,000154	0,316
429	0,000214	0,174
430	0,002475	1,310
431	0,000555	0,206

432	0,000229	0,302
433	0,001186	1,670
434	0,000585	0,913
435	0,000380	0,152
436	0,000156	3,200
437	0,000201	0,080
438	0,000308	0,230
439	0,000427	0,505
440	0,000140	0,038
441	0,000459	0,443
442	0,000221	0,286
443	0,001255	0,555
444	0,000128	0,251
445	0,000282	0,161
446	0,000776	0,446
447	0,000119	0,069
448	0,000315	0,581
449	0,000449	0,290
450	0,000112	0,791
451	0,001006	1,810
452	0,003375	17,200
453	0,000451	0,611
454	0,000174	0,213
455	0,000104	0,110

456	0,001045	0,908
457	0,001468	2,610
458	0,000848	0,439
459	0,000225	0,267
460	0,000147	0,161
461	0,000111	0,218
462	0,000261	0,198
463	0,000439	0,322
464	0,000387	0,426
465	0,000581	0,536
466	0,000900	0,446
467	0,000223	0,173
468	0,001075	1,210
469	0,000075	0,295
470	0,000156	0,122
471	0,000321	0,943
472	0,000167	0,068
473	0,000112	0,025
474	0,000088	0,042
475	0,000411	0,350
476	0,000223	0,173
477	0,000240	0,403
478	0,000423	0,197
479	0,000315	4,980

480	0,000067	0,113
481	0,000212	1,110
482	0,000180	0,590
483	0,000244	0,260
484	0,000075	0,162
485	0,000292	1,210
486	0,000081	0,269
487	0,000221	1,500
488	0,000076	0,183
489	0,000035	0,046
490	0,000288	1,860
491	0,000096	0,453
492	0,000295	0,516
493	0,000109	0,170
494	0,000276	1,480
495	0,000075	0,082
496	0,000105	0,207
497	0,000469	1,210
498	0,000120	0,143
499	0,000355	0,110
500	0,000147	0,078
501	0,000672	5,030
502	0,000069	0,191
503	0,000331	0,200

504	0,000159	0,087
506	0,003800	7,430
507	0,013700	> 33,3
508	0,000248	1,130
509	0,000155	0,744
510	0,000258	1,520
511	0,000493	1,380
512	0,000170	0,363
513	0,000235	0,383
514	0,000279	0,567
515	0,000113	0,120
516	0,000254	0,209
517	0,000259	0,252
518	0,000164	0,224
519	0,000157	0,116
520	0,000128	0,095
521	0,000133	0,174
522	0,000142	0,110
523	0,000158	0,260
524	–	0,135
525	0,000142	0,087
526	0,000144	0,289
527	0,000804	2,190
528	0,000162	0,140

529	0,005565	2,840
530	0,001200	0,530
531	0,000141	0,138

ТАБЛИЦА 5

Номер примера	IC_{50} Mcl–1 HTRF (мкМ)	IC_{50} OPM–2 в 10% FBS IP (мкМ)
100001	0,000055	0,124
100002	0,000071	0,041
100003	0,00042	0,238
100004	0,000072	0,120
100005	0,000091	0,062
100006	0,000081	0,131
100007	0,000367	0,142
100008	0,000170	0,541
100009	0,000128	0,216
100010	0,000077	0,142
100011	0,000153	0,134
100012	0,000275	1,131
100013	0,000199	0,068
100014	0,000228	0,330
100015	0,001040	1,003
100016	0,000182	0,132
100017	0,000039	0,040
100018	0,000061	0,049
100019	0,000182	0,058

100020	0,000032	0,085
100021	0,001053	–
100022	0,000861	–
100023	0,003940	–
100024	0,006155	–
100025	0,002348	–
100026	0,002145	–
100027	0,007340	–
100028	0,001257	–
100029	0,008733	–
100030	0,010355	–
100031	0,007450	–
100032	0,000442	–
100033	0,002815	–
100034	0,000877	–
100035	0,000601	1,470
100036	0,000889	1,980
100037	0,001805	1,920
100038	0,001655	2,560
100039	0,000563	0,744
100040	0,002745	4,950
100041	0,003365	4,990
100042	0,004860	2,220
100043	0,001670	7,280

100044	0,031100	7,290
100045	0,000308	0,342
100046	0,003760	0,976
100047	0,005150	2,540
100048	0,000187	0,551
100049	0,001261	2,150
100050	0,001282	3,824
100051	0,000217	0,502
100052	0,000191	0,424
100053	0,000294	0,609
100054	0,004110	9,060
100055	0,001270	4,630
100056	0,000424	1,680
100057	0,000568	2,600
100058	0,001760	3,360
100059	0,011900	3,450
100060	0,004010	5,980
100061	0,000780	0,529
100062	0,004250	9,940
100063	0,002320	2,260
100064	0,002540	3,730
100065	0,004855	7,390
100066	0,001430	3,820
100067	0,001009	0,271

100068	0,004410	0,765
100069	0,000457	0,250
100070	0,004855	1,070
100071	0,001540	0,588
100072	0,000451	1,720
100073	0,000346	1,197
100074	0,000731	3,020
100075	0,000671	1,817
100076	0,009655	2,670
100077	0,000190	0,052
100078	0,000409	2,720
100079	0,000343	0,713
100080	0,000610	0,818
100081	0,007330	5,930
100082	0,000539	0,727
100083	0,000179	0,123
100084	0,000745	1,488
100085	0,000245	0,288
100086	0,000537	0,390
100087	0,000864	0,187
100088	0,002125	1,340
100089	0,000348	0,325
100090	0,000795	0,798
100091	0,001195	1,350

100092	0,004015	2,210
100093	0,000291	0,554
100094	0,003835	4,380
100095	0,000148	0,113
100096	0,000624	0,517
100097	0,000081	5,230
100098	0,000231	0,748
100099	0,000659	0,349
100100	0,002100	1,325
100101	0,000062	2,595
100102	0,000990	1,430
100103	0,000325	0,778
100104	0,000599	0,250
100105	0,005930	3,660
100106	0,000143	0,121
100107	0,000296	0,181
100108	0,000436	0,358
100109	0,000486	2,140
100110	0,001480	0,686
100111	0,000352	0,687
100112	0,001295	1,800
100113	0,000182	0,070
100114	0,001052	0,491
100115	0,004485	2,840

100116	0,003775	5,940
100117	0,002405	3,170
100118	0,004440	3,950
100119	0,001720	1,570
100120	0,000067	0,635
100121	0,000056	2,530
100122	0,000098	1,190
100123	0,000092	2,660
100124	0,000323	0,270
100125	0,000430	0,555
100126	0,000183	0,041
100127	0,000175	0,108
100128	0,000089	0,217
100129	0,002400	4,870
100130	0,002690	2,170
100131	0,000163	0,144
100132	0,000543	0,675
100133	0,000885	0,984
100134	0,000845	3,510
100135	0,000173	0,161
100136	0,000368	0,556
100137	0,000365	2,820
100138	0,000549	0,342
100139	0,002585	0,974

100140	0,000486	0,299
100141	0,001058	1,370
100142	0,000717	0,663
100143	0,001870	3,270
100144	–	0,208
100145	0,000357	0,945
100146	0,000515	0,347
100147	0,000305	0,666
100148	0,000113	0,239
100149	0,000214	0,186
100150	0,001685	1,430
100151	0,000120	0,071
100152	0,000449	0,377
100153	0,000738	4,660
100154	0,001720	1,070
100155	0,000225	0,332
100156	0,000410	0,568
100157	0,004810	3,210
100158	0,000298	0,260
100159	0,000559	0,591
100160	0,000169	0,078
100161	0,000355	0,757
100162	0,003470	2,870
100163	0,002790	1,000

100164	0,000917	0,967
100165	0,000455	0,579
100166	0,001765	0,945
100167	0,000377	0,339
100168	0,000249	0,196
100169	0,004825	2,270
100170	0,012100	7,820
100171	0,000578	0,868
100172	0,001295	1,570
100173	0,000539	0,379
100174	0,002025	1,910
100175	0,000149	0,452
100176	0,000480	0,603
100177	0,000258	0,259
100178	0,000432	0,237
100179	0,005810	0,840
100180	0,004917	4,425
100181	0,000537	0,226
100182	0,000863	0,827
100183	0,001340	2,245
100184	0,000717	0,179
100185	0,008883	5,130
100186	0,000377	0,312
100187	0,002760	3,110

100188	0,000877	0,735
100189	0,000820	0,701
100190	0,004790	2,480
100191	0,001600	0,557
100192	0,000192	0,149
100193	0,000856	1,300
100194	0,000613	0,619
100195	0,001075	0,625
100196	0,000461	0,358
100197	0,000774	2,460
100198	0,000307	0,399
100199	0,000166	0,148
100200	0,000213	1,070
100201	0,000086	0,307
100202	0,000352	0,928
100203	0,000285	0,491
100204	0,001655	5,270
100205	0,000206	0,068
100206	0,001260	1,750
100207	0,000141	0,215
100208	0,000431	0,318
100209	0,002675	3,380
100210	0,003475	3,360
100211	0,001435	4,780

100212	0,000901	1,620
100213	0,002845	2,020
100214	0,000143	0,095
100215	0,000595	1,250
100216	0,000311	0,374
100217	0,000183	0,130
100218	0,000621	0,675
100219	0,000401	0,974
100220	0,007415	6,840
100221	0,000525	0,776
100222	0,000182	0,222
100223	0,001410	2,150
100224	0,000345	0,385
100225	0,000639	0,882
100226	0,001395	0,849
100227	0,000423	0,191
100228	0,000558	3,300
100229	0,000356	1,490
100230	0,000473	0,544
100231	0,000312	0,350
100232	0,000152	0,389
100233	0,001040	0,257
100234	0,000237	0,449
100235	0,001345	0,644

100236	0,001096	0,933
100237	0,001740	0,996
100238	0,000474	0,747
100239	0,000333	3,740
100240	0,000385	0,266
100241	0,000365	0,401
100242	0,002145	1,450
100243	0,011500	8,670
100244	0,000182	0,049
100245	0,001715	1,980
100246	0,000326	0,114
100247	0,000542	0,624
100248	0,011050	6,680
100249	0,002995	2,270
100250	0,000136	0,082
100251	0,003290	3,730
100252	0,000112	0,077
100253	0,000149	0,544
100254	0,004070	2,150
100255	0,014450	5,020
100256	0,005040	1,200
100257	0,000180	0,080
100258	0,000553	0,519
100259	0,006180	1,250

100260	0,000408	0,094
100261	0,001220	0,533
100262	0,000134	0,433
100263	0,001830	3,390
100264	0,000384	0,600
100265	0,000439	0,441
100266	0,000292	0,571
100267	0,000166	0,274
100268	0,003440	3,810
100269	0,000908	1,230
100270	0,000776	3,72
100271	0,002480	6,120
100272	0,000401	0,349
100273	0,005655	8,660
100274	0,000377	0,543
100275	0,000113	0,309
100276	0,000326	1,528
100277	0,000266	0,448
100278	0,000458	0,333
100279	0,000777	3,25
100280	0,000368	0,305
100281	0,000117	0,352
100282	0,000268	1,280
100283	0,000143	0,806

100284	0,000285	0,396
100285	0,000241	0,642
100286	0,000471	1,580
100287	0,000494	1,870
100288	0,000103	0,089
100289	0,000878	3,960
100290	0,000116	0,259
100291	0,000137	0,281
100292	0,000115	0,672
100293	0,000522	0,726
100294	0,000118	0,116
100295	0,000279	0,302
100297	0,000115	0,168
100298	0,000140	0,199
100299	0,000350	0,623
100300	0,000109	0,235
100301	0,001315	1,930
100302	0,003805	4,880
100303	0,003640	7,330
100304	0,000311	0,464
100305	0,000473	1,140
100306	0,000124	0,278
100307	0,000049	1,030
100308	0,000033	1,170

100309	0,000244	0,385
100310	0,000152	0,120
100311	0,001030	1,190
100312	0,000088	0,234
100313	0,000129	0,143
100314	0,002925	2,290
100315	0,000200	0,153
100316	0,000276	0,375
100317	0,000188	0,157
100318	0,000095	0,114
100319	0,000126	0,506
100320	0,001200	2,140
100321	0,000209	0,285
100322	0,00223	1,54
100323	0,000477	1,250
100324	0,000244	1,170
100325	0,000182	0,482
100326	0,000615	0,334
100327	0,000295	0,550
100328	0,000261	0,180
100329	0,005023	1,560
100330	0,000083	8,260
100331	0,000192	8,260
100332	0,006465	4,31

100333	0,002100	2,170
100334	0,003273	1,470
100335	0,000319	0,165
100336	0,001123	1,810
100337	0,001608	2,410
100338	0,000502	1,920
100339	0,000186	1,380
100340	0,000779	0,308
100341	0,0041	1,94
100342	0,001685	0,782
100343	0,002510	0,617
100344	0,000309	0,290
100345	0,002420	0,218
100346	0,000735	0,248
100347	0,000689	1,080
100348	0,000135	0,125
100349	0,00115	0,058
100350	0,000489	0,554
100351	0,000115	2,02
100352	0,002750	0,246
100353	0,000348	0,151
100354	0,000109	0,147
100355	0,000535	0,776
100356	0,000084	0,071

100357	0,000224	0,399
100358	0,000118	0,081
100359	0,001200	1,540
100360	0,000848	1,230
100361	0,000208	0,155
100362	0,000888	2,1
100363	0,001383	3,810
100364	0,001160	1,680
100365	0,000257	0,245
100366	0,000198	0,168
100367	0,000371	0,604
100368	0,000377	0,611
100369	0,00283	9,92
100370	0,000153	0,258
100371	0,00039	0,307
100372	0,000165	0,833
100373	0,000318	0,736
100374	0,000289	0,433
100375	0,000070	0,176
100376	0,000150	0,362
100377	0,000107	0,182
100378	0,000037	0,111
100379	0,000060	0,071
100380	0,000208	0,137

100381	0,000328	2,910
100382	0,000471	0,312
100383	0,000264	3,430
100384	0,000821	0,729
100385	0,000144	0,144
100386	0,004017	7,27
100387	0,000175	3,760
100388	0,001167	2,160
100389	0,000101	0,114
100390	0,000186	0,649
100391	0,000441	0,282
100392	0,000112	0,129
100393	0,000164	0,211
100394	0,000242	0,622
100395	0,000056	0,040
100396	0,000272	1,470
100397	0,000198	0,404
100398	0,000618	0,457
100399	0,000280	2,810
100400	0,000838	1,320
100401	0,001797	8,390
100402	0,000098	0,133
100403	0,000226	0,39
100404	0,002553	8,15

100405	0,000545	1,120
100406	0,000360	0,747
100407	0,000278	0,516
100408	0,001353	5,62
100409	0,000124	0,206
100410	0,000127	0,297
100411	0,000584	2,1
100412	0,000097	0,249
100413	0,000228	0,556
100414	0,000626	1,270
100415	0,001950	2,285
100416	0,000092	0,086
100417	0,000345	0,379
100418	0,000098	0,141
100419	0,000277	0,416
100420	0,000112	0,161
100421	0,003926	4,93
100422	0,000174	0,182
100423	0,000056	0,099
100424	0,000249	0,469
100425	0,000165	0,717
100426	0,000197	0,110
100427	0,000209	0,342
100428	0,000210	0,218

100429	0,000176	1,420
100430	0,000057	0,358
100431	0,000043	0,290
100432	0,000228	0,711
100433	0,000026	0,296
100434	0,000162	0,482
100435	0,000055	0,305
100436	0,000076	0,335
100437	0,000073	0,531
100438	0,000169	0,547
100439	0,000619	2,640
100440	0,000398	0,354
100441	0,000133	0,154
100442	0,000921	3,870
100443	0,000070	0,156
100444	0,000098	0,646
100445	0,000040	0,098
100446	0,000126	0,345
100447	0,000050	0,184
100448	0,000373	1,920
100449	0,000071	0,171
100450	0,000336	1,910
100451	0,000111	0,412
100452	0,000077	0,157

100453	0,000927	2,930
100454	0,000652	0,802
100455	0,000087	0,140
100456	0,000565	1,230
100457	0,000331	0,967
100458	0,000210	0,418
100459	0,000685	0,732
100460	0,000095	0,433
100461	0,000042	0,382
100462	0,000304	0,652
100463	0,000383	1,130
100464	–	1,530
100465	0,000121	0,729
100466	0,000043	1,440
100467	0,000303	0,516
100468	0,000393	0,943
100469	0,000085	0,325
100470	0,000576	9,65
100471	0,000281	0,299
100472	0,000651	0,357
100473	0,000974	0,178
100474	0,000405	0,387
100475	0,001365	2,710
100476	–	1,340

100477	0,000313	0,159
100478	0,003470	4,090
100479	0,000758	0,332
100480	0,000176	0,221
100481	0,000094	0,152
100482	0,000183	0,105
100483	0,001664	1,690
100484	0,003850	3,370
100485	0,000192	0,272
100486	0,000381	0,102
100487	0,000436	0,340
100488	0,000389	0,346
100489	0,000880	0,182
100490	0,000292	0,511
100491	0,000208	0,308
100492	0,000749	0,436
100493	0,000322	0,512
100494	0,000078	0,089
100495	0,000462	0,539
100496	0,002665	5,060
100497	0,000064	0,106
100498	0,000885	1,660
100499	0,000509	1,120
100500	0,000049	0,071

100501	0,000090	0,518
100502	0,000290	0,393
100503	0,000493	0,706
100504	0,000803	1,890
100505	0,000165	0,137
100506	0,000497	1,270
100507	0,000430	0,490
100508	0,002734	2,500
100509	0,000057	0,361
100510	0,000070	0,379
100511	0,000070	0,430
100512	0,000415	1,490
100513	0,000071	0,288
100514	0,000088	0,231
100515	0,000132	0,585
100516	0,003360	1,900
100517	0,001059	3,460
100518	0,000427	0,668
100519	0,000175	0,138
100520	0,000549	1,690
100521	0,000197	0,296
100522	0,000144	0,538
100523	0,000812	0,622
100524	0,000990	0,842

100525	0,003305	1,430
100526	0,000387	0,826
100527	0,003595	3,570
100528	0,000138	0,257
100529	0,000287	0,245
100530	0,000171	0,448
100531	0,000083	0,172
100532	0,000053	8,637
100533	0,008565	3,990
100534	0,000799	0,542
100535	0,000570	0,964
100536	0,000204	0,826
100537	0,000115	0,256
100538	0,001470	2,400
100539	0,000144	0,727
100540	0,000275	0,320
100541	0,000760	0,826
100542	0,000229	0,902
100543	0,000451	0,821
100544	0,000171	0,306
100545	0,000153	0,231
100546	0,000084	0,440
100547	0,000031	1,860
100548	0,000064	8,410

100549	0,002570	0,545
100550	0,000059	6,859
100551	0,000174	0,142
100552	0,000065	0,957
100553	0,001040	2,790
100554	0,000231	0,519
100555	0,000101	0,113
100556	0,000113	0,734
100557	0,000093	0,299
100558	0,000086	0,274
100559	0,000113	1,030
100560	0,000041	2,020
100561	0,000275	0,673
100562	0,000057	0,532
100563	0,000065	0,510
100564	0,000333	1,430
100565	0,001540	2,060
100566	0,000142	0,590
100567	0,000125	0,249
100568	0,000431	1,540
100569	0,002479	2,000
100570	0,003380	5,050
100571	0,000076	0,922
100572	0,000174	1,160

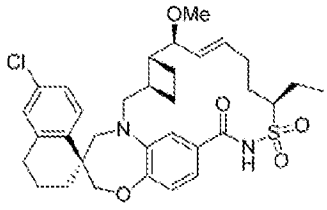
100573	0,002070	7,390
100574	0,001420	4,320
100575	0,001300	2,500
100576	0,001150	4,090
100577	0,000045	2,020
100578	0,000089	0,595
100579	0,000214	0,757
100580	0,000877	6,580
100581	0,000363	1,540
100582	0,000197	1,120
100583	0,000124	0,411
100584	0,000139	0,349
100585	0,000057	0,696
100586	0,000074	0,453
100587	0,000136	0,177
100588	0,000075	0,117
100589	0,001835	3,330
100590	0,000086	0,501
100591	0,000075	0,060
100592	0,000275	0,139
100593	0,000464	0,215
100594	0,000143	0,241
100595	0,000157	0,133
100596	0,000229	0,186

100597	0,000263	0,577
100598	0,000077	0,188
100599	0,001150	1,140
100600	0,000445	0,528
100601	0,000114	0,239
100602	0,000800	2,330
100603	0,000651	1,570
100604	0,000723	4,110
100605	0,003245	7,950
100606	0,000209	0,428

Данные in vivo

Фармакодинамика в отношении опухоли (PD)

На фигурах 1–7 проиллюстрированы результаты исследования PD изложенных примеров. Эталонное соединение 1, соединение, представляющее собой ингибитор MCl–1, разработанный Amgen, полученное с помощью одной из общих схем, представленных в патенте США № 9562061, включенном в данный документ посредством ссылки, представляет собой (1S,3'R,6'R,7'S,8'E,12'R)–6–хлор–12'–этил–7'–метокси–3,4–дигидро–2H,15'H–спиро[нафталин–1,22'–[20]окса[13]тиа[1,14]диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6~.0~19,24~]пентакоза[8,16,18,24]тетраен]–15'–он–13',13'–диоксид.



Эталонное соединение 1

Самкам бестимусных мышей, которые не имеют волос (Charles River Laboratories, Inc., Холлистер, Калифорния), инокулировали подкожно 5×10^6 клеток OPM–2 Luc. Когда опухоли достигали размера 300–500 мм^3, мышей рандомизировали на группы для обработки и собирали через 6 часов после введения однократной дозы соединения при различных концентрациях. Лизаты опухолей анализировали в отношении активного Bak с применением ELISA в "сэндвич"–формате (планшет для обнаружения активного Bak от MSD, № по кат. N45ZA–1; антитело для обнаружения Bak Abcam, № по кат. Ab53153 и меченное SULFO–TAG от MSD) и считывали на устройстве для считывания MSD

(S16000). Колонки (n=3 на группу) отображают уровень люминесценции (имп./с). Статистическую значимость определяли с помощью Oneway ANOVA с последующим апостериорным анализом Даннетта в сравнении с контрольной группой среды–носителя. Треугольники черного цвета отображают концентрацию лекарственного средства в плазме крови, и круги отображают концентрацию лекарственного средства в опухоли.

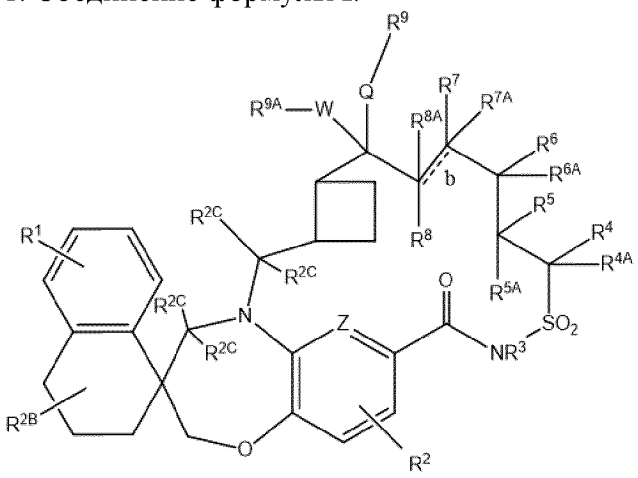
Ксенотрансплантат OPM–2

Примеры 8–13 иллюстрируют данные в отношении ксенотрансплантата для различных соединений согласно настоящему изобретению. Самкам бестимусных мышей, которые не имеют волос (Charles River Laboratories, Inc., Холлистер, Калифорния), инокулировали подкожно 5×10^6 клеток OPM–2 Luc. Когда средние значения объема опухоли достигали примерно 155–183 мм^3, животных рандомизировали (n=10/группа) и один раз в сутки с помощью перорального зонда (10–12 дней) вводили дозу тестовых соединений при различных концентрациях, если не отмечено иное. Объем опухоли и значения веса тела записывали два раза в неделю с применением электронных калиперов и аналитической шкалы. Статистический анализ проводили с применением Repeated Measures ANOVA (RMANOVA) с последующим апостериорным анализом Даннетта.

Вышеизложенное описание является лишь иллюстративным в отношении настоящего изобретения и не предназначено для ограничения настоящего изобретения раскрытыми соединениями, композициями и способами. Предполагается, что вариации и изменения, которые являются очевидными для специалиста в данной области техники, находятся в пределах объема и сущности настоящего изобретения, определенных в прилагаемой формуле изобретения. Из вышеизложенного описания специалист в данной области техники может легко установить основные характеристики настоящего изобретения и без отступления от его сущности и объема может выполнить различные изменения и модификации настоящего изобретения для приспособления его к различным вариантам применения и условиям. Все патенты и другие публикации, изложенные в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



(I);

его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера,

где:

Z представляет собой C или N;

Q представляет собой O, S, $CR^{WA}R^{WB}$ или NR^aR^b;

W представляет собой $CR^{WA}R^{WB}$, –C=O или отсутствует;

R^{WA} и R^{WB} независимо выбраны из H, $–C_{1–3}$алкила, $–C_{1–3}$алкенила, $–C_{1–3}$алкинила, галогена, –OH или $–O–C_{1–3}$алкила;

b, представленный символом ------ , представляет собой одинарную или двойную химическую связь, которая может быть цис или транс;

R^1 независимо выбран из H, галогена, $C_{1–6}$алкилгалогена, $C_{1–6}$алкила, $C_{2–6}$алкенила, $–(CH_2CH_2O)_nR^a$, $–SO_2R^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$ или $–C(=O)NR^aR^b$;

R^2 выбран из H, галогена, $C_{1–6}$галогеналкила, $C_{1–6}$алкила, $O–C_{1–6}$алкила, $C_{2–6}$алкенила, $C_{2–6}$алкинила, $–C_{1–6}$алкил–$O–C_{1–6}$алкила, $–(CH_2CH_2O)_nR^a$, $–SO_2R^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$, $–OC(=O)R^a$, $–C(=O)NR^aR^b$, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, или 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной, или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная или гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

R^3 выбран из H, $–C_{1–6}$алкилгалогена, $–C_{1–6}$алкила, $–C_{2–6}$алкенила, $–(CH_2CH_2O)_nR^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$ или $–C(=O)NR^aR^b$;

каждый из R^{2B}, R^{2C}, R^4, R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо выбран из H, галогена, $–C_{1–}$

$_6$галогеналкила, –C_{1-6}алкила, –O–C_{1-6}алкила, –C_{2-6}алкенила, –C_{1-6}алкил–O–C_{1-6}алкила, –$(CH_2CH_2O)_nR^a$, –SO_2R^a, –C(=O)R^a, –C(=O)OR^a, –OC(=O)R^a, –C(=O)N$R^a$$R^b$, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

в качестве альтернативы R^3 и R^4 вместе с атомами, с которыми они связаны, могут образовывать 5–12–членное кольцо, необязательно содержащее гетероатом, выбранный из атома N, O или S, в дополнение к атомам S и N, присутствующим в кольце, где кольцо необязательно может содержать по меньшей мере одну двойную связь; и при этом кольцо может быть замещено 0, 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой R^{3A};

где R^{3A} выбран из H, галогена, –OH, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}алкила, O–C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, –C_{1-6}алкил–O–C_{1-6}алкила, –$(CH_2CH_2O)_nR^a$, –SO_2R^a, –C(=O)R^a, –C(=O)OR^a, –OC(=O)R^a или –C(=O)N$R^a$$R^b$;

каждый из R^{4A}, R^{5A}, R^{6A}, R^{7A} и R^{8A} независимо выбран из H, OH, галогена или –C_{1-6}алкила;

R^{7A} и R^{8A} отсутствуют, если b представляет собой двойную химическую связь;

в качестве альтернативы R^7 и R^8 вместе с атомами, с которыми они связаны, могут образовывать 3–12–членное кольцо, где кольцо необязательно может содержать по меньшей мере одну двойную связь;

R^9 независимо выбран из H, OH, –(=O), –C_{1-6}галогеналкила, –C_{1-6}алкила, –C_{1-6}алкенилена, –$(CH_2CH_2O)_nR^a$, –C(=O)R^a, –C(=O)OR^a, –C(=O)N$R^a$$R^b$, –$C_{1-6}$алкил–O–$C_{1-6}$алкила, циано, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная или гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, и при этом циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

R^{9A} независимо выбран из H, –OH, галогена, циано, –C_{1-6}галогеналкила, –C_{1-6}алкила, –C_2–C_6алкенила, –C_2–C_6алкинила, –$(CH_2CH_2O)_nR^a$, –P(=O)OR^aOR^b, –CSR^a, –CS(=O)R^a, –SR^a, –SOR^a, –OSO_2R^a, –SO_2R^a, –$(CH_2CH_2O)_nCH_3$, –(=O), –C(=O), –C(=O)R^a, –

C(=O)OR^a, –C(=O)NR^{a}R^b, –CH$_2$–NR^{a}R^b, –NR^{a}R^b, –C$_{1-6}$алкил–O–C$_{1-6}$алкила, –OC$_{1-6}$алкила, –O–C$_{1-6}$алкил–O–C$_{1-6}$алкила, фенила, 6–12–членной арильной, 6–12–членной гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут содержать двойную связь и могут содержать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO$_2$;

где R^{9A} не представляет собой H, если W отсутствует;

где арильная, гетероарильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, спироциклоалкильная и спирогетероциклоалкильная группы заместителя, представляющего собой R^{9A}, могут быть незамещенными или замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, представляющими собой R^{10}, независимо выбранными из OH, галогена, –NR^{c}R^d, –C$_{1-6}$алкила, –C$_2$–C$_6$алкенила, –C$_2$–C$_6$алкинила, –OC$_{1-6}$алкила, –C$_{1-6}$алкил–OH, –C$_{1-6}$алкил–O–C$_{1-6}$алкила, C$_{1-6}$галогеналкила, –O–галогенC$_{1-6}$алкила, –SO$_2$R^c, –CN, –C(=O)NR^{c}R^d, –C(=O)R^c, –OC(=O)R^a, –C(=O)OR^c, 6–12–членной арильной, 6–12–членной гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 0, 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO$_2$;

в качестве альтернативы R^7 и R^{9A} вместе с атомами, с которыми они связаны, могут образовывать 3–12–членное кольцо, где кольцо необязательно может содержать по меньшей мере одну двойную связь;

в качестве альтернативы R^9 и R^{9A} вместе с Q, W и C, с которым связаны W и Q, могут образовывать 3–12–членное моноциклическое или бициклическое кольцо, необязательно содержащее гетероатом в дополнение к Q, который выбран из N, O или S, где кольцо может содержать двойную связь, где кольцо необязательно может включать группу C=O, и при этом дополнительно кольцо необязательно может быть замещенным 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой R^{11};

R^{11} независимо выбран из H, –OH, галогена, –C$_{1-6}$алкила, –OC$_{1-6}$алкила, –C$_{1-6}$алкил–OH, –C$_{1-6}$алкил–O–C$_{1-6}$алкила, –C$_{1-6}$галогеналкила, –O–галогенC$_{1-6}$алкила, –SO$_2$R^c, –CN, –NR^{c}R^d, –C(=O)NR^{c}R^d, –C(=O)R^c, –OC(=O)R^c, –C(=O)OR^c, 6–12–членной арильной

или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать двойную связь, и где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

где C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил и $–OC_{1-6}$алкил в любом из заместителей, представляющих собой R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{4A}, R^{5A}, R^{6A}, R^{7A}, R^{8A}, R^{9A}, R^{WA} и R^{WB}, являются незамещенными или замещенными 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой R^{12}, независимо выбранными из OH, $–OC_{1-6}$алкила, $–C_{1-6}$алкил–O–C_{1-6}алкила, галогена, –O–галогенC_{1-6}алкила, –CN, $–NR^aR^b$, $–(NR^aR^bR^c)_n$, $–OSO_2R^a$, $–SO_2R^a$, $–(CH_2CH_2O)_nCH_3$, –(=O), –C(=O), $–C(=O)R^a$, $–OC(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$, $–C(=O)NR^aR^b$, $–O–SiR^aR^bR^c$, $–SiR^aR^bR^c$, –O–(3–10–членный гетероциклоалкил), 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

где арильная, гетероарильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, спироциклоалкильная и спирогетероциклоалкильная группа в любом из заместителей, представляющих собой R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{9A}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{WA} и R^{WB}, может быть незамещенной или замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями, представляющими собой R^{13}, независимо выбранными из OH, галогена, $–NR^cR^d$, $–C_{1-6}$алкила, $–OC_{1-6}$алкила, $–C_{1-6}$алкил–OH, $–C_{1-6}$алкил–O–C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, –O–галогенC_{1-6}алкила, $–SO_2R^c$, –CN, $–C(=O)NR^cR^d$, $–C(=O)R^c$, $–OC(=O)R^a$, $–C(=O)OR^c$, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы R^{13} содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная и

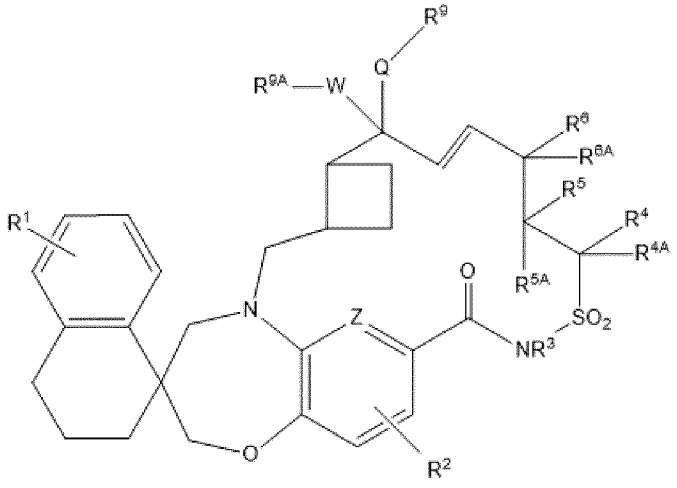
спирогетероциклоалкильная группы R^{13} или гетероциклоалкильная группа R^{13} могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

где каждый из R^a, R^b, R^c и R^d независимо представляет собой водород, OH, $–C_{1–6}$алкил, $–C_{2–6}$алкенил, $–C_{2–6}$алкинил, $–C_{1–6}$алкил–$NR^{14}R^{14}$, $–NR^{14}R^{14}$, $–SO_2R^{14}$, $–(CH_2CH_2O)_nCH_3$, –(=O), $–C(=O)R^{14}$, $–OC(=O)R^{14}$, $–C(=O)OR^{14}$, $–C(=O)NR^{14}R^{14}$, $–C_{1–6}$галогеналкил, –О–галоген$C_{1–6}$алкил, $–C_{1–6}$алкил–О–$C_{1–6}$алкил, бензил, фенил, $–C_{1–6}$алкил–C(=O)OH, $–C_{1–6}$алкил–C(=O)–O–$C_{1–6}$алкил, $–C_{1–6}$алкилциклоалкил, $–C_{1–6}$алкилгетероциклоалкил, $–C_{1–6}$алкил–6–12–членный арил, $–C_{1–6}$алкил–6–12–членный гетероарил, 6–12–членную арильную или гетероарильную, 5–12–членную спироциклоалкильную или спирогетероциклоалкильную, или 3–12–членную циклоалкенильную, 3–12–членную моноциклическую или бициклическую циклоалкильную, или 3–12–членную моноциклическую или бициклическую гетероциклоалкильную группу, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная, гетероциклоалкильная группа или $–C_{1–6}$алкилгетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, и при этом циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная, гетероциклоалкильная группы R^a, R^b, R^c и R^d, или гетероциклоалкильная группа, или $–C_{1–6}$алкилгетероциклоалкильная группа могут включать двойную связь и могут содержать группу C=O, и спирогетероциклоалкил или гетероциклоалкил могут включать S=O или SO_2;

при этом алкильная, арильная, гетероарильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная, циклоалкильная или гетероциклоалкильная группы R^a, R^b, R^c и R^d и гетероциклоалкильная группа $–C_{1–6}$алкилгетероциклоалкильной группы R^a, R^b, R^c и R^d могут быть незамещенными или замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, представляющими собой R^{14}, где каждый из R^{14} независимо выбран из H, –OH, –N=N=N, галогена, $–C_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$галогеналкила, $–OC_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$алкил–О–$C_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$галогеналкила, –О–галоген$C_{1–6}$алкила, фенила, толила, $–C(=O)C_{1–6}$алкила, $–C(=O)O–C_{1–6}$алкила, $N(CH_3)_2$ или $–SO_2–N(CH_3)_2$; и

где n в каждом случае независимо представляет собой целое число, равное 1, 2, 3 или 4.

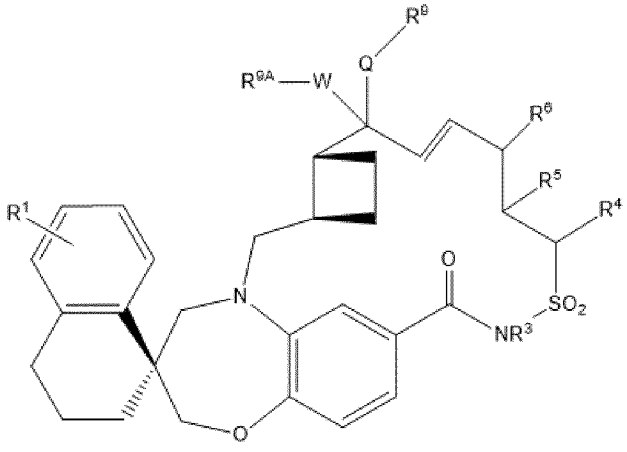
2. Соединение по п. 1, где соединение характеризуется формулой II:



(II);

или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера.

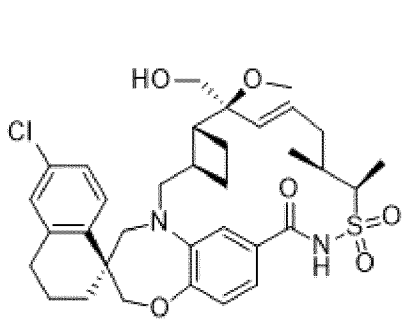
3. Соединение по п. 1 или п. 2, где соединение характеризуется формулой IIa:



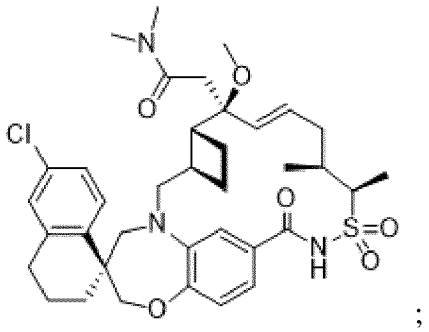
(IIa);

или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера.

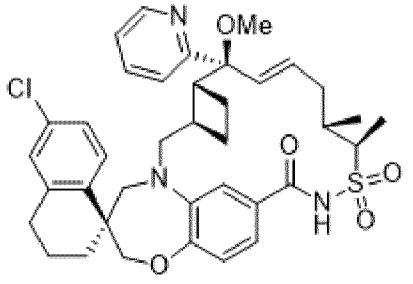
4. Соединение по п. 1, где соединение характеризуется структурой, выбранной из:



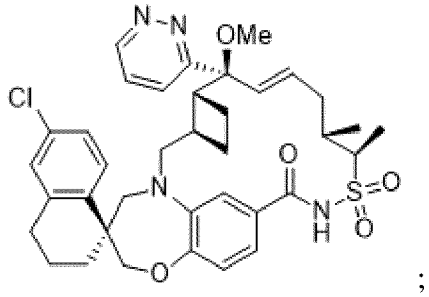
;



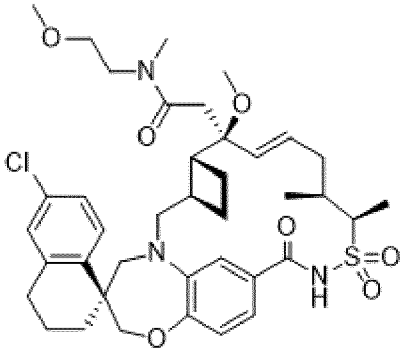
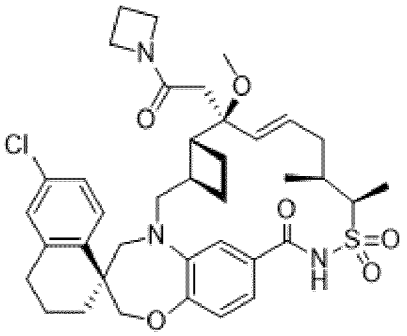
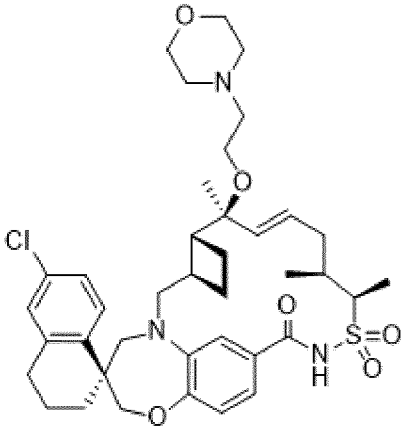
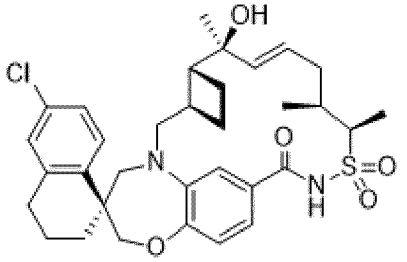
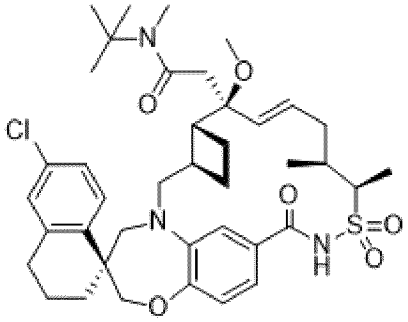
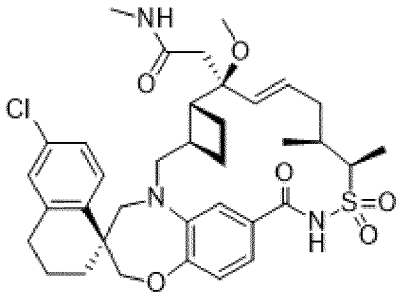
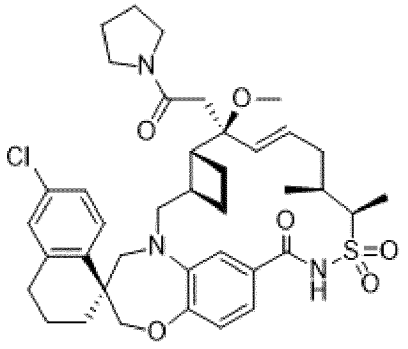
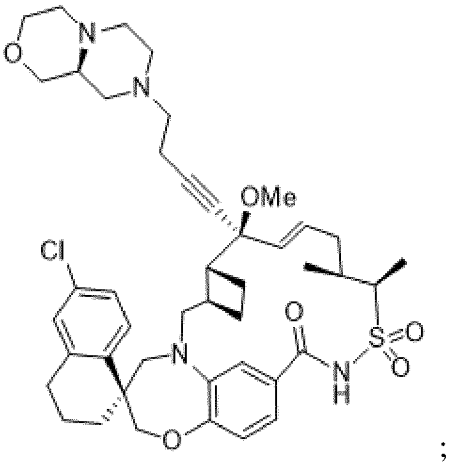
;

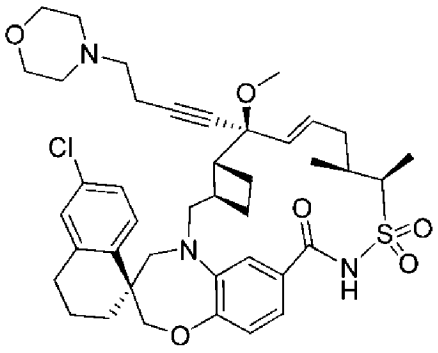
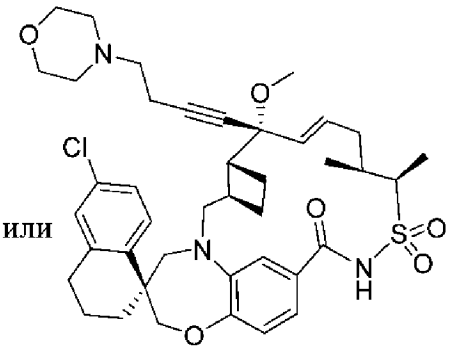


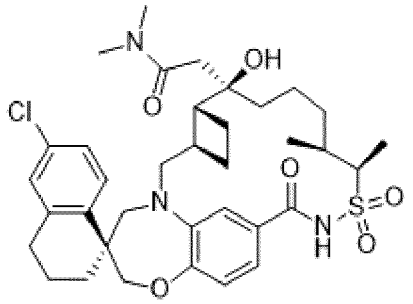
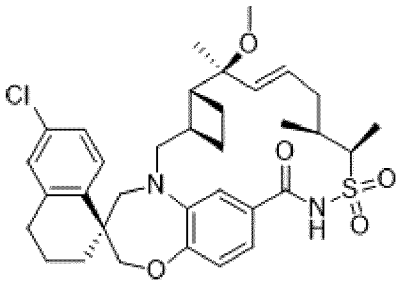
;

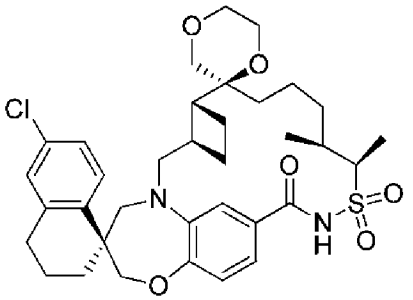
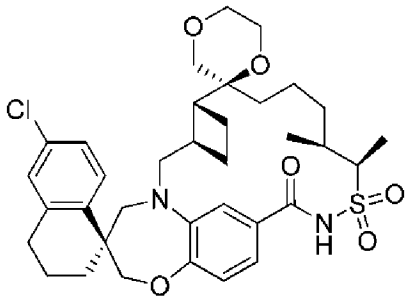


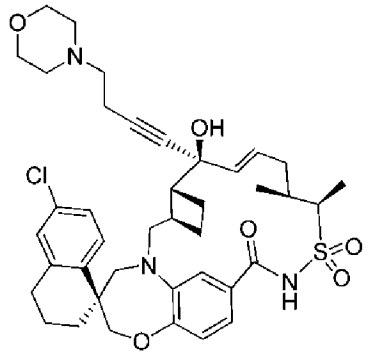
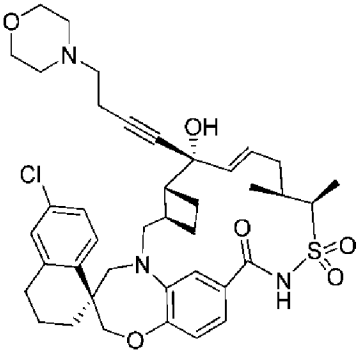
;

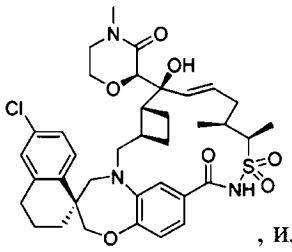
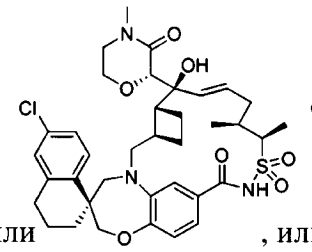
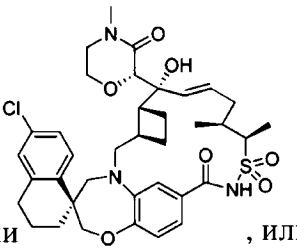
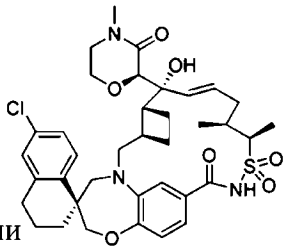

;

;

;

;

;

;

;

;

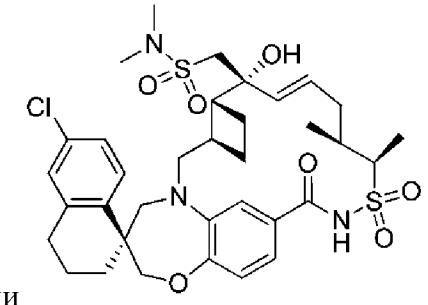
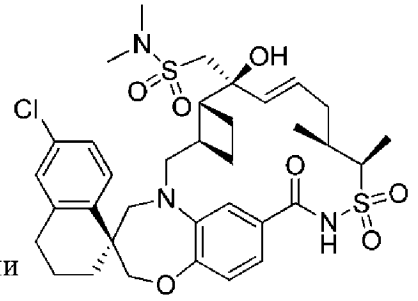

или

;


;

;


или

;

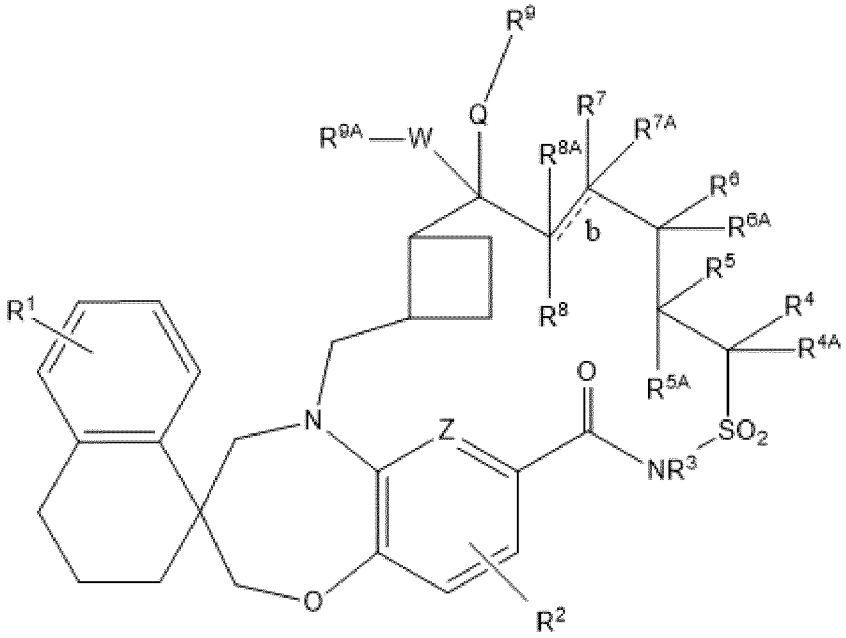

или

;


, или

, или

, или

;

или  , или  ;

или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера.

5. Соединение формулы I':

 (I');

или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера,

где:

Z представляет собой C или N;

Q представляет собой O или S;

W представляет собой $CR^{WA}R^{WB}$ или C=O;

R^{WA} и R^{WB} независимо выбраны из H, C_{1-3}алкила, галогена, –OH или –O–C_{1-3}алкила;

b, представленный символом ------ , представляет собой одинарную или двойную химическую связь, которая может быть цис или транс;

R^1 независимо выбран из H, галогена, C_{1-6}алкилгалогена, C_{1-6}алкила, $-(CH_2CH_2O)_nR^a$, $-SO_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$ или $-C(=O)NR^aR^b$;

R^2 выбран из H, галогена, $-C_{1-6}$галогеналкила, $-C_{1-6}$алкила, –O–C_{1-6}алкила, $-C_{2-6}$алкенила, $-C_{1-6}$алкил–O–C_{1-6}алкила, $-(CH_2CH_2O)_nR^a$, $-SO_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$ или $-C(=O)NR^aR^b$,

R^3 независимо выбран из H, $-C_{1-6}$алкилгалогена, $-C_{1-6}$алкила, $-C_{2-6}$алкенила, –

$(CH_2CH_2O)_nR^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$ или $–C(=O)NR^aR^b$;

каждый из R^4, R^5, R^6, R^7 и R^8 независимо выбран из H, галогена, $–C_{1–6}$галогеналкила, $–C_{1–6}$алкила, $–O–C_{1–6}$алкила, $–C_{2–6}$алкенила, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, $–(CH_2CH_2O)_nR^a$, $–SO_2R^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$, $–OC(=O)R^a$, $–C(=O)NR^aR^b$, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

в качестве альтернативы R^3 и R^4 вместе с атомами, с которыми они связаны, могут образовывать 5–12–членное кольцо, необязательно содержащее гетероатом, выбранный из атома N, O или S, в дополнение к атомам S и N, присутствующим в кольце, где кольцо необязательно может содержать по меньшей мере одну двойную связь; и при этом кольцо может быть замещено 0, 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой R^{3A};

R^{3A} независимо выбран из H, галогена, –OH, $C_{1–6}$галогеналкила, $C_{1–6}$алкила, $O–C_{1–6}$алкила, $C_{2–6}$алкенила, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, $–(CH_2CH_2O)_nR^a$, $–SO_2R^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$, $–OC(=O)R^a$, $–C(=O)NR^aR^b$;

каждый из R^{4A}, R^{5A}, R^{6A}, R^{7A} и R^{8A} независимо выбран из H, OH, галогена или $–C_{1–6}$алкила;

R^{7A} и R^{8A} отсутствуют, если b представляет собой двойную химическую связь;

R^9 независимо выбран из H, $–C_{1–6}$галогеналкила, $–C_{1–6}$алкила, $–C_{2–6}$алкенила, $–C_{2–6}$алкинила, $–(CH_2CH_2O)_nR^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$, $–C(=O)NR^aR^b$, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

R^{9A} независимо выбран из H, $C_{1–6}$галогеналкила, $C_{1–6}$алкила, $–C_{2–6}$алкенила, $–C_{2–6}$алкинила, $–(CH_2CH_2O)_nR^a$, $–SO_2R^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$, $–C(=O)NR^aR^b$, $–NR^aR^b$, –N=N=N, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, 6–12–членной арильной, 6–12–членной гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–

12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

где арильная, гетероарильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, спироциклоалкильная и спирогетероциклоалкильная группы заместителя, представляющего собой R^{9A}, могут быть незамещенными или замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, представляющими собой R^{10}, независимо выбранными из OH, галогена, $–NR^cR^d$, $–C_{1–6}$алкила, $–C_2–C_6$алкенила, $–C_2–C_6$алкинила, $–OC_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$алкил–OH, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, $C_{1–6}$галогеналкила, –O–галоген$C_{1–6}$алкила, $–SO_2R^c$, –CN, $–C(=O)NR^cR^d$, $–C(=O)R^c$, $–OC(=O)R^a$, $–C(=O)OR^c$, 6–12–членной арильной, 6–12–членной гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 0, 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

в качестве альтернативы R^9 и R^{9A} вместе с Q, W и C, с которым связаны W и Q, могут образовывать 3–12–членное моноциклическое или бициклическое кольцо, необязательно содержащее гетероатом в дополнение к Q, который выбран из N, O или S, где кольцо может содержать двойную связь, где кольцо необязательно может включать группу C=O, и при этом дополнительно кольцо необязательно может быть замещенным 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой R^{11};

R^{11} независимо выбран из OH, галогена, $–NR^cR^d$, $–C_{1–6}$алкила, $–OC_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$алкил–OH, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, $C_{1–6}$галогеналкила, –O–галоген$C_{1–6}$алкила, $–SO_2R^c$, –CN, $–C(=O)NR^cR^d$, $–C(=O)R^c$, $–OC(=O)R^a$, $–C(=O)OR^c$, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно

спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

где $–C_{1–6}$алкил в любом из заместителей, представляющих собой R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{4A}, R^{5A}, R^{6A}, R^{7A}, R^{8A} и R^{9A}, является незамещенным или замещенным 1, 2 или 3 заместителями, представляющими собой R^{12}, независимо выбранными из OH, $–OC_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, галогена, –O–галоген$C_{1–6}$алкила, –CN, $–NR^aR^b$, $–(NR^aR^bR^c)_n$, $–SO_2R^a$, $–(CH_2CH_2O)_nCH_3$, (=O), –C(=O), $–C(=O)R^a$, $–OC(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$, $–C(=O)NR^aR^b$, $–O–SiR^aR^bR^c$, –O–(3–12–членный гетероциклоалкил), фенила, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

где арильная, гетероарильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, спироциклоалкильная и спирогетероциклоалкильная группы в любом из заместителей, представляющих собой R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} и R^{12}, могут быть незамещенными или замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, представляющими собой R^{13}, независимо выбранными из OH, галогена, $–C_{1–6}$алкила, $–OC_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$алкил–OH, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, $C_{1–6}$галогеналкила, –O–галоген$C_{1–6}$алкила, $–SO_2R^c$, $–NR^cR^d$, –CN, $–C(=O)NR^cR^d$, $–C(=O)R^c$, $–OC(=O)R^a$, $–C(=O)OR^c$, $–B(OH)_2$, 6–12–членной арильной или гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

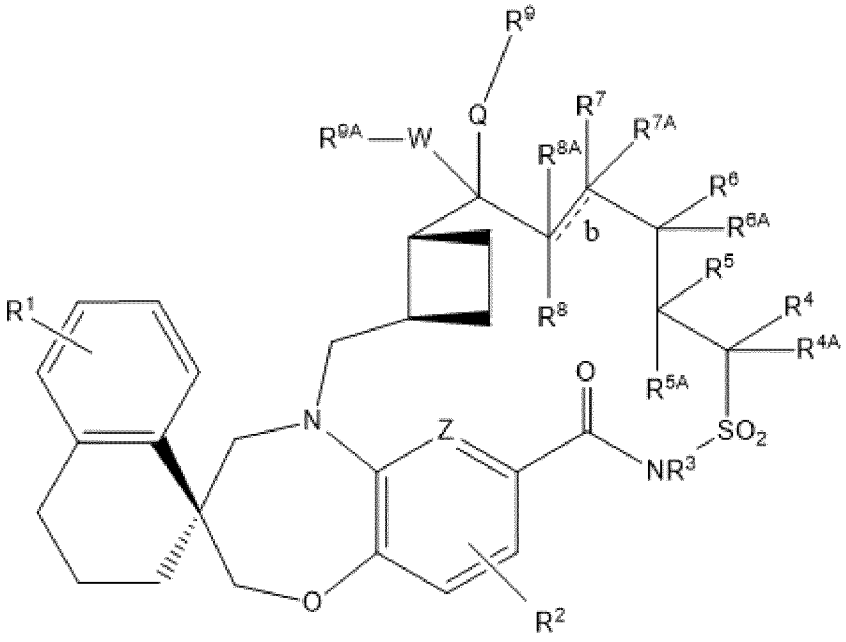
где каждый из R^a, R^b, R^c и R^d независимо представляет собой H, OH, $–C_{1–6}$алкил, $–C_{1–6}$алкенил, $–C_{2–6}$алкинил, $–C_{1–6}$алкил–$NR^{14}R^{14}$, $NR^{14}R^{14}$, $–SO_2R^{14}$, $–(CH_2CH_2O)_nCH_3$, (=O), $–C(=O)R^{14}$, $–OC(=O)R^{14}$, $–C(=O)OR^{14}$, $–C(=O)NR^{14}R^{14}$, $C_{1–6}$галогеналкил, –O–галоген$C_{1–6}$алкил, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкил, $–C_{1–6}$алкил–OH, бензил, фенил, $–C_{1–6}$алкил–3–12–членную гетероциклоалкильную, 6–12–членную арильную или гетероарильную, 5–12–членную спироциклоалкильную или спирогетероциклоалкильную, 3–12–членную

циклоалкенильную, 3–12–членную моноциклическую или бициклическую циклоалкильную, или 3–12–членную моноциклическую или бициклическую гетероциклоалкильную группу, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы и гетероциклоалкильная группа $–C_{1–6}$алкилгетероциклоалкильной группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная, гетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы $–C_{1–6}$алкилгетероциклоалкильной группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2;

при этом алкильная, арильная, гетероарильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы $–C_{1–6}$алкилгетероциклоалкильной группы R^a, R^b, R^c и R^d могут быть незамещенными или замещенными 1, 2, 3 или 4 заместителями, представляющими собой R^{14}, независимо выбранными из H, OH, –N=N=N, галогена, $–C_{1–6}$алкила, $–OC_{1–6}$алкила, $C_{1–6}$галогеналкила, $–O–галогенC_{1–6}$алкила, фенила, толила, $–C(O)C_{1–6}$алкила, $–C(O)OCH_3$, SO_2–фенила или $–SO_2–N(CH_3)_2$; и

при этом n в каждом случае независимо представляет собой целое число, равное 1, 2, 3 или 4.

6. Соединение по п. 5, где соединение формулы I' характеризуется формулой I'a:



(I'a),

или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера.

7. Соединение по п. 5 или п. 6 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где b представляет собой двойную связь.

8. Соединение по любому из пп. 5–7 или его стереоизомер, его фармацевтически

приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где Z представляет собой C.

9. Соединение по любому из пп. 5–7 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где Z представляет собой N.

10. Соединение по любому из пп. 5–9 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где Q представляет собой O.

11. Соединение по любому из пп. 5–10 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где W представляет собой $CR^{WA}R^{WB}$.

12. Соединение по любому из пп. 5–11 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где как R^{WA}, так и R^{WB} представляют собой H.

13. Соединение по любому из пп. 5–12 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^1 представляет собой галоген.

14. Соединение по п. 13 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^1 представляет собой Cl.

15. Соединение по любому из пп. 5–13 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^2 представляет собой H.

16. Соединение по любому из пп. 5–15 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^3 представляет собой H или $–C_{1–6}$алкил.

17. Соединение по п. 16 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^3 представляет собой $–CH_3$.

18. Соединение по п. 16 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^3 представляет собой H.

19. Соединение по любому из пп. 5–18 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 выбран из H, $–C_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$алкилгалогена, $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила или $–(CH_2CH_2O)_nR^a$, где $–C_{1–6}$алкил является незамещенным или замещенным –OH, (=O), фенилом, $–O–SiR^aR^bR^c$, $–NR^aR^b$, 3–12–членным циклоалкилом или 3–12–членным моноциклическим или бициклическим гетероциклоалкилом, имеющим 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S.

20. Соединение по п. 19 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая

соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 представляет собой H.

21. Соединение по п. 19 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 представляет собой $–C_{1–6}$алкил.

22. Соединение по любому из пп. 5–19 или п. 21 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 представляет собой $–CH_3$.

23. Соединение по любому из пп. 5–19 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4 представляет собой $–CH_2CH_2OCH_3$.

24. Соединение по любому из пп. 5–23 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^5 представляет собой H или $–C_1–_6$алкил.

25. Соединение по п. 24 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^5 представляет собой $–CH_3$.

26. Соединение по любому из пп. 5–25 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^6 представляет собой H или $–C_1–_6$алкил.

27. Соединение по п. 26, где или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, при этом R^6 представляет собой H.

28. Соединение по любому из пп. 5–27 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где каждый из R^{4A}, R^{5A}, R^{6A}, R^{7A} и R^{8A} независимо выбран из H, OH, галогена или $–C_{1–6}$алкила.

29. Соединение по п. 28 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где каждый из R^{4A}, R^{5A}, R^{6A}, R^{7A} и R^{8A} представляет собой H.

30. Соединение по любому из пп. 5–29 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 независимо выбран из H, $–C_{1–6}$алкила, $–C_{2–6}$алкенила, или $–C_{1–6}$алкил–O–$C_{1–6}$алкила, или – $C_{1–6}$галогеналкила.

31. Соединение по п. 30 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 представляет собой H.

32. Соединение по п. 30 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 представляет собой $–CH_3$.

33. Соединение по п. 30 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая

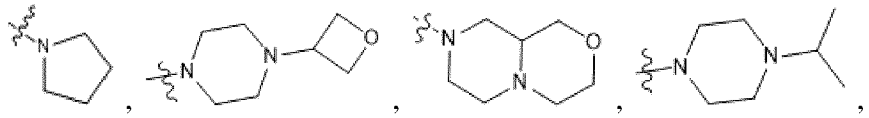
соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^9 представляет собой $–CH_2CH_3$.

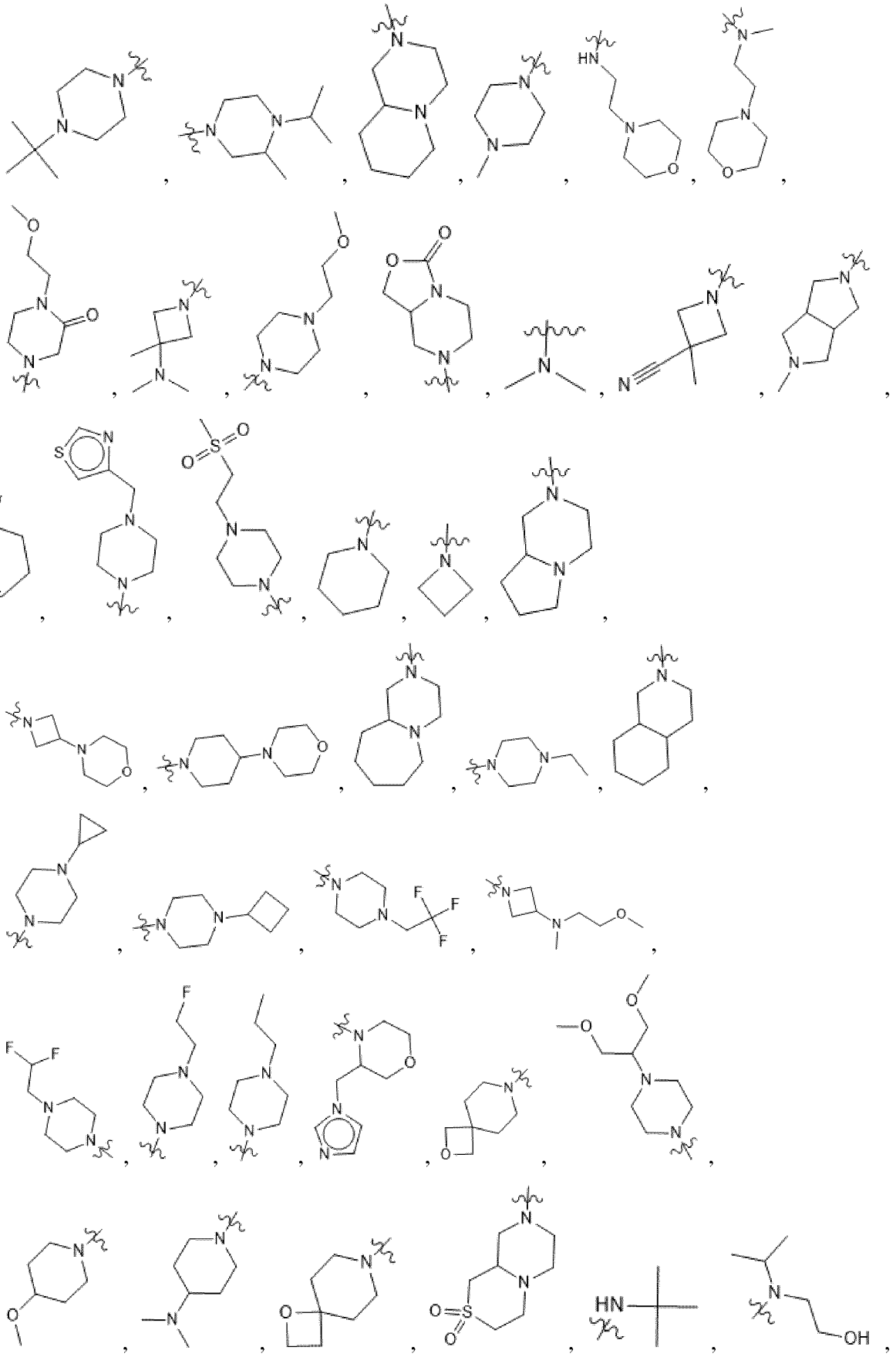
34. Соединение по любому из пп. 5–33 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^{9A} выбран из H, $C_{1–6}$галогеналкила, $C_{1–6}$алкила, $–C_{2–6}$алкенил$–(CH_2CH_2O)_nR^a$, $–SO_2R^a$, $–C(=O)R^a$, $–C(=O)OR^a$, $–C(=O)NR^aR^b$, $–NR^aR^b$, –N=N=N, $–C_{1–6}$алкил$–O–C_{1–6}$алкила, 6–12–членной арильной, 6–12–членной гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2.

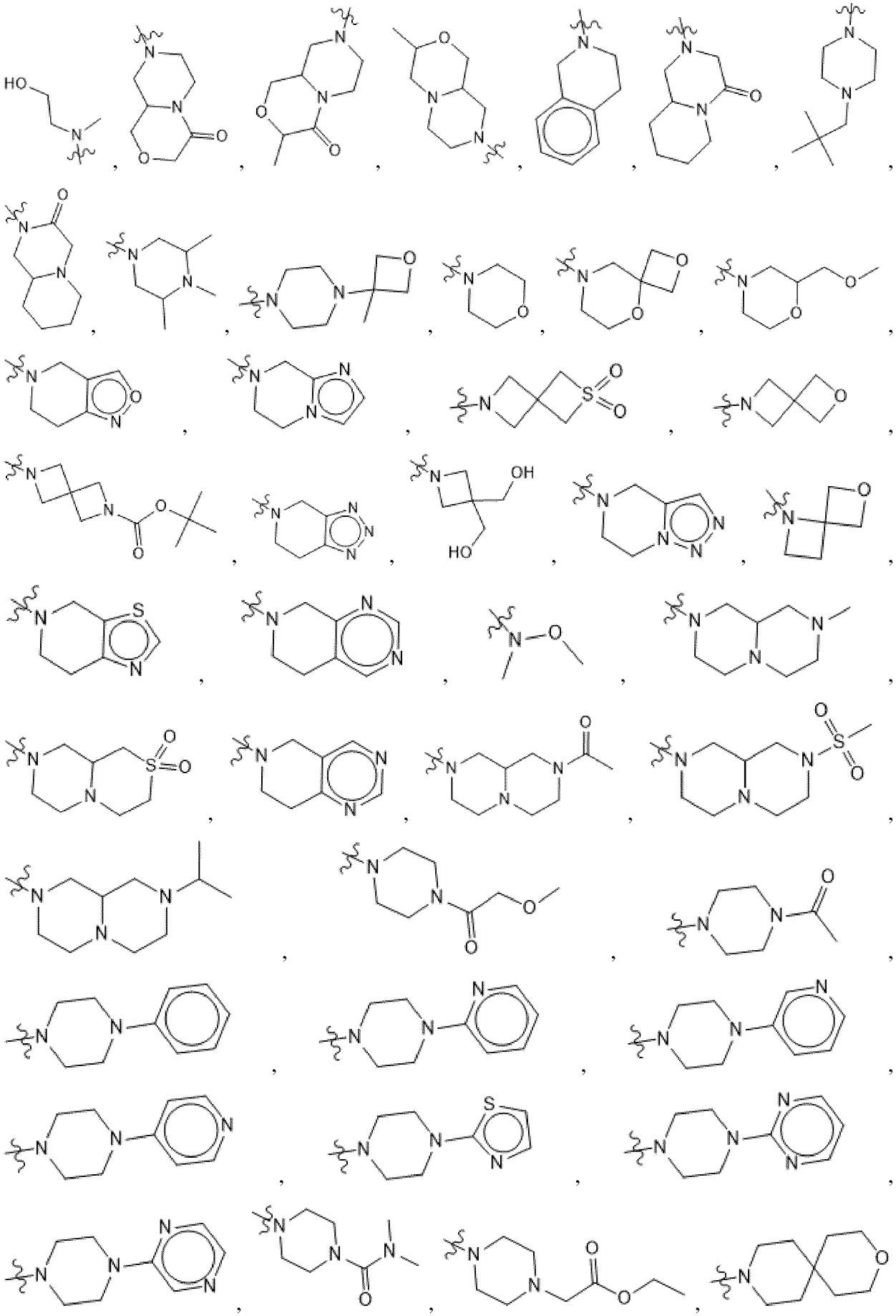
35. Соединение по п. 34 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где 3–12–членная моноциклическая гетероциклоалкильная группа R^{9A} может быть незамещенной или замещенной 1, 2, 3 или 4 заместителями, представляющими собой R^{10}, независимо выбранными из OH, галогена, $–NR^cR^d$, $–C_{1–6}$алкила, $–C_2–C_6$алкенила, $–C_2–C_6$алкинила, $–OC_{1–6}$алкила, $–C_{1–6}$алкил–OH, $–C_{1–6}$алкил$–O–C_{1–6}$алкила, $C_{1–6}$галогеналкила, $–O–$галоген$C_{1–6}$алкила, $–SO_2R^c$, –CN, $–C(=O)NR^cR^d$, $–C(=O)R^c$, $–OC(=O)R^a$, $–C(=O)OR^c$, 6–12–членной арильной, 6–12–членной гетероарильной, 5–12–членной спироциклоалкильной или спирогетероциклоалкильной, 3–12–членной циклоалкенильной, 3–12–членной моноциклической или бициклической циклоалкильной или 3–12–членной моноциклической или бициклической гетероциклоалкильной группы, где гетероарильная, спирогетероциклоалкильная или гетероциклоалкильная группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, где циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать группу C=O, и при этом дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут включать S=O или SO_2.

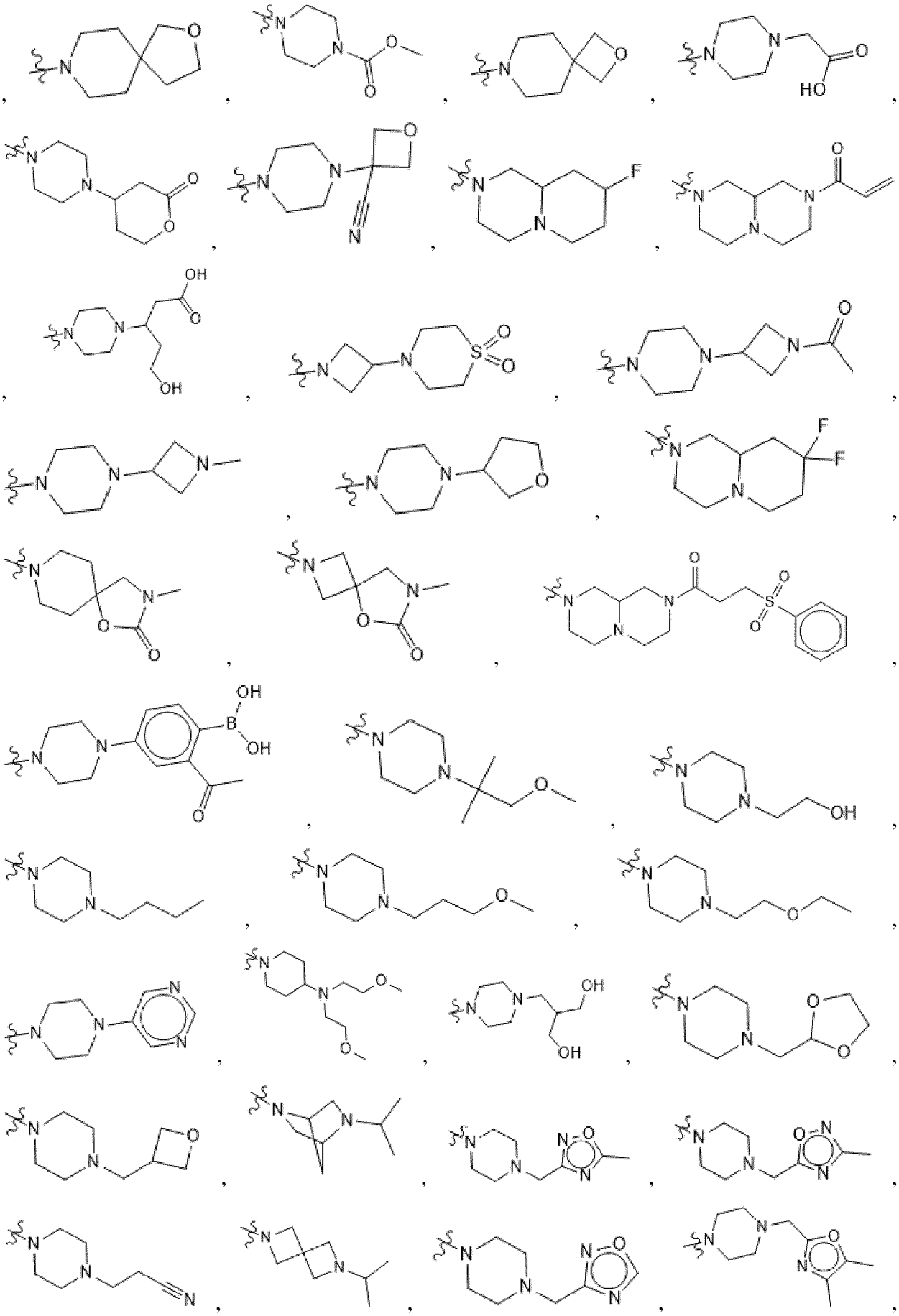
36. Соединение по п. 35 или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где 1, 2, 3 или 4 заместителя, представляющих собой R^{10}, независимо выбраны из $–C_{1–6}$алкила или 3–12–членной моноциклической гетероциклоалкильной группы, где гетероциклоалкильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S.

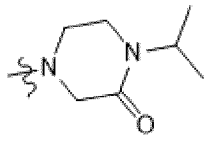
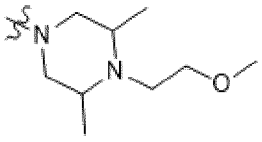
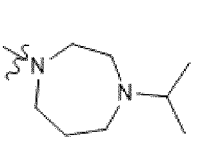
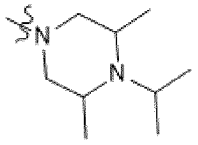
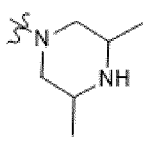
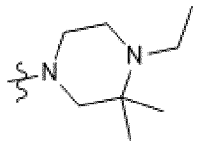
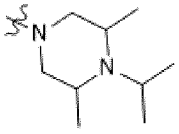
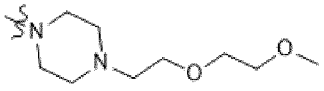
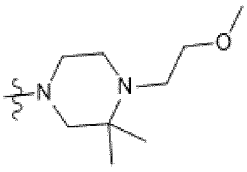
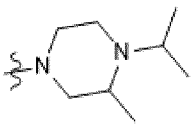
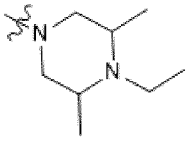
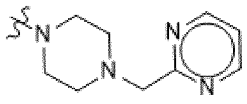
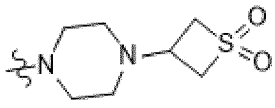
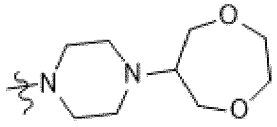
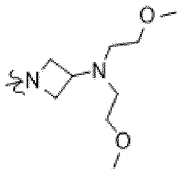
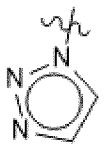
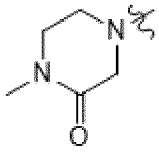
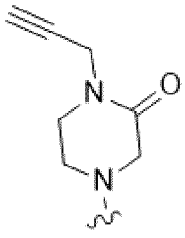
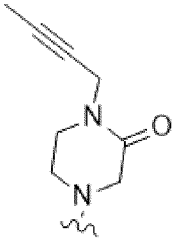
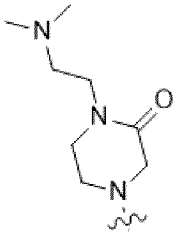
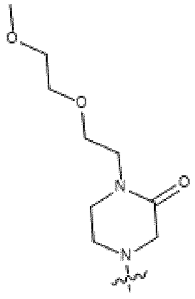
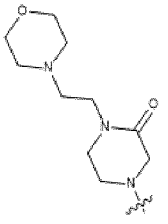
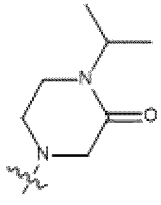
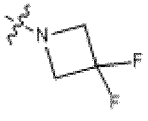
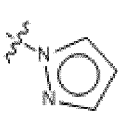
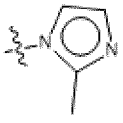
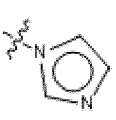
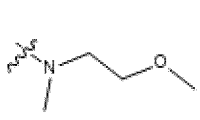
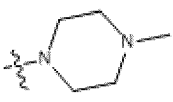
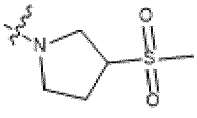
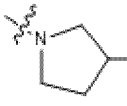
37. Соединение по любому из п. 34, п. 35 или п. 36, где R^{9A} независимо выбран из –N=N=N,

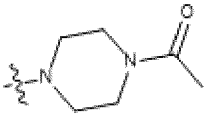
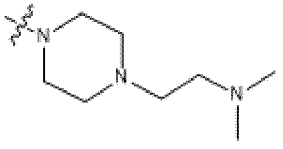
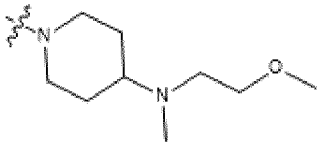
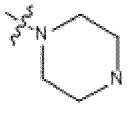
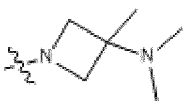
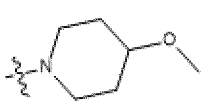
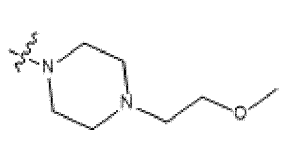
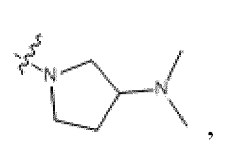









,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

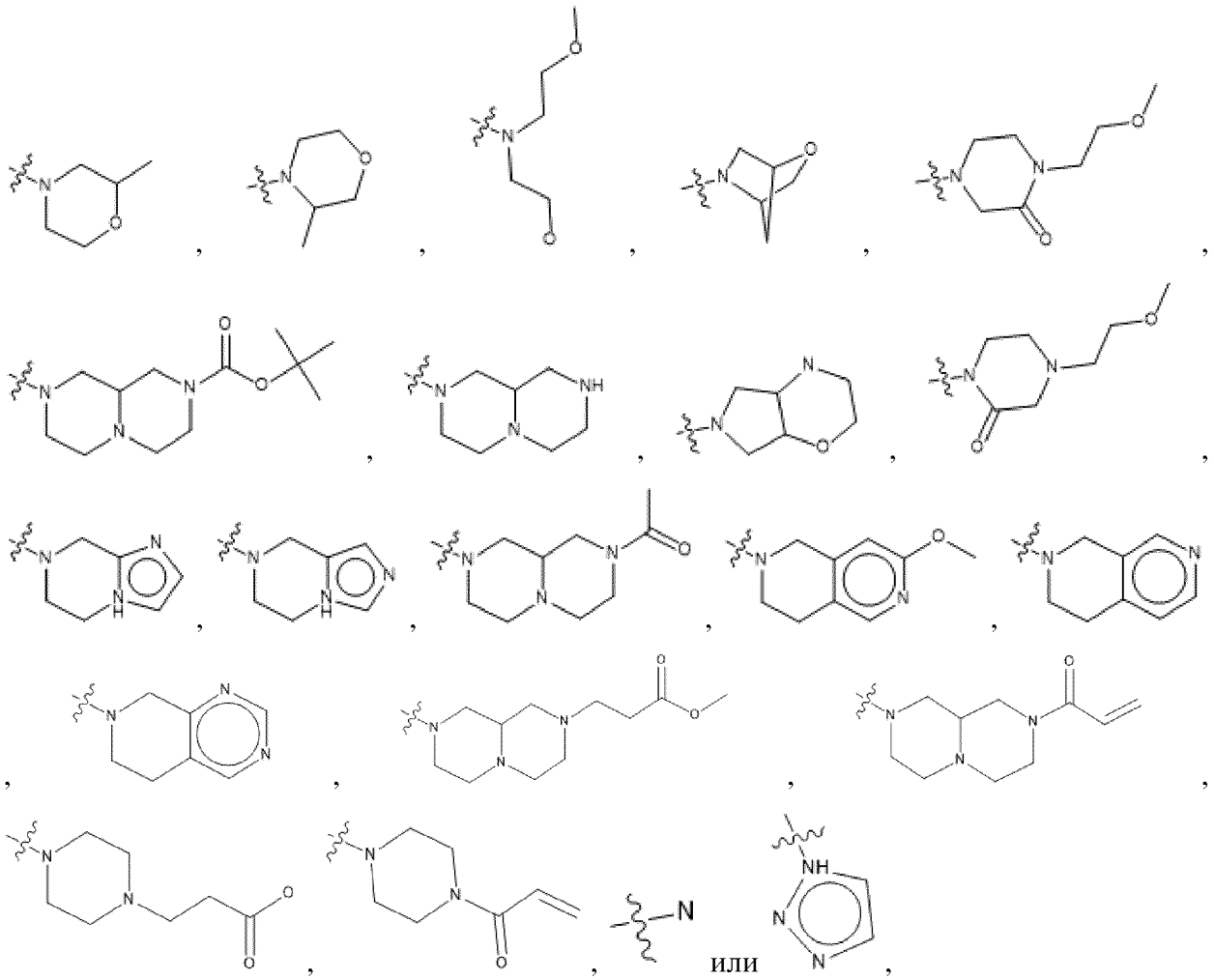
,

,

,

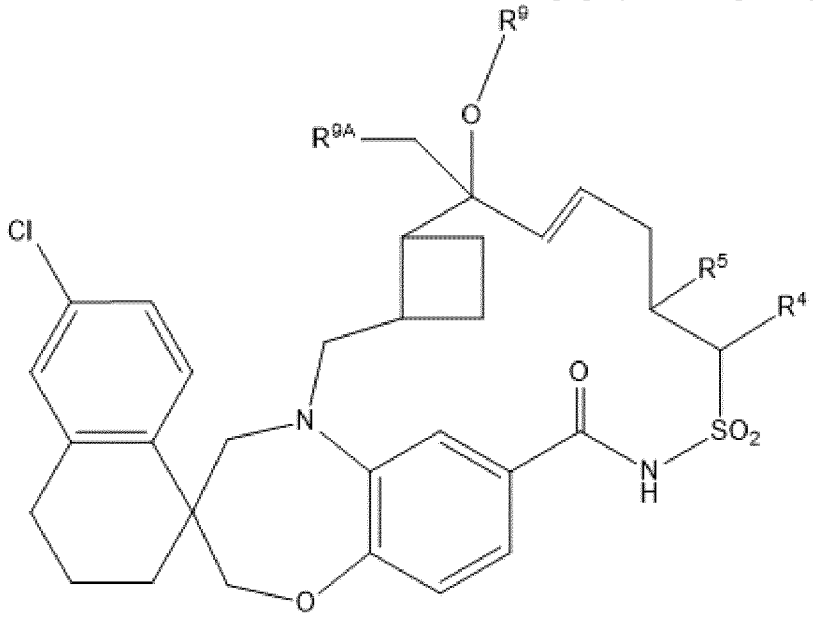
,

,



или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера.

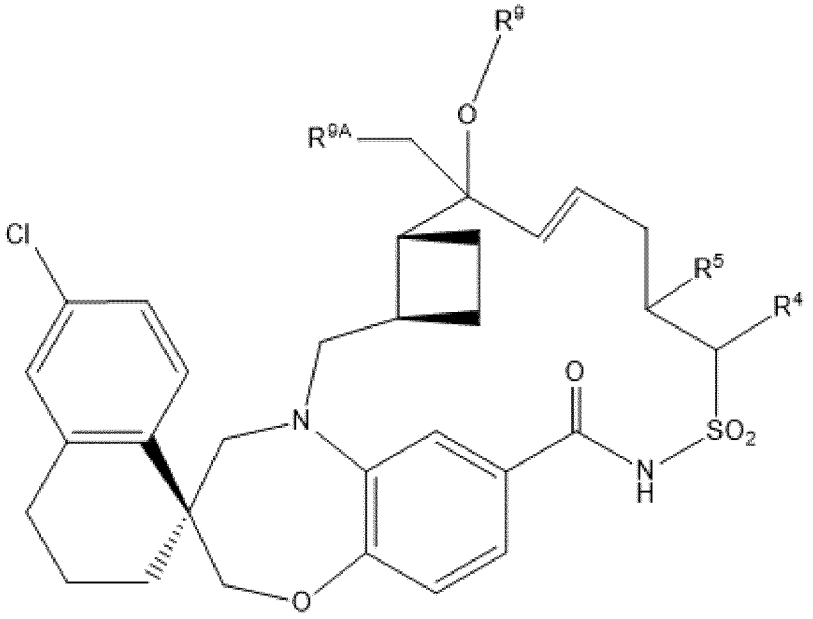
38. Соединение по п. 5, где соединение формулы I' характеризуется формулой II':



(II'),

или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4, R^5, R^9 и R^{9A} определены выше.

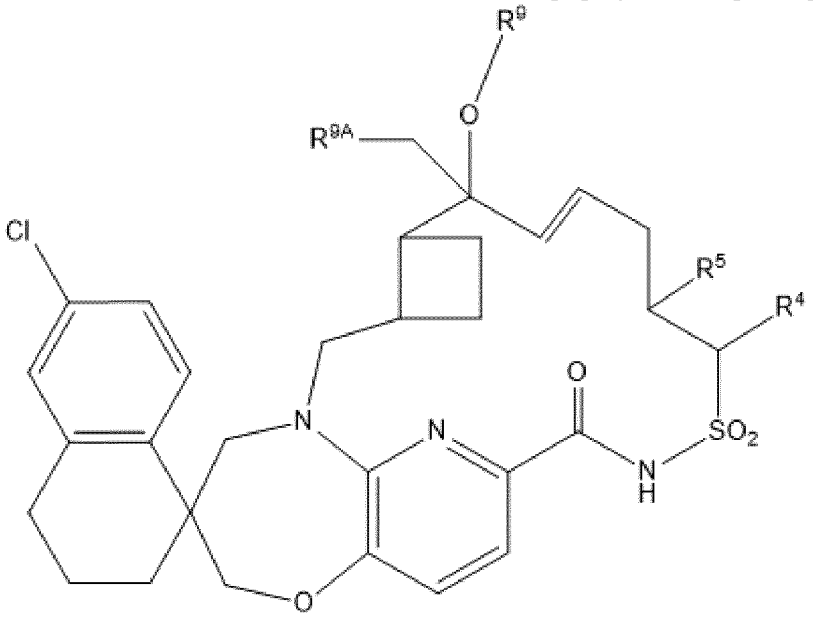
39. Соединение по п. 5, где соединение формулы I' характеризуется формулой II'a:



(II'a),

или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4, R^5, R^9 и R^{9A} определены выше.

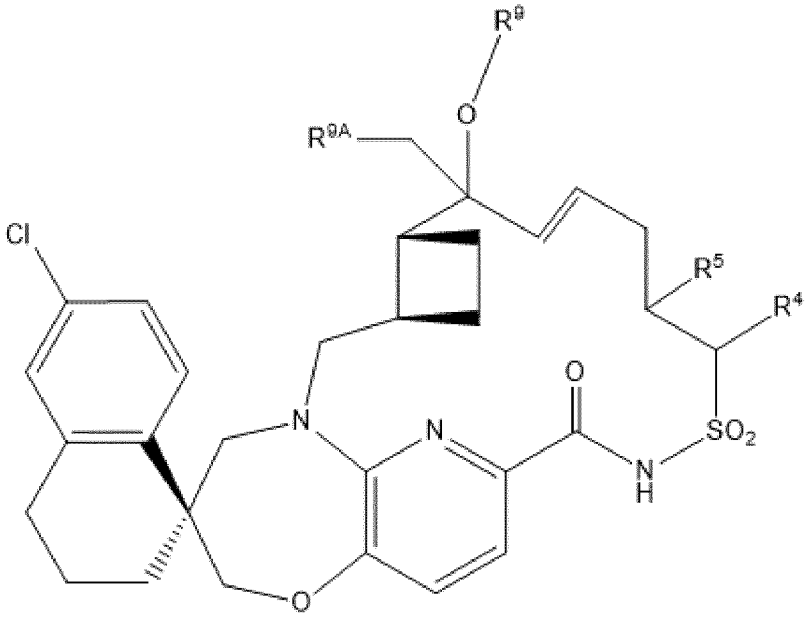
40. Соединение по п. 5, где соединение формулы I' характеризуется формулой IV':



(IV'),

или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4, R^5, R^9 и R^{9A} определены выше.

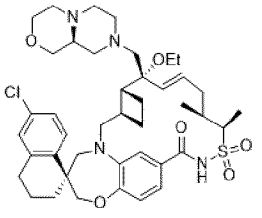
41. Соединение по п. 5, где соединение формулы I' характеризуется формулой IV'a:

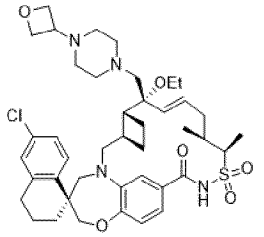


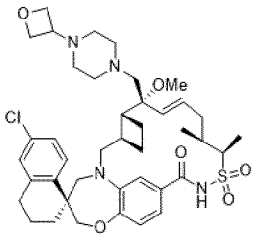
(IV'a),

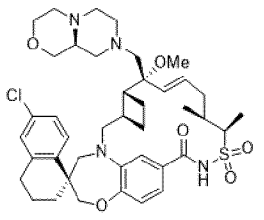
или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, где R^4, R^5, R^9 и R^{9A} определены выше.

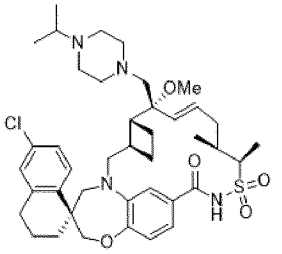
42. Соединение, характеризующееся структурой, выбранной из:

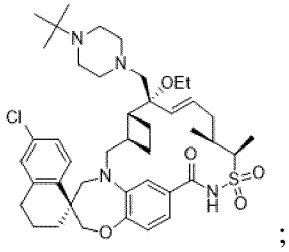

;

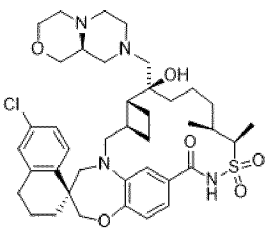

;

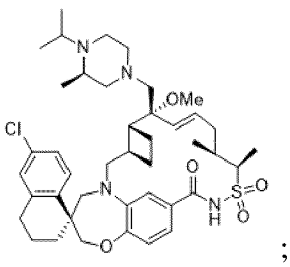

;

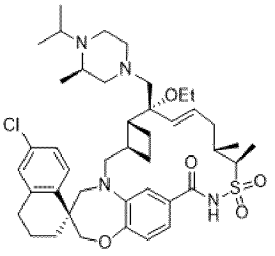

;

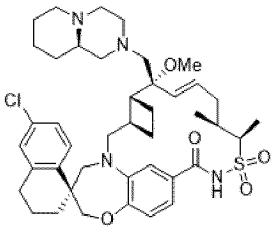

;

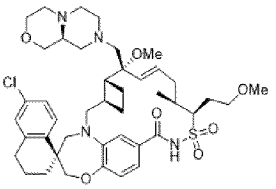

;

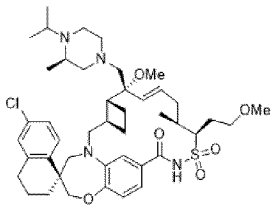

;

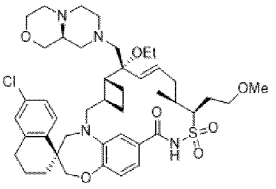

;

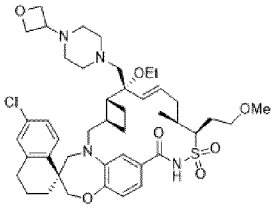

;

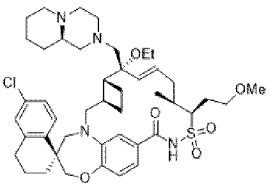

;

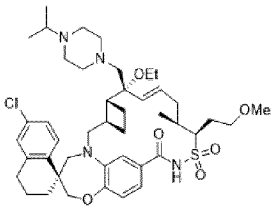

;

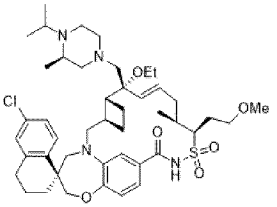

;

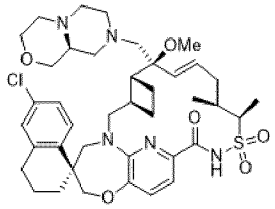

;

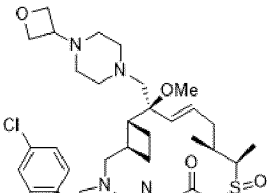

;

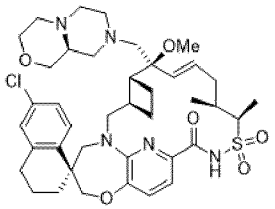

;

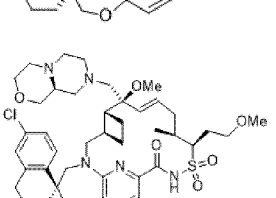

;

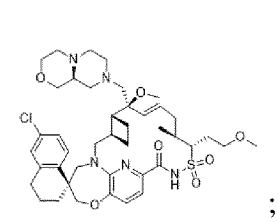

;

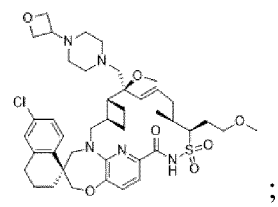

;

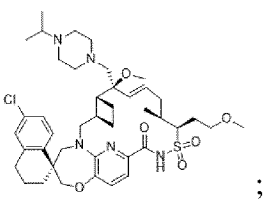

;


;


;

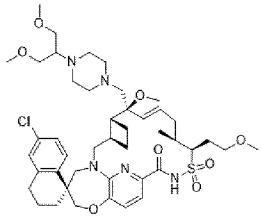

;

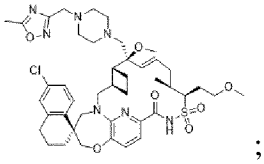

;

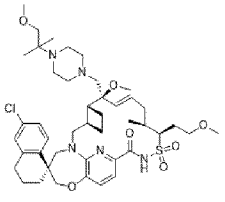

;

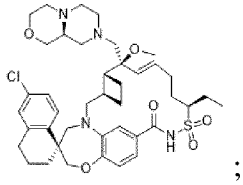
;

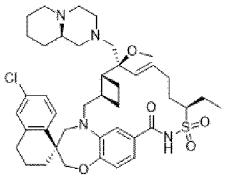
;

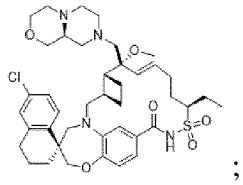

;

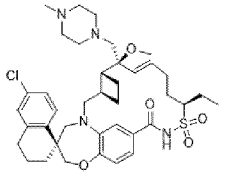

;

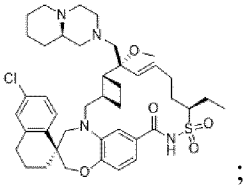

;

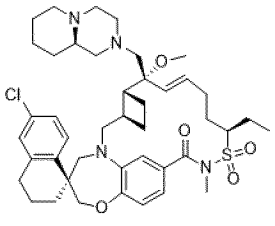

;

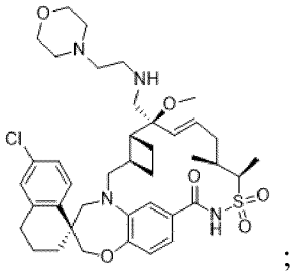

;

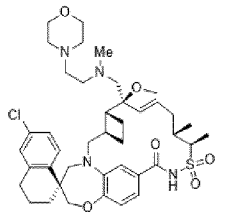

;

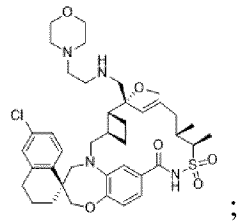

;

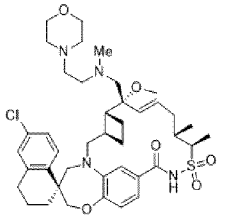

;

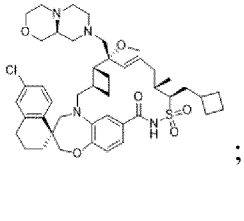

;

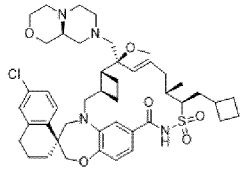

;

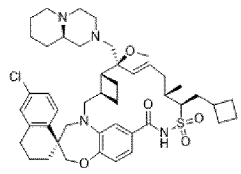

;

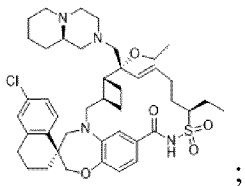

;

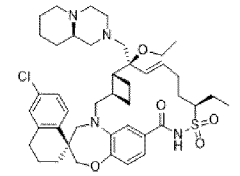

;

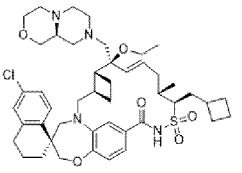

;

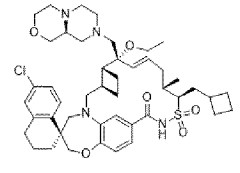

;

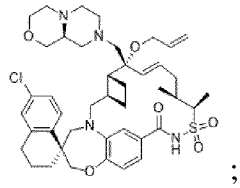

;

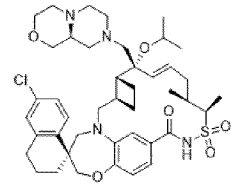

;

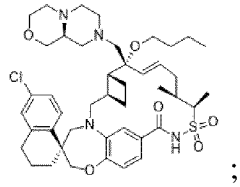

;

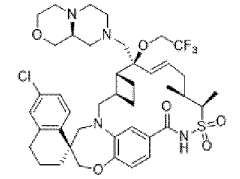

;

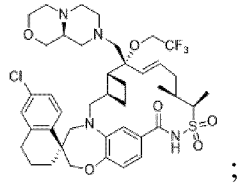

;

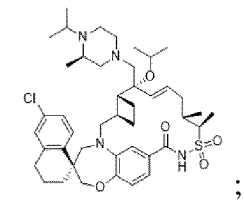

;

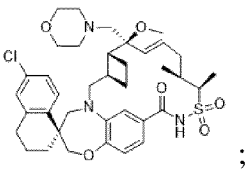

;

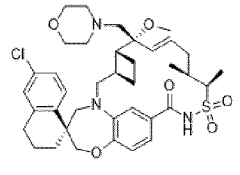

;

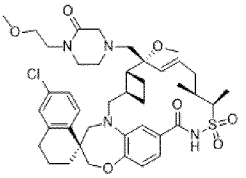

;

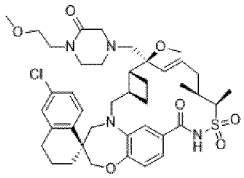

;

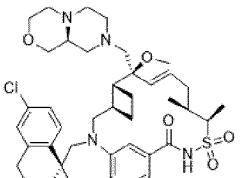

;

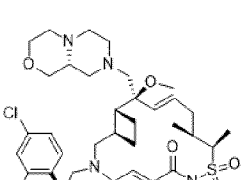

;

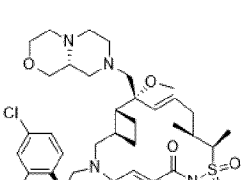

;

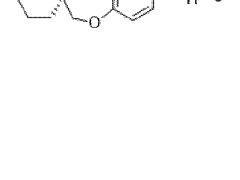

;

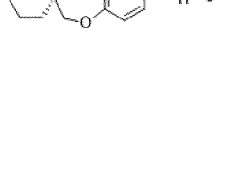

;

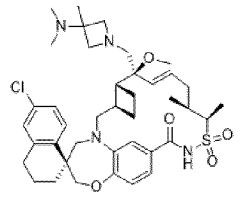

;

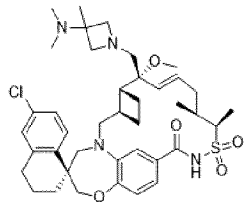

;

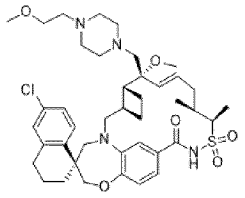

;

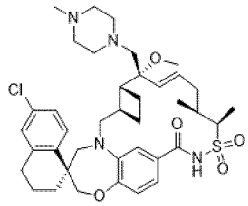

;

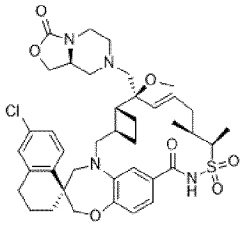

;

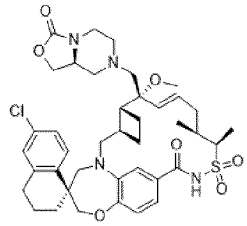

;

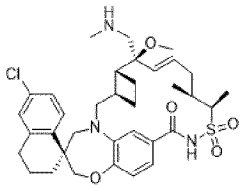

;

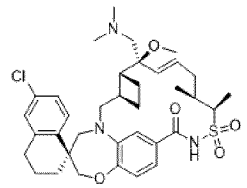

;

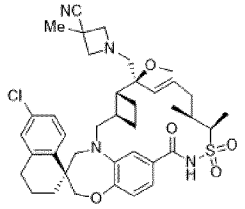

;

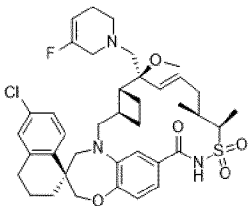

;

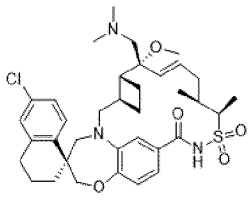

;

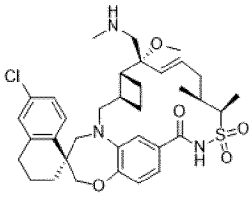

;

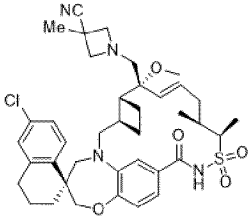

;

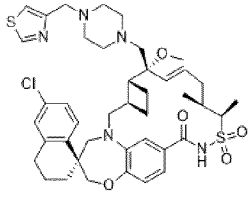

;

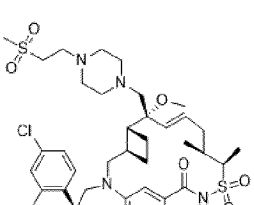

;

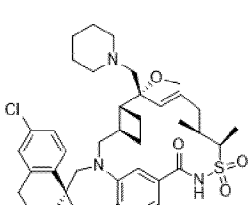

;

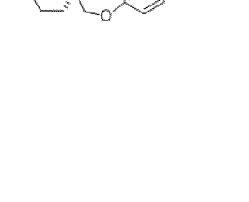

;


;

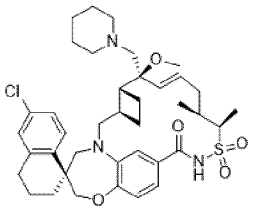

;

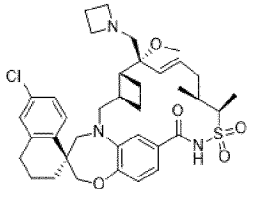

;

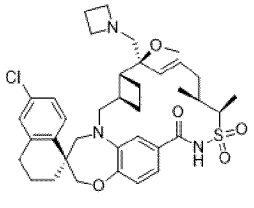

;

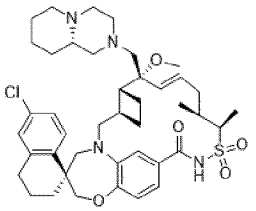

;

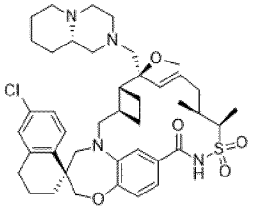
;

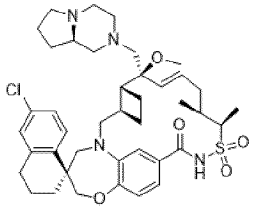

;

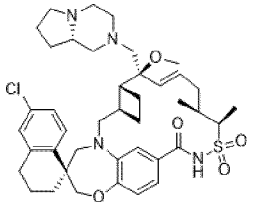

;

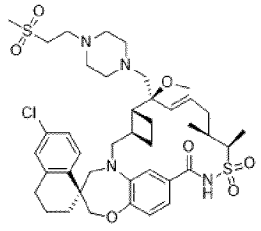

;

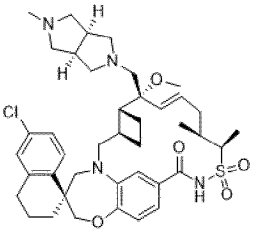

;

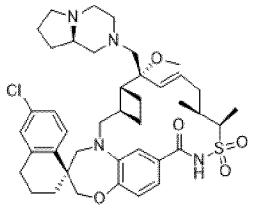

;

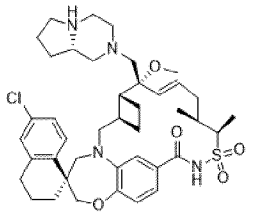

и

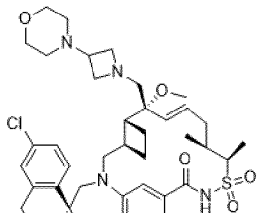

;

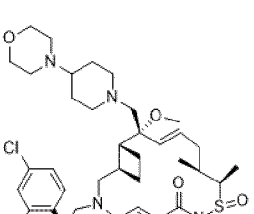

;

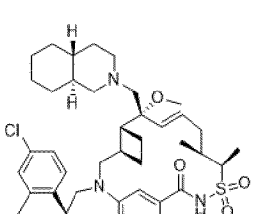

;

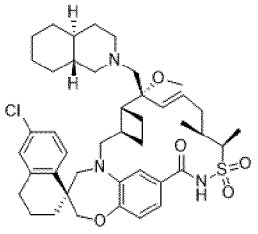

и

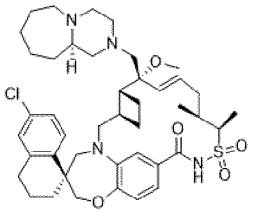

;

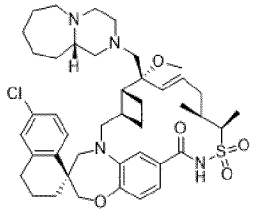

;

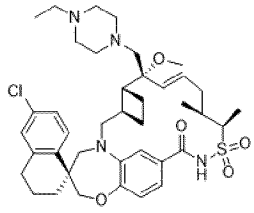

;

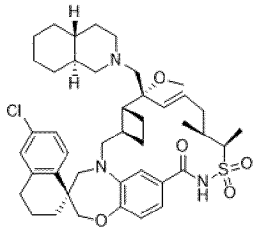

и

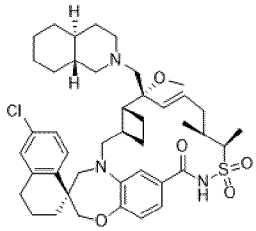

;

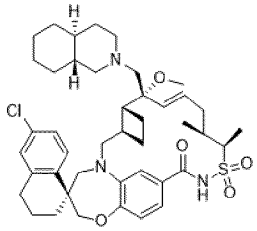

и

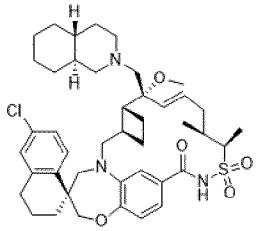

;

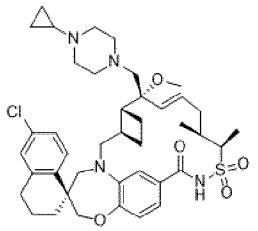

;

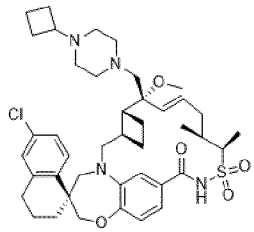

или

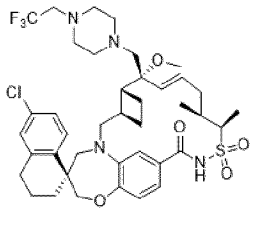

;

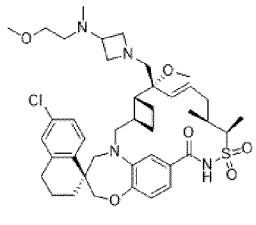

или

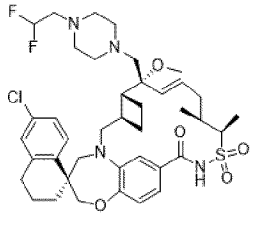

;

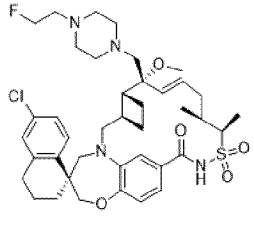

;

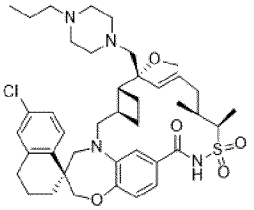

;

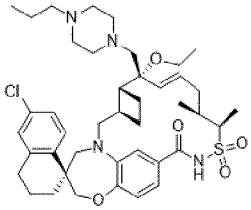

;

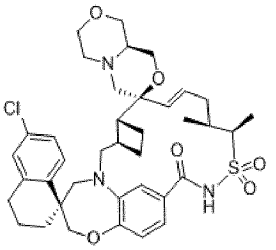

;

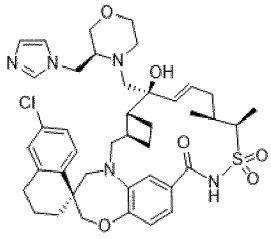

;

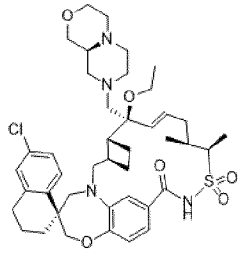

;

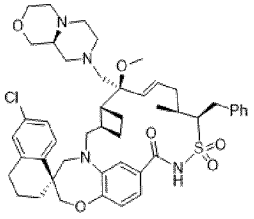

;

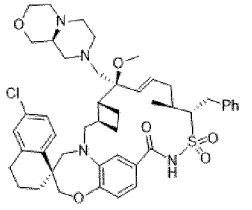

;

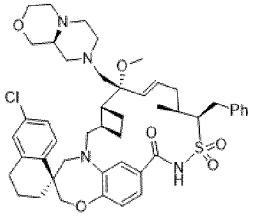

;

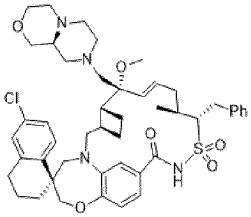

;

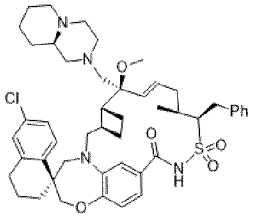

;

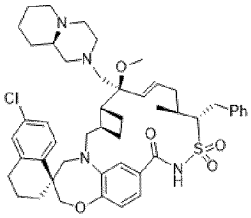

или

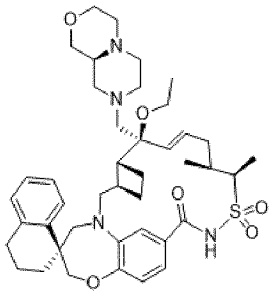

;

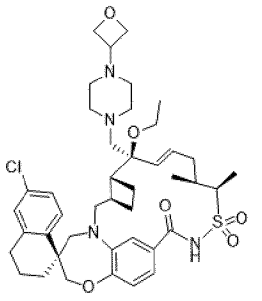

или

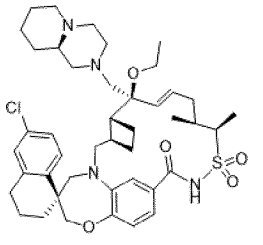

;

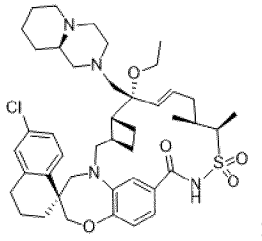

или

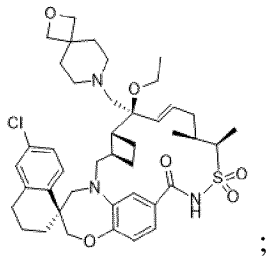

;

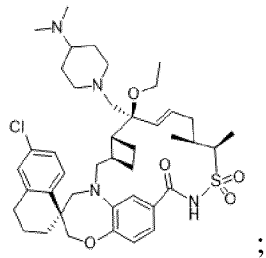

;

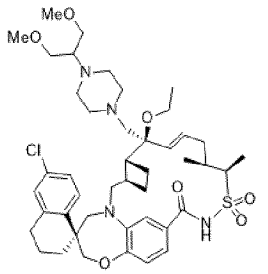

;

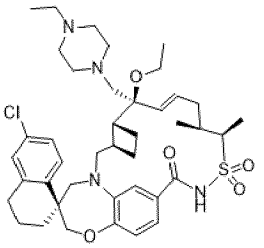

;

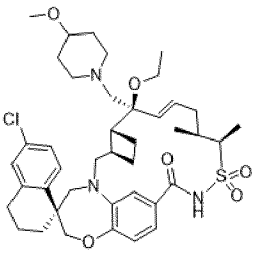

;

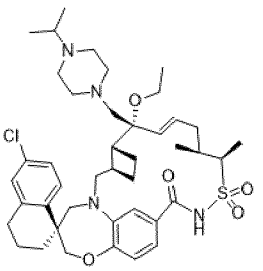

;

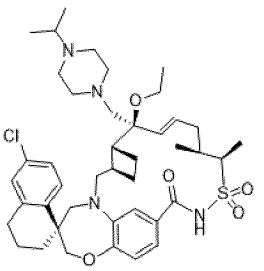

;

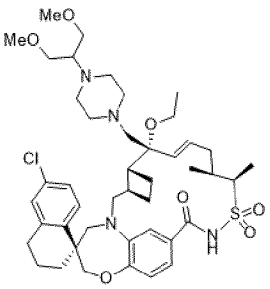

;

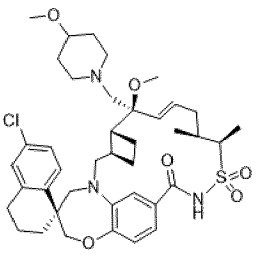

;

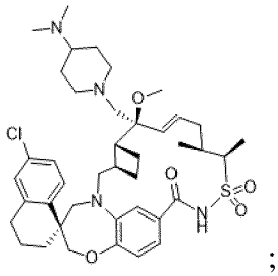

;

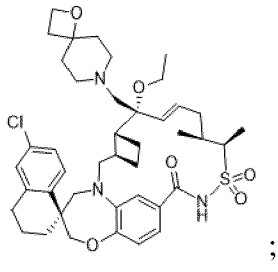

;

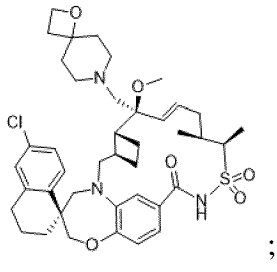

;

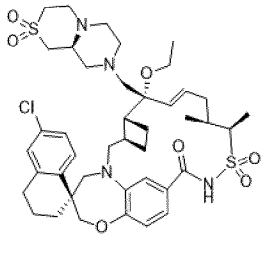

;

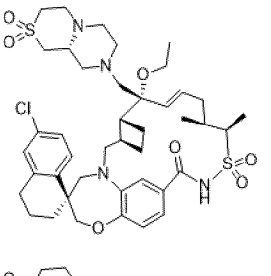

;

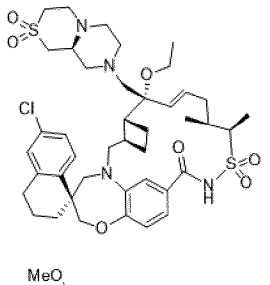

;

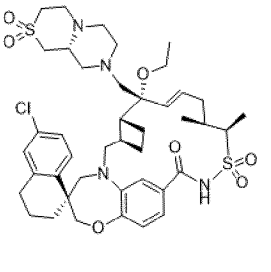

;

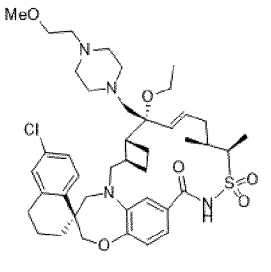

;

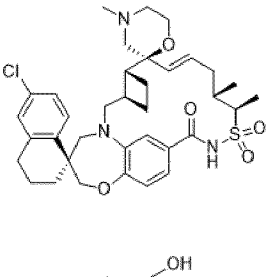

или

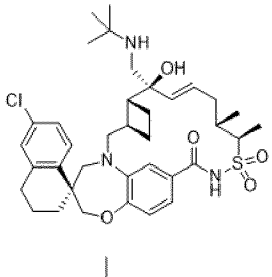

;

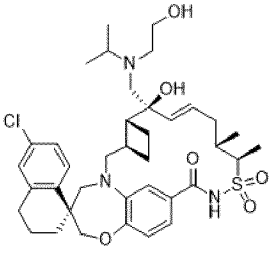

или

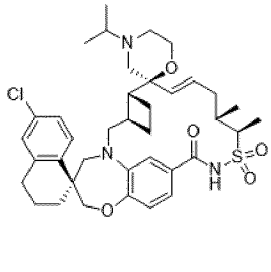

;

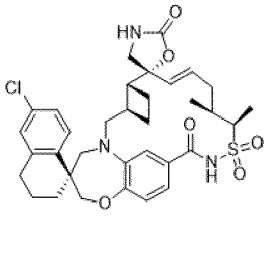

;

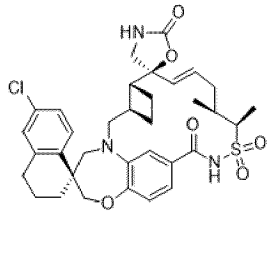

;

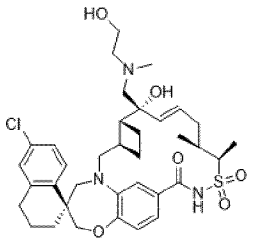

;

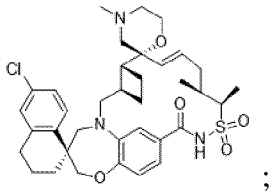

;

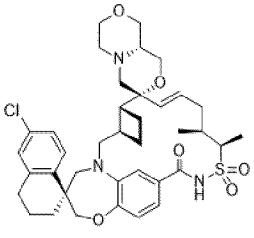

;

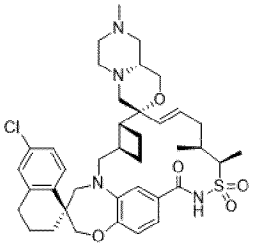

или

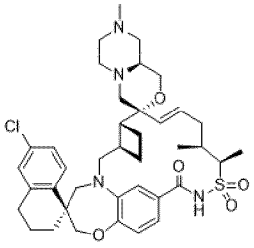

;

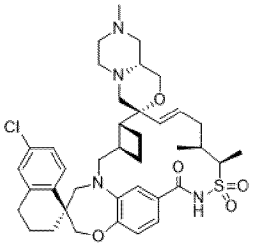

;

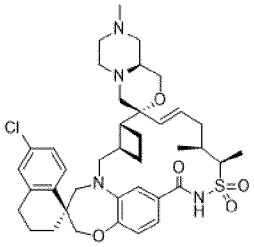

;

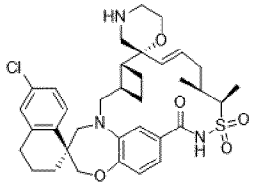

;

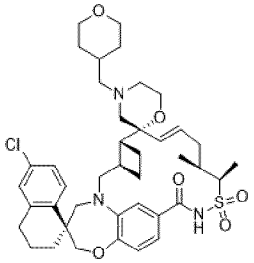

или

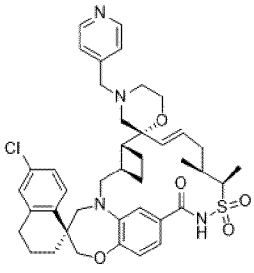

;

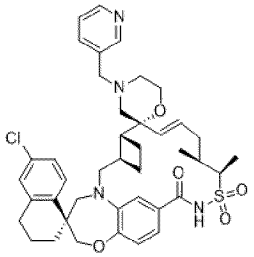

или

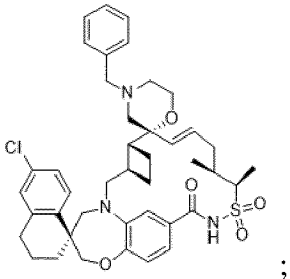

;

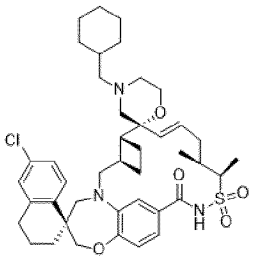

;

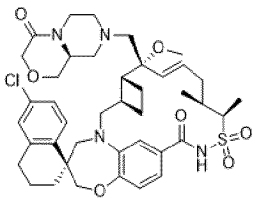

;

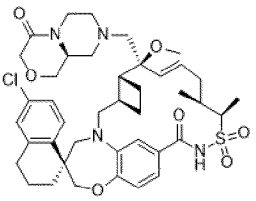

;

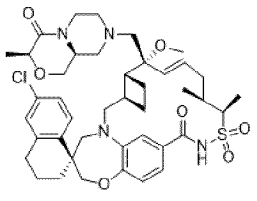

;

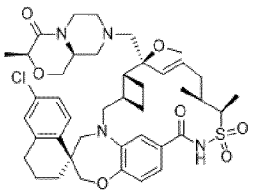

;

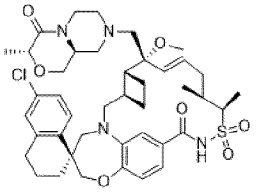

;

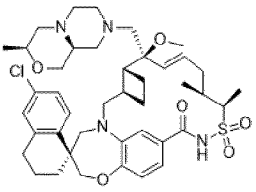

;

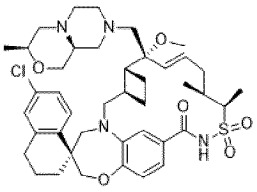

;

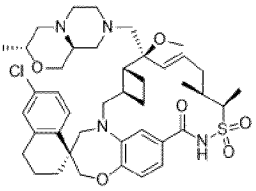

;

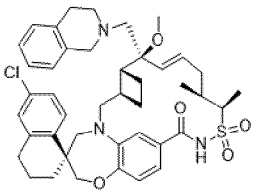

;

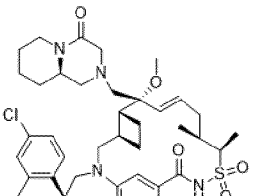

;

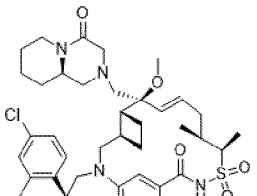

;

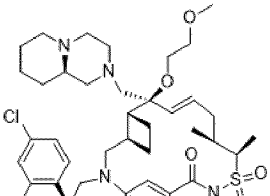

;

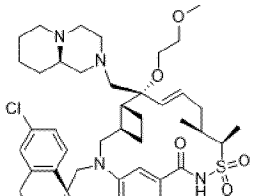

;

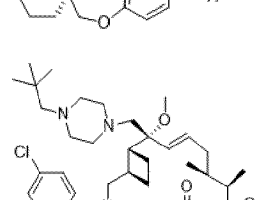

;

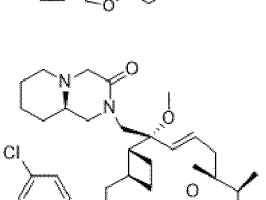

;

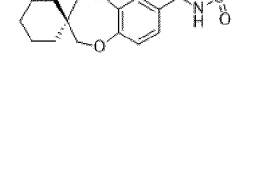

;

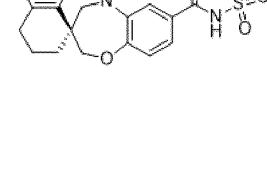

;

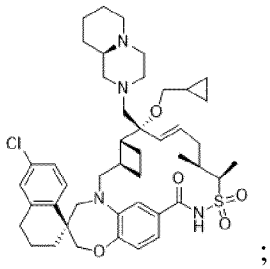

;

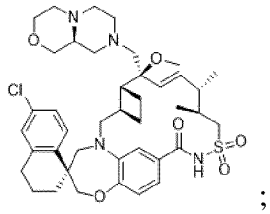

;

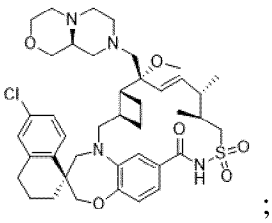

;

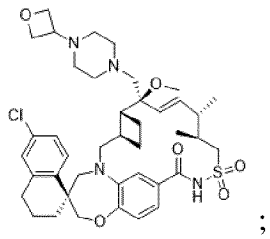

;

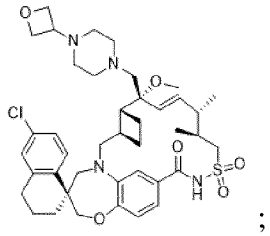

;

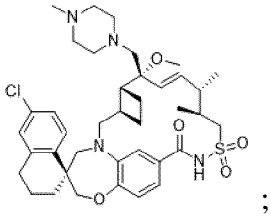

;

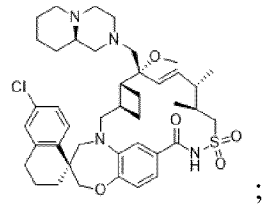

;

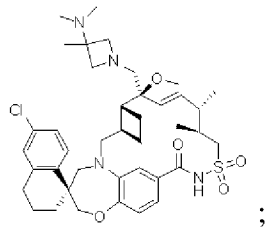

;

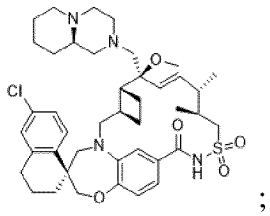

;

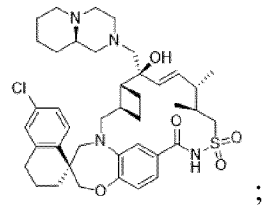

;

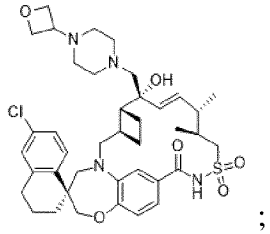

;

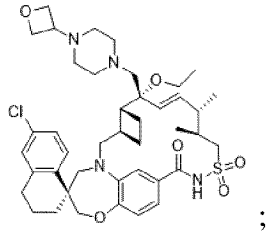

;

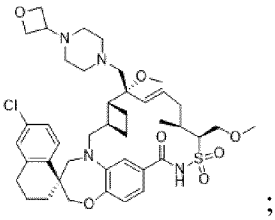

;

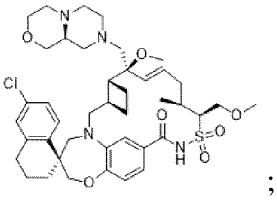

;

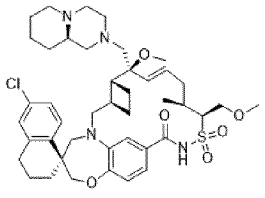

;

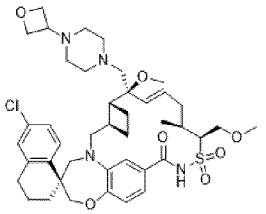

;

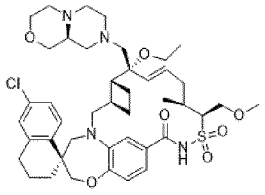

;

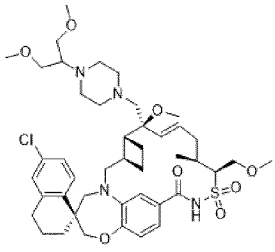

;

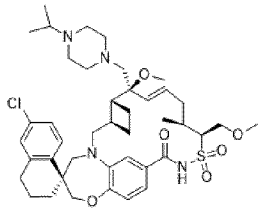

;

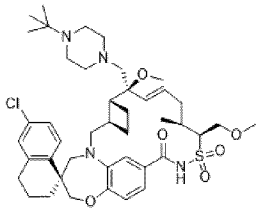

;

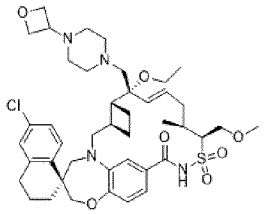

;

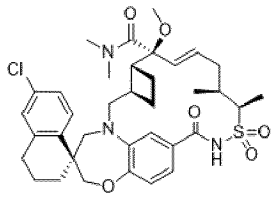

;

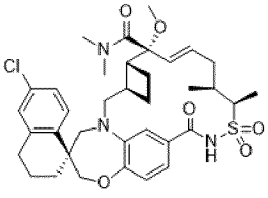

;

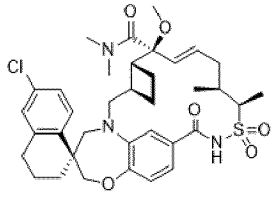

;

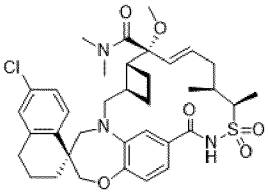

;

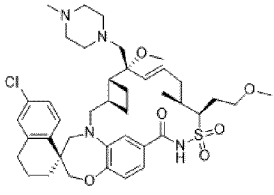

;

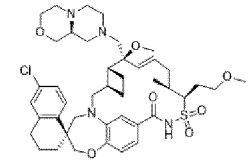

или

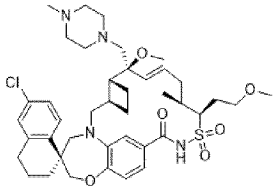

;

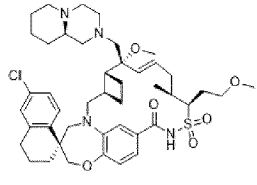

или

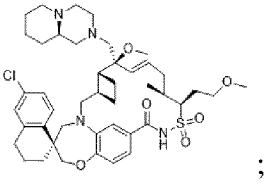

;

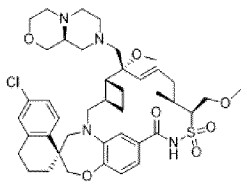

;

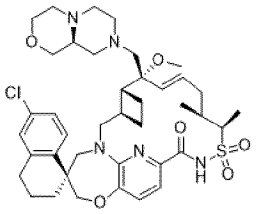

;

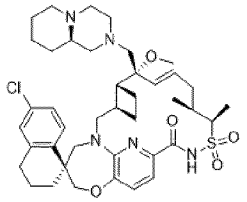

;

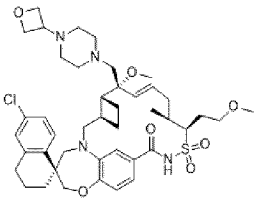

;

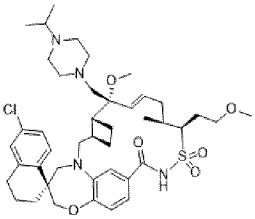

;

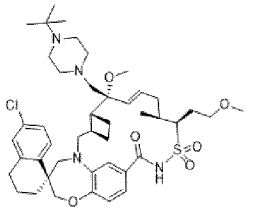

;

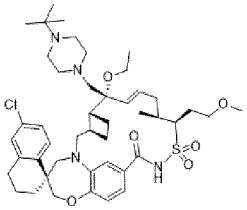

;

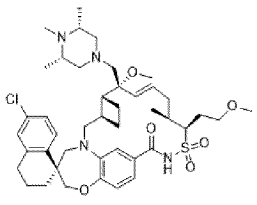

;

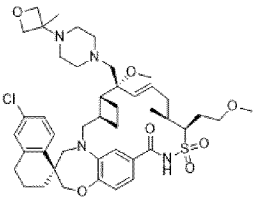

;

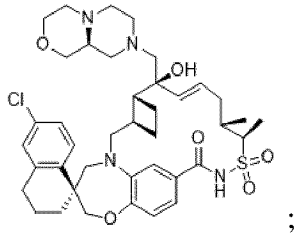

;

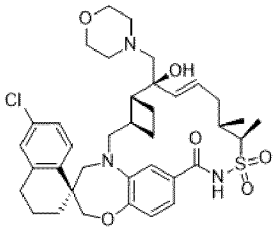

;

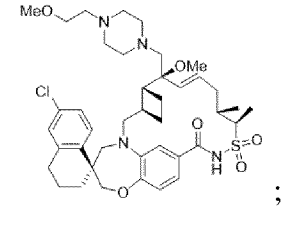

;

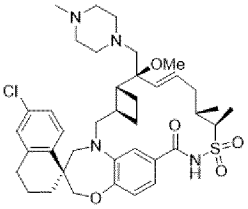

;

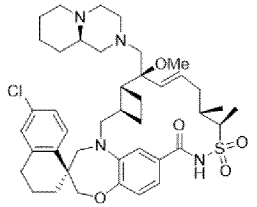

;

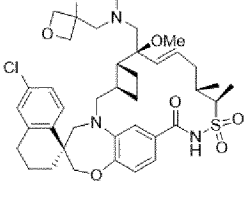

;

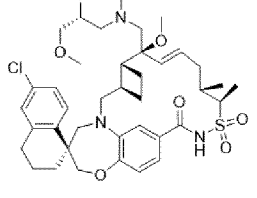

;

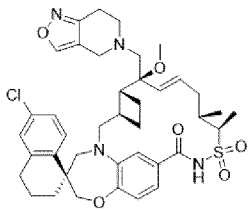

;

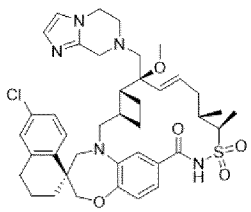

;

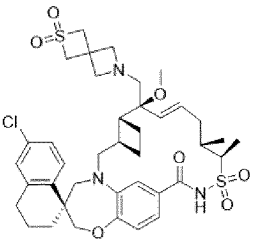

;

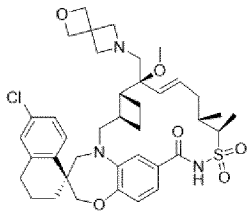

;

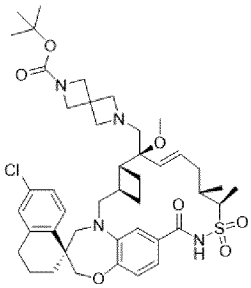

;

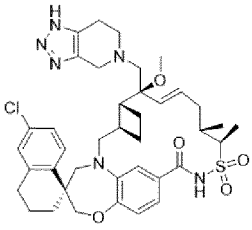

;

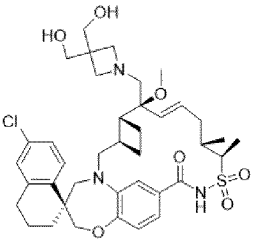

;

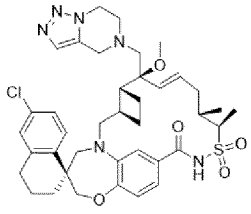

;

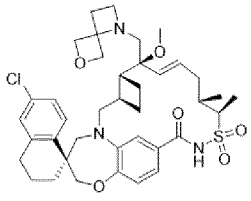

;

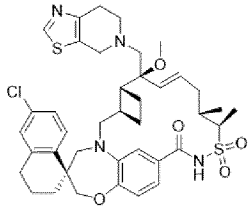

;

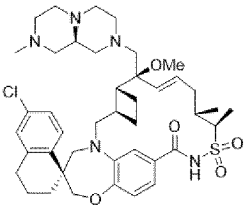

;

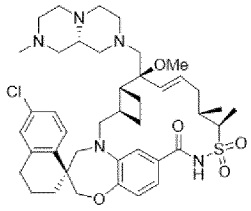

;

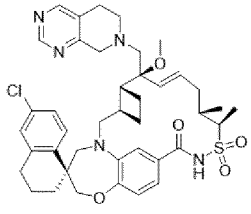

;

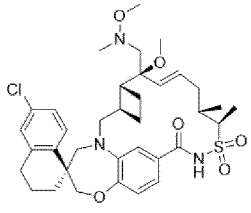

;

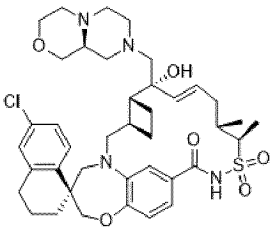

;

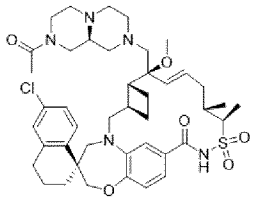

и

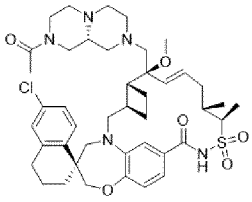

;

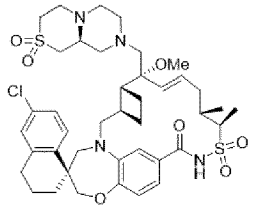

;

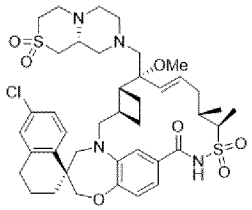

;

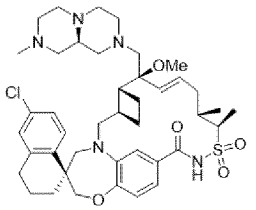

;

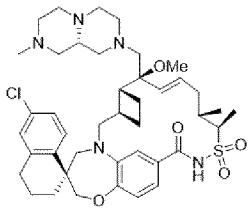

и

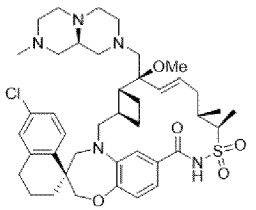

;

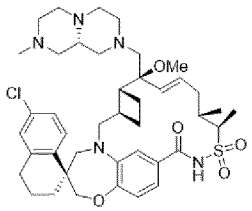

и

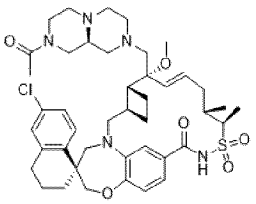

;

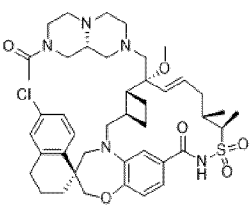

или

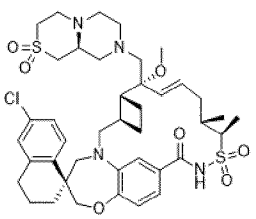

;

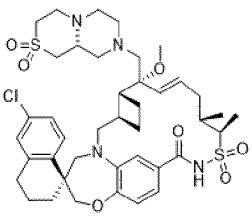

или

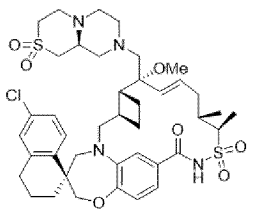

;

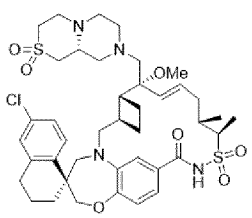

и

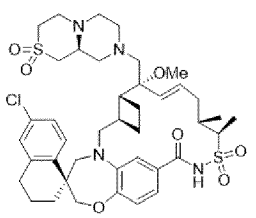

;

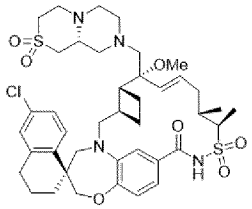

и

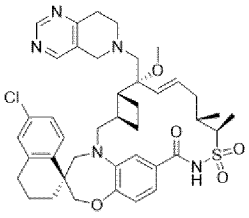

;

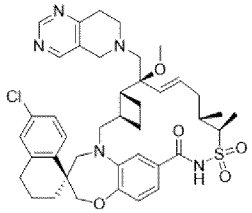

или

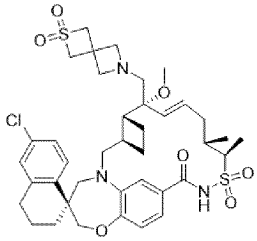

;

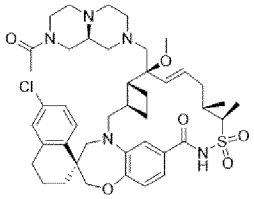

или

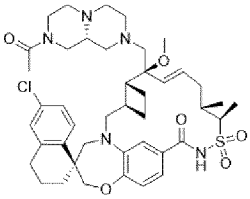

;

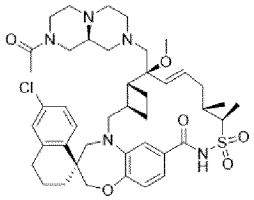

;

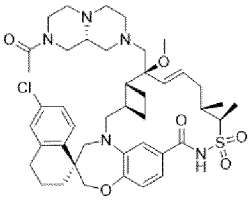

;

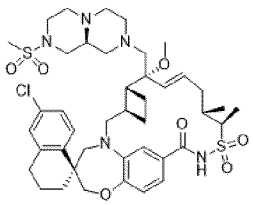

;

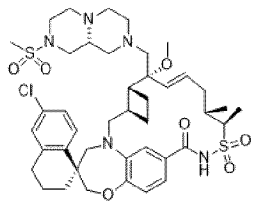

или

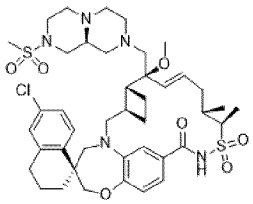

;

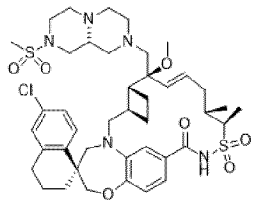

или

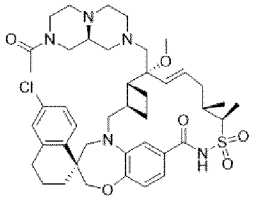

;

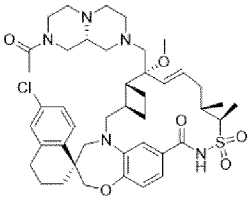

и

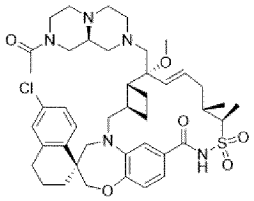

;

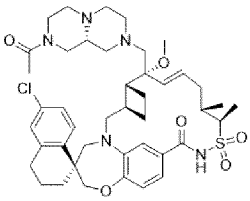

и

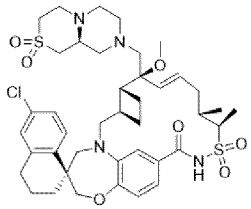
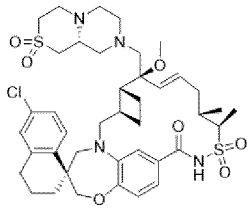

;

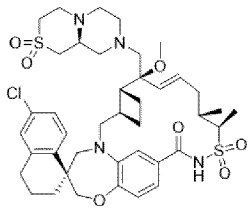
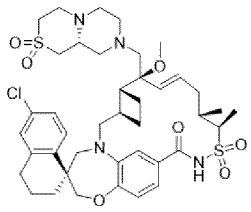

или

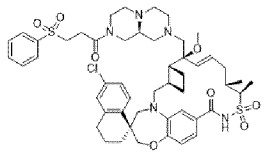
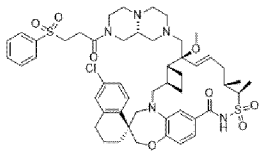

;

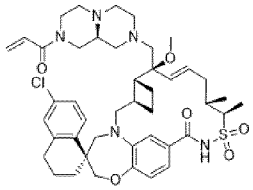
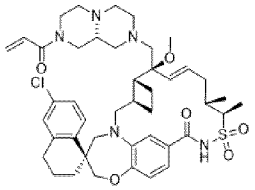

или

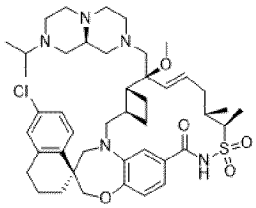
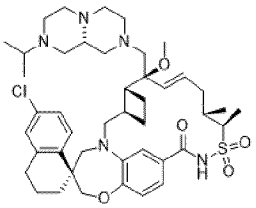

;

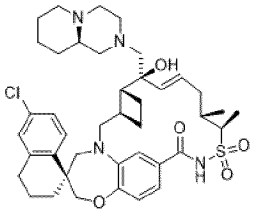
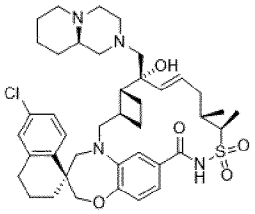

или

;

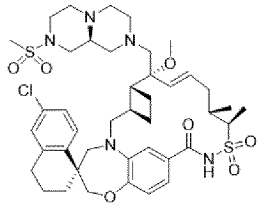
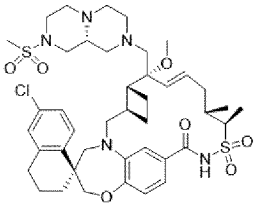

или

;

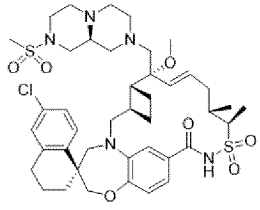
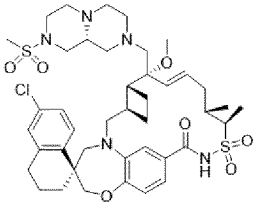

и

;

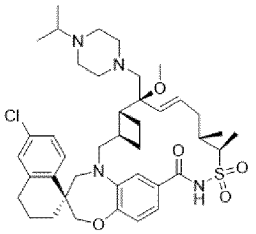

и

;

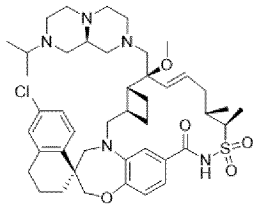

и

;

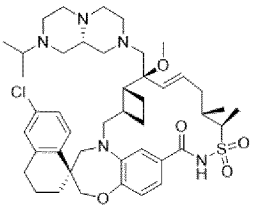

и

;

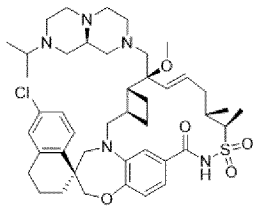

или

;

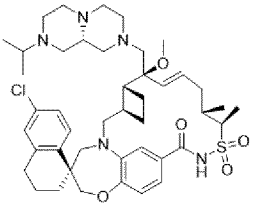

или

;

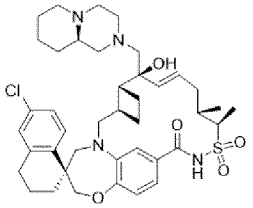

;

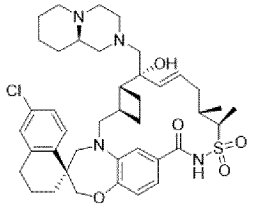

или

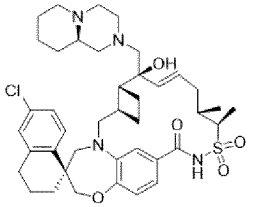

;

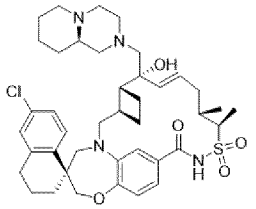

или

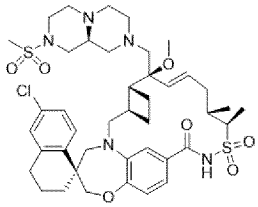

;

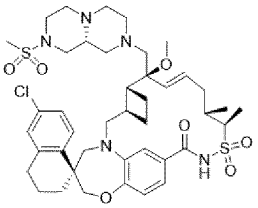

или

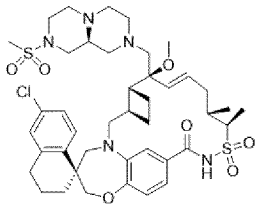

;

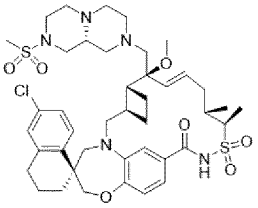

или

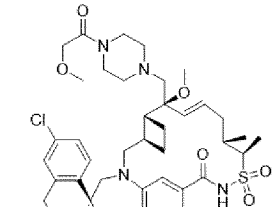

;

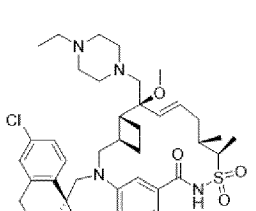

или


;


или

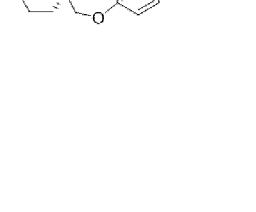

;

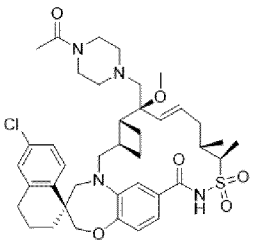

или

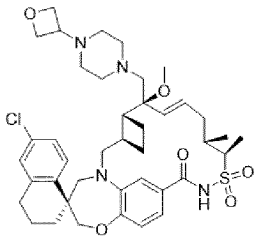

;

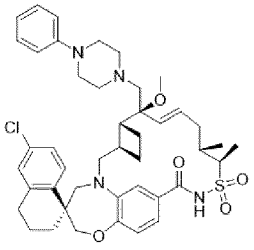
;

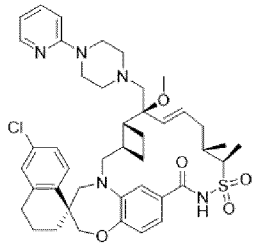
;

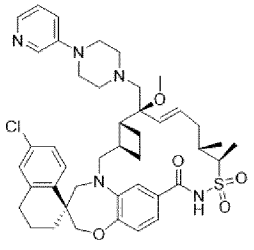

;

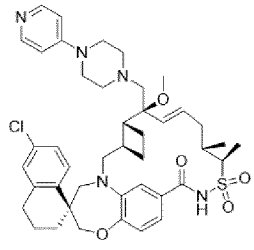

;

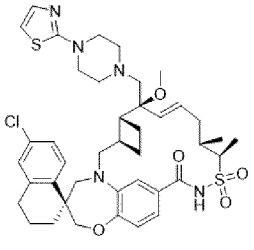

;

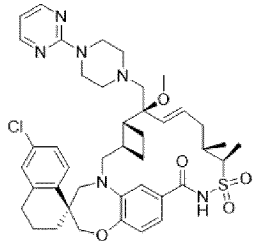

;

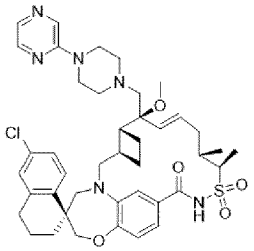

;

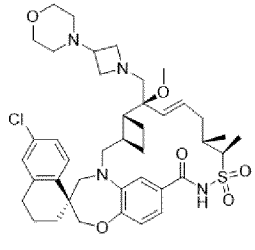

;

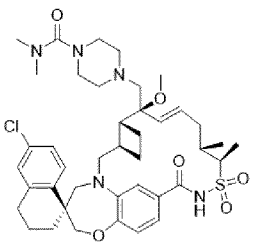

;

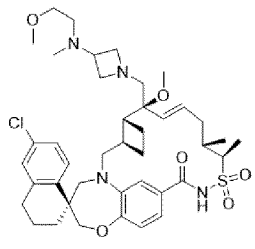

;

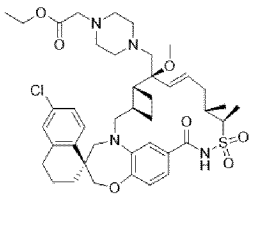

;

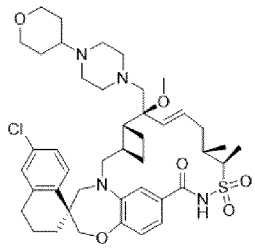

;

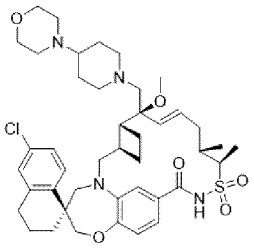

;

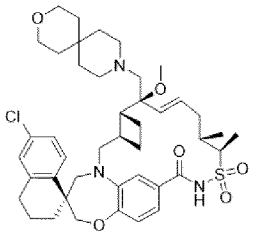

;

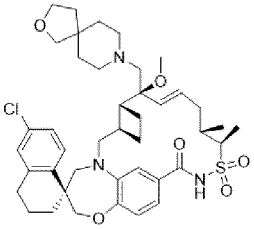

;

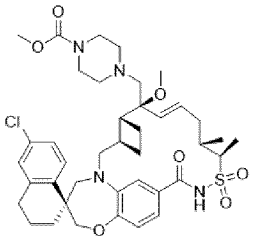

;

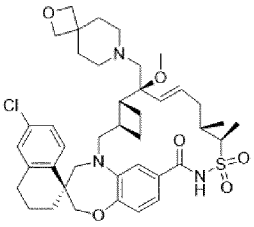

;

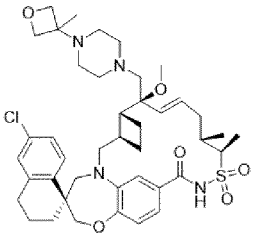

;

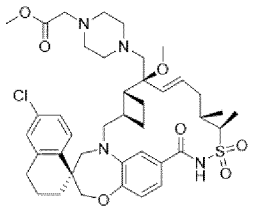

;

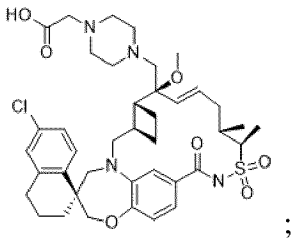

;

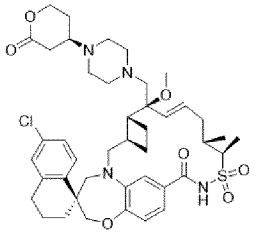

;

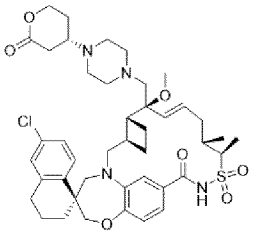

;

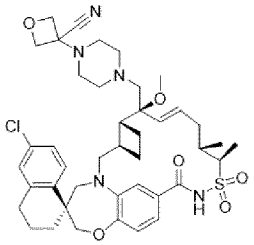

;

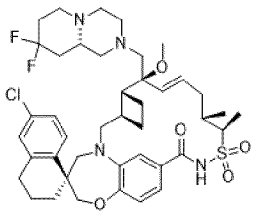

;

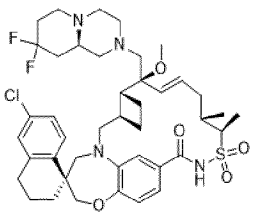

;

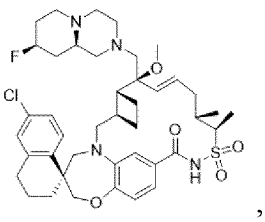

и

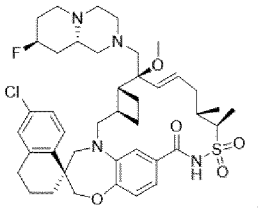

;

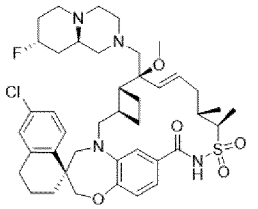

;

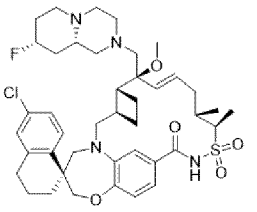

и

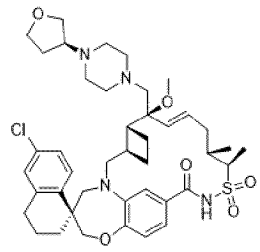

;

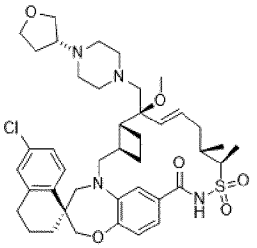

, и

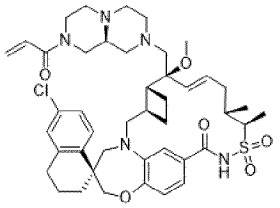

, и

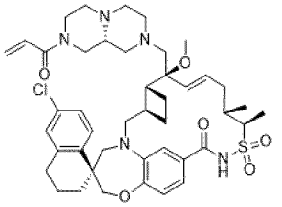

, и

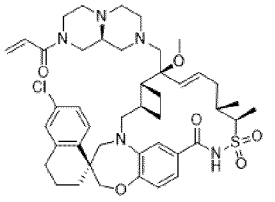

;

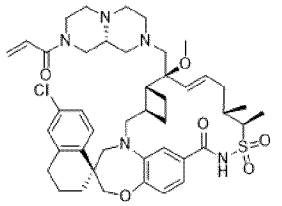

и

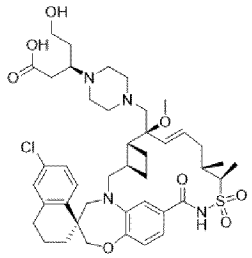

;

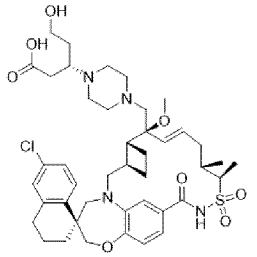

или

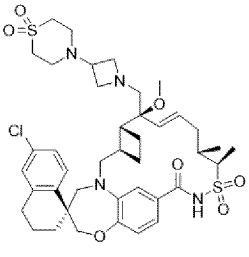

;

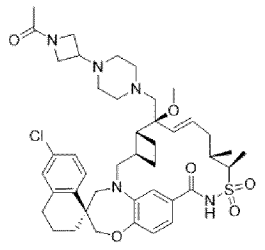

или

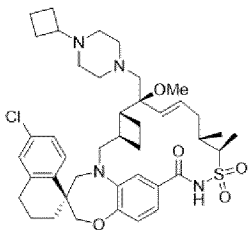

;

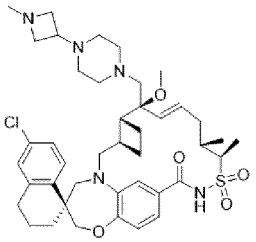

и

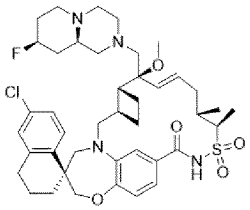

;

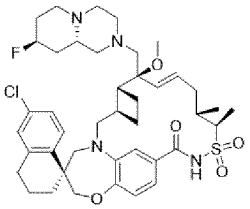

;

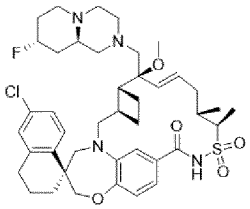

;

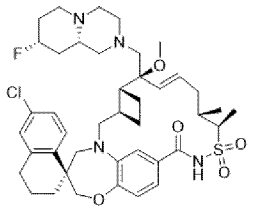

;

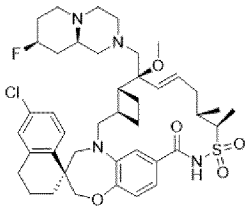

;

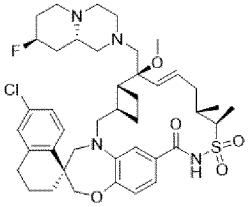

, или

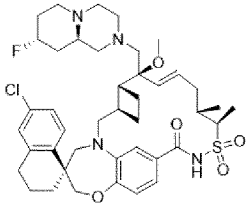

, или

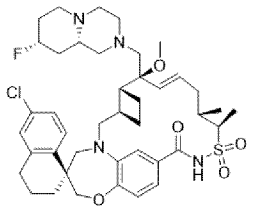

, или

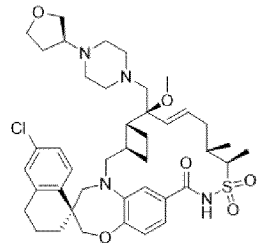

;

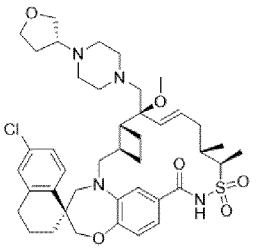

, или

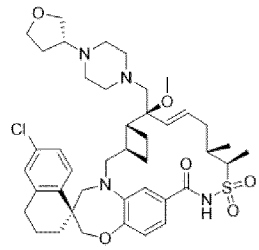

, или

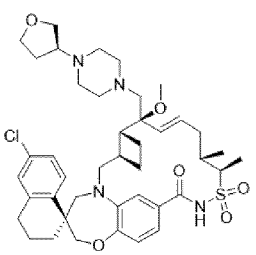

, или

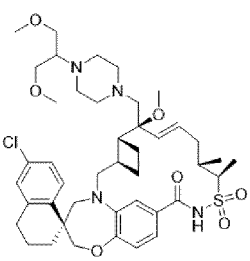

;

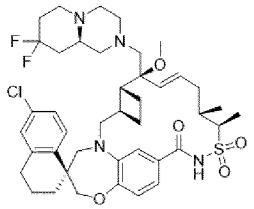
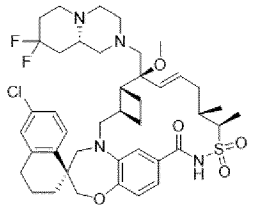

или

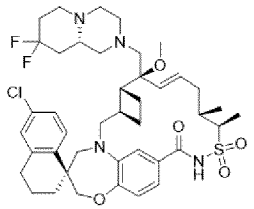
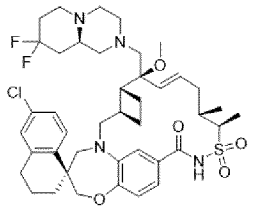

;

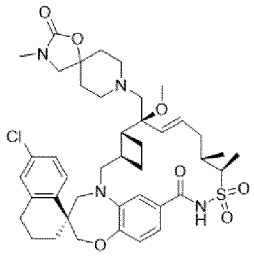
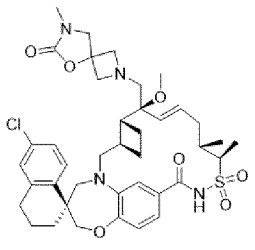

или

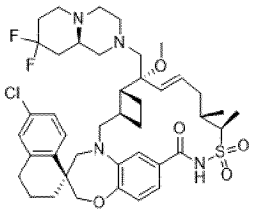
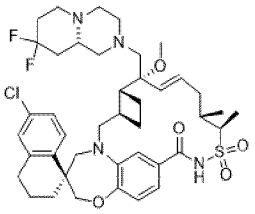

;

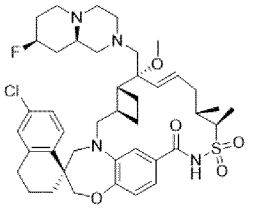
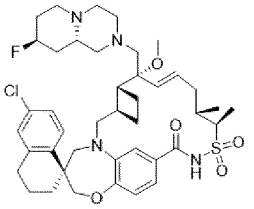

;

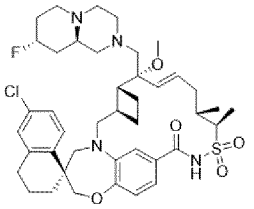
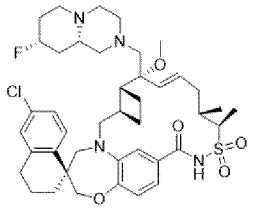

или

;

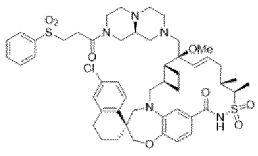
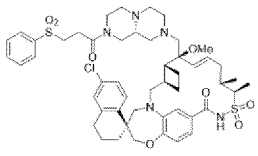

или

;

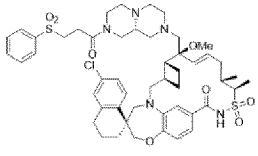
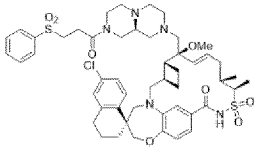

;

;

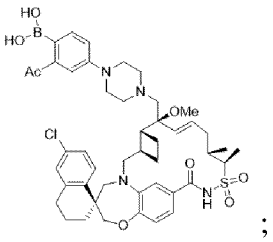

и

;

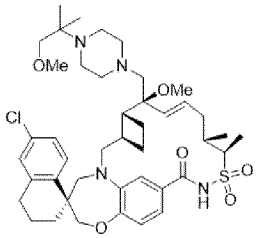

, и

, и

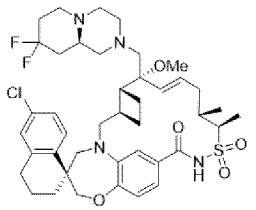

, и

;

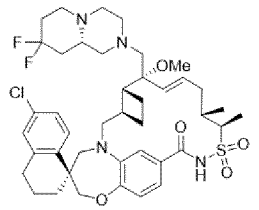

или

;

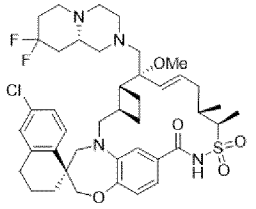

или

;

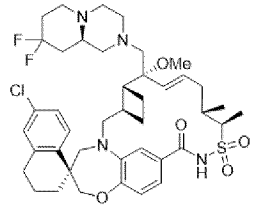

;

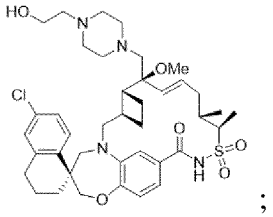

;

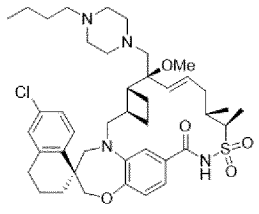

или

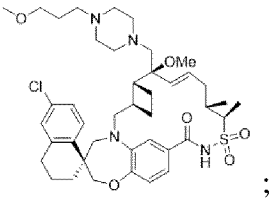

;

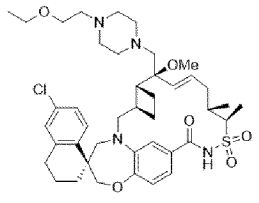

или

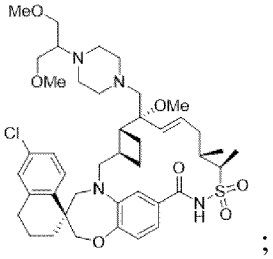

;

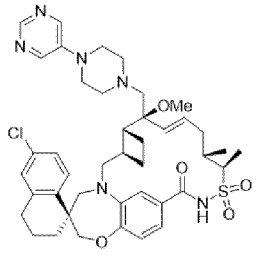

;

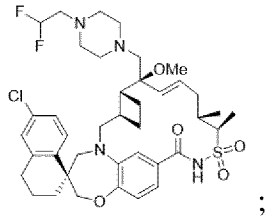

;

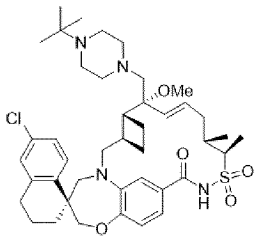

;

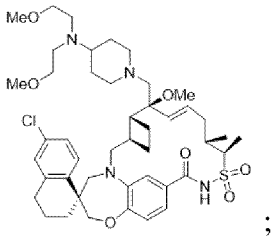

;

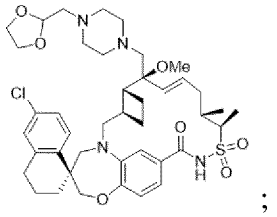

;

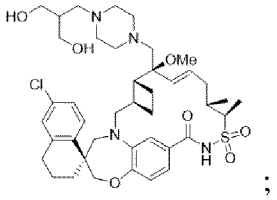

;

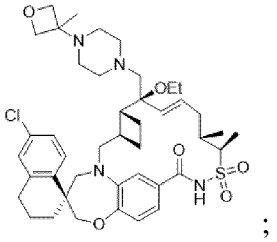

;

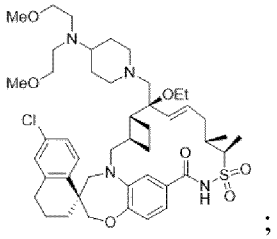

;

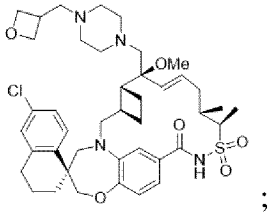

;

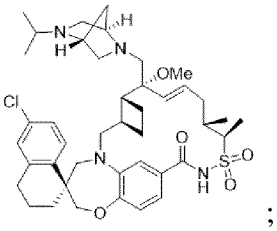

;

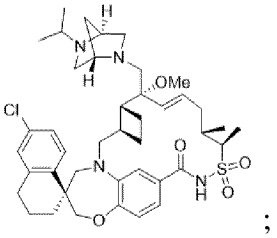

;

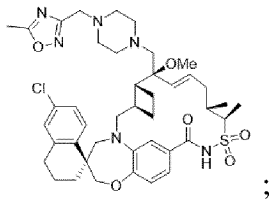

;

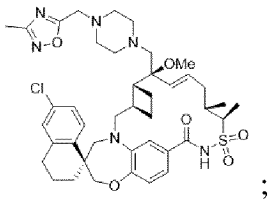

;

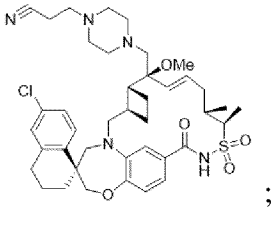

;

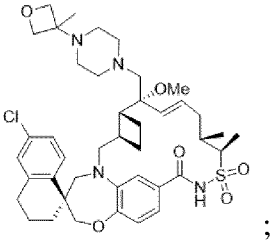

;

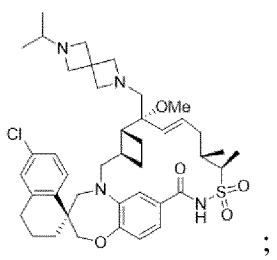

;

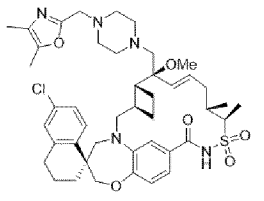

;

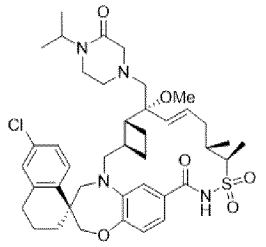

;

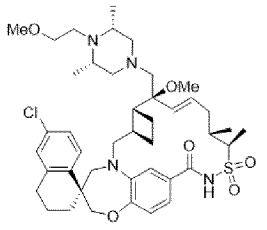

;

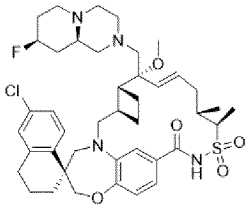

;

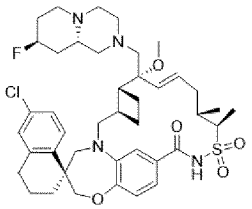

;

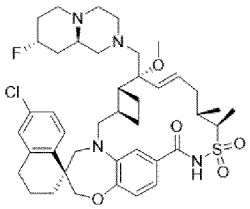

;

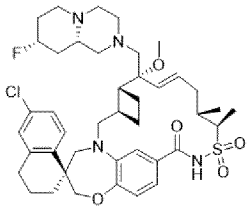

;

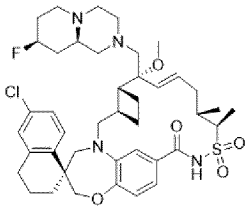

;

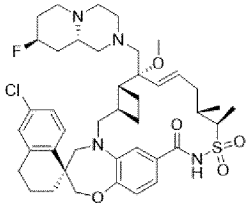

, или

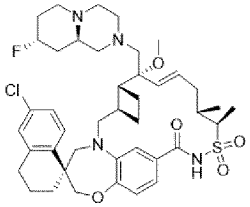

, или

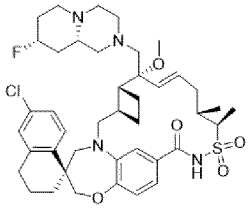

, или

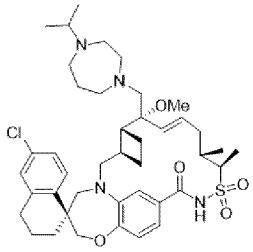

;

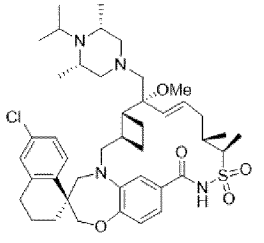

, или

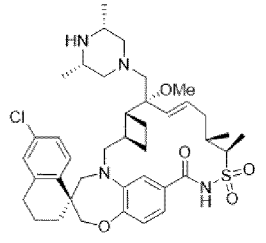

, или

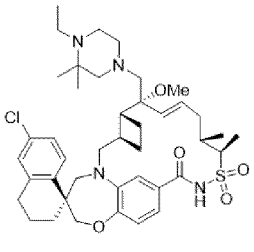

, или

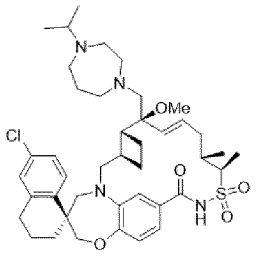

;

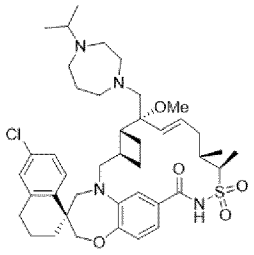

;

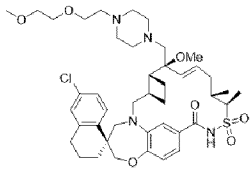

;

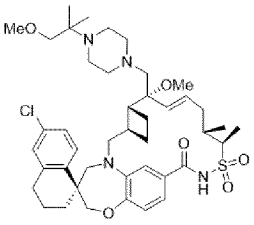

;

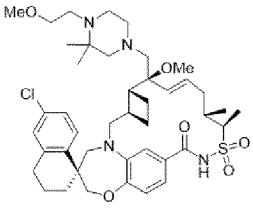

;

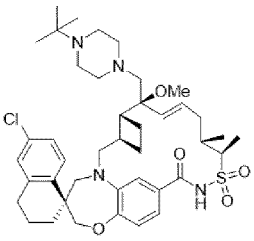

и

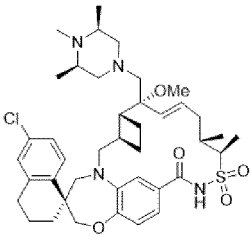

;

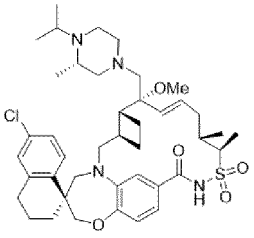

;

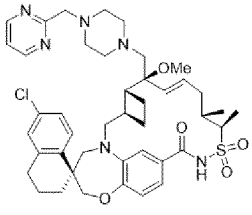

;

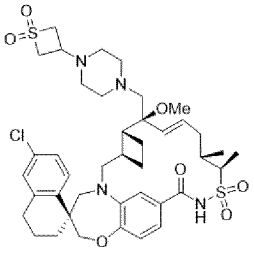

;

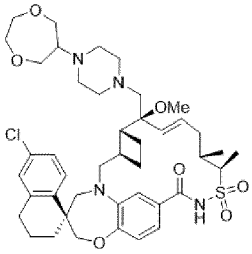

;

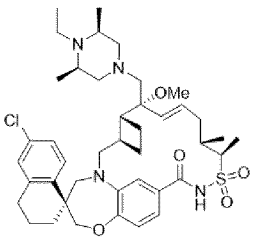

;

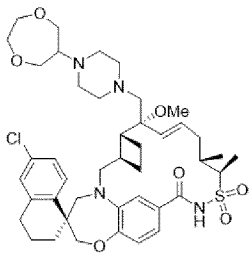

;

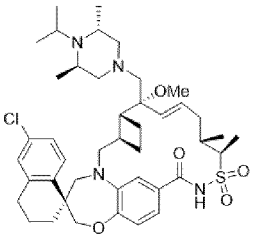

;

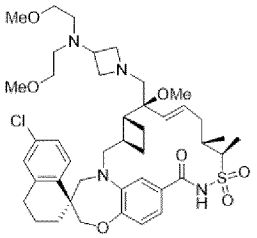

;

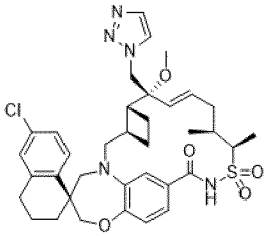

;

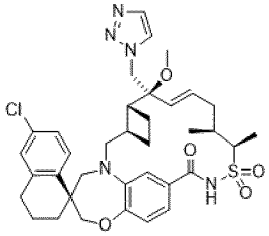

;

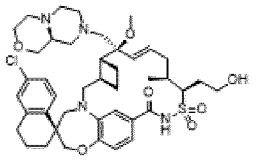

;

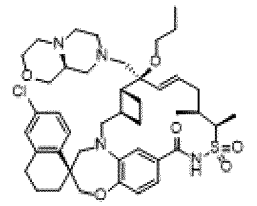

;

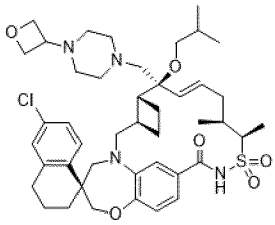

;

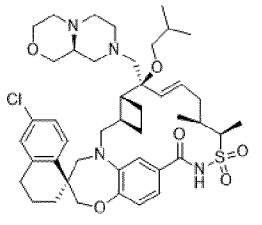

или

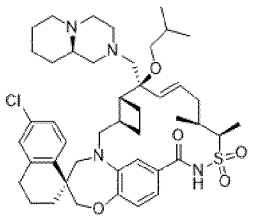

;

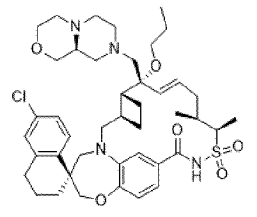

;

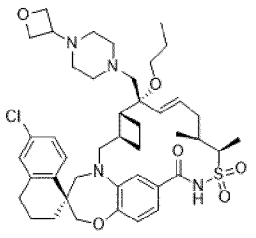

;

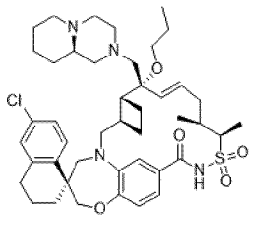

;

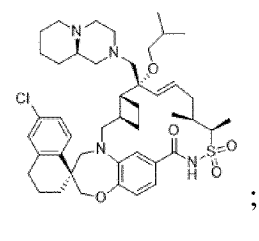

;

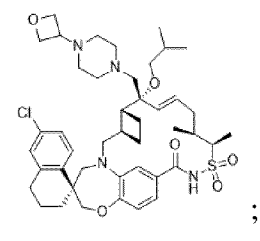

;

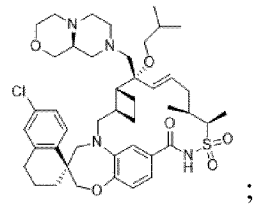

;

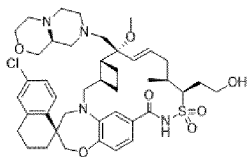

;

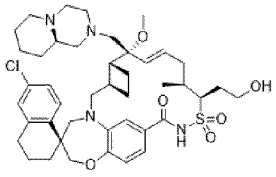

;

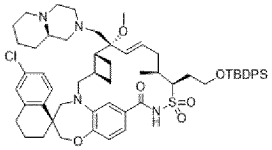

;

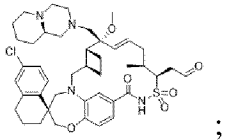

;

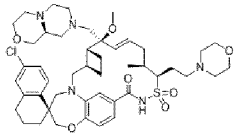

;

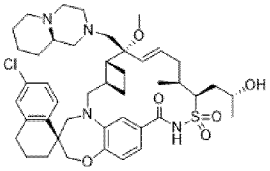

;

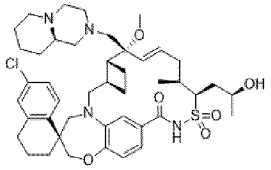

;

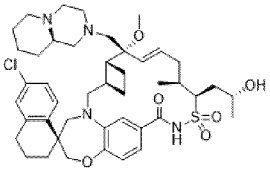

;

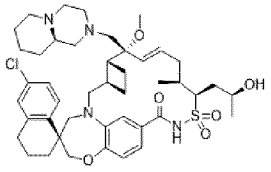

;

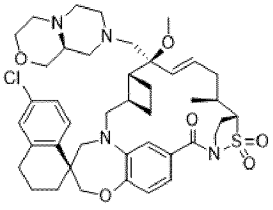

;

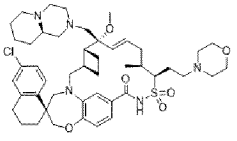

или

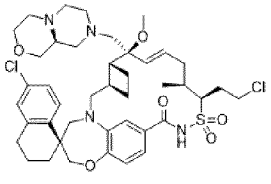

;

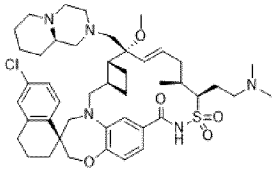

или

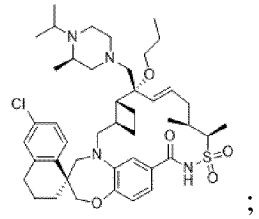

;

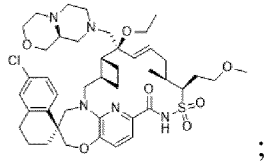

;

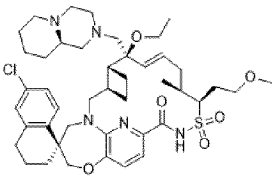

;

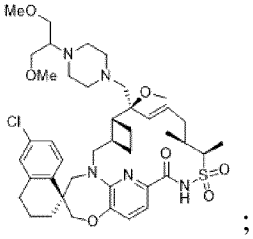

;

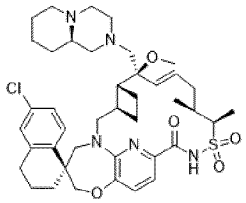

;

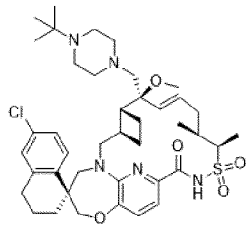

;

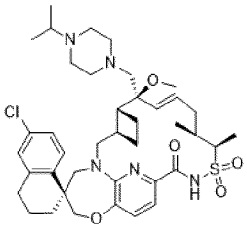

;

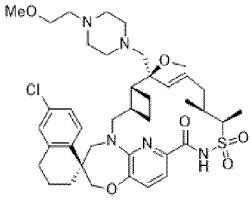

;

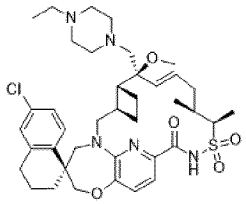

;

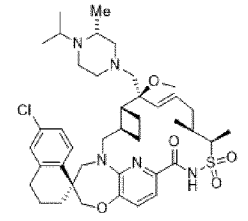

;

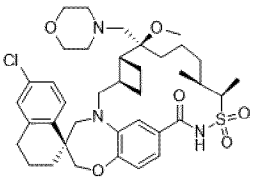

;

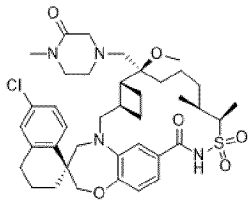

;

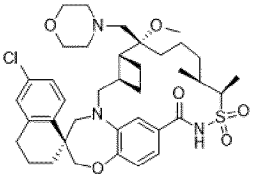

;

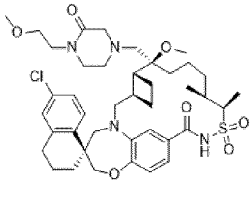

;

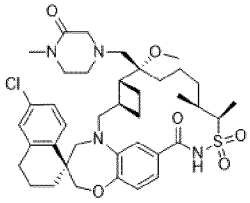

;

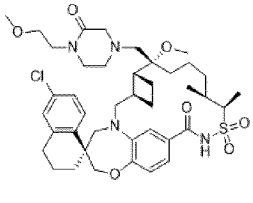

;

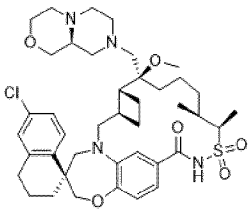

;

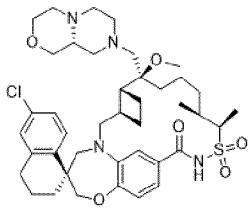

;

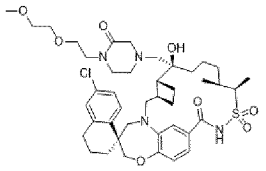
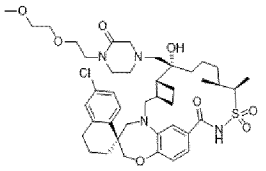

;

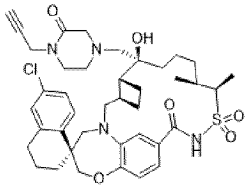
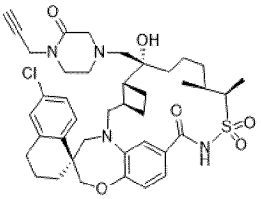

;

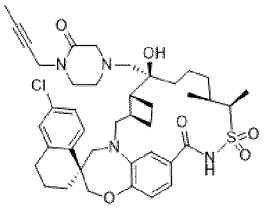
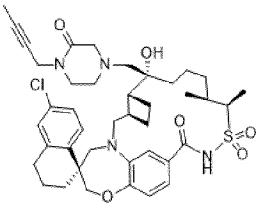

;

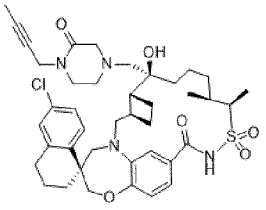
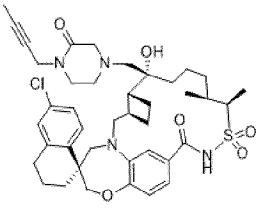

;

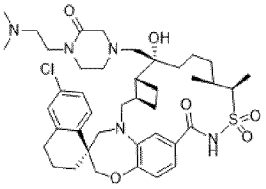
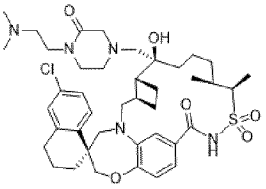

;

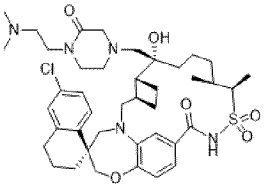
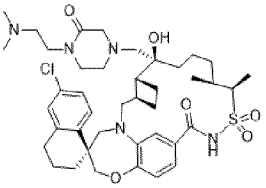

и

;

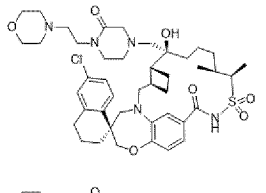
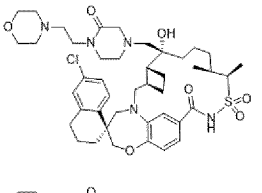

и

;

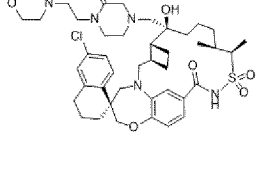
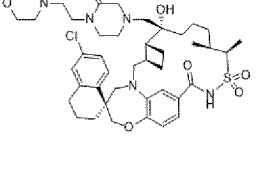

или

;

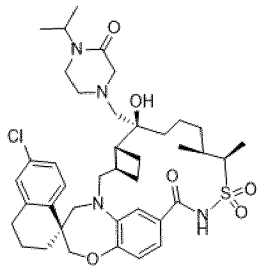
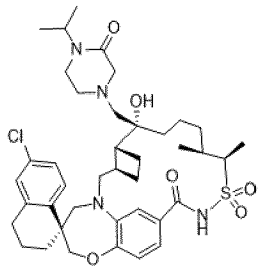

или

;

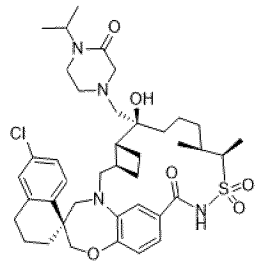
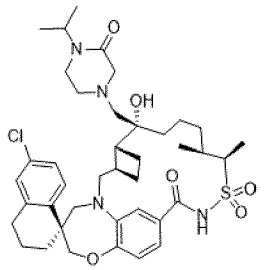

или

;

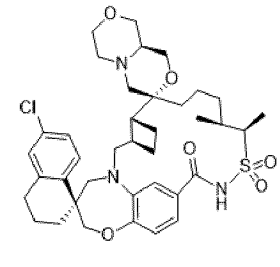
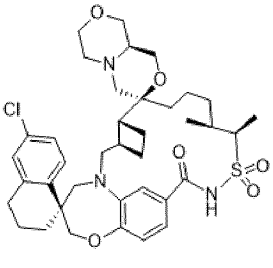

или

;

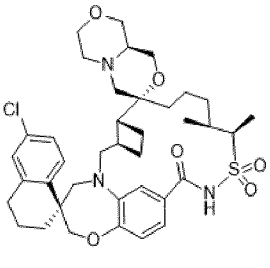
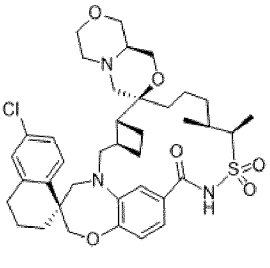

или

;

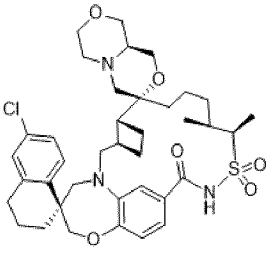
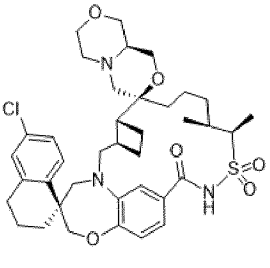

или

;

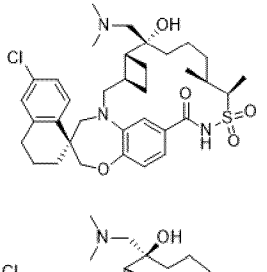
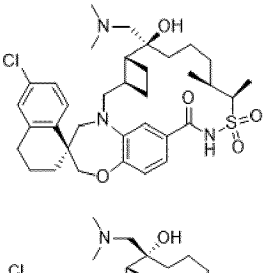

или

;

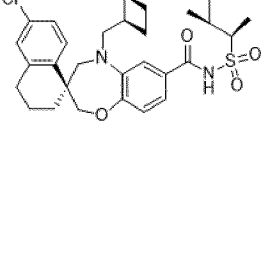
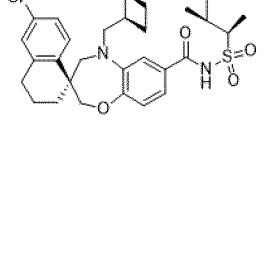

или

;

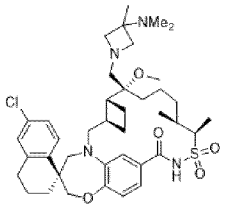

и

;


или

;

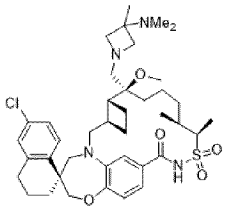

или

;


или

;

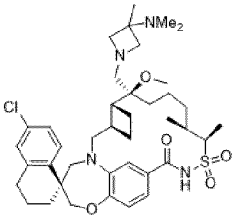

или

;



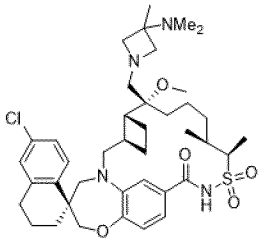
или



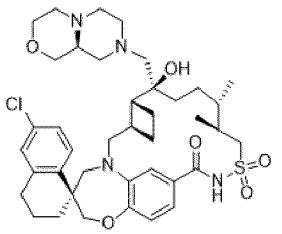
;



или

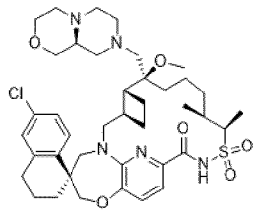


;

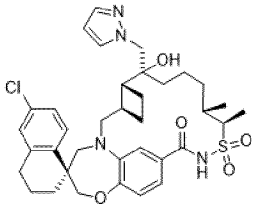


;

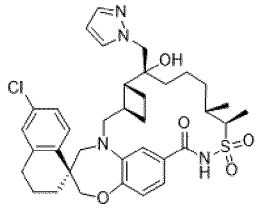
405



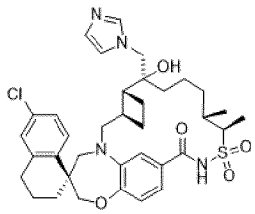
;



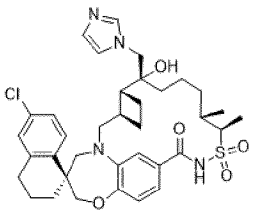
и



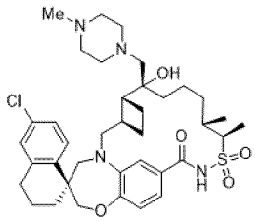
;



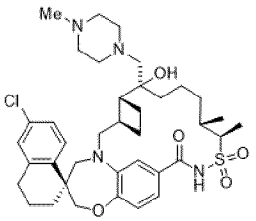
и



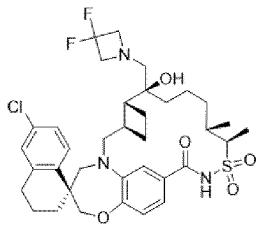
;



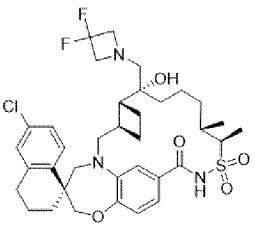
и



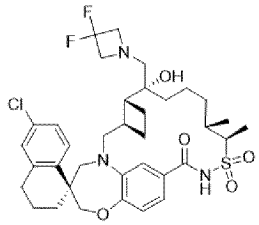
;



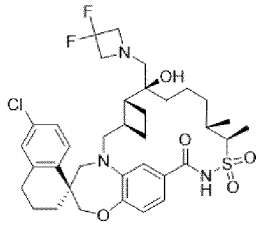
или



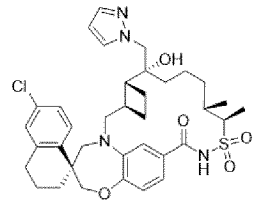
;



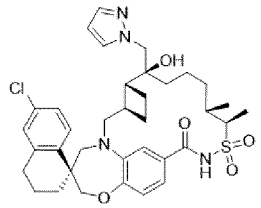
или



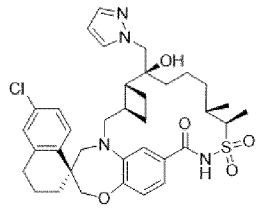
;



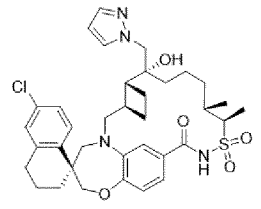
или



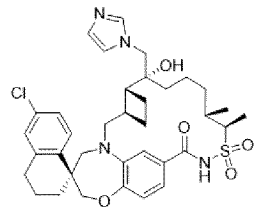
;



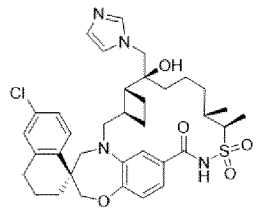
или



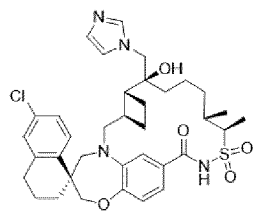
;



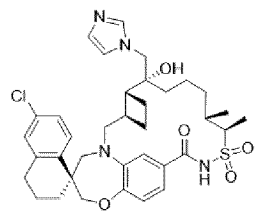
или



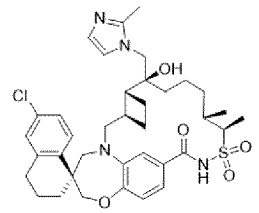
;



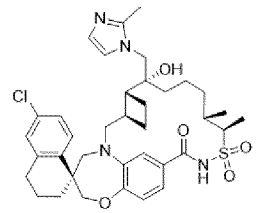
или



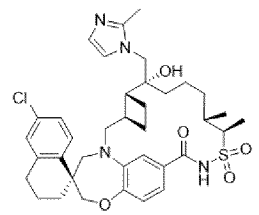
;



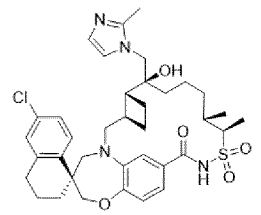
или



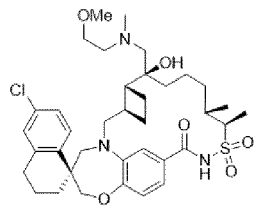
;



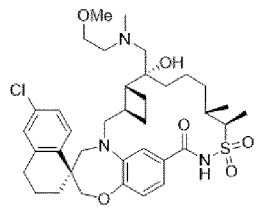
или



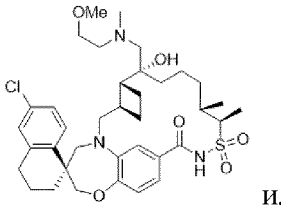
;



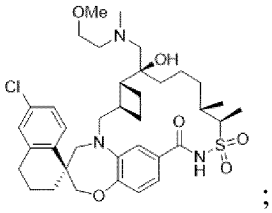
или



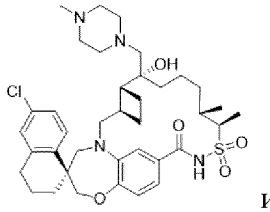
;



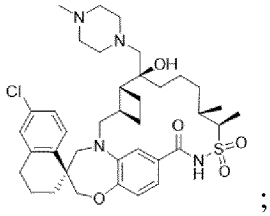
или



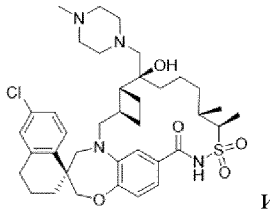
;



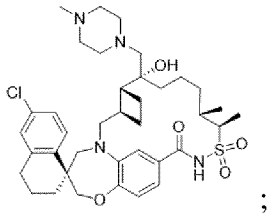
или



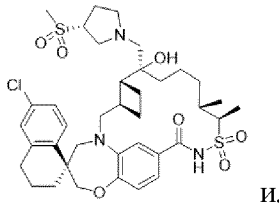
;



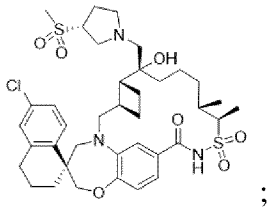
или



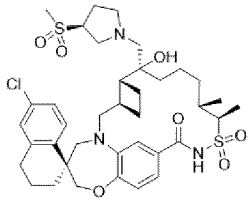
;



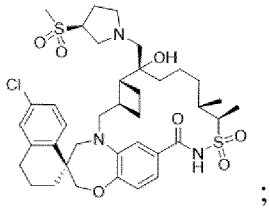
или



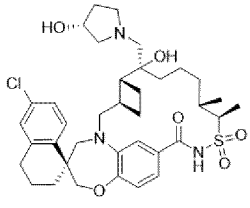
;



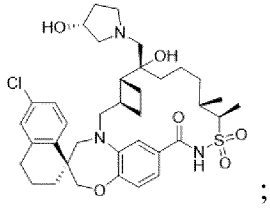
и



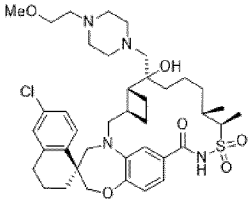
;



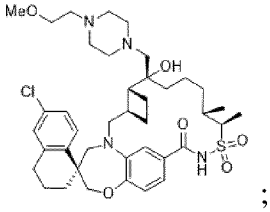
и



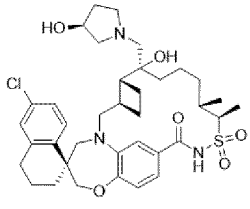
;



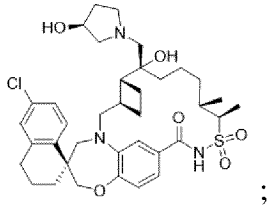
и



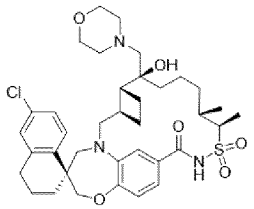
;



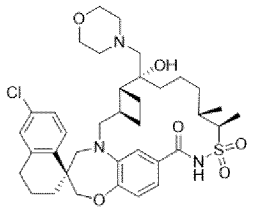
и



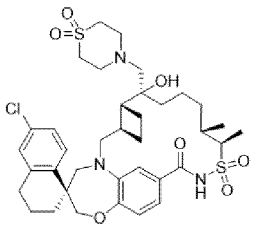
;



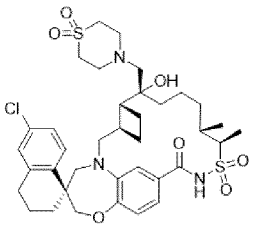
и



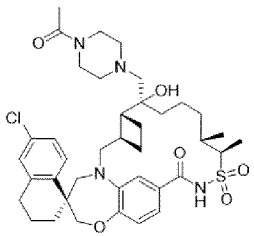
;



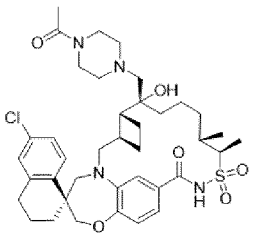
и



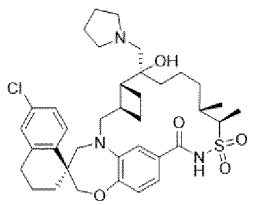
;



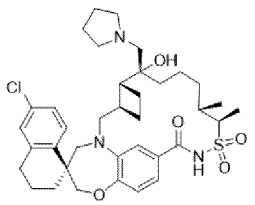
и



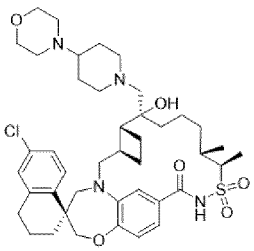
;



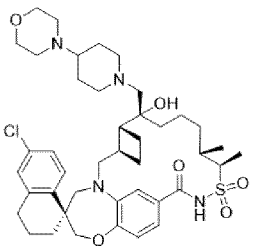
и



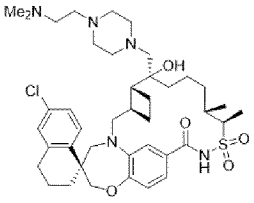
;



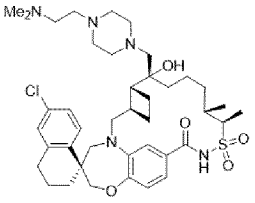
и



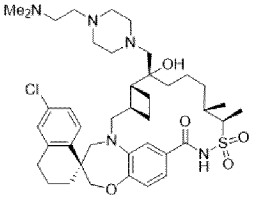
;



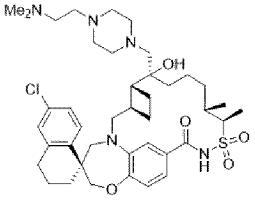
или



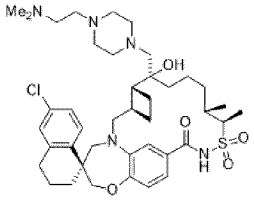
;



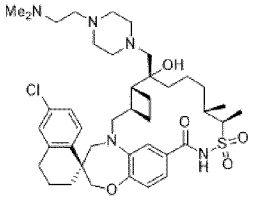
или



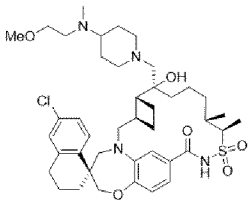
;

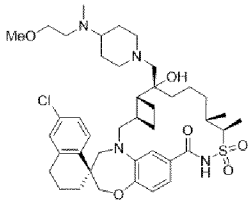


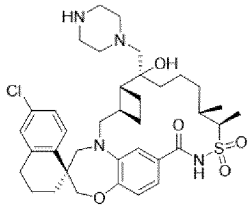
и

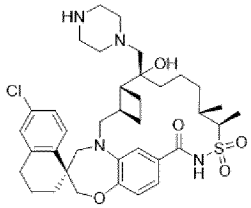


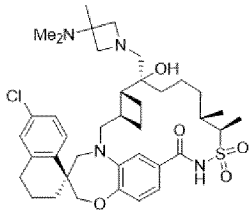
;

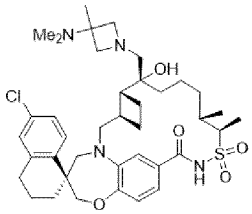

;

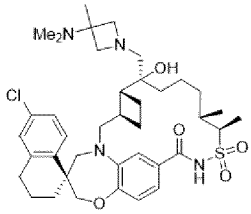

;

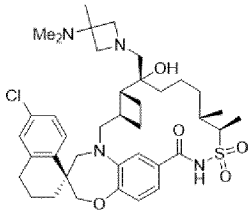

и

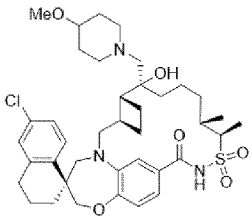

;

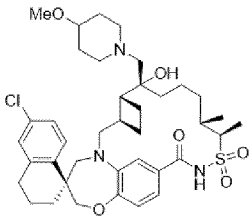

и

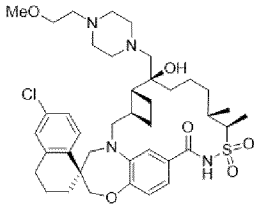

;

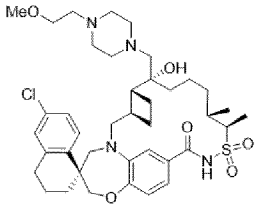

или

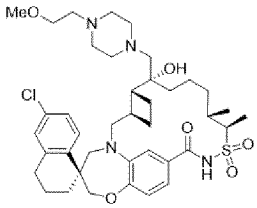

;

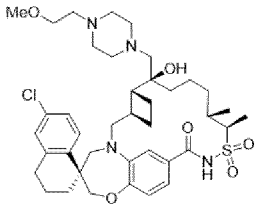

и

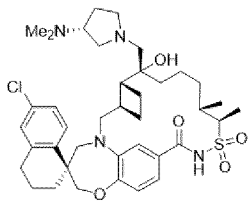

;

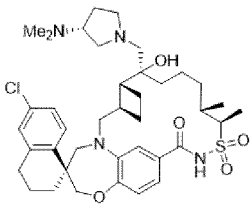

или

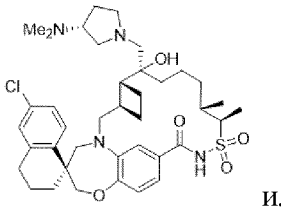

;


или

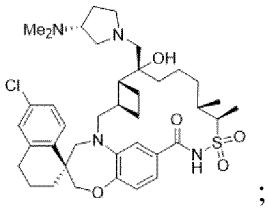

;


или

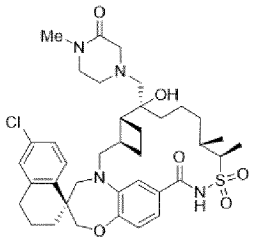

;



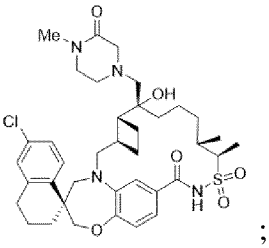
или



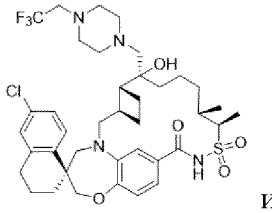
;



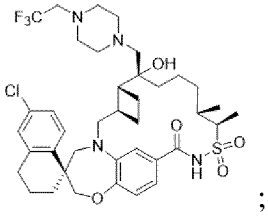
и



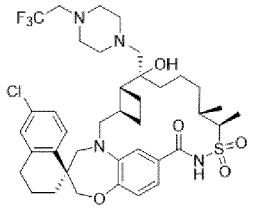
;



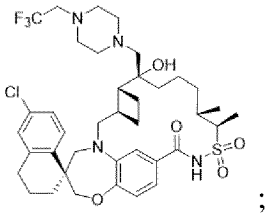
или



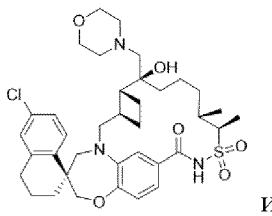
;



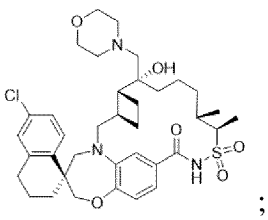
и



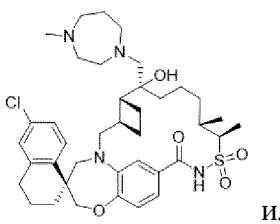
;



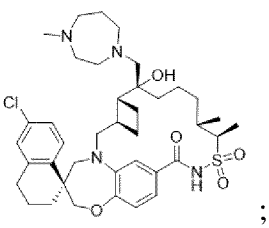
или



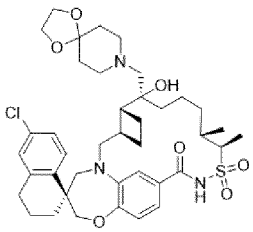
;



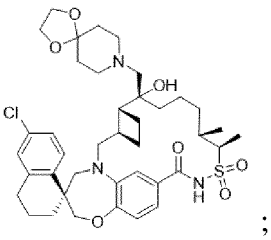
или



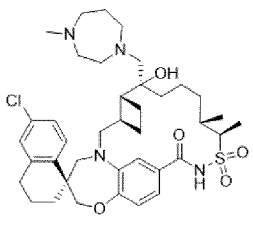
;



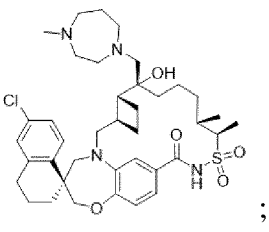
и



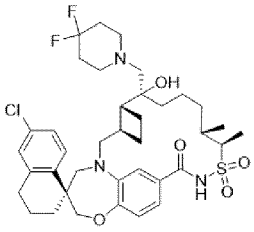
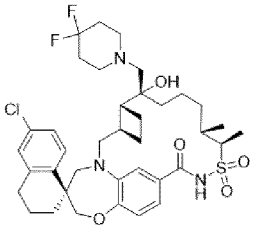
;

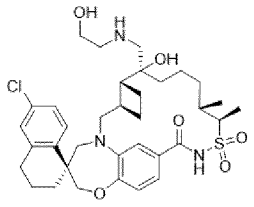
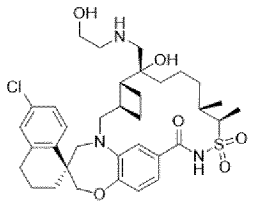


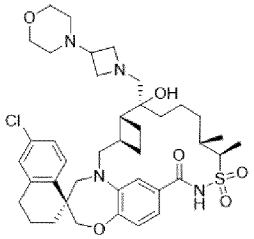
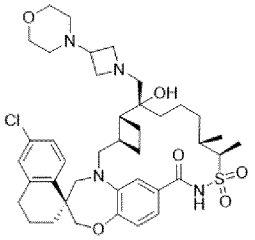
и

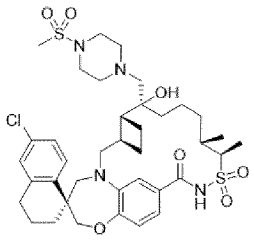
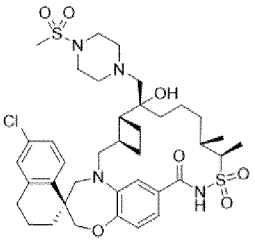


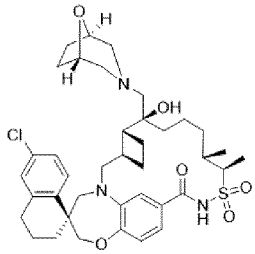
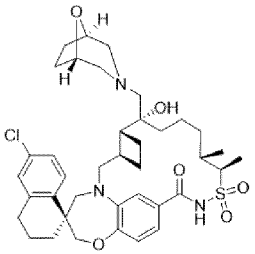
;

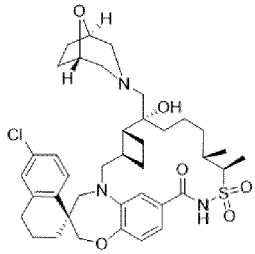
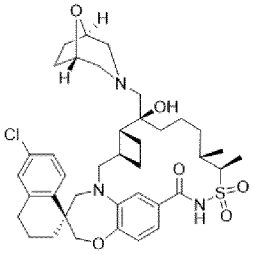

и

;

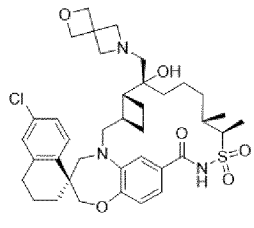
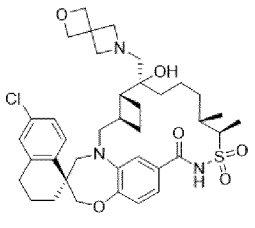

и

;

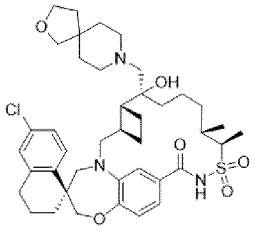

и

;


и

;

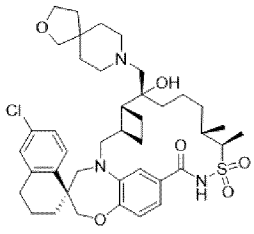

или

;


или

;

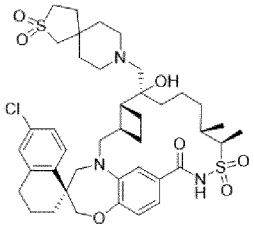

или

;


O
N
OH
Cl
O
N
O
S
O
N
H
O

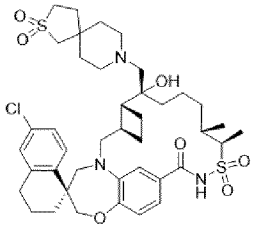
И


O
N
OH
Cl
O
N
O
S
O
N
H
O

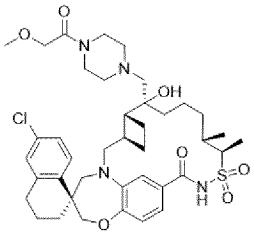
;


O
S
O
N
OH
Cl
O
N
O
S
O
N
H
O

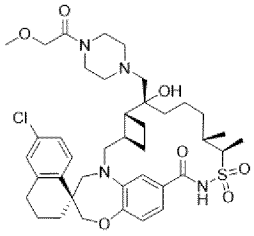
И


O
S
O
N
OH
Cl
O
N
O
S
O
N
H
O

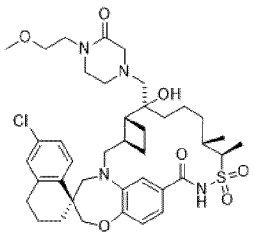
;


O
O
N
N
OH
Cl
O
N
O
S
O
N
H
O

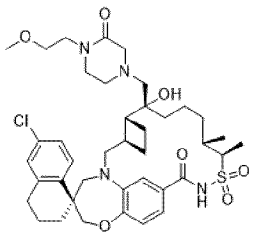
И


O
O
N
N
OH
Cl
O
N
O
S
O
N
H
O

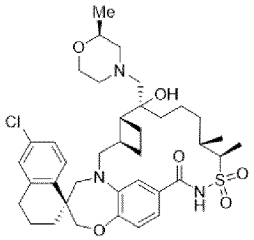
;


O
O
N
N
OH
Cl
O
N
O
S
O
N
H
O

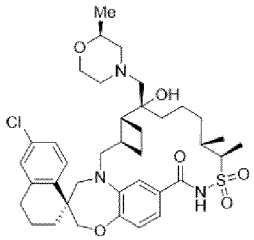
И


O
O
N
N
OH
Cl
O
N
O
S
O
N
H
O

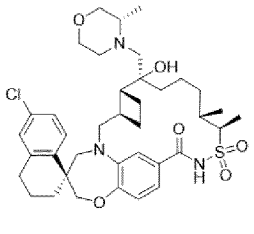
;


Me
O
N
OH
Cl
O
N
O
S
O
N
H
O

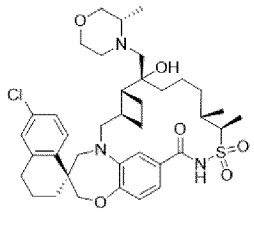
И


Me
O
N
OH
Cl
O
N
O
S
O
N
H
O

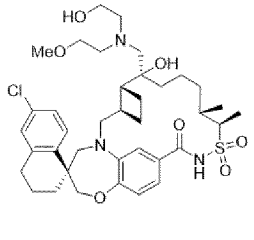
;


O
N
OH
Cl
O
N
O
S
O
N
H
O

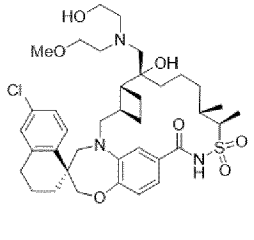
И


O
N
OH
Cl
O
N
O
S
O
N
H
O

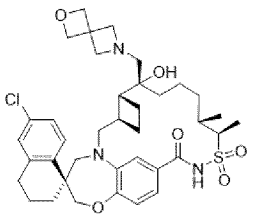
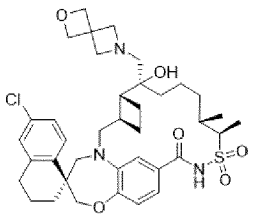
;

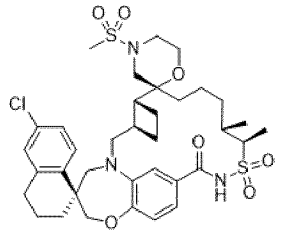
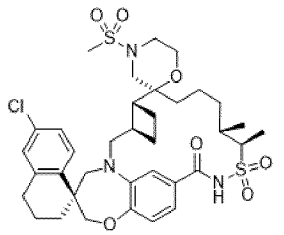

HO
MeO
N
OH
Cl
O
N
O
S
O
N
H
O

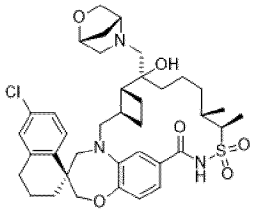
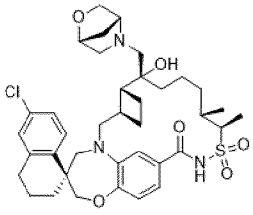
И

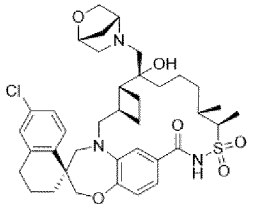
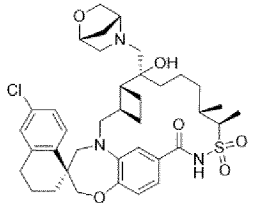

HO
MeO
N
OH
Cl
O
N
O
S
O
N
H
O

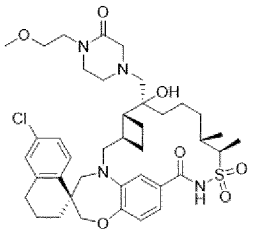
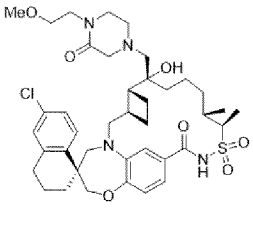
;

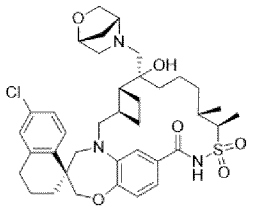
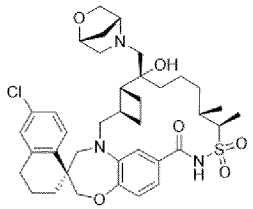

или

;

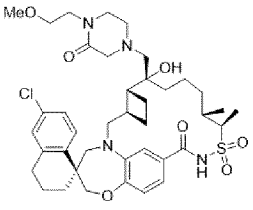
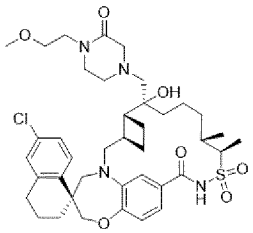

и

;

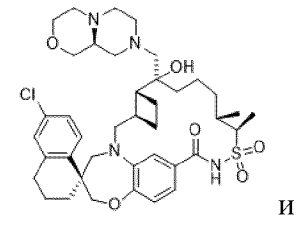
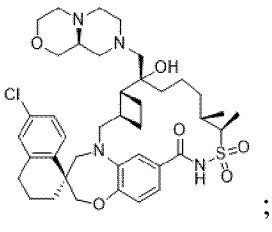

и

;

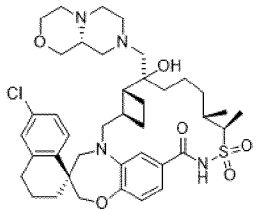

или

;


или

;

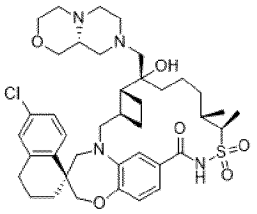

или

;


или

;

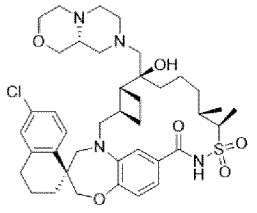

и

;



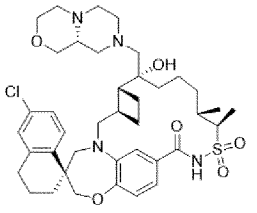
и



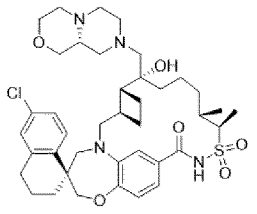
;



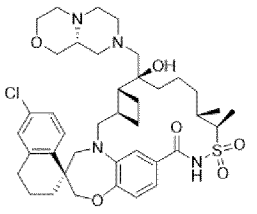
или



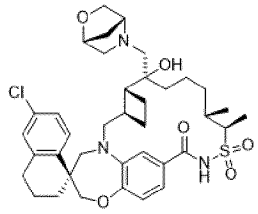
;



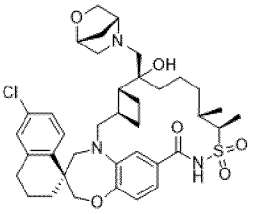
или



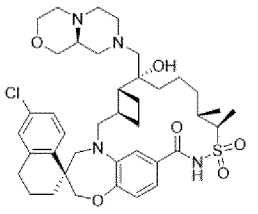
;



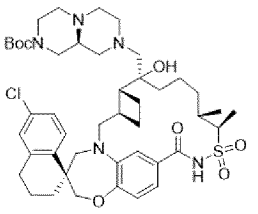
;



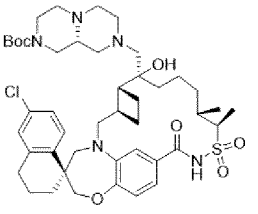
;



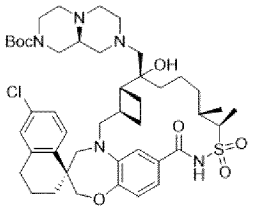
;



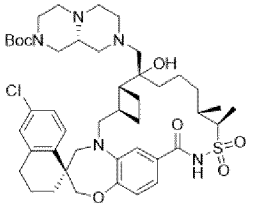
, и



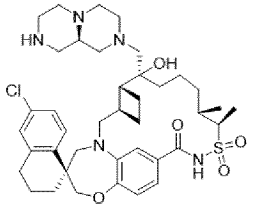
, и



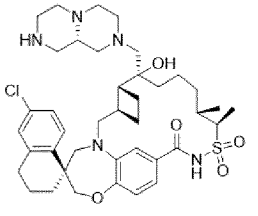
, и



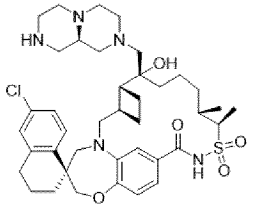
;



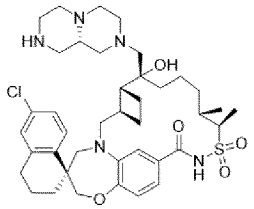
, и

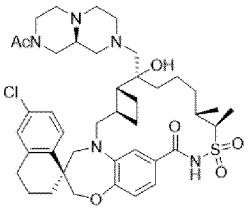


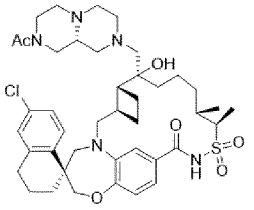
, и

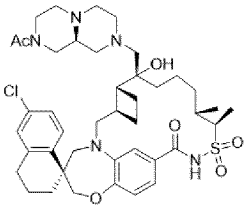


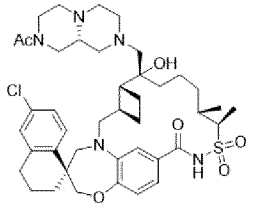
, и

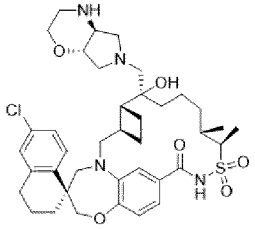

;

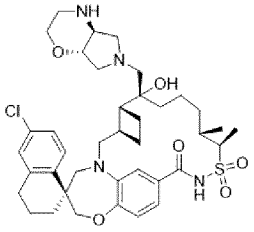

, и

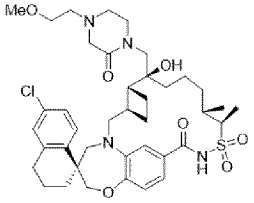

, и

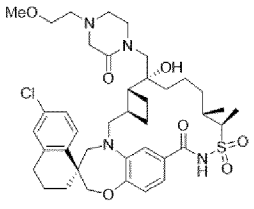

, и

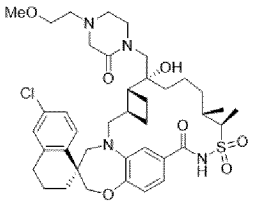

;

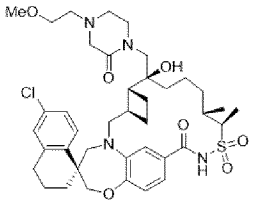

и

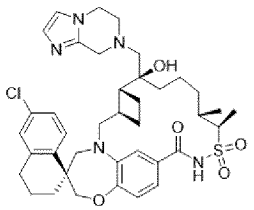

;

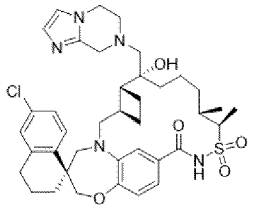

или

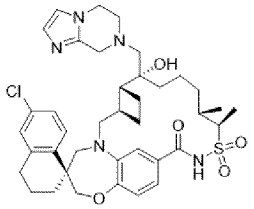

;

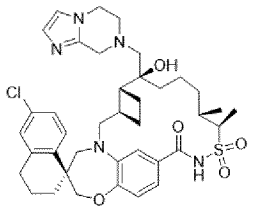

или

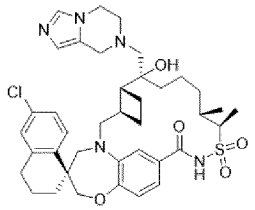

;

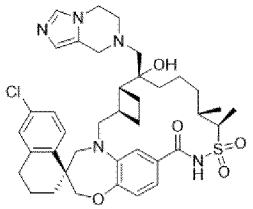

или

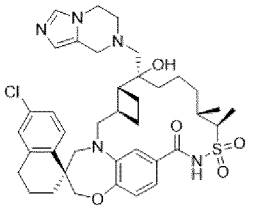

;

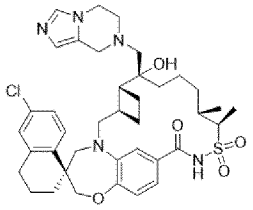

или

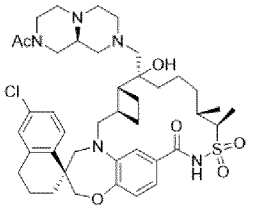

;

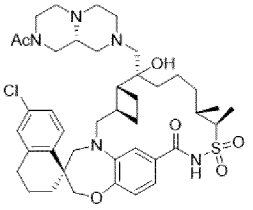

и

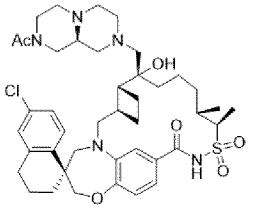

;

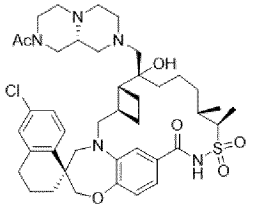

или

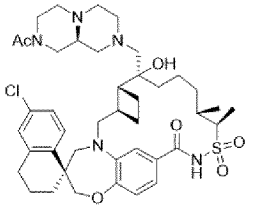

;

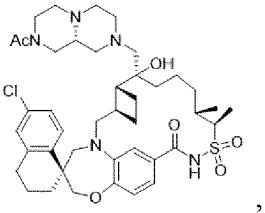

, или

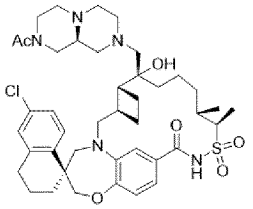

, или

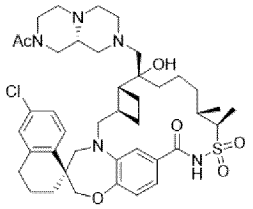

, или

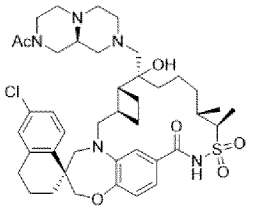

;

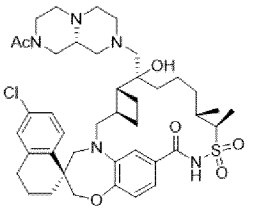

, или

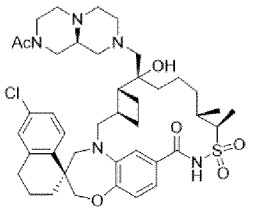

, или

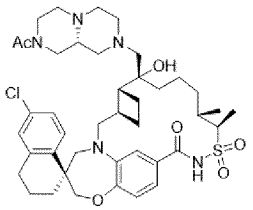

, или

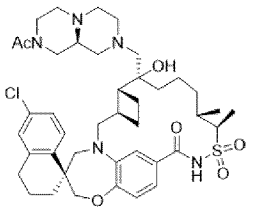

;

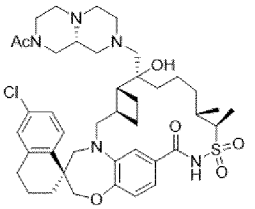

, или


, или

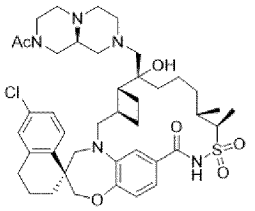

, или


;

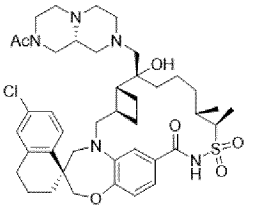

, или



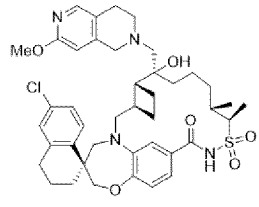
, или



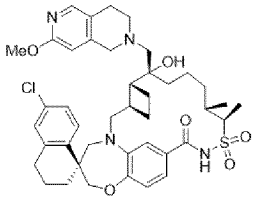
, или



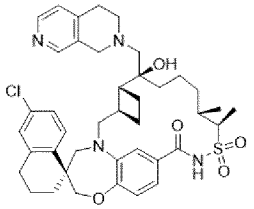
;



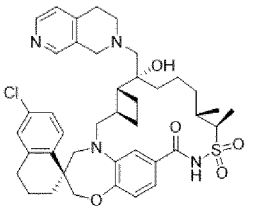
или



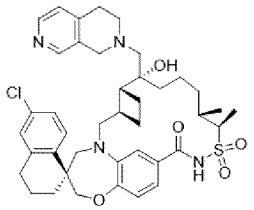
;



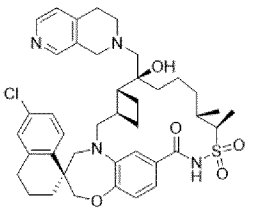
или



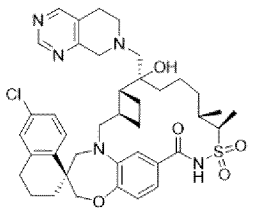
;



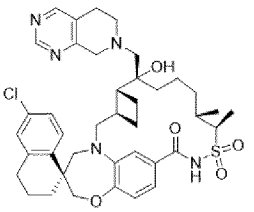
или



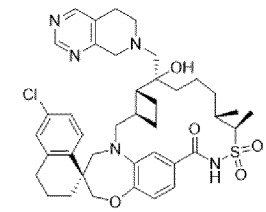
;



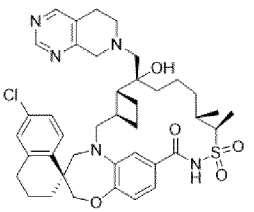
или



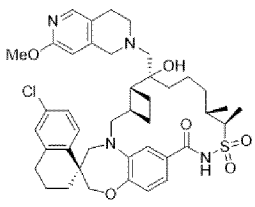
;



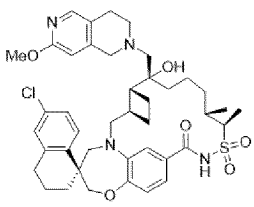
и



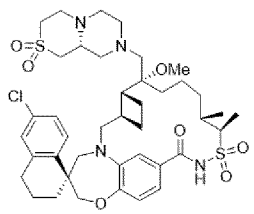
;



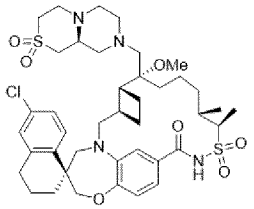
и

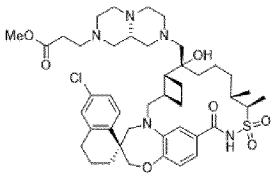


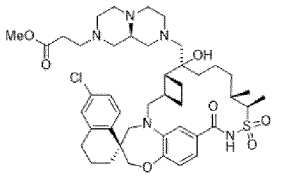
;

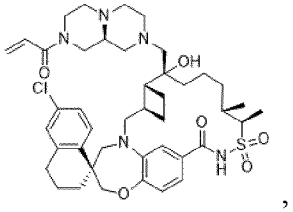


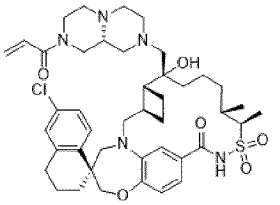
и

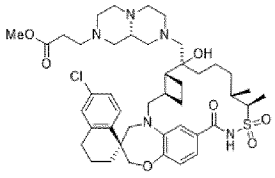

;

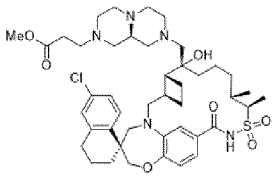

, и

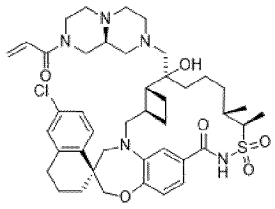

;

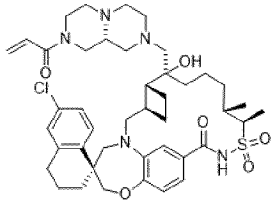

, и

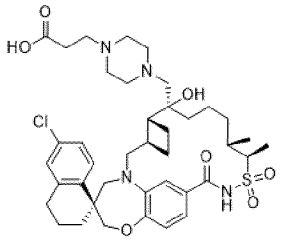

;

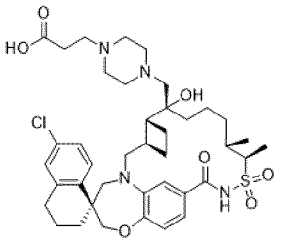

, и

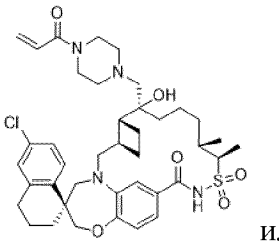

, и

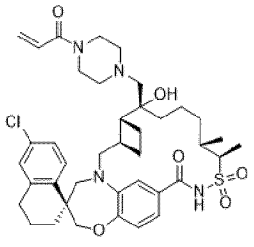

, и

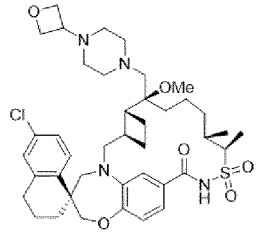

, и

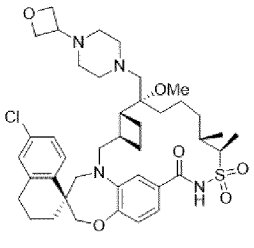

или

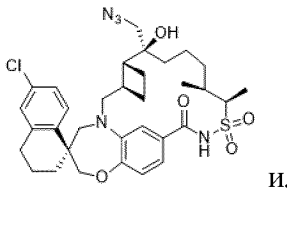

;

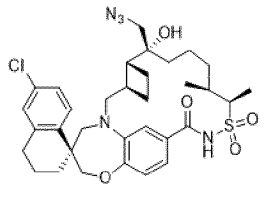

или

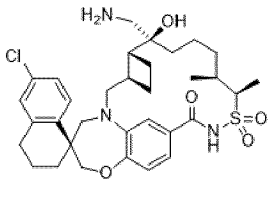

;

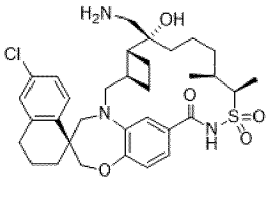

;

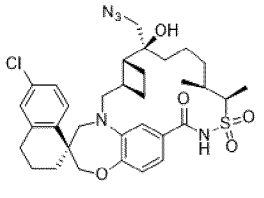

;

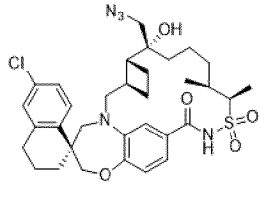

или

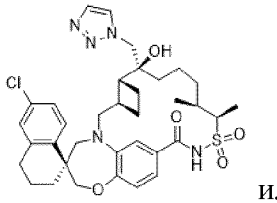

;

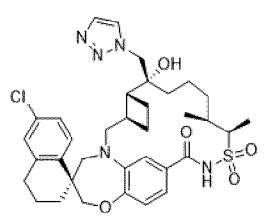

или

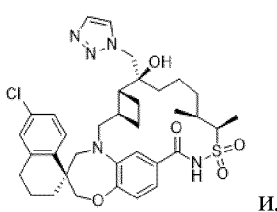

;

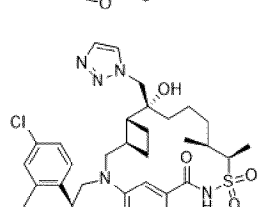

или

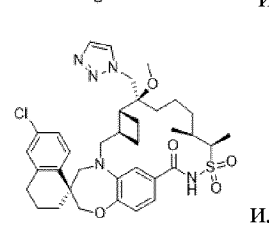

;

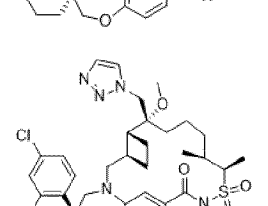

или

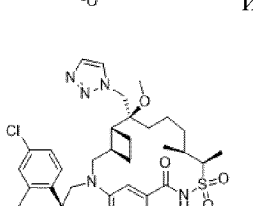

;

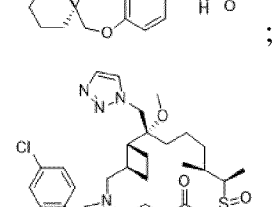

или

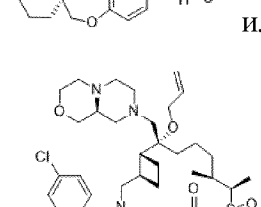

;

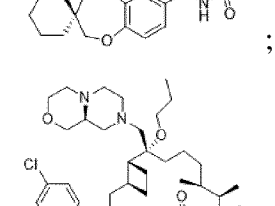

или

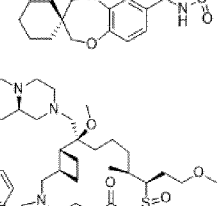

;

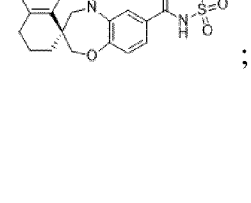

или

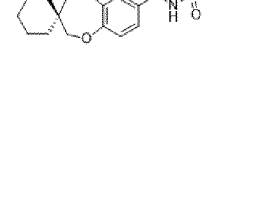

;

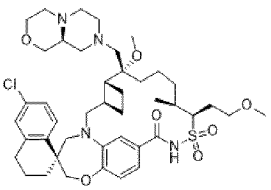

или

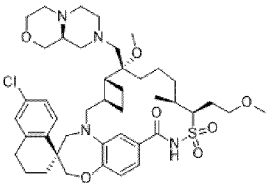

;

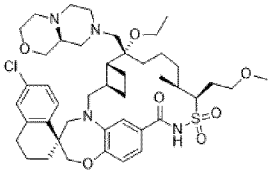


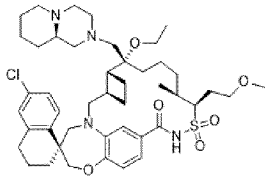

;

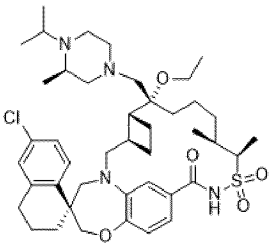

или

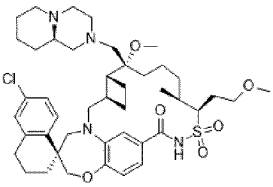

;

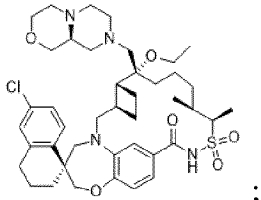

;

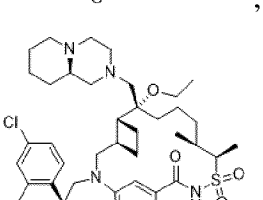

;

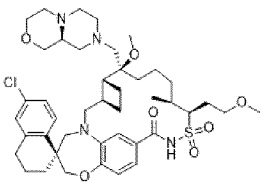

;

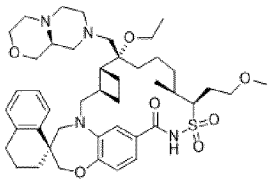

;

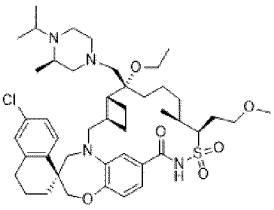

;

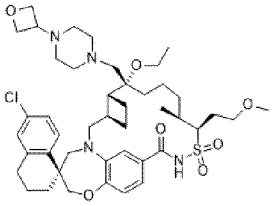

;

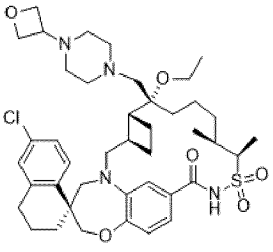

;

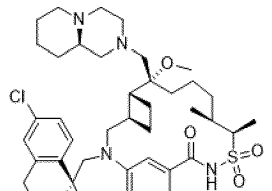

или

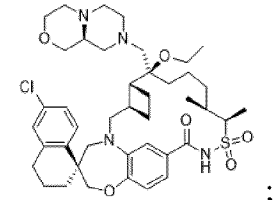

;

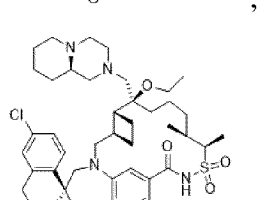

;

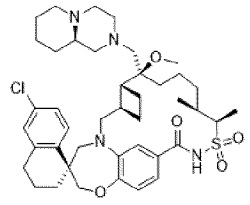

;


;

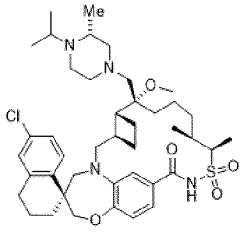

;


;


;



или

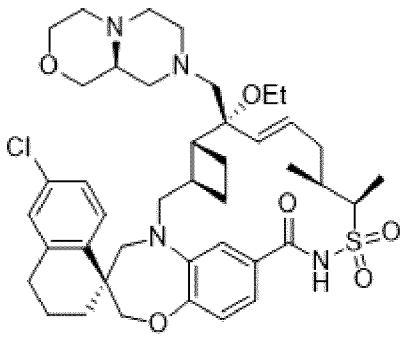


;

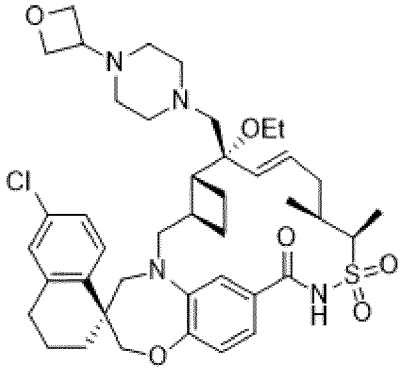
или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера.

43. Соединение по п. 42 или его фармацевтически приемлемая соль.

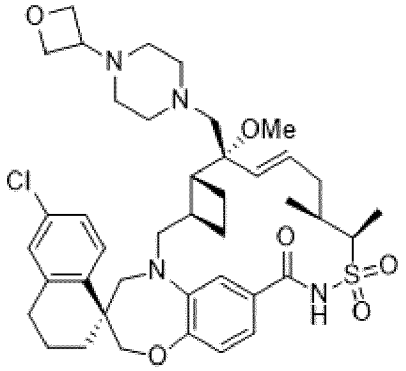
44. Соединение по п. 5, где соединение выбрано из:



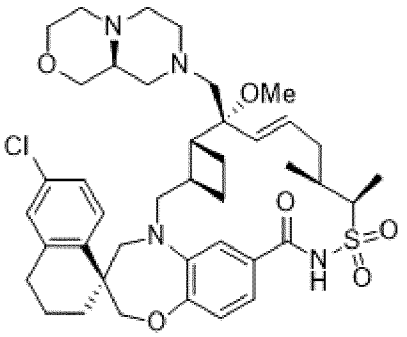
,



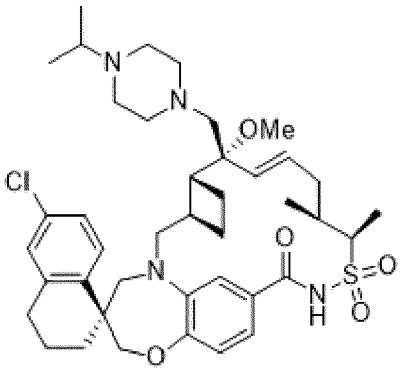
,



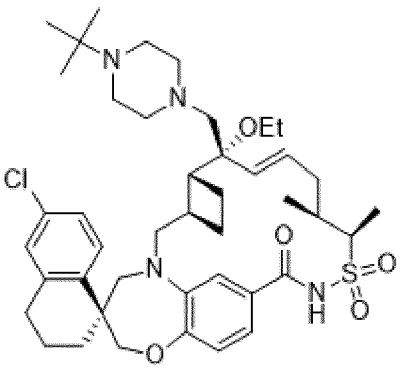
,



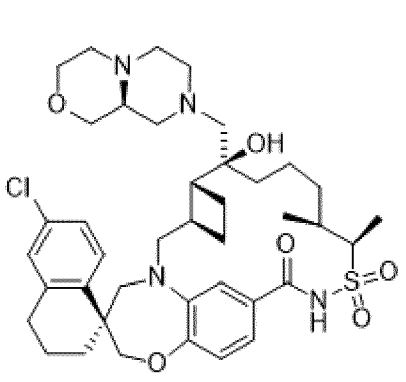
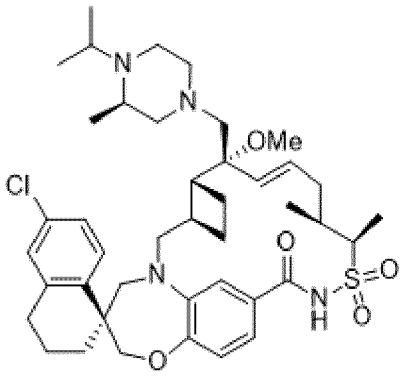
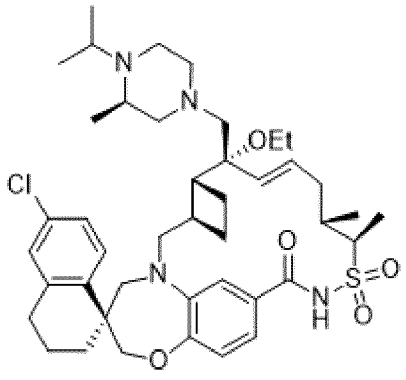
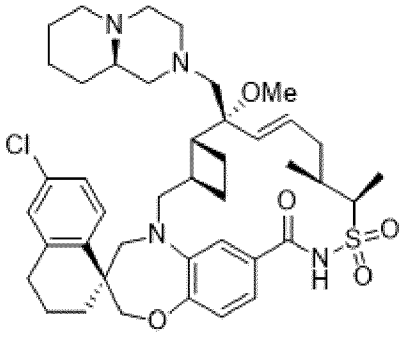
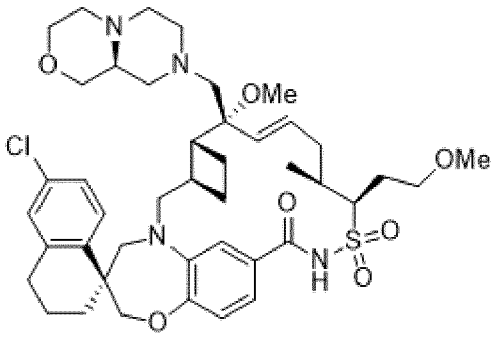
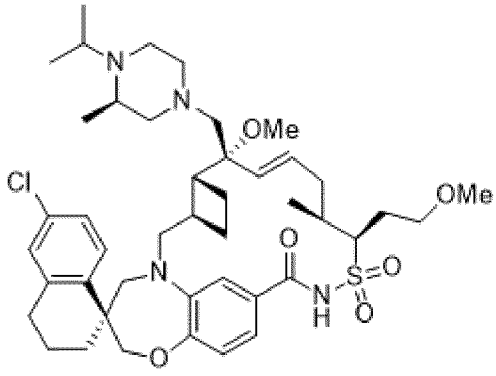
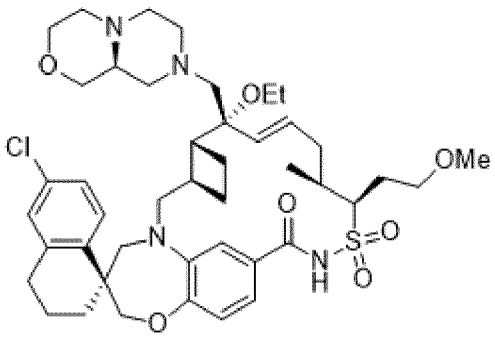
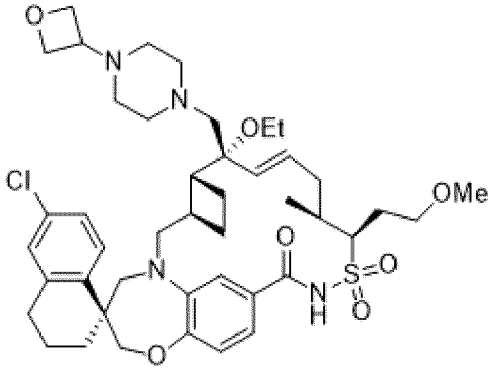
,

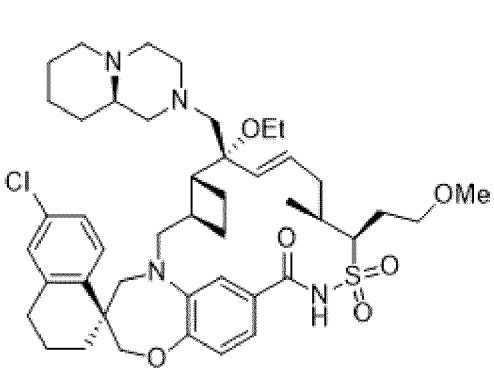
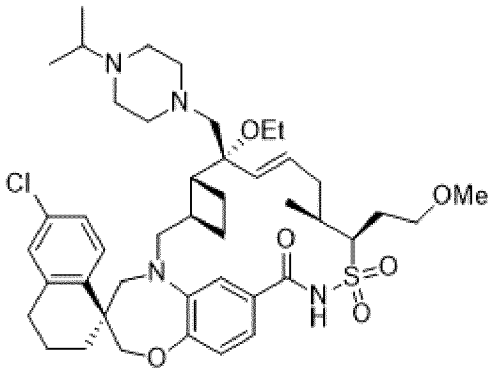
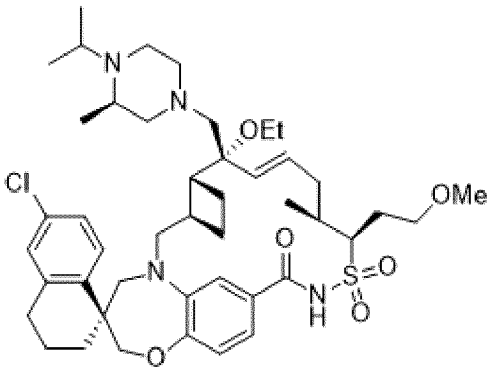
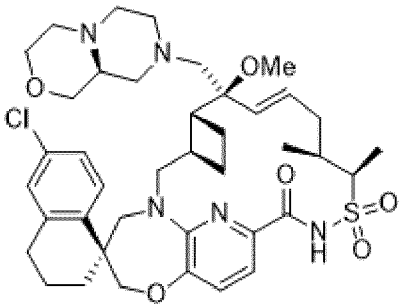
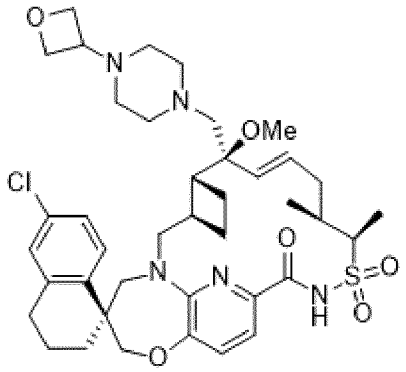
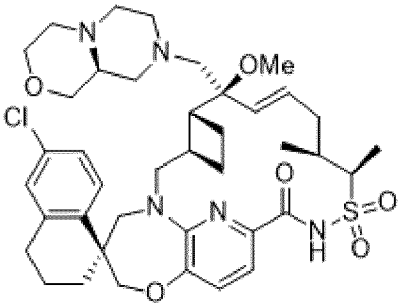
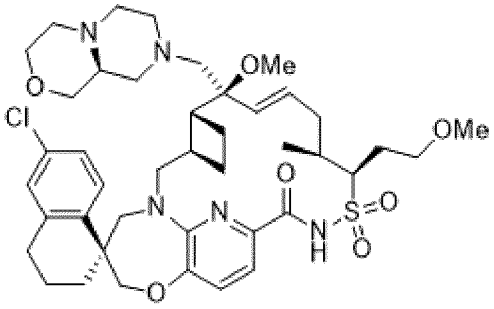


,



,


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

или

;

или его стереоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера.

45. Соединение по п. 44 или его фармацевтически приемлемая соль.

46. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–45 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

47. Способ лечения рака, при этом способ включает введение пациенту,

нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–46 или его фармацевтически приемлемой соли.

48. Способ по п. 47, где рак представляет собой гемобластоз.

49. Способ по п. 47, где рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, колоректального рака, рака кожи, меланомы, рака яичника, рака почки, рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, лимфомы, неходжкинской лимфомы, миеломы, множественной миеломы, лейкоза и острого миелогенного лейкоза.

50. Способ по п. 49, где рак представляет собой множественную миелому.

51. Способ по п. 47, дополнительно включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества дополнительного фармацевтически активного соединения.

52. Способ по п. 51, где дополнительное фармацевтически активное соединение представляет собой карфилзомиб.

53. Способ по п. 51, где дополнительное фармацевтически активное соединение представляет собой венетоклакс.

54. Способ по п. 51, где дополнительное фармацевтически активное соединение представляет собой цитарабин.

55. Применение соединения по любому из пп. 1–45 для лечения рака у субъекта.

56. Соединение по любому из пп. 1–45 в получении лекарственного препарата для лечения рака.

57. Соединение по п. 56, где рак представляет собой гемобластоз.

58. Соединение по п. 56, где рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, колоректального рака, рака кожи, меланомы, рака яичника, рака почки, рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, лимфомы, неходжкинской лимфомы, миеломы, множественной миеломы, лейкоза и острого миелогенного лейкоза.

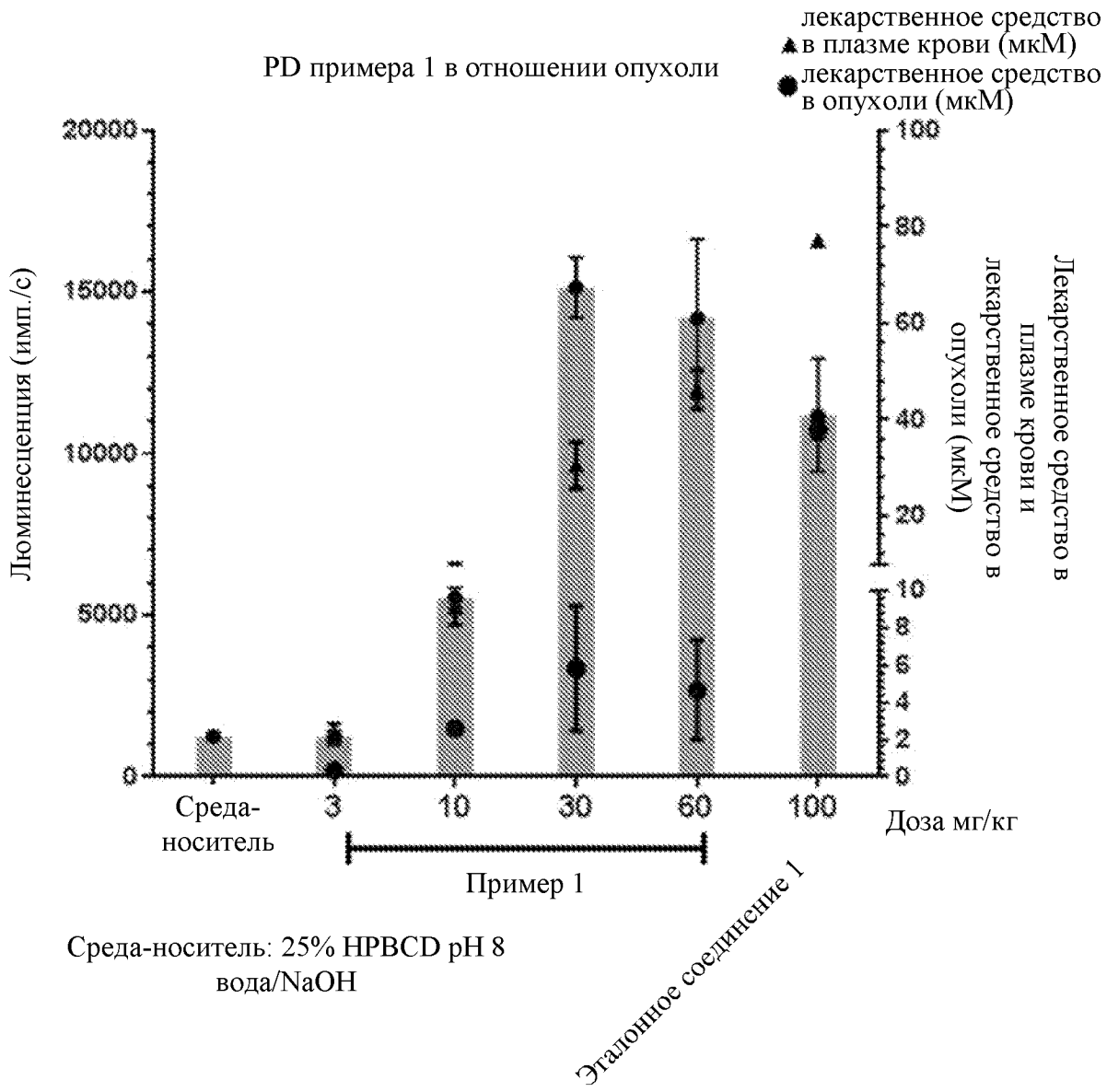
59. Соединение по п. 58, где рак представляет собой множественную миелому.

60. Соединение по п. 58, где рак представляет собой острый миелогенный лейкоз.

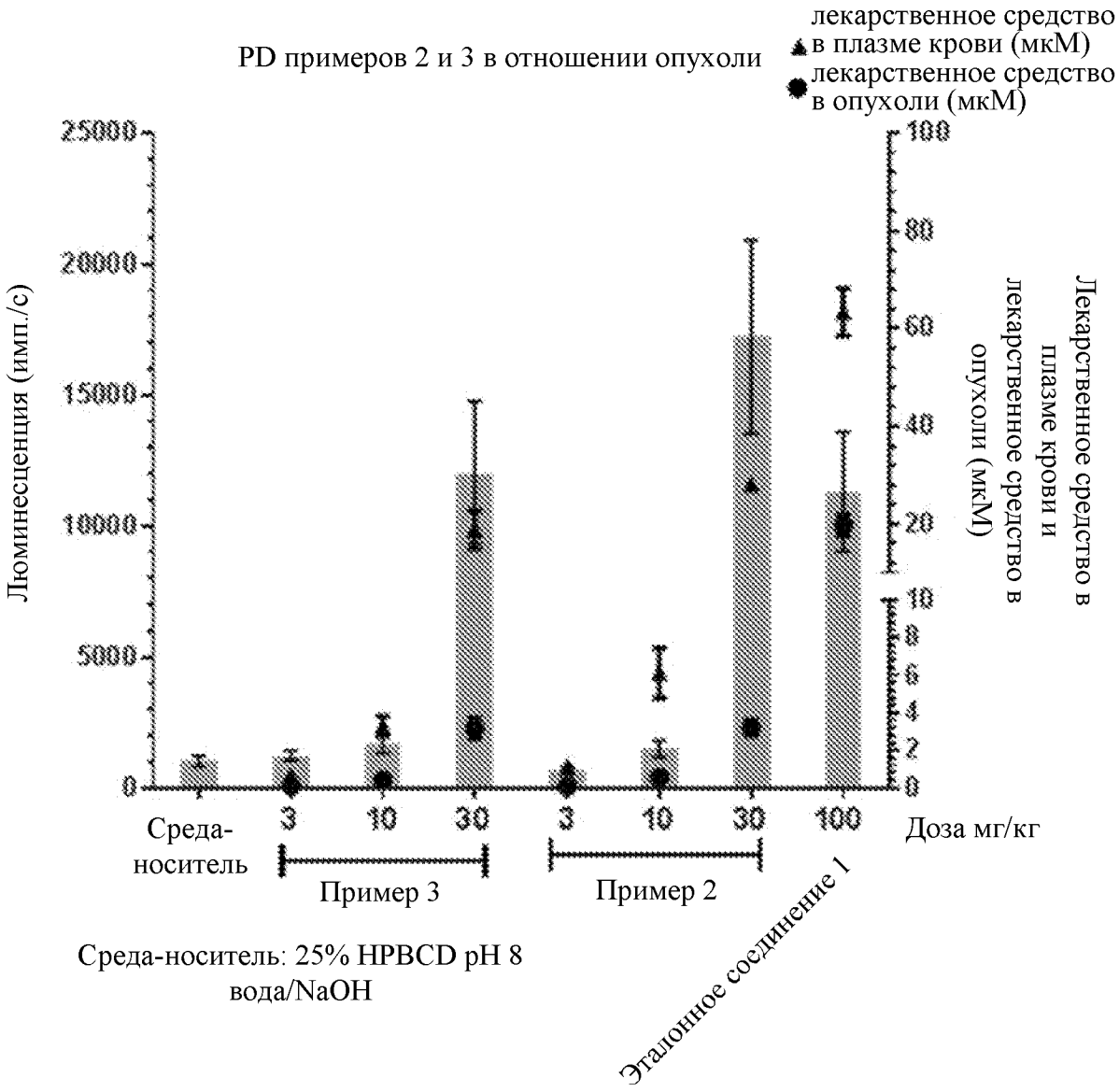
61. Соединение по п. 58, где рак представляет собой неходжкинскую лимфому.

По доверенности

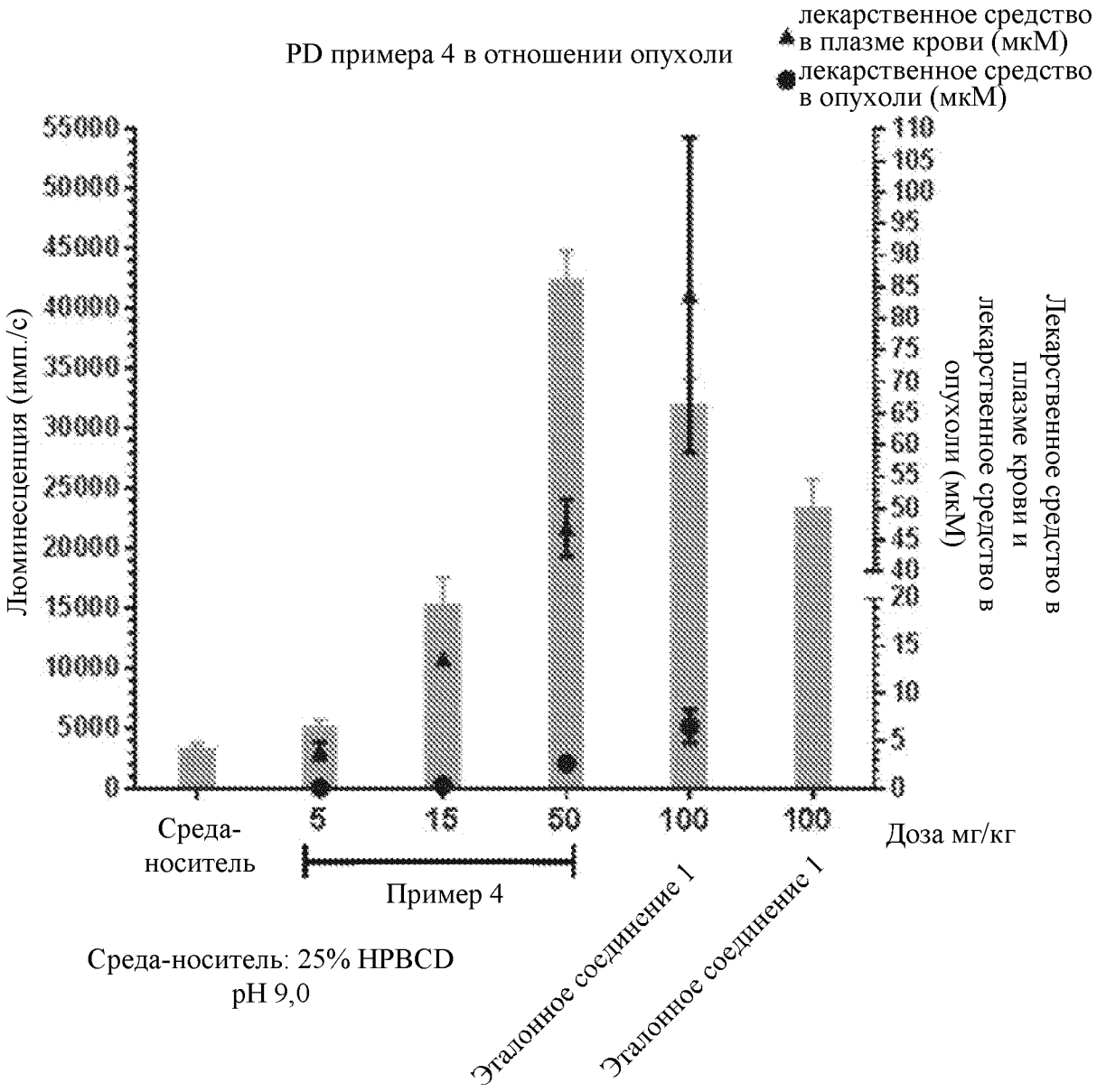
Фигура 1


PD примера 1 в отношении опухоли
лекарственное средство в плазме крови (мкМ)
лекарственное средство в опухоли (мкМ)
Люминесценция (имп./с)
20000
15000
10000
5000
0
100
80
60
40
20
10
8
6
4
2
0
Лекарственное средство в плазме крови и лекарственное средство в опухоли (мкМ)
Среда-носитель
3
10
30
60
100
Доза мг/кг
Пример 1
Эталонное соединение 1
Среда-носитель: 25% HPBCD pH 8 вода/NaOH

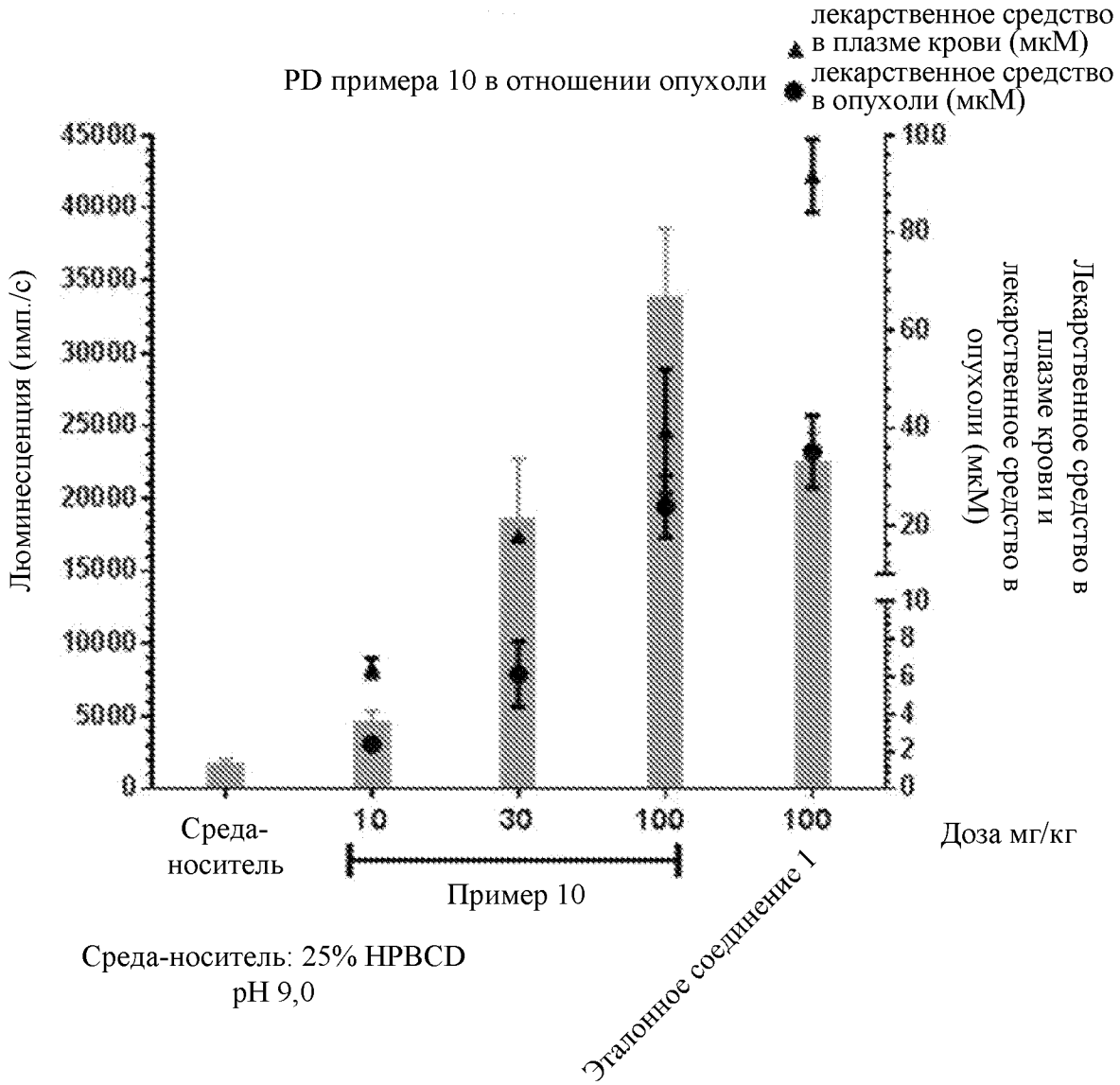
Фигура 2


PD примеров 2 и 3 в отношении опухоли
лекарственное средство в плазме крови (мкМ)
лекарственное средство в опухоли (мкМ)
Люминесценция (имп./с)
Лекарственное средство в плазме крови и лекарственное средство в опухоли (мкМ)
25000
20000
15000
10000
5000
0
100
80
60
40
20
10
8
6
4
2
0
Среда-носитель
3
10
30
3
10
30
100
Доза мг/кг
Пример 3
Пример 2
Эталонное соединение 1
Среда-носитель: 25% HPBCD pH 8 вода/NaOH

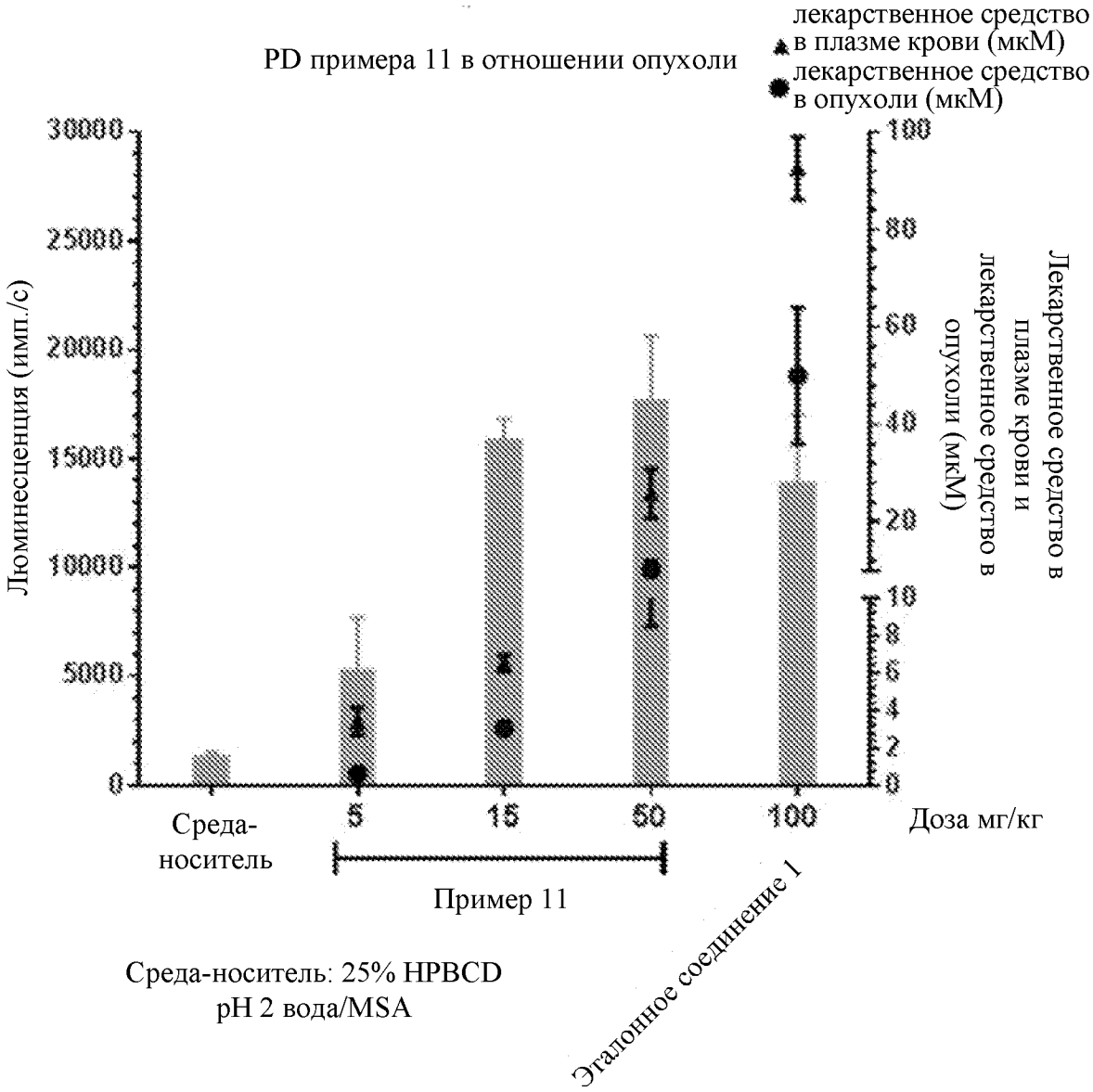
Фигура 3


PD примера 4 в отношении опухоли
лекарственное средство в плазме крови (мкМ)
лекарственное средство в опухоли (мкМ)
Люминесценция (имп./с)
Лекарственное средство в плазме крови и лекарственное средство в опухоли (мкМ)
Доза мг/кг
Среда-носитель
5
15
50
100
100
Пример 4
Эталонное соединение 1
Эталонное соединение 1
Среда-носитель: 25% HPBCD
pH 9,0

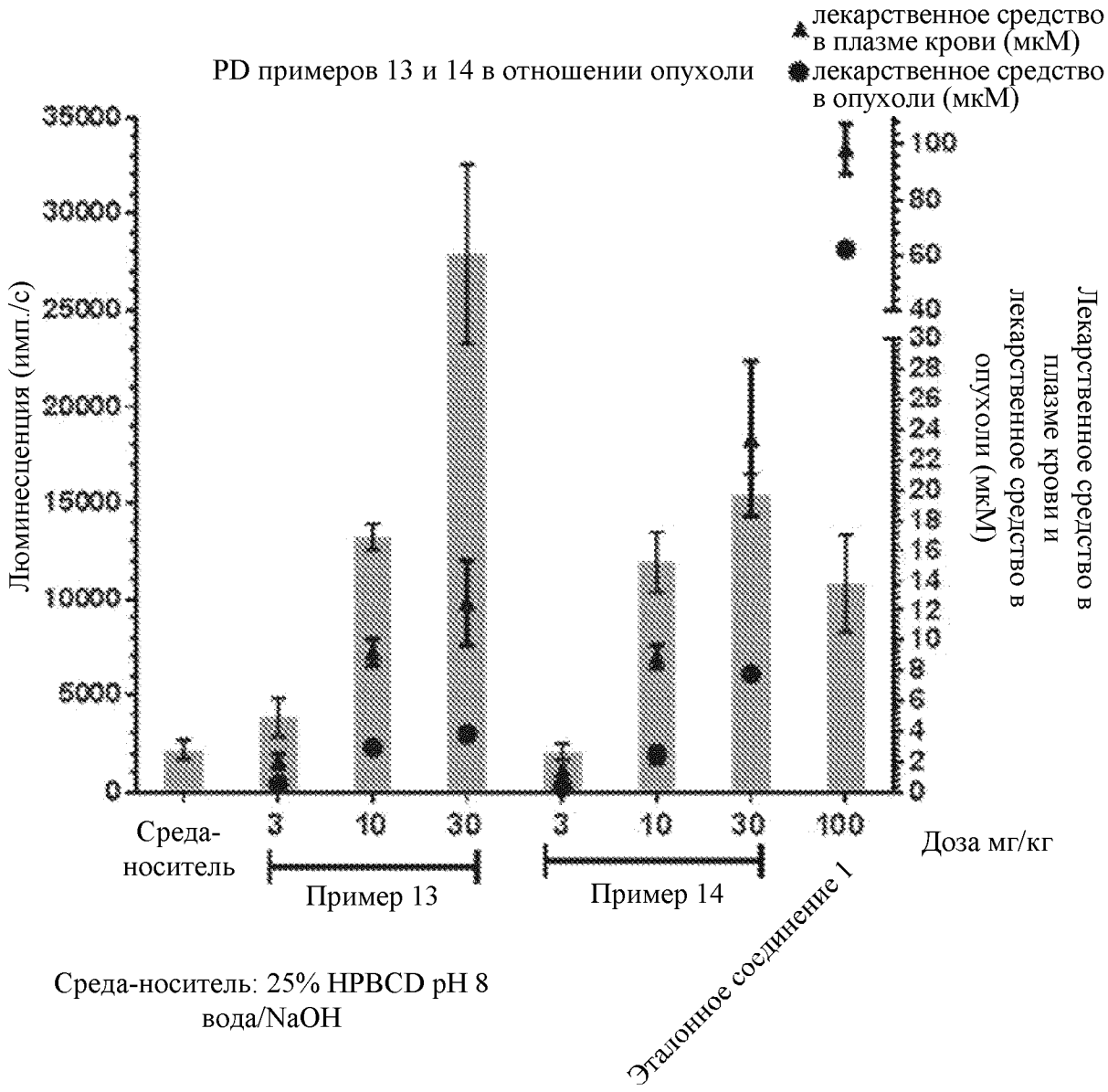
Фигура 4


PD примера 10 в отношении опухоли
лекарственное средство в плазме крови (мкМ)
лекарственное средство в опухоли (мкМ)
Люминесценция (имп./с)
Лекарственное средство в плазме крови и лекарственное средство в опухоли (мкМ)
Среда-носитель
10
30
100
100
Доза мг/кг
Пример 10
Эталонное соединение 1
Среда-носитель: 25% HPBCD
pH 9,0

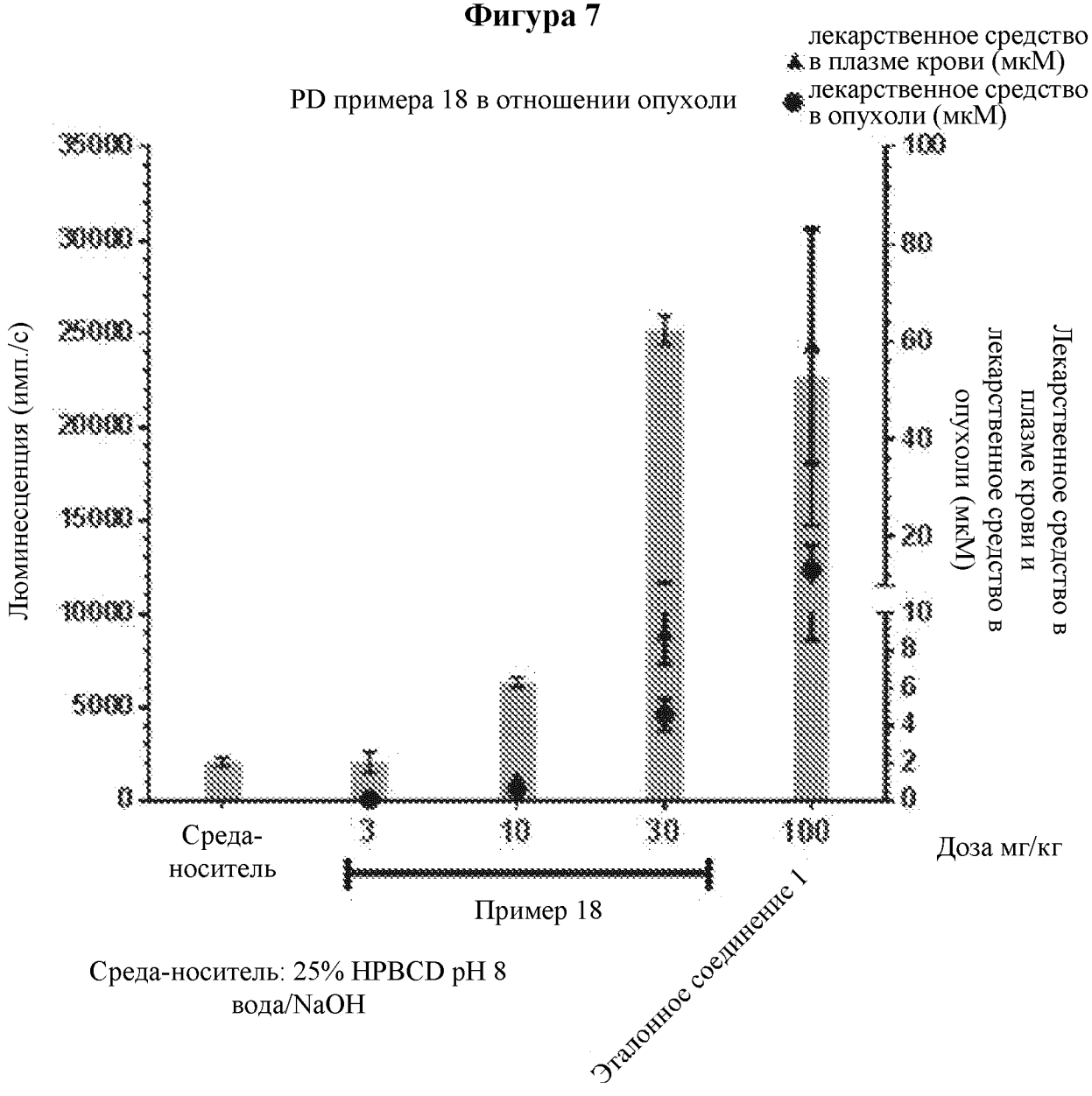
Фигура 5


PD примера 11 в отношении опухоли
лекарственное средство в плазме крови (мкМ)
лекарственное средство в опухоли (мкМ)
Люминесценция (имп./с)
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
100
80
60
40
20
10
8
6
4
2
0
Лекарственное средство в плазме крови и лекарственное средство в опухоли (мкМ)
Среда-носитель
5
15
50
100
Доза мг/кг
Пример 11
Эталонное соединение 1
Среда-носитель: 25% HPBCD
pH 2 вода/MSA

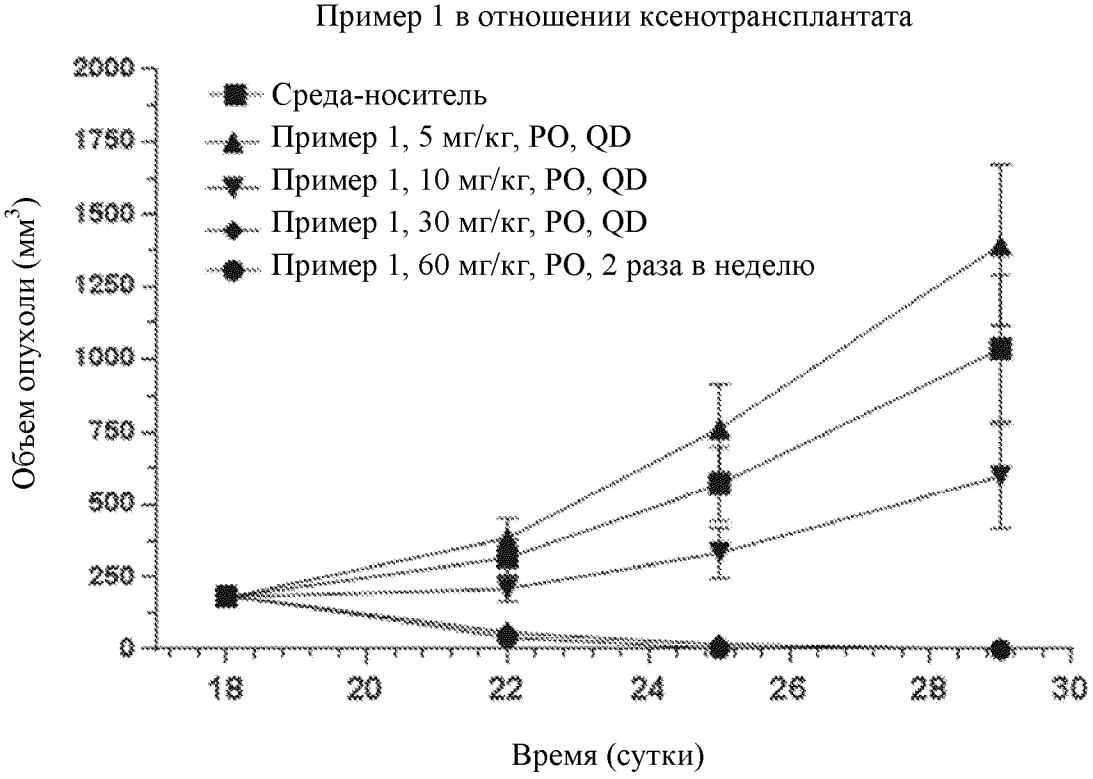
Фигура 6


PD примеров 13 и 14 в отношении опухоли
лекарственное средство в плазме крови (мкМ)
лекарственное средство в опухоли (мкМ)
Люминесценция (имп./с)
Лекарственное средство в плазме крови и лекарственное средство в опухоли (мкМ)
Среда-носитель
Пример 13
Пример 14
Эталонное соединение 1
Доза мг/кг
Среда-носитель: 25% HPBCD pH 8 вода/NaOH

Фигура 7

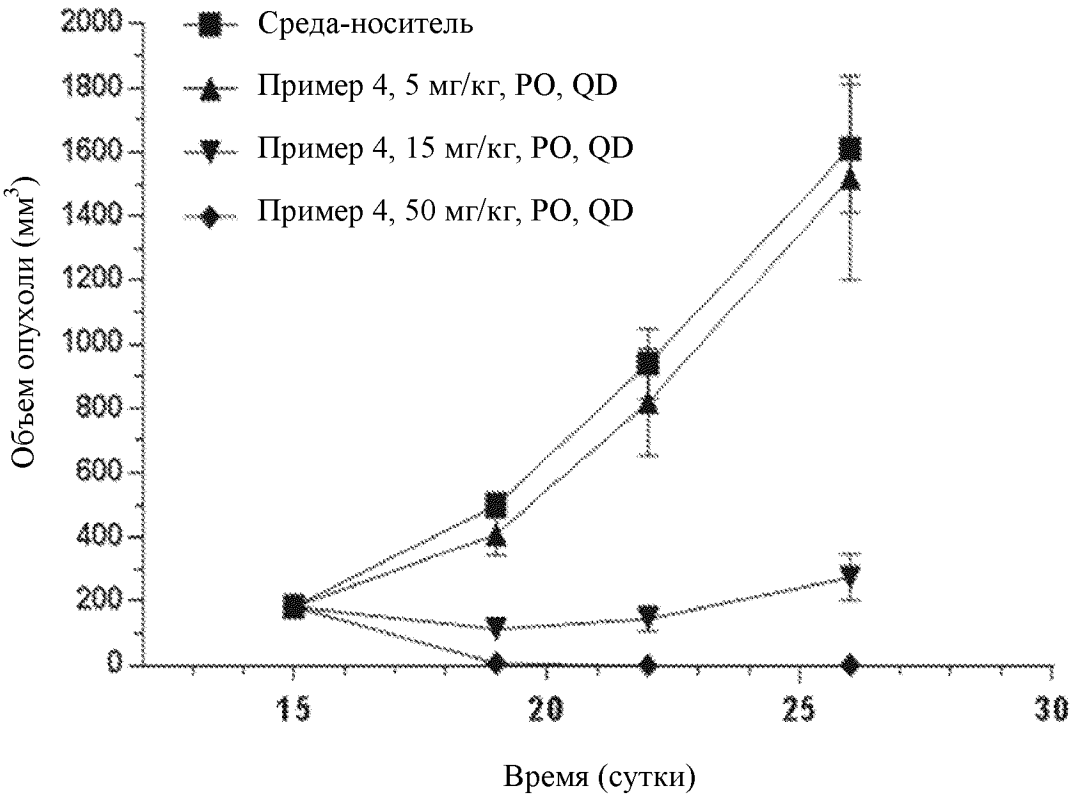

PD примера 18 в отношении опухоли
лекарственное средство в плазме крови (мкМ)
лекарственное средство в опухоли (мкМ)
Люминесценция (имп./с)
Лекарственное средство в плазме крови и лекарственное средство в опухоли (мкМ)
Среда-носитель
3
10
30
100
Доза мг/кг
Пример 18
Эталонное соединение 1
Среда-носитель: 25% HPBCD pH 8 вода/NaOH

Фигура 8


Пример 1 в отношении ксенотрансплантата
Среда-носитель
Пример 1, 5 мг/кг, PO, QD
Пример 1, 10 мг/кг, PO, QD
Пример 1, 30 мг/кг, PO, QD
Пример 1, 60 мг/кг, PO, 2 раза в неделю
Объем опухоли (мм3)
2000
1750
1500
1250
1000
750
500
250
0
18
20
22
24
26
28
30
Время (сутки)

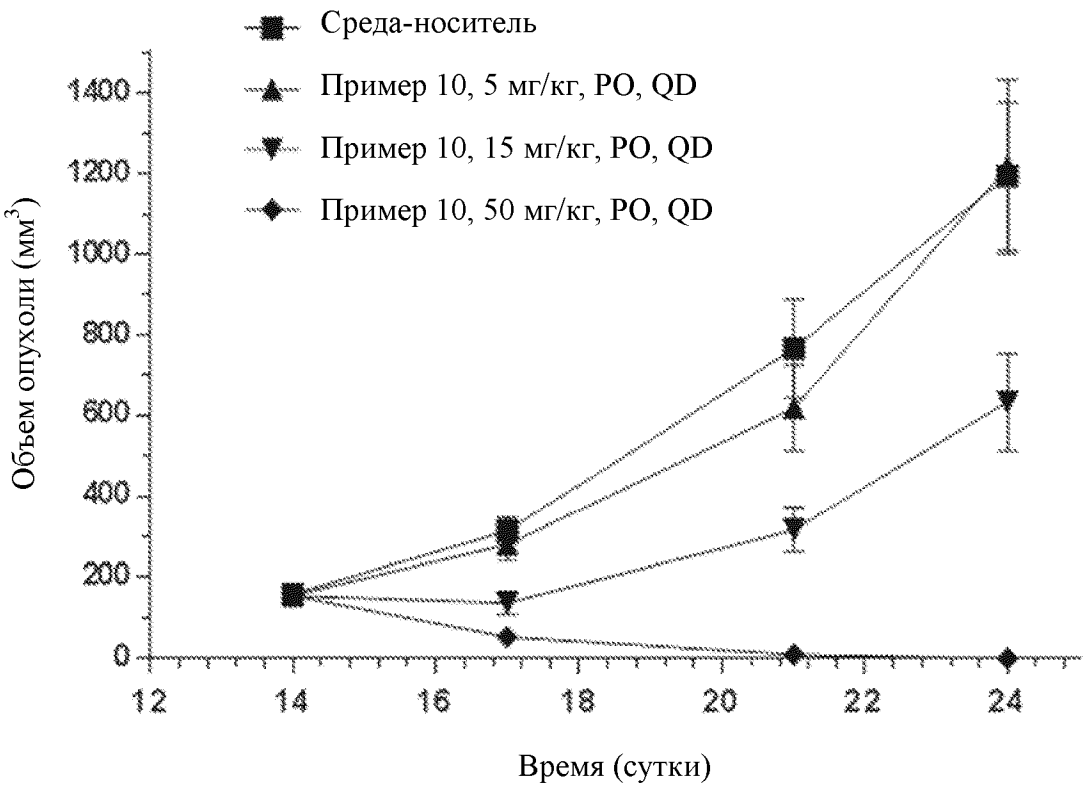
Фигура 9

Пример 4 в отношении ксенотрансплантата



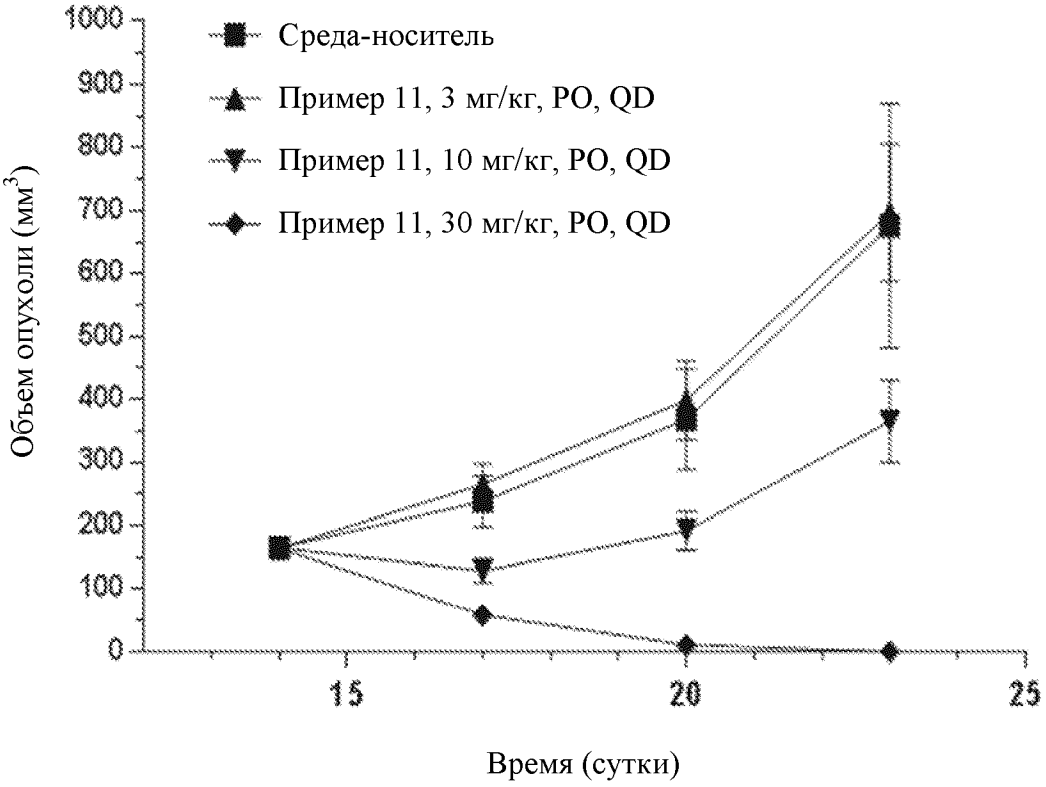
Фигура 10

Пример 10 в отношении ксенотрансплантата



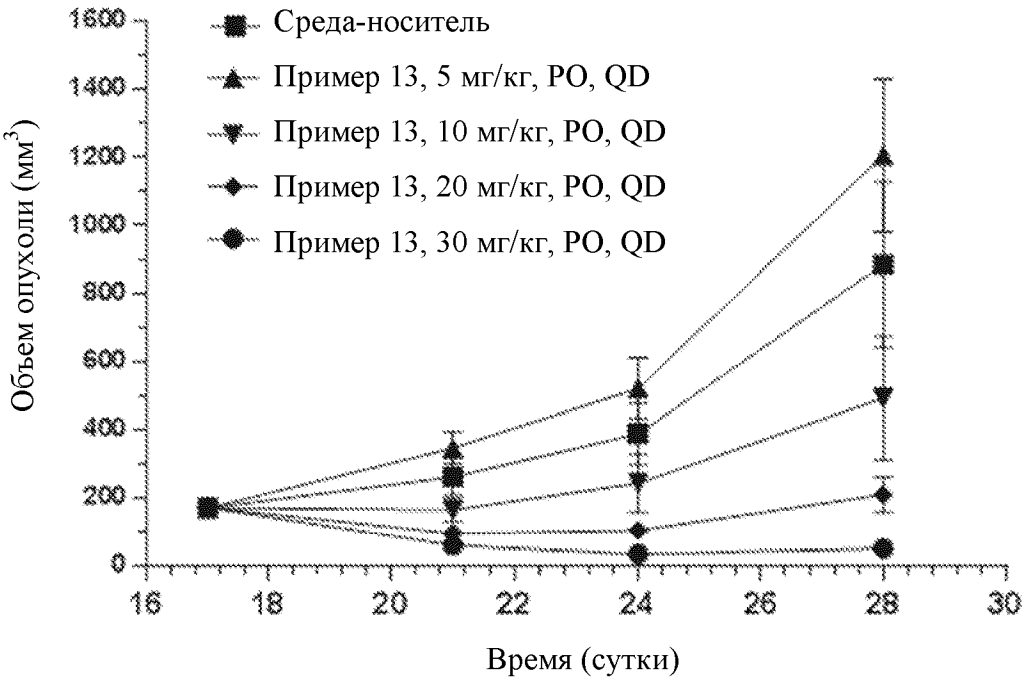
Фигура 11

Пример 11 в отношении ксенотрансплантата



Фигура 12

Пример 13 в отношении ксенотрансплантата



Фигура 13

Пример 18 в отношении ксенотрансплантата

