(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202191141 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.09.08

(22) Дата подачи заявки
2019.11.08

(51) Int. Cl. ***C07D 513/06*** (2006.01)
C07D 515/06 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ СПИРОСУЛЬФОНАМИДА КАК ИНГИБИТОРЫ БЕЛКА МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКЕМИЧЕСКИХ КЛЕТОК-1 (MCL-1)

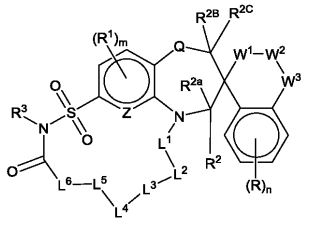
(31) **62/758,202; 62/907,451; 62/909,635**
(32) **2018.11.09; 2019.09.27; 2019.10.02**
(33) **US**
(86) **PCT/US2019/060638**
(87) **WO 2020/097577 2020.05.14**

(71) Заявитель:
ПРЕЛЬЮД ТЕРАПЬЮТИКС, ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

(72) Изобретатель:
Чжо Цзиньцун, Лил Рауль, Шетти Рупа, Луэнго Хуан, Комс Эндрю Пол, Вей Пэн (US)

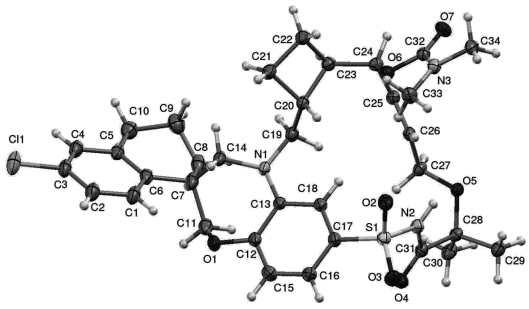
(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В., Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



(I)

Также описаны фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы (I), а также способы их применения и получения.



202191141 A1

202191141 A1

ПРОИЗВОДНЫЕ СПИРОСУЛЬФОНАМИДА КАК ИНГИБИТОРЫ БЕЛКА МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКЕМИЧЕСКИХ КЛЕТОК-1 (MCL-1)

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[001] Эта заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 62/758202, поданной 9 ноября 2018 г.; предварительной заявке США № 62/907451, поданной 27 сентября 2019 г.; и предварительной заявке США № 62/909635, поданной 2 октября 2019 г. Каждая из этих заявок включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[002] Данное описание относится к ингибиторам MCL-1 и способам их применения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[003] Апоптоз (запрограммированная гибель клеток) представляет собой высококонсервативный клеточный процесс, который необходим для эмбрионального развития и нормального тканевого гомеостаза (Ashkenazi A. *et al.,* Nat. Rev. Drug Discov. ***2017****, 16,* 273-284*)*. Гибель клеток апоптического типа включает морфологические изменения, такие как конденсация ядра, фрагментация ДНК, а также биохимические явления, такие как активация каспаз, которые вызывают повреждение ключевых структурных компонентов клетки, что приводит к ее разрушению и гибели. Регулирование процесса апоптоза является сложным и включает активацию или подавление нескольких внутриклеточных сигнальных путей (Cory S. *et al.,* Nature Review Cancer **2002**, *2*, 647-656; Thomas L. W. *et al*., FEBS Lett. **2010**, *584*, 2981-2989; Adams J. M. et al., Oncogene **2007**, *26*, 1324−1337).

[004] Семейство белков Bcl-2, которое включает как проапоптотических, так и антиапоптотических членов, играет ключевую роль в регуляции процесса апоптоза (Youle R. J. *et al.,* Nat. Rev. Mol. Cell Biol. **2008**, *9*, 47–59; Kelly G. L. *et al.,* Adv. Cancer Res. **2011**, *111*, 39–96). Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-W, Mcl-1 и A1 являются антиапоптотическими белками и имеют общие области BH. Напротив, проапоптотические члены семейства разделены на две группы. Считается, что мультирегиональные проапоптотические белки, такие как Bax, Bak и Bok, имеют области BH1–3, тогда как белки, содержащие только BH3, гомологичны только в области BH3. Белки, содержащие только BH3, включают Bad, Bim, Bid, Noxa, Puma, Bik/Blk, Bmf, Hrk/DP5, Beclin-1 и Mule (Xu G. *et al.,* Bioorg. Med. Chem. **2017**, *25*, 5548–5556; Hardwick J. M. *et al.,* Cell. **2009**, *138*, 404; Reed J. C., Cell Death Differ. **2018**, *25*, 3–6; Kang M. H. *et al.*,

Clin Cancer Res **2009**, *15*, 1126-1132).Проапоптотические члены (такие как BAX и BAK) при активации образуют гомоолигомер во внешней митохондриальной мембране, что приводит к образованию пор и выходу митохондриального содержимого, что является шагом к запуску апоптоза. Антиапоптотические члены семейства Bcl-2 (такие как Bcl-2, Bel-XL и Mcl-1) блокируют активность BAX и BAK. В нормальных клетках этот процесс жестко регулируется. В аномальных клетках регуляция этого процесса может быть нарушена, чтобы избежать гибели клеток. Один из способов, которым раковые клетки могут это осуществлять, представляет собой активацию антиапоптотических членов семейства белков Bcl-2. Сверхэкспрессия или активация антиапоптотических белков семейства Bcl-2 увеличивает выживаемость раковых клеток и вызывает устойчивость к различным противоопухолевым препаратам.

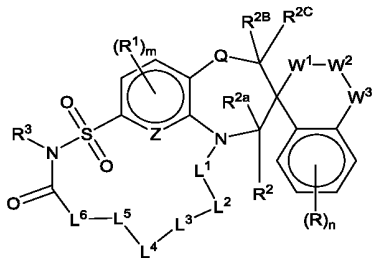
[005] Нарушение экспрессии или функции белков, ответственных за передачу сигналов апоптоза, способствует возникновению множества патологий человека, включая аутоиммунные заболевания, нейродегенерацию (например, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и ишемию), воспалительные заболевания, вирусные инфекции и рак (например, рак толстой кишки, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак яичников, рак предстательной железы, хронический лимфолейкоз, лимфому, миелому, острый миелоидный лейкоз, рак поджелудочной железы и т. д.) (Hanahan D. *et al.,* Cell 2000, 100. 57-70). В данном изобретении предполагается воздействовать на ключевые регуляторы апоптоза для лечения рака (Kale J. *et al.,* Cell Death Differ. **2018**, *25*, 65–80; Vogler M. *et al.,* Cell Death Differ. **2009**, *16*, 360–367).

[006] Из-за сверхэкспрессии одного или нескольких из этих белков, способствующих выживанию, раковые клетки могут избегать уничтожения за счет нормальных физиологических процессов и таким образом получить преимущество в выживании. Белок миелоидных лейкемических клеток-1 (Mcl-1) является членом семейства белков Bcl-2, способствующих выживанию. Отличительной чертой Mcl-1 является то, что он необходим для эмбрионального развития, а также для выживания всех ростков кроветворения и популяций предшественников. Mcl-1 является одним из наиболее распространенных генетических отклонений при раке человека и экспрессируется в значительной степени во многих типах опухолей. Сверхэкспрессия Mcl-1 при раке человека связана с высокой степенью злокачественности опухоли и плохой выживаемостью (Beroukhim R. *et al.*, Nature **2010**, *463*, 899-905). Сверхэкспрессия Mcl-1 предотвращает запрограммированную гибель клеток (апоптоз) раковых клеток, позволяя клеткам выживать, несмотря на обширные

генетические повреждения. Кроме того, его амплификация связана как с врожденной, так и с приобретенной устойчивостью к широкому спектру противоопухолевых агентов, включая химиотерапевтические агенты, такие как агенты, связывающие микротрубочки, паклитаксел и гемцитабин, а также агенты, индуцирующие апоптоз, такие как TRAIL, ингибитор Bcl-2 венетоклакс и двойной ингибитор Bcl-2/Bcl-XL навитоклакс. Подходы к подавлению гена, которые специфически нацелены на Mcl-1, не только преодолевают этот фенотип устойчивости, но некоторые типы раковых клеток часто подвергаются гибели в ответ на подавление Mcl-1, что указывает на зависимость выживания от Mcl-1. Следовательно, подходы, которые ингибируют функцию Mcl-1, представляют значительный интерес для терапии рака (Wertz I. E *et al.*, Nature **2011**, *471*, 110–114; Zhang B. *et al.*, Blood **2002**, *99*, 1885–1893).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[007] Данное изобретение относится к соединениям Формулы I:



(I)

или их фармацевтически приемлемой соли или сольвату;

где

Z представляет собой CH или N;

Q представляет собой -O-, -S-, -S(O)- или -$S(O)_2$-;

фрагмент -W^1-W^2-W^3 представляет собой -CR^2R^{2A}-CR^2R^{2A}-CR^2R^{2A}-, -O-$CR^{2B}R^{2C}$-CR^2R^{2A}-, -CR^2R^{2A}-$CR^{2B}R^{2C}$-O-, -NR^{2B}-$CR^{2B}R^{2C}$-CR^2R^{2A}-, -CR^2R^{2A}-$CR^{2B}R^{2C}$-NR^{2B}-, -S-$CR^{2B}R^{2C}$-CR^2R^{2A} или -CR^2R^{2A}-$CR^{2B}R^{2C}$-S-;

L^1 отсутствует или представляет собой необязательно замещенный -C_1-C_6 алкилен-;

L^2 отсутствует или представляет собой необязательно замещенный циклоалкилен, необязательно замещенный гетероциклоалкилен, необязательно замещенный арилен или необязательно замещенный гетероарилен;

L^3 отсутствует или представляет собой -$(CR^4R^5)_p$-, -$(CR^4R^5)_p$O-, -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -C(=O)-, -NR^6-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -NR^{6A}C(O)-, -C(=O)NR^{6A}-, -OC(=O)N(R^{6A})-, -NR^{6A}C(O)O-, -S(=O)NR^{6A}-, -NR^{6A}S(O)-, -$S(=O)_2NR^{6A}$- или -$NR^{6A}$$S(O)_2$-;

L^4 отсутствует или представляет собой $-(CR^4R^5)_pQ^1(CR^4R^5)_q-$, где Q^1 отсутствует или представляет собой $-CR^{4A}=CR^{4B}-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(=O)-, $-NR^6-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-NR^{6A}C(O)-$, $-C(=O)NR^{6A}-$, $-NR^{6A}C(O)R^{6B}-$, $-OC(=O)N(R^{6A})-$, $-NR^{6A}C(O)O-$, $-S(=O)NR^{6A}-$, $-NR^{6A}S(O)-$, $-S(=O)_2NR^{6A}-$ или $-NR^{6A}S(O)_2-$; или представляет собой $-(CR^4R^5)_p-(CR^{4A}=CR^{4B})-(CR^4R^5)_q-O-$;

L^5 отсутствует или представляет собой $-C_1-C_6$ алкилен-, $-C_2-C_6$ алкенилен-, $-C_2-C_6$ алкинилен-, -арилен-, -гетероарилен-, -циклоалкенилен-, -циклоалкилен-, -гетероциклоалкилен-, причем указанные C_1-C_6 алкиленовая, C_2-C_6 алкениленовая, C_2-C_6 алкиниленовая, ариленовая, гетероариленовая, циклоалкениленовая, циклоалкиленовая или гетероциклоалкиленовая группы необязательно замещены;

L^6 отсутствует или представляет собой $-(CR^7R^8)_s-$, $-(CR^7R^8)_sO(CR^7R^8)_t-$, $-(CR^7R^8)_sNR^9(CR^7R^8)_t-$, $-(CR^7R^8)_sS(CR^7R^8)_t-$, $-(CR^7R^8)_sS(O)(CR^7R^8)_t-$, $-(CR^7R^8)_sS(O)_2(CR^7R^8)_t-$, $-(CR^7R^8)_sNR^{9A}C(O)(CR^7R^8)_t-$, $-(CR^7R^8)_sOC(O)NR^{9A}(CR^7R^8)_t-$, $-(CR^7R^8)_sNR^{9A}C(O)O(CR^7R^8)_t-$, $-(CR^7R^8)_sNR^{9A}C(O)NR^{9B}(CR^7R^8)_t-$, $-(CR^7R^8)_sNR^{9A}S(O)(CR^7R^8)_t-$, $-(CR^7R^8)_sNR^{9A}S(O)_2(CR^7R^8)_t-$; $-(CR^7R^8)_s-CR^{4A}=CR^{4B}-(CR^7R^8)_t-$, $-(CR^7R^8)_sC(=O)(CR^7R^8)_t-$; $-(CR^7R^8)_sC(=O)(CR^7R^8)t-O-$ или $-(CR^7R^8)_sC(=O)(CR^7R^8)t-NR^6-$;

каждый n независимо равен 0-3;

каждый m независимо равен 0-2;

каждый p независимо равен 0-4;

каждый q независимо равен 0-4;

каждый s независимо равен 0-3;

каждый t независимо равен 0-4;

каждый R независимо представляет собой -D, -галоген, -CN, $-NO_2$, $-C_1-C_6$алкил, $-C_2-C_6$алкенил, $-C_1-C_6$алкокси, -циклоалкил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(O)NR^cR^d$ или $-S(O)_2R^a$; причем указанные $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_1-C_6$ алкокси или -циклоалкил необязательно замещены;

каждый R^1 независимо представляет собой -D, -галоген, -CN, $-NO_2$, $-C_1-C_6$алкил, $-C_2-C_6$алкенил, $-C_2-C_6$алкинил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(O)R^b$, $-OC(O)R^b$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2R^a$; -арил, -гетероарил, -циклоалкил или -гетероциклоалкил,

причем указанные -C_1-C_6 алкил, -C_2-C_6 алкенил, -C_2-C_6 алкинил, -циклоалкил, -гетероциклоалкил, -арил или -гетероарил необязательно замещены;

каждый R^2, R^{2A} или R^{2a} независимо представляет собой H, D, галоген, OR^a, необязательно замещенный C_1-C_6алкил,

или R^2 и R^{2A}, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, могут вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образовывать необязательно замещенное циклоалкильное кольцо;

каждый R^{2B} и R^{2C} независимо представляет собой H, D, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил,

или R^{2B} и R^{2C} могут вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образовывать необязательно замещенное циклоалкильное кольцо;

R^3 представляет собой H, D, -C_1-C_6алкил, -C_3-C_6алкенил, -C_3-C_6алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, $C(O)R^b$, $C(O)OR^a$ или $C(O)NR^cR^d$; причем указанные C_1-C_6алкил, -C_3-C_6алкенил, -C_3-C_6алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены; или R^3 представляет собой -C_1-C_6 алкил, замещенный у атома углерода C_1 заместителем $-OR^{3A}$, где R^{3A} представляет собой C_1-C_6 алкил, -PO_3H, $-C(O)OR^{2C}$, или $-C(O)NR^{3A}R^{3B}$, где R^{3A} и R^{3B}, каждый независимо, представляют собой H, D, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

каждый R^4 или R^7 независимо представляет собой H, D, галоген, -OH, -CN, -NO_2, -C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-NR^aR^c$, $-C(O)R^b$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)R^b$ или $-S(O)_2R^b$, причем указанные C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкенил или гетероциклоалкил необязательно замещены;

каждый R^{4A} или R^{4B} независимо представляет собой H, D, -Me, -CF_3 или -F;

каждый R^5 или R^8 независимо представляет собой H, D, фтор, -C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^cR^d$, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, причем указанные C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещены;

или R^4 и R^5 вместе с атомом C, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное, циклоалкенильное, гетероциклоалкильное или гетероциклоалкенильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено;

или R^4 и R^5, присоединенные к соседним атомам углерода, вместе с атомами C, к которым они присоединены, образуют циклоалкильное, циклоалкенильное, гетероциклоалкильное или гетероциклоалкенильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено;

или R^7 и R^8 вместе с атомом C, к которому они оба присоединены, образуют циклоалкильное, циклоалкенильное, гетероциклоалкильное или гетероциклоалкенильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено;

или R^7 и R^8, присоединенные к соседним атомам углерода, вместе с атомами C, к которым они присоединены, образуют циклоалкильное, циклоалкенильное, гетероциклоалкильное или гетероциклоалкенильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено;

каждый R^6 или R^9 независимо представляет собой H, D, -C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, -OC_1-C_6алкил, -C(O)R^b, -C(O)OR^a, -C(O)N$R^c$$R^d$, -S(O)$R^b$ или -$S(O)_2R^b$, арильную, гетероарильную, циклоалкильную, циклоалкенильную, гетероциклоалкильную или гетероциклоалкенильную группу, причем указанные C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, -OC_1-C_6алкил, арильное, гетероарильное, циклоалкильное, циклоалкенильное, гетероциклоалкильное или гетероциклоалкенильное кольцо необязательно замещены;

или R^9 вместе с R^7 или R^8 образует необязательно замещенный гетероциклический алкилен;

каждый R^{6A}, R^{6B}, R^{9A} или R^{9B} независимо представляет собой H, D, -C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, причем указанные C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещены;

или R^{6A} и R^{6B} вместе с атомами N, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное гетероциклоалкильное или гетероциклоалкенильное кольцо;

или R^{9A} и R^{9B} вместе с атомами N, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное гетероциклоалкильное или гетероциклоалкенильное кольцо;

каждый R^a независимо представляет собой H, D, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-P(OR^c)_2$, $-P(O)R^cR^b$, $-P(O)OR^cOR^b$, $-S(O)R^b$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-B(OR^c)(OR^b)$, SiR^b_3, $-C_1$-C_{10}алкил, $-C_2$-C_{10} алкенил, $-C_2$-C_{10} алкинил, арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, причем указанные C_1-C_{10}алкил, C_2-C_{10}алкенил, C_2-C_{10}алкинил, арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещены;

каждый R^b независимо представляет собой H, D, $-C_1$-C_6 алкил, $-C_2$-C_6 алкенил, $-C_2$-C_6 алкинил, арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, причем указанные $-C_1$-C_6 алкил, $-C_2$-C_6 алкенил, $-C_2$-C_6 алкинил, арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещены;

каждый R^c или R^d независимо представляет собой H, D, $-C_1$-C_{10} алкил, $-C_2$-C_6 алкенил, $-C_2$-C_6 алкинил, $-OC_1$-C_6 алкил, -O-циклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, причем указанные C_1-C_{10} алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $-OC_1$-C_6 алкил, -O-циклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, каждый, необязательно замещены;

или R^c и R^d вместе с атомом N, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенную моноциклическую или полициклическую гетероциклоалкильную или необязательно замещенную моноциклическую или полициклическую гетероциклоалкенильную группу.

[008] Стереоизомеры соединений Формулы I и их фармацевтические соли и сольваты также рассмотрены, описаны и охвачены данным документом. Описаны способы применения соединений Формулы I, а также фармацевтических композиций, содержащих соединения Формулы I.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[009] Фиг. 1 иллюстрирует ORTEP-представление соединения Примера 34.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0010] Раскрытие может быть более полно оценено со ссылкой на следующее описание, включая следующие определения и примеры. Некоторые особенности раскрытых композиций и способов, которые описаны в данном документе в контексте отдельных аспектов, также могут быть предоставлены в комбинации в одном аспекте. Альтернативно, различные признаки раскрытых композиций и способов, которые для краткости описаны в контексте одного аспекта, также могут быть представлены отдельно или в любой субкомбинации.

[0011] Термин «алкил», когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к углеводородной группе с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 12 атомов углерода («C_1-C_{12}»), предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода («C_1-C_6»), в группе. Примеры алкильных групп включают метил (Me, C_1алкил), этил (Et, C_2алкил), н-пропил (C_3алкил), изопропил (C_3алкил), бутил (C_4алкил), изобутил (C_4алкил), втор-бутил (C_4алкил), трет-бутил (C_4алкил), пентил (C_5алкил), изопентил (C_5алкил), трет-пентил (C_5алкил), гексил (C_6алкил), изогексил (C_6алкил) и тому подобное.

[0012] Термин «галогеналкил», когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к углеводородной группе с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 12 атомов углерода («C_1-C_{12}»), предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода («C_1-C_6»), в группе, причем один или более атомов водорода в группе заменены атомом галогена. Примеры галогеналкильных групп включают трифторметил (-CF_3, C_1галогеналкил), трифторэтил (-CH_2CF_3, C_2галогеналкил) и тому подобное.

[0013] Термин «алкилен», когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к алкильному двухвалентному радикалу, т.е. углеводородной группе с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 12 атомов углерода («C_1-C_{12}»), предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода («C_1-C_6»), в группе, причем указанная группа непосредственно присоединена к двум другим переменных группам.

[0014] При использовании в данном документе, термин «циклоалкил» относится к неароматическим циклическим углеводородам, включая циклизованные алкильные и/или алкенильные группы. Таким образом, циклоалкильные группы также охватывают циклоалкенильные группы. Циклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, имеющие 2 конденсированных кольца) группы, спироциклы и мостиковые кольца (например, мостиковая бициклоалкильная группа). Образующие кольцо

атомы углерода циклоалкильной группы могут быть необязательно замещены оксо или сульфидо (например, C(O) или C(S)). В определение циклоалкила также включены фрагменты, которые имеют одно или более ароматических колец, конденсированных (т.е. имеющих общую связь с) с циклоалкильным кольцом, например бензо- или тиенильные производные циклопентана, циклогексана и тому подобное. Циклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может быть присоединена через любой образующий кольцо атом, включая образующий кольцо атом конденсированного ароматического кольца. Циклоалкильные группы могут иметь 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода, образующих кольцо (C3-10). В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкил представляет собой C3-10 моноциклический или бициклический циклокалкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкил представляет собой C3-10 моноциклический или бициклический циклоалкил, который необязательно замещен CH_2F, CHF_2, CF_3 и CF_2CF_3. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкил представляет собой C3-7-моноциклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкил представляет собой C4-10 спироцикл или мостиковый циклоалкил. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил, кубан, адамантан, бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[3.1.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, спиро[3.3]гептанил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкил представляет собой циклическую неароматическую углеводородную группу, содержащую от 3 до 12 атомов углерода («C_3-C_{12}»), предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода («C_3-C_6»). Примеры циклоалкильных групп включают, например, циклопропил (C_3, 3-членный), циклобутил (C_4, 4-членный), циклопропилметил (C_4), циклопентил (C_5), циклогексил (C_6), 1-метилциклопропил (C_4), 2-метилциклопентил (C_4), адамантанил (C_{10}) и тому подобное.

[0015] Термин «циклоалкилен», когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к циклоалкильному дирадикалу, т. е. к циклической неароматической углеводородной группе, имеющей от 3 до 14 атомов углерода («C_3-C_{14}»; или 3-14-членный), например от 3 до 12 атомов углерода («C_3-C_{12}»), предпочтительно от 3 до 7 атомов углерода («C_3-C_7» или 3-7-членный) или от 3 до 6 атомов углерода («C_3-C_6»), при этом указанная

группа непосредственно присоединена к двум другим переменным группам. Циклоалкиленовые группы включают спироциклоалкиленовые группы.

[0016] Термин «циклоалкенилен» относится к циклоалкениленовому бирадикалу.

[0017] Термин «спироциклоалкил», когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к неароматической углеводородной группе, содержащей два циклоалкильных кольца, и в которой два циклоалильных кольца имеют общий один атом углерода.

[0018] Термин «спироциклоалкилен», когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к спироциклоалкильному бирадикалу, т. е. неароматической углеводородной группе, содержащей два циклоалкильных кольца, и в которой два циклоалильных кольца имеют общий один атом углерода, а указанная группа непосредственно связана с двумя другими переменными группами.

[0019] При использовании в данном документе, «гетероциклоалкил» относится к моноциклическим или полициклическим гетероциклам, имеющим по меньшей мере одно неароматическое кольцо (насыщенное или частично ненасыщенное кольцо), причем один или более образующих кольцо атомов углерода гетероциклоалкила заменены гетероатомом, выбранным из N, O, S и B, а образующие кольцо атомы углерода и гетероатомы гетероциклоалкильной группы могут быть необязательно замещены одним или более оксо или сульфидо (например, C(O), S(O), C(S) или S(O)2 и т. д.). Гетероциклоалкильные группы включают моноциклические и полициклические (например, имеющие 2 конденсированных кольца) системы. В гетероциклоалкил включены моноциклические и полициклические 3-10, 4-10, 3-7, 4-7 и 5-6-членные гетероциклоалкильные группы. Гетероциклоалкильные группы могут также включать спироциклы и мостиковые кольца (например, 5-10-членное мостиковое бигетероциклоалкильное кольцо, в котором один или более образующих кольцо атомов углерода заменены гетероатомом, независимо выбранным из N, O, S и B). Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена через образующий кольцо атом углерода или образующий кольцо гетероатом. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 3 двойных связей. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 2 двойных связей.

В определение гетероциклоалкила также включены фрагменты, которые имеют одно или несколько ароматических колец, конденсированных (т.е. имеющих общую связь) с неароматическим гетероциклическим кольцом, например бензо- или тиенильные

производные пиперидина, морфолина, азепина и т. д. Гетероциклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может быть присоединена через любой образующий кольцо атом, включая образующий кольцо атом конденсированного ароматического кольца. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкильная группа содержит от 3 до 10 атомов, образующих кольцо, от 4 до 10 атомов, образующих кольцо, от 3 до 7 атомов, образующих кольцо, или от 5 до 6 атомов, образующих кольцо. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкильная группа содержит от 1 до 4 гетероатомов, от 1 до 3 гетероатомов, от 1 до 2 гетероатомов или 1 гетероатом. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкил представляет собой моноциклический 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O, S и B, и имеющий один или более окисленных членов в кольце.

Примеры гетероциклоалкильных групп включают пирролидин-2-он, 1,3-изоксазолидин-2-он, пиранил, тетрагидропиран, оксетанил, азетидинил, морфолино, тиоморфолино, пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пиперидинил, пирролидинил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил, азепанил, бензазапен, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, азабицикло[3.1.0]гексанил, диазабицикло[3.1.0]гексанил,
оксабицикло[2.1.1]гексанил, азабицикло[2.2.1]гептанил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, азабицикло[3.1.1]гептанил, диазабицикло[3.1.1]гептанил, азабицикло[3.2.1]октанил, диазабицикло[3.2.1]октанил, оксабицикло[2.2.2]октанил, азабицикло[2.2.2]октанил, азаадамантанил, диазаадамантанил, оксаадамантанил, азаспиро[3.3]гептанил, диазаспиро[3.3]гептанил, оксаазаспиро[3.3]гептанил, азаспиро[3.4]октанил, диазаспиро[3.4]октанил, оксаазаспиро[3.4]октанил, азаспиро[2.5]октанил, диазаспиро[2.5]октанил, азаспиро[4.4]нонанил, диазаспиро[4.4]нонанил, оксаазаспиро[4.4]нонанил, азаспиро[4.5]деканил, диазаспиро[4.5]деканил, диазаспиро[4.4]нонанил, оксадиазаспиро[4.4]нонанил и тому подобное.

[0020] В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкил относится к любой трех-десятичленной моноциклической или бициклической насыщенной кольцевой структуре, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к любому гетероатому или атому углерода кольца, так что в результате получается стабильная структура. Примеры подходящих гетероциклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, азепанил,

азиридинил, азетидинил, пирролидинил, диоксоланил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперазинил, пиперидинил, диоксанил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, оксазепанил, оксиранил, оксетанил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперазинил и тому подобное.

[0021] Термин «гетероциклоалкилен», когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к гетероциклоалкильному бирадикалу. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкилен может относиться к любой трех-десятичленной моноциклической или бициклической насыщенной кольцевой структуре, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S, причем кольцевая структура непосредственно присоединена к двум другим переменным группам.

[0022] В некоторых вариантах осуществления изобретения термин «спирогетероциклоалкил», при использовании отдельно или как часть группы заместителя, относится к неароматической группе, содержащей два кольца, по меньшей мере одно из которых является гетероциклоалкильным кольцом, и в которой два кольца имеют один общий атом углерода.

[0023] В некоторых вариантах осуществления изобретения термин «спироциклоалкилен», при использовании отдельно или как часть группы заместителя, относится к спироциклоалкильному бирадикалу. В некоторых вариантах осуществления изобретения спироциклоалкилен представляет собой неароматическую группу, содержащую два кольца, по меньшей мере одно из которых представляет собой гетероциклоалкильное кольцо, и в которой два кольца имеют общий один атом углерода, а указанная группа непосредственно присоединена к двум другим переменным группам.

[0024] Термин «алкенил», когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к группе с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащей от 2 до 12 атомов углерода («C_2-C_{12}»), предпочтительно от 2 до 4 атомов углерода («C_2-C_4»), в группе, при этом группа содержит по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод. Примеры алкенильных групп включают винил (-CH=CH_2; C_2 алкенил), аллил (-CH_2-CH=CH_2; C_3 алкенил), пропенил (-CH=$CHCH_3$; C_3 алкенил); изопропенил (-$C(CH_3)$=CH_2; C_3 алкенил), бутенил (-CH=$CHCH_2CH_3$; C_4 алкенил), втор-бутенил (-$C(CH_3)$=$CHCH_3$; C_4 алкенил), изобутенил (-CH=$C(CH_3)_2$; C_4 алкенил), 2-бутенил (-CH_2CH=$CHCH_3$; C_4 алкил), пентенил (CH=$CHCH_2CH_2CH_3$ или CH2=$CHCH_2CH_2CH_2$-; C_5 алкенил) и тому подобное.

[0025] Термин «алкенилен», когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к алкенильному бирадикалу, т.е. группе с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащей от 2 до 12 атомов углерода («C_2-C_{12}»), предпочтительно от 2 до 4 атомов углерода («C_2-C_4»), в группе, при этом указанная группа включает по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод, и указанная группа непосредственно присоединена к двум другим переменным группам.

[0026] Термин «алкинил», когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к группе с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащей от 2 до 12 атомов углерода («C_2-C_{12}»), предпочтительно от 2 до 4 атомов углерода («C_2-C_4»), в группе, причем указанная группа содержит по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод. Примеры алкинильных групп включают этинил (-C≡CH; C_2алкинил), пропрагил (-CH_2-CH≡CH; C_3алкинил) и тому подобное.

[0027] Термин «алкинилен», когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к алкинильному бирадикалу, т.е. группе с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащей от 2 до 12 атомов углерода («C_2-C_{12}»), предпочтительно от 2 до 4 атомов углерода («C_2-C_4»), в группе, при этом указанная группа содержит по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод, и указанная группа непосредственно присоединена к двум другим переменным группам.

[0028] Термин «арил», когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к моноциклическому ароматическому кольцу полностью из атомов углерода или полициклической кольцевой системе полностью из атомов углерода, в которой кольца являются ароматическими. Таким образом арил также включает полициклические конденсированные кольцевые системы (например, кольцевые системы, содержащие 2, 3 или 4 арильных кольца), содержащие примерно от 9 до 14 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения «арил» относится к моно- или бициклической ароматической углеводородной кольцевой структуре, имеющей 6 или 10 атомов углерода в кольце, причем один или более атомов углерода в кольце необязательно замещены. Примеры заместителей включают атомы галогена, -C_1-C_3 алкильные группы и C_1-C_3галогеналкильные группы. Атомы галогена включают хлор, фтор, бром и йод. C_1-C_3галогеналкильные группы включают, например, -CF_3, -CH_2CF_3 и тому подобное.

[0029] Термин «арилен», когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к арильному бирадикалу. В некоторых вариантах осуществления изобретения «арилен» относится к моно- или бициклической ароматической углеводородной

кольцевой структуре, имеющей 6 или 10 атомов углерода в кольце, причем один или более атомов углерода в кольце необязательно замещены, а кольцевая структура непосредственно присоединена к двум другим переменным группам.

[0030] Термин «гетероарил», при использовании отдельно или как часть группы заместителя, термин «гетероарил», при использовании в данном документе, относится к моноциклическому ароматическому кольцу, которое содержит по меньшей мере один атом, отличный от углерода, в кольце, причем указанный атом выбран из группы, состоящей из кислорода, азота и серы; «гетероарил» также включает полициклические кольцевые системы, которые содержат по меньшей мере одно такое ароматическое кольцо. Таким образом «гетероарил» содержит одиночные ароматические кольца, содержащие от примерно 1 до 6 атомов углерода и примерно 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы. Атомы серы и азота также могут присутствовать в окисленной форме при условии, что кольцо является ароматическим. «Гетероарил» также включает полициклические конденсированные кольцевые системы (например, кольцевые системы, содержащие 2, 3 или 4 кольца), в которых гетероарильная группа конденсирована с одним или более кольцами, выбранными из гетероарилов или арилов. Таким образом, гетероарил (одно ароматическое кольцо или полициклическая конденсированная кольцевая система) содержит около 1-20 атомов углерода и около 1-6 гетероатомов в гетероарильной кольцевой системе. Гетероарил (моноциклическое ароматическое кольцо или полициклическая конденсированная кольцевая система) также может содержать от около 5 до 12 или от около 5 до 10 членов в гетероарильном кольце. Кольца полициклической кольцевой системы могут быть соединены друг с другом посредством конденсированных, спиро- и мостиковых связей, если это разрешено требованиями валентности. В некоторых вариантах осуществления изобретения «гетероарил» относится к моно- или бициклической ароматической кольцевой структуре, содержащей атомы углерода, а также до четырех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. В таких вариантах осуществления изобретения гетероарильные кольца могут содержать всего 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов. Гетероарильный фрагмент может быть необязательно замещенным. Примеры заместителей включают атомы галогена; - C_1-C_3 алкильные группы и C_1-C_3 галогеналкильные группы. Атомы галогена включают хлор, фтор, бром и йод.

[0031] Термин «гетероарилен», когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к гетероарильному бирадикалу. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарилен представляет собой моно- или бициклическую

ароматическую кольцевую структуру, содержащую атомы углерода, а также до четырех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, при этом кольцевая структура непосредственно присоединена к двум другим переменным группам.

[0032] Термин «галоген» относится к галогенному заместителю (например, -F, -Cl, -Br или –I).

[0033] Термин «оксо» относится к кислородному заместителю, который связан двойной связью (т.е. = O).

[0034] Термин «алкокси», когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к кислородному радикалу, присоединенному к алкильной группе одинарной связью. Примеры алкоксигрупп включают метокси ($-OCH_3$), этокси ($-OCH_2CH_3$), изопропокси ($-OCH(CH_3)_2$) и тому подобное.

[0035] Термин «галогеналкокси», когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к кислородному радикалу, присоединенному к галогеналкильной группе одинарной связью. Примеры галогеналкоксигрупп включают $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH(CF_3)_2$ и тому подобное.

[0036] Когда в данном документе используется диапазон атомов углерода, например C_1-C_6, им охвачены все диапазоны, а также индивидуальные количества атомов углерода. Например, «C_1-C_3» включает C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_3, C_1, C_2 и C_3.

[0037] Термин «C_1-C_6алк», когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к алифатическому линкеру, содержащему 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и включает, например, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$ и $-C(CH_3)_2-$. Термин «-C_0алк-» относится к связи. В некоторых аспектах C_1-C_6алк может быть замещен одним или более заместителями.

[0038] В некоторых вариантах осуществления изобретения, в которых группа описана как «необязательно замещенная» (например, когда C_1-C_6 алкил, -C_1-C_6алкилен-, C_1-C_{10}алкил, -C_2-C_{10}алкенил, -C_2-C_{10}алкинил, -C_2-C_6алкенилен-, -C_2-C_6алкинилен-, циклоалкильная, циклоалкиленовая, гетероциклоалкильная, гетероциклоалкиленовая, арильная, ариленовая, гетероарильная или гетероариленовая группы необязательно замещены), необязательный заместитель может представлять собой один или более из D, галогена, оксо, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкил-$NR^{c1}R^{d1}$, $-(CH_2CH_2O)_oC_1$-C_6алкила, где o равен 1-10; C_{2-6} алкенил-$NR^{c1}R^{d1}$, C_{2-6} алкинил-$NR^{c1}R^{d1}$, OC_{2-6} алкил-$NR^{c1}R^{d1}$, CN, NO_2, N_3, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $-CH_2C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $-NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^{g1})NR^{c1}R^{d1}$,

$NR^{c1}C(=NR^{g1})NR^{c1}R^{d1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{b1}$, $>SO(=NR^{b1})$; $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; арила, гетероарила, спироциклоалкила, спирогетероциклоалкила, циклоалкила или гетероциклоалкила, причем указанные арил, гетероарил, спироциклоалкил, спирогетероциклоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены D, галогеном, оксо, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкил-$NR^{c1}R^{d1}$, C_{2-6} алкенил-$NR^{c1}R^{d1}$, C_{2-6} алкинил-$NR^{c1}R^{d1}$, OC_{2-6} алкил-$NR^{c1}R^{d1}$, CN, NO_2, N_3, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, -$CH_2C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, -$NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^{g1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{g1})NR^{c1}R^{d1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

[0039] В этих необязательных заместителях каждый R^{a1} независимо представляет собой H, D, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил, причем указанные C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси.

[0040] В этих необязательных заместителях каждый R^{b1} независимо представляет собой H, D, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил, причем указанные C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси.

[0041] В этих необязательных заместителях R^{c1} или R^{d1} независимо представляет собой H, C_1-C_{10} алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил, арилциклоалкил, арилгетероциклоалкил, арилгетероарил, биарил, гетероарилциклоалкил, гетероарилгетероциклоалкил, гетероариларил и бигетероарил, причем указанные C_1-C_{10} алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил,

гетероциклоалкилалкил, арилциклоалкил, арилгетероциклоалкил, арилгетероарил, биарил, гетероарилциклоалкил, гетероарилгетероциклоалкил, гетероариларил и бигетероарил, каждый, необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси, гидроксиалкила, цианоалкила, арила, гетероарила, $C(O)OR^{a1}$, $C(O)R^{b1}$, $S(O)_2R^{b1}$, алкоксиалкила и алкоксиалкокси.

[0042] Альтернативно, в некоторых вариантах осуществления изобретения эти необязательные заместители R^{c2} и R^{d2} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу или гетероарильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси, гидроксиалкила, цианоалкила, арила, гетероарила, $C(O)OR^{a1}$, $C(O)R^{b1}$, $S(O)_2R^{b1}$, алкоксиалкила и алкоксиалкокси.

[0043] В этих необязательных заместителях R^{e1} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил,C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, (C_1-C_6 алкокси)-C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, арилалкил, циклоалкилалкил, гетероарилалкил или гетероциклоалкилалкил.

[0044] В этих необязательных заместителях R^{f1} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил.

[0045] В этих необязательных заместителях R^{g1} независимо представляет собой H, CN или NO_2.

[0046] «Фармацевтически приемлемый» означает одобренный или заслуживающий одобрения регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или соответствующего агентства в странах, отличных от США, или который указан в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения для животных, например людей.

[0047] «Фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения согласно изобретению, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает необходимой фармакологической активностью исходного соединения. В частности, такие нетоксичные соли могут быть солями присоединения неорганических или органических кислот и солями присоединения оснований. В частности, такие соли включают: (1) соли присоединения кислоты, образованные с неорганическими кислотами, такими как

хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное; или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксибензоил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, 4-метилбицикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и тому подобное; или (2) соли, образованные, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо заменен ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; либо координируется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, N-метилглюкамин и тому подобное. Соли дополнительно включают, только в качестве примера, соли натрия, калия, кальция, магния, аммония, тетраалкиламмония и тому подобное; и когда соединение содержит основную функциональную группу, соли нетоксичных органических или неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и тому подобное.

[0048] «Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к веществу, которое нетоксично, биологически переносимо и в других отношениях биологически пригодно для введения субъекту, такому как инертное вещество, добавляемое к фармакологической композиции или иным образом используемое в качестве среды, носителя или разбавителя для облегчения введения агента и совместимое с ним. Примеры вспомогательных веществ включают карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

[0049] «Сольват» относится к физической ассоциации соединения Формулы I с одной или более молекулами растворителя.

[0050] «Субъект» включает людей. Термины «человек», «пациент» и «субъект» используются в данном документе взаимозаменяемо.

[0051] «Лечение» любого заболевания или расстройства относится, в одном варианте осуществления, к облегчению заболевания или расстройства (т. е. к прекращению или уменьшению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления изобретения «лечение» относится к улучшению по меньшей мере одного физического параметра, который может быть незаметен для субъекта. В еще одном варианте осуществления изобретения «лечение» относится к модуляции заболевания или расстройства либо физически (например, стабилизация различимого симптома), либо физиологически (например, стабилизация физического параметра), либо и так, и так. В еще одном варианте осуществления изобретения «лечение» относится к отсрочке начала заболевания или расстройства.

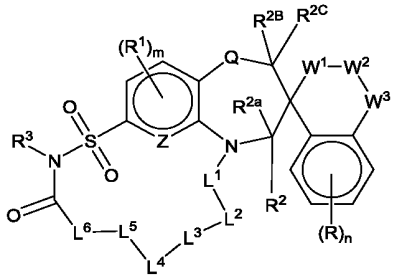
[0052] «Соединения по данному изобретению» и эквивалентные выражения предназначены для охвата соединений Формулы I или Формулы II, как описано в данном документе, а также их соответствующих подродов, выражение которых включает стереоизомеры (например, энтаниомеры, диастереомеры) и структурные изомеры (например, таутомеры) соединений Формулы I или Формулы II, а также фармацевтически приемлемые соли, если это позволяет контекст.

[0053] При использовании в данном документе, термин «изотопный вариант» относится к соединению, которое содержит пропорции изотопов у одного или более атомов, составляющих такое соединение, которые превышают естественное содержание. Например, «изотопный вариант» соединения может быть помечен радиоактивным изотопом, т. е. содержать один или более радиоактивных изотопов, или может быть помечен нерадиоактивными изотопами, такими как, например, дейтерий (^{2}H или D), углерод-13 (^{13}C), азот-15 (^{15}N) или тому подобное. Следует понимать, что в соединении, в котором осуществляется такое изотопное замещение, следующие атомы, если они присутствуют, могут варьироваться, так что, например, любой водород может представлять собой ^{2}H/D, любой углерод может представлять собой ^{13}C, или любой азот может представлять собой ^{15}N, и что наличие и расположение таких атомов может быть определено специалистами в данной области техники.

[0054] Также следует понимать, что соединения, которые имеют одинаковую молекулярную формулу, но различаются по природе или последовательности связывания их атомов или расположению их атомов в пространстве, называются «изомерами». Изомеры,

которые различаются расположением атомов в пространстве, называются «стереоизомерами», например диастереомеры, энантиомеры и атропоизомеры. Соединения по данному изобретению могут иметь один или более асимметричных центров; такие соединения, следовательно, могут быть получены в виде индивидуальных (*R*)- или (*S*)-стереоизомеров в каждом асимметричном центре или в виде их смесей. Если не указано иное, описание или название конкретного соединения в описании и формуле изобретения предполагает включение всех стереоизомеров и их смесей, рацемических или иных. Если в структуре существует один хиральный центр, но для этого центра не показана специфическая стереохимия, этой структурой охвачены оба энантиомера, индивидуально или в виде смеси энантиомеров. Если в структуре существует более одного хирального центра, но не показана специфическая стереохимия центров, этой структурой охвачены все энантиомеры и диастереомеры, индивидуально или в виде смеси. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области техники.

[0055] В некоторых аспектах изобретение относится к соединению Формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

[0056] В некоторых аспектах Z в Формуле I представляет собой CH или N. В некоторых вариантах осуществления изобретения Z представляет собой CH. В других вариантах осуществления изобретения Z представляет собой N.

[0057] В некоторых аспектах Q в Формуле I представляет собой -O-, -S-, -S(O)- или $-S(O)_2-$. В некоторых вариантах осуществления изобретения Q представляет собой -O-. В некоторых вариантах осуществления изобретения Q представляет собой -S-. В некоторых вариантах осуществления изобретения Q представляет собой -S(O)-. В некоторых вариантах осуществления изобретения Q представляет собой $-S(O)_2-$.

[0058] В некоторых аспектах фрагмент $-W^1-W^2-W^3$ в Формуле I представляет собой $-CR^2R^{2A}-CR^2R^{2A}-CR^2R^{2A}-$, $-O-CR^{2B}R^{2C}-CR^2R^{2A}-$, $-CR^2R^{2A}-CR^{2B}R^{2C}-O-$, $-NR^{2B}-CR^{2B}R^{2C}-CR^2R^{2A}-$, $-CR^2R^{2A}-CR^{2B}R^{2C}-NR^{2B}-$, $-S-CR^{2B}R^{2C}-CR^2R^{2A}$ или $-CR^2R^{2A}-CR^{2B}R^{2C}-S-$.

[0059] В некоторых вариантах осуществления изобретения фрагмент $-W^1-W^2-W^3$ в Формуле I представляет собой $-CR^2R^{2A}-CR^2R^{2A}-CR^2R^{2A}-$. В некоторых вариантах осуществления изобретения фрагмент $-W^1-W^2-W^3$ в Формуле I представляет собой $-O-CR^{2B}R^{2C}-CR^2R^{2A}-$. В некоторых вариантах осуществления изобретения фрагмент $-W^1-W^2-W^3$ в Формуле I представляет собой $-CR^2R^{2A}-CR^{2B}R^{2C}-O-$. В некоторых вариантах осуществления изобретения фрагмент $-W^1-W^2-W^3$ в Формуле I представляет собой $-NR^{2B}-CR^{2B}R^{2C}-CR^2R^{2A}-$. В некоторых вариантах осуществления изобретения фрагмент $-W^1-W^2-W^3$ в Формуле I представляет собой $-CR^2R^{2A}-CR^{2B}R^{2C}-NR^{2B}-$. В некоторых вариантах осуществления изобретения фрагмент $-W^1-W^2-W^3$ в Формуле I представляет собой $-S-CR^{2B}R^{2C}-CR^2R^{2A}$. В некоторых вариантах осуществления изобретения фрагмент $-W^1-W^2-W^3$ в Формуле I представляет собой $-CR^2R^{2A}-CR^{2B}R^{2C}-S-$.

[0060] В некоторых аспектах L^1 в Формуле I отсутствует или представляет собой $-C_1-C_6$алкилен-, например, $-C_1$алкилен, $-C_2$алкилен, $-C_3$алкилен, $-C_4$алкилен, $-C_5$алкилен или $-C_6$алкилен, при этом C_1-C_6алкилен необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 в Формуле I представляет собой $-C_1-C_6$алкилен-, например, $-C_1$алкилен, $-C_2$алкилен, $-C_3$алкилен, $-C_4$алкилен, $-C_5$алкилен или $-C_6$алкилен, при этом C_1-C_6 алкилен необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 в Формуле I представляет собой необязательно замещенный $-C_1$алкилен. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 в Формуле I представляет собой $-CH_2-$.

[0061] В некоторых аспектах L^2 в Формуле I представляет собой необязательно замещенный циклоалкилен, необязательно замещенный гетероциклоалкилен, необязательно замещенный арилен или необязательно замещенный гетероарилен.

[0062] В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 в Формуле I представляет собой 3-7-членный циклоалкилен, 4-7-членный гетероциклоалкилен, арилен или гетероарилен; причем каждый необязательно замещен.

[0063] В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой необязательно замещенный циклоалкилен или необязательно замещенный гетероциклоалкилен.

[0064] В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой необязательно замещенный циклобутилен или необязательно замещенный пирролидинил.

[0065] В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 в Формуле I представляет собой 3-7-членный циклоалкилен, например 3-членный циклоалкилен, 4-членный циклоалкилен, 5-членный циклоалкилен, 6-членный циклоалкилен или 7-членный

циклоалкилен. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой 4-членный циклоалкилен. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой циклобутиленил.

[0066] В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 в Формуле I представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкилен, например 4-членный гетероциклоалкилен, 5-членный гетероциклоалкилен, 6-членный гетероциклоалкилен или 7-членный гетероциклоалкилен. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 в Формуле I представляет собой 5-членный гетероциклоалкилен. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой пирролидинил.

[0067] В других вариантах осуществления изобретения L^2 в Формуле I представляет собой гетероарилен. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарилен представляет собой пиразолил.

[0068] В некоторых аспектах L^3 в Формуле I отсутствует или представляет собой $-(CR^4R^5)_p-$, $-(CR^4R^5)_pO-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(=O)-, $-NR^6-$, -OC(=O)-, -C(=O)O-, $-NR^{6A}C(O)-$, $-C(=O)NR^{6A}-$, $-OC(=O)N(R^{6A})-$, $-NR^{6A}C(O)O-$, $-S(=O)NR^{6A}-$, $-NR^{6A}S(O)-$, $-S(=O)_2NR^{6A}-$ или $-NR^{6A}S(O)_2-$.

[0069] В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 в Формуле I отсутствует. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-$. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой $(CR^4R^5)_pO-$. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой -O-. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой -S-. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой -S(O)-. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой $-S(O)_2-$. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой -C(=O)-. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой $-NR^6-$. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой -OC(=O)-. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой -C(=O)O-. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой $-NR^{6A}C(O)$. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой $-C(=O)NR^{6A}-$. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой $-OC(=O)N(R^{6A})-$. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой $-NR^{6A}C(O)O-$. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой $-S(=O)NR^{6A}-$. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой $-NR^{6A}S(O)-$. В некоторых вариантах

осуществления изобретения L^3 представляет собой $-S(=O)_2NR^{6A}-$. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой $-NR^{6A}S(O)_2-$.

[0070] В некоторых аспектах L^4 отсутствует или представляет собой $-(CR^4R^5)_pQ^1(CR^4R^5)_q-$, где Q^1 отсутствует, представляет собой $-CR^{4A}=CR^{4B}-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(=O)-, $-NR^6-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-NR^{6A}C(O)-$, $-C(=O)NR^{6A}-$, $-NR^{6A}C(O)R^{6B}-$, $-OC(=O)N(R^{6A})-$, $-NR^{6A}C(O)O-$, $-S(=O)NR^{6A}-$, $-NR^{6A}S(O)-$, $-S(=O)_2NR^{6A}-$ или $-NR^{6A}S(O)_2-$; или представляет собой $-(CR^4R^5)_p-(CR^{4A}=CR^{4B})-(CR^4R^5)_q-O-$.

[0071] В некоторых вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле I отсутствует. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле I представляет собой $-(CR^4R^5)_p-(CR^{4A}=CR^{4B})-(CR^4R^5)_q-$. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле I представляет собой $-(CR^4R^5)_p-O-(CR^4R^5)_q-$. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле I представляет собой $-(CR^4R^5)_p-S-(CR^4R^5)_q-$. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле I представляет собой $-(CR^4R^5)_p-S(O)-(CR^4R^5)_q-$. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле I представляет собой $-(CR^4R^5)_p-S(O)_2-(CR^4R^5)_q-$. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле I представляет собой $-(CR^4R^5)_p-C(=O)-(CR^4R^5)_q-$. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле I представляет собой $-(CR^4R^5)_p-NR^6-(CR^4R^5)_q-$. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле I представляет собой $-(CR^4R^5)_p-OC(=O)-(CR^4R^5)_q-$. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле I представляет собой $-(CR^4R^5)_p-C(=O)O-(CR^4R^5)_q-$. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле I представляет собой $(CR^4R^5)_p-NR^{6A}C(O)-(CR^4R^5)_q-$. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле I представляет собой $-(CR^4R^5)_p-C(=O)NR^{6A}-(CR^4R^5)_q-$. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле I представляет собой $-(CR^4R^5)_p-NR^{6A}C(O)R^{6B}-CR^4R^5)_q-$. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле I представляет собой $-(CR^4R^5)_p-OC(=O)N(R^{6A})-(CR^4R^5)_q-$. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле I представляет собой $-(CR^4R^5)_p-NR^{6A}C(O)O-(CR^4R^5)_q-$. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле I представляет собой $-(CR^4R^5)_p-S(=O)NR^{6A}-(CR^4R^5)_q-$. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле I представляет собой $-(CR^4R^5)_p-NR^{6A}S(O)-(CR^4R^5)_q-$. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле I представляет собой $-(CR^4R^5)_p-S(=O)_2NR^{6A}-(CR^4R^5)_q-$. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле I представляет собой $-(CR^4R^5)_p-NR^{6A}S(O)_2-(CR^4R^5)_q-$. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-(CR^{4A}=CR^{4B})-(CR^4R^5)_q-O-$.

[0072] В некоторых аспектах изобретения L^5 в Формуле I отсутствует или представляет собой -C_1-C_6 алкилен-, -C_2-C_6 алкенилен-, -C_2-C_6 алкинилен-, -арилен-, -гетероарилен-, -циклоалкенилен-, -циклоалкилен-, -гетероциклоалкилен-, причем указанные C_1-C_6 алкиленовая, C_2-C_6 алкениленовая, C_2-C_6 алкиниленовая, ариленовая, гетероариленовая, циклоалкениленовая, циклоалкиленовая или гетероциклоалкиленовая группы необязательно замещены.

[0073] В некоторых вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле I отсутствует. В других вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле I представляет собой C_1-C_6 алкилен, например C_1алкилен, C_2алкилен, C_3алкилен, C_4алкилен, C_5алкилен или C_6алкилен, каждый из которых необязательно замещен.

[0074] В других вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле I представляет собой C_2-C_6 алкенилен, например C_2алкенилен, C_3алкенилен, C_4алкенилен, C_5алкенилен или C_6алкенилен, каждый из которых необязательно замещен.

[0075] В других вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле I представляет собой C_2-C_6 алкинилен, например C_2алкинилен, C_3алкинилен, C_4алкинилен, C_5алкинилен или C_6алкинилен, каждый из которых необязательно замещен.

[0076] В других вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле I представляет собой необязательно замещенный арилен. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле I представляет собой 6-10-членный арилен, например фенилен или нафтилен. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле I представляет собой фенилен.

[0077] В других вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле I представляет собой необязательно замещенный гетероарилен. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле I представляет собой 5-10-членный гетероарилен, например пиразолил, тиазолил, имидазолил или пиридинил. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле I представляет собой пиразолил. В других вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле I представляет собой тиазолил. В других вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле I представляет собой имидазолил. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле I представляет собой пиридинил.

[0078] В других вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле I представляет собой необязательно замещенный циклоалкенилен. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле I представляет собой 3-12-членный циклоалкенилен, например циклогексенил.

[0079] В других вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле I представляет собой необязательно замещенный циклоалкилен. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле I представляет собой 3-7-членный моноциклический циклоалкилен, например циклопентанил, циклогексанил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле I представляет собой циклопентанил.

[0080] В других вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле I представляет собой 6-12-членный бициклический циклоалкилен.

[0081] В других вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле I представляет собой необязательно замещенный гетероциклоалкилен. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле I представляет собой необязательно замещенную 3-7-членную моноциклическую гетероциклоалкиленовую группу, например пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил и т.д. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле I представляет собой пирролидинил. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле I представляет собой тетрагидрофуранил. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле I представляет собой пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле I представляет собой пиперазинил.

[0082] В других вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле I представляет собой необязательно замещенную 6-12-членную бициклическую гетероциклоалкиленовую группу.

[0083] В некоторых вариантах осуществления изобретения L^5 отсутствует или представляет собой -C_1-C_6 алкилен-, -C_2-C_6 алкенилен-, -C_2-C_6 алкинилен-, 6-10-членный арилен, 5-10-членный гетероарилен, 3-12-членный циклоалкенилен, 3-7-членный моноциклический циклоалкилен или 6-12-членный циклоалкилен, 3-7-членную членную моноциклическую гетероциклоалкиленовую или 6-12-членную бициклическую гетероциклоалкиленовую группу.

[0084] В некоторых аспектах L^6 в Формуле I отсутствует или представляет собой $(CR^7R^8)_s$, $(CR^7R^8)_sO(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sNR^9(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sS(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sS(O)(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sS(O)_2(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sNR^{9A}C(O)(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sOC(O)NR^{9A}(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sNR^{9A}C(O)O(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sNR^{9A}C(O)NR^{9B}(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sNR^{9A}S(O)(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sNR^{9A}S(O)_2(CR^7R^8)_t$; -$(CR^7R^8)_s$-$CR^{4A}$=$CR^{4B}$-$(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sC(=O)(CR^7R^8)_t$; -$(CR^7R^8)_sC(=O)(CR^7R^8)$t-O- или -$(CR^7R^8)_sC(=O)(CR^7R^8)$t- NR^6-.

[0085] В некоторых вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле I отсутствует. В других вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле I представляет собой $(CR^7R^8)_s$. В

других вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле I представляет собой $(CR^7R^8)_sO(CR^7R^8)_t$. В других вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле I представляет собой $(CR^7R^8)_sNR^9(CR^7R^8)_t$. В других вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле I представляет собой $(CR^7R^8)_sS(CR^7R^8)_t$. В других вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле I представляет собой $(CR^7R^8)_sS(O)(CR^7R^8)_t$. В других вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле I представляет собой $(CR^7R^8)_sS(O)_2(CR^7R^8)_t$. В других вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле I представляет собой $(CR^7R^8)_sNR^{9A}C(O)(CR^7R^8)_t$. В других вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле I представляет собой $(CR^7R^8)_sOC(O)NR^{9A}(CR^7R^8)_t$. В других вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле I представляет собой $(CR^7R^8)_sNR^{9A}C(O)O(CR^7R^8)_t$. В других вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле I представляет собой $(CR^7R^8)_sNR^{9A}C(O)NR^{9B}(CR^7R^8)_t$. В других вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле I представляет собой $(CR^7R^8)_sNR^{9A}S(O)(CR^7R^8)_t$. В других вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле I представляет собой $(CR^7R^8)_sNR^{9A}S(O)_2(CR^7R^8)_t$. В других вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле I представляет собой $-(CR^7R^8)_s-CR^{4A}=CR^{4B}-(CR^7R^8)_t$. В других вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле I представляет собой $(CR^7R^8)_sC(=O)(CR^7R^8)_t$. В других вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле I представляет собой $-(CR^7R^8)_sC(=O)(CR^7R^8)t-O-$. В других вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле I представляет собой $-(CR^7R^8)_sC(=O)(CR^7R^8)t-NR^6-$.

[0086] В некоторых вариантах осуществления изобретения L^6 отсутствует или представляет собой $-(CR^7R^8)_s-$, $-O(CR^7R^8)_t-$, $-NR^9(CR^7R^8)_t-$, $-S(CR^7R^8)_t-$, $-S(O)(CR^7R^8)_t-$, $-S(O)_2(CR^7R^8)_t-$, $-NR^{9A}C(O)(CR^7R^8)_t-$, $-C(O)NR^{9A}(CR^7R^8)_t-$, $-R^{9A}C(O)O(CR^7R^8)_t-$, $-NR^{9A}C(O)NR^{9B}(CR^7R^8)_t-$, $-NR^{9A}S(O)(CR^7R^8)_t-$, $-NR^{9A}S(O)_2(CR^7R^8)_t-$; $-CR^{4A}=CR^{4B}-(CR^7R^8)_t-$, $-C(=O)(CR^7R^8)_t-$; $-C(=O)(CR^7R^8)_t-O-$ или $-C(=O)(CR^7R^8)t-NR^6-$.

[0087] В некоторых аспектах в Формуле I каждый n независимо равен 0-3. В некоторых вариантах осуществления изобретения n = 0. В других вариантах осуществления изобретения n = 1. В других вариантах осуществления изобретения n = 2. В других вариантах осуществления изобретения n = 3.

[0088] В некоторых аспектах в Формуле I каждый m независимо равен 0-2. В некоторых вариантах осуществления изобретения m = 0. В других вариантах осуществления изобретения m = 1. В других вариантах осуществления изобретения m = 2.

[0089] В некоторых аспектах в Формуле I каждый p независимо равен 0-4. В некоторых вариантах осуществления изобретения p = 0. В других вариантах осуществления изобретения

p = 1. В других вариантах осуществления изобретения p = 2. В других вариантах осуществления изобретения p = 3. В других вариантах осуществления изобретения p = 4.

[0090] В некоторых аспектах в Формуле I каждый q независимо равен 0-4. В некоторых вариантах осуществления изобретения q = 0. В других вариантах осуществления изобретения q = 1. В других вариантах осуществления изобретения q = 2. В других вариантах осуществления изобретения q = 3. В других вариантах осуществления изобретения q = 4.

[0091] В некоторых аспектах в Формуле I каждый s независимо равен 0-3. В некоторых вариантах осуществления изобретения s = 0. В других вариантах осуществления изобретения s = 1. В других вариантах осуществления изобретения s = 2. В других вариантах осуществления изобретения s = 3.

[0092] В некоторых аспектах в Формуле I каждый t независимо равен 0-4. В некоторых вариантах осуществления изобретения t = 0. В других вариантах осуществления изобретения t = 1. В других вариантах осуществления изобретения t = 2. В других вариантах осуществления изобретения t = 3. В других вариантах осуществления изобретения t = 4.

[0093] В некоторых аспектах каждый R в Формуле I независимо представляет собой -D, -галоген, -CN, $-NO_2$, $-C_1$-C_6алкил, $-C_2$-C_6алкенил, $-C_1$-C_6алкокси, -циклоалкил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(O)NR^cR^d$ или $-S(O)_2R^a$; причем указанные $-C_1$-C_6алкил, $-C_2$-C_6алкенил, $-C_1$-C_6алкокси или -циклоалкил необязательно замещены.

[0094] В некоторых вариантах осуществления изобретения R представляет собой галоген, например Cl или F. В некоторых вариантах осуществления изобретения R представляет собой $-SR^a$, например $-SCH_3$. В других вариантах осуществления изобретения R представляет собой $-C_1$-C_6 алкил, например $-CH_3$.

[0095] В некоторых аспектах каждый R^1 в Формуле I независимо представляет собой -D, -галоген, -CN, $-NO_2$, $-C_1$-C_6алкил, $-C_2$-C_6алкенил, $-C_2$-C_6алкинил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(O)R^b$, $-OC(O)R^b$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2R^a$; -арил, -гетероарил, -циклоалкил или -гетероциклоалкил, причем указанные $-C_1$-C_6алкил, $-C_2$-C_6алкенил, $-C_2$-C_6алкинил, -циклоалкил, -гетероциклоалкил, -арил или -гетероарил необязательно замещены.

[0096] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 в Формуле I представляет собой галоген, например Cl или F. В других вариантах осуществления изобретения R^1 в Формуле I представляет собой $-C_1$-C_6 алкил, замещенный фтором, например $-CF_3$. В других вариантах осуществления изобретения R^1 в Формуле I представляет собой $-C_1$-C_6алкил, например $-C_6$алкил, $-C_5$алкил, $-C_4$алкил, $-C_3$алкил, $-C_2$алкил, $-C_1$алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 в Формуле I представляет собой $-C_1$алкил, замещенный -CN.

В других вариантах осуществления изобретения R^1 в Формуле I представляет собой циклоалкил, например циклопропан, циклобутан, циклопентан и т.д. В других вариантах осуществления изобретения R^1 в Формуле I представляет собой циклопропан, замещенный -CN.

[0097] В некоторых аспектах каждый R^2, R^{2A} или R^{2a} независимо представляет собой H, D, галоген, OR^a, необязательно замещенный C_1-C_6алкил, или R^2 и R^{2A}, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, могут вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образовывать необязательно замещенное циклоалкильное кольцо.

[0098] В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R^2, R^{2A} и R^{2a} в Формуле I представляет собой H.

[0099] В других вариантах осуществления изобретения R^2, R^{2A} или R^{2a} в Формуле I представляет собой C_1-C_6 алкил, например $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$.

[00100] В других вариантах осуществления изобретения R^2 и R^{2A}, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-6-членное циклоалкильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 и R^{2A}, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

[00101] В других аспектах R^2 и R^{2a}, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное 3-6-членное циклоалкильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 и R^{2a}, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

[00102] В некоторых аспектах каждый R^{2B} и R^{2C} в Формуле I независимо представляет собой H, D, необязательно замещенный C_1-C_6алкил, или R^{2B} и R^{2C} могут вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образовывать необязательно замещенное циклоалкильное кольцо.

[00103] В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R^{2B} и R^{2C} в Формуле I представляет собой H.

[00104] В других вариантах осуществления изобретения R^{2B} и R^{2C}, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

[00105] В некоторых аспектах изобретения R^3 в Формуле I представляет собой H, D, -C_1-C_6алкил, -C_3-C_6алкенил, -C_3-C_6алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, C(O)R^b, C(O)OR^a или C(O)NR^cR^d; причем указанные C_1-C_6алкил, -C_3-C_6алкенил, -C_3-C_6алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены; или R^3 представляет собой -C_1-C_6алкил, замещенный у атома углерода C_1 заместителем -OR^{3A}, где R^{3A} представляет собой C_1-C_6алкил, -PO_3H, -C(O)OR^{2C}, или -C(O)N$R^{3A}R^{3B}$, где R^{3A} и R^{3B}, каждый независимо, представляют собой H, D, необязательно замещенный C_1-C_6алкил.

[00106] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^3 в Формуле I представляет собой H. В других вариантах осуществления изобретения R^3 в Формуле I представляет собой -C_1-C_6алкил, например C_6алкил, C_5алкил, C_4алкил, C_3алкил, C_2алкил, C_1алкил, -CH_3 и т.д.

[00107] В некоторых аспектах каждый R^4 или R^7 в Формуле I независимо представляет собой H, D, галоген, -OH, -CN, -NO_2, -C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, -OR^a, -SR^a, -NR^cR^d, -NR^aR^c, -C(O)R^b, -OC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^cR^d, -S(O)R^b или -$S(O)_2R^b$, причем указанные C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены.

[00108] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^4 в Формуле I представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^4 в Формуле I представляет собой -OH. В других вариантах осуществления изобретения R^4 в Формуле I представляет собой -C_1-C_6алкил, например C_6алкил, C_5алкил, C_4алкил, C_3алкил, C_2алкил, C_1алкил, -CH_3 и т.д. В других вариантах осуществления изобретения R^4 в Формуле I представляет собой -OR^a, например -OCH_3.

[00109] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^7 в Формуле I представляет собой H. В других вариантах осуществления изобретения R^7 в Формуле I представляет собой -C_1-C_6алкил, например C_6алкил, C_5алкил, C_4алкил, C_3алкил, C_2алкил, C_1алкил, -CH_3 и т.д. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^7 в Формуле I представляет собой -CH_3. В других вариантах осуществления изобретения R^7 в Формуле I представляет собой -OR^a, например -OCH_3.

[00110] В некоторых аспектах каждый R^{4A} или R^{4B} в Формуле I независимо представляет собой H, D, -Me, -CF_3 или -F. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{4A} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{4B} представляет собой H.

[00111] В некоторых аспектах каждый R^5 или R^8 в Формуле I независимо представляет собой H, D, фтор, -C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, -C(O)R^b, -C(O)OR^a, -C(O)NR^cR^d, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, причем указанные C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещены.

[00112] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^5 в Формуле I представляет собой H. В других вариантах осуществления изобретения R^5 в Формуле I представляет собой -C_1-C_6алкил, например C_6алкил, C_5алкил, C_4алкил, C_3алкил, C_2алкил, C_1алкил, -CH_3 и т.д. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^5 в Формуле I представляет собой -CH_3. .

[00113] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^8 в Формуле I представляет собой H. В других вариантах осуществления изобретения R^8 в Формуле I представляет собой -C_1-C_6алкил, например C_6алкил, C_5алкил, C_4алкил, C_3алкил, C_2алкил, C_1алкил, -CH_3 и т.д. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^8 в Формуле I представляет собой -CH_3.

[00114] В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^7 и каждый R^8 независимо представляют собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил или необязательно замещенный -C_1-C_6алкил.

[00115] В других вариантах осуществления изобретения каждый R^7 и каждый R^8 независимо представляют собой H, необязательно замещенный 3-7-членный циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил или необязательно замещенный -C_1-C_6алкил.

[00116] В других вариантах осуществления изобретения каждый R^7 и каждый R^8 независимо представляют собой H, -CH_3, -циклопропил, -CH_2CH_3 или -$CH(CH_3)_2$.

[00117] В других вариантах осуществления изобретения каждый R^7 и каждый R^8 независимо представляют собой H или -C_1-C_6алкильную группу, необязательно замещенную -OH, необязательный -OC_1-C_6алкил, необязательно замещенный -$(CH_2CH_2O)_oC_1$-C_6алкил, где o равен 1-10, или -C(O)$NR^{c1}R^{d1}$, где R^{c1} и R^{d1} независимо представляют собой H, необязательно замещенный -C_1-C_6алкил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный гетероциклоалкил.

[00118] В других вариантах осуществления изобретения каждый R^7 и каждый R^8 независимо представляют собой H, или -C_1-C_6алкильную группу, необязательно замещенную -OH, -OC_1-C_6алкил, -$(CH_2CH_2O)_oC_1$-C_6алкил, где o равен 1-10, или -C(O)$NR^{c1}R^{d1}$, где R^{c1} и R^{d1} независимо представляют собой H, C_1-C_6алкил или 4-7-членный гетероциклоалкил; или где R^{c1} и R^{d1} вместе с атомом N, к которому они оба присоединены, образуют полициклическое

4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, -OC_1-C_6алкилом или -C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным -OH или -OC_1-C_6алкилом.

[00119] В некоторых аспектах R^4 и R^5 вместе с атомом C, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное, циклоалкенильное, гетероциклоалкильное или гетероциклоалкенильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено.

[00120] В других аспектах R^4 и R^5, присоединенные к соседним атомам углерода, вместе с атомами C, к которым они присоединены, образуют циклоалкильное, циклоалкенильное, гетероциклоалкильное или гетероциклоалкенильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено.

[00121] В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^7 и каждый R^8 независимо представляет собой H, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил или необязательно замещенный -C_1-C_6алкил; или R^7 и R^8, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода образуют необязательно замещенное циклоалкильное кольцо или необязательно замещенное гетероциклоалкильное кольцо; или R^7 и R^8, присоединенные к соседним атомам углерода, вместе с этими атомами углерода образуют необязательно замещенное циклоалкильное кольцо или необязательно замещенное гетероциклоалкильное кольцо.

[00122] В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^7 и каждый R^8 независимо представляет собой H, необязательно замещенный 3-7-членный циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил или необязательно замещенный -C_1-C_6 алкил; или R^7 и R^8, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода образуют необязательно замещенное 3-7-членное циклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо; или R^7 и R^8, присоединенные к соседним атомам углерода, вместе с этими атомами углерода образуют необязательно замещенное 3-7-членное циклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо.

[00123] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^7 и R^8, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода образуют 3-7-членное циклоалкильное кольцо или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо; или R^7 и R^8, присоединенные к соседним атомам углерода, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное циклоалкильное кольцо или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо.

[00124] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^7 или R^8, каждый независимо, представляют собой H, $-CH_3$, -циклопропил, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$.

[00125] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^7 и R^8, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода образуют циклопропильное кольцо, циклобутильное кольцо или азетидинильное кольцо.

[00126] В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^7 и каждый R^8 независимо представляет собой H или -C_1-C_6алкильную группу, необязательно замещенную -OH; необязательно замещенный -OC_1-C_6алкил; необязательно замещенный -$(CH_2CH_2O)_oC_1$-C_6алкил, где o равен 1-10; или $-C(O)NR^{c1}R^{d1}$, где R^{c1} и R^{d1} независимо представляют собой H, необязательно замещенный -C_1-C_6алкил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный гетероциклоалкил; или где R^{c1} и R^{d1} вместе с атомом N, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное моноциклическое или полициклическое гетероциклоалкильное кольцо.

[00127] В некоторых вариантах осуществления изобретения -C_1-C_6алкильная группа необязательно замещена -OH; -OC_1-C_6алкилом; -$(CH_2CH_2O)_oC_1$-C_6алкилом, где o равен 1-10; или $-C(O)NR^{c1}R^{d1}$, где R^{c1} и R^{d1} независимо представляют собой H, C_1-C_6 алкил или 4-7-членный гетероциклоалкил; или где R^{c1} и R^{d1} вместе с атомом N, к которому они оба присоединены, образуют моноциклическое или полициклическое 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном; -OC_1-C_6 алкилом; или -C_1 -C_6 алкилом, необязательно замещенным -OH или -OC_1-C_6 алкилом.

[00128] В некоторых аспектах R^7 и R^8 вместе с атомом C, к которому они оба присоединены, образуют циклоалкильное, циклоалкенильное, гетероциклоалкильное или гетероциклоалкенильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено.

[00129] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^7 и R^8 вместе с атомом C, к которому они оба присоединены, образуют циклоалкильное кольцо, например циклопропильное кольцо, циклобутильное кольцо или циклопентильное кольцо.

[00130] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^7 и R^8, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода образуют необязательно замещенное циклоалкильное кольцо или необязательно замещенное гетероциклоалкильное кольцо.

[00131] В других вариантах осуществления изобретения R^7 и R^8, присоединенные к соседним атомам углерода, вместе с этими атомами углерода образуют необязательно

замещенное циклоалкильное кольцо или необязательно замещенное гетероциклоалкильное кольцо.

[00132] В других вариантах осуществления изобретения R^7 и R^8, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода образуют необязательно замещенное 3-7-членное циклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо.

[00133] В других вариантах осуществления изобретения R^7 и R^8, присоединенные к соседним атомам углерода, вместе с этими атомами углерода образуют необязательно замещенное 3-7-членное циклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо.

[00134] В других вариантах осуществления изобретения R^7 и R^8, присоединенные к соседним атомам углерода, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное циклоалкильное кольцо или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо.

[00135] В других вариантах осуществления изобретения R^7 и R^8, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода образуют циклопропильное кольцо, циклобутильное кольцо или азетидинильное кольцо.

[00136] В некоторых аспектах R^7 и R^8, присоединенные к соседним атомам углерода, вместе с атомами C, к которым они присоединены, образуют циклоалкильное, циклоалкенильное, гетероциклоалкильное или гетероциклоалкенильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено.

[00137] В некоторых аспектах каждый R^6 или R^9 независимо представляет собой H, D, -C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, -OC_1-C_6алкил, -$C(O)R^b$, -$C(O)OR^a$, -$C(O)NR^cR^d$, -$S(O)R^b$ или -$S(O)_2R^b$, арильную, гетероарильную, циклоалкильную, циклоалкенильную, гетероциклоалкильную или гетероциклоалкенильную группу, причем указанные C_1-C_6алкил, -C_2-C_6 алкенил, -C_2-C_6алкинил, -OC_1-C_6алкил, арильное, гетероарильное, циклоалкильное, циклоалкенильное, гетероциклоалкильное или гетероциклоалкенильное кольца необязательно замещены.

[00138] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^6 представляет собой H. В других вариантах осуществления изобретения R^6 представляет собой -C_1-C_6 алкил, например -CH_3 или -CH_2CH_3.

[00139] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^9 представляет собой H; необязательно замещенный -C_1-C_6 алкил; необязательно замещенный -$C(O)OC_1$-C_6алкил; необязательно замещенный -SO_2C_1-C_6алкил; необязательно замещенный -$C(O)C_1$-C_6алкил;

необязательно замещенный -C(O)NR^{c}R^d; или где R^9 вместе с R^7 или R^8 образуют необязательно замещенный гетероциклический алкилен.

[00140] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^9 представляет собой H; -C$_1$-C$_6$алкил, необязательно замещенный дейтерием; -C(O)OC$_1$-C$_6$алкил; -SO$_2$C$_1$-C$_6$алкил; -C(O)C$_1$-C$_6$алкил; или R^9 вместе с R^7 или R^8 образуют необязательно гетероциклический алкилен.

[00141] В других вариантах осуществления изобретения R^9 представляет собой H; -C$_1$-C$_6$алкил, необязательно замещенный дейтерием; -C(O)OC$_1$-C$_6$алкил; -SO$_2$C$_1$-C$_6$алкил; -C(O)C$_1$-C$_6$алкил.

[00142] В других вариантах осуществления изобретения R^9 представляет собой H; -CH$_3$; -CH$_2$CH$_3$, -CH$_2$CH$_2$CH$_3$, -CD$_3$, -C(O)OCH$_3$; -C(O)OC(CH$_3$)$_3$, -SO$_2$CH$_3$; или -C(O)CH$_3$.

[00143]

[00144] В некоторых аспектах R^9 или вместе с R^7, или с R^8 образуют необязательно замещенный гетероциклический алкилен. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^9 или вместе с R^7, или с R^8 образуют гетероциклический алкилен. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^9 или вместе с R^7, или с R^8 образуют C$_3$-C$_9$ гетероциклический алкилен.

[00145] В некоторых аспектах каждый R^{6A}, R^{6B}, R^{9A} или R^{9B} в Формуле I независимо представляет собой H, D, -C$_1$-C$_6$ алкил, -C$_2$-C$_6$ алкенил, -C$_2$-C$_6$ алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, причем указанные C$_1$-C$_6$ алкил, -C$_2$-C$_6$ алкенил, -C$_2$-C$_6$ алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещены.

[00146] В некоторых аспектах R^{6A} и R^{6B} вместе с атомами N, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное гетероциклоалкильное или гетероциклоалкенильное кольцо.

[00147] В некоторых аспектах R^{9A} и R^{9B} вместе с атомами N, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное гетероциклоалкильное или гетероциклоалкенильное кольцо.

[00148] В некоторых аспектах каждый R^a в Формуле I независимо представляет собой H, D, -C(O)R^b, -C(O)OR^c, -C(O)NR^{c}R^d, -P(OR^c)$_2$, -P(O)R^{c}R^b, -P(O)OR^{c}OR^b, -S(O)R^b, -S(O)NR^{c}R^d, -S(O)$_2$R^b, -S(O)$_2$NR^{c}R^d, -B(OR^c)(OR^b), SiR$^b_3$, -C$_1$-C$_{10}$ алкил, -C$_2$-C$_{10}$ алкенил, -C$_2$-C$_{10}$ алкинил, арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, причем указанные C$_1$-C$_{10}$ алкил, C$_2$-C$_{10}$ алкенил, C$_2$-C$_{10}$ алкинил, арил, циклоалкил,

циклоалкенил, гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещены.

[00149] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^a представляет собой H, -$C(O)R^b$, -$C(O)NR^cR^d$, необязательно замещенный C_1-C_{10}алкил, необязательно замещенный C_2-C_{10}алкенил, необязательно замещенный C_2-C_{10}алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероциклоалкил.

[00150] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^a представляет собой H, -$C(O)R^b$, -$C(O)NR^cR^d$ или необязательно замещенный C_1-C_{10}алкил.

[00151] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^a представляет собой H.

[00152] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^a представляет собой -$C(O)R^b$.

[00153] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^a представляет собой -$C(O)R^b$, где R^b представляет собой необязательно замещенный -C_1-C_6алкил.

[00154] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^a представляет собой -$C(O)R^b$, где R^b представляет собой -C_1-C_6алкил.

[00155] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^a представляет собой -$C(O)R^b$, где R^b представляет собой -CH_3.

[00156] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^a представляет собой -$C(O)NR^cR^d$.

[00157] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^a представляет собой -$C(O)NR^cR^d$, где R^c и R^d независимо представляют собой H; необязательно замещенный -OC_1-C_6алкил; необязательно замещенный циклоалкил; необязательно замещенный -C_1-C_6алкил или необязательно замещенный гетероциклоалкил.

[00158] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^a представляет собой -$C(O)NR^cR^d$, где R^c и R^d независимо представляют собой H; необязательно замещенный 3-7 членный циклоалкил; -OC_1-C_6алкил; или -C_1-C_6алкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном, необязательно замещенным циклоалкилом, необязательно замещенным -OC_1-C_6алкилом, -$NR^{c1}R^{d1}$, где R^{c1} и R^{d1} независимо представляют собой H или необязательно замещенный -C_1-C_6алкил, необязательно замещенным 4-7-членным гетероциклоалкилом или необязательно замещенным 5-6-членным гетероарилом; или необязательно замещенный 4-7-членный гетероциклоалкил.

[00159] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^a представляет собой -$C(O)NR^cR^d$, где R^c и R^d независимо представляют собой H; 3-7-членный циклоалкил; -C_1-

C_6алкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном, -OC_1-C_6алкилом, циклоалкилом, -$NR^{c1}R^{d1}$, где R^{c1} и R^{d1} независимо представляют собой H или -C_1-C_6алкил, 4-7-членным гетероциклоалкилом (необязательно замещенный галогеном, -C_1-C_6алкилом, -OH или -OC_1-C_6алкилом) или -5-6-членным гетероарилом, -OC_1-C_6алкил; или -4-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный -C_1-C_6 алкилом или -OH.

[00160] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^a представляет собой -C(O)NR^cR^d, где R^c и R^d вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенную моноциклическую или полициклическую гетероциклоалкильную группу.

[00161] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^a представляет собой -C(O)NR^cR^d, где R^c и R^d вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют моноциклическую или полициклическую гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную -галогеном, -OH, необязательно замещенным -4-7-членным гетероциклом, необязательно замещенным 5-6-членным гетероарилом, необязательно замещенным -OC_1-C_6алкилом, необязательно замещенным -C_1-C_6 алкилом; или -$NR^{c1}R^{d1}$, где R^{c1} и R^{d1} независимо представляют собой H или необязательно замещенный C_1-C_6алкил.

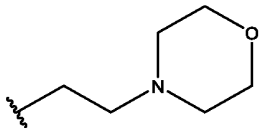
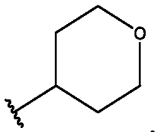
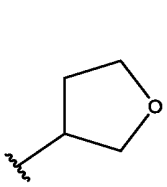
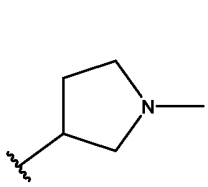
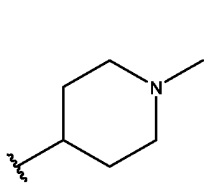
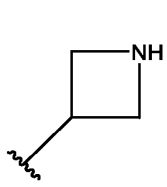
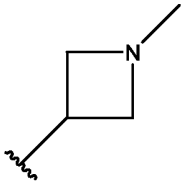
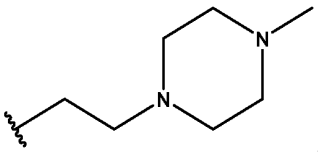
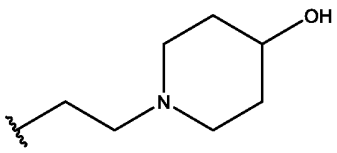
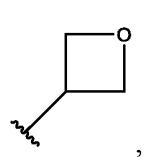
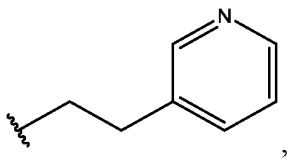
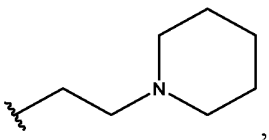
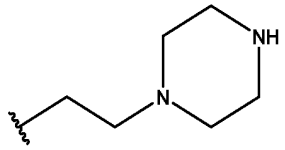
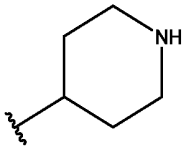
[00162] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^a представляет собой -C(O)NR^cR^d, где R^c и R^d вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют моноциклическую или полициклическую 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную -галогеном, -OH, -4-7-членным гетероциклом, 5-6-членным гетероарилом, -OC_1-C_6алкилом, -C_1-C_6алкилом (необязательно замещенный -OH, -OC_1-C_6алкилом или $NR^{c1}R^{d1}$, где R^{c1} и R^{d1} независимо представляют собой H или C_1-C_6алкил); или -$NR^{c1}R^{d1}$, где R^{c1} и R^{d1} независимо представляют собой H или C_1-C_6алкил.

[00163] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^a представляет собой необязательно замещенный -C_1-C_{10} алкил.

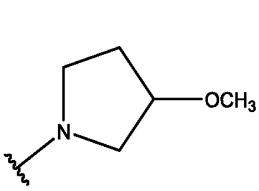
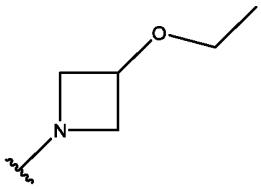
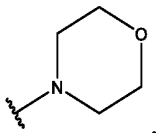
[00164] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^a представляет собой -C_1-C_{10}алкил, необязательно замещенный -C(O)$NR^{c1}R^{d1}$, где R^{c1} и R^{d1} независимо представляют собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный гетероциклил; или где R^{c1} и R^{d1} вместе с атомом N, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенную моноциклическую или полициклическую 4-10-членную гетероциклоалкильную группу; -$NR^{c1}R^{d1}$, где R^{c1} и R^{d1} независимо представляют собой H, необязательно замещенный C_1 -C_6 алкил, необязательно замещенный циклоалкил или

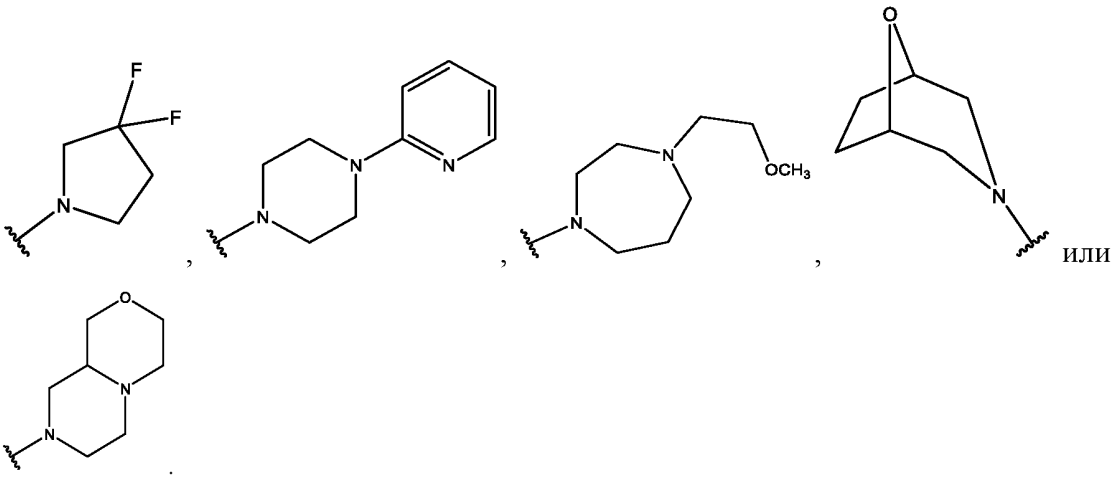
необязательно замещенный гетероциклоалкил; необязательно замещенный гетероарил; -C(O)OH; или необязательно замещенный -гетероциклоалкил.

[00165] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^a представляет собой -C_1-C_{10} алкил, необязательно замещенный -$C(O)NR^{c1}R^{d1}$, где R^{c1} и R^{d1} независимо представляют собой H, C_1-C_6 алкил или 4-7-членный гетероциклоалкил; или где R^{c1} и R^{d1} вместе с атомом N, к которому они оба присоединены, образуют моноциклическую или полициклическую 4-10-членную гетероциклоалкильную группу (необязательно замещенную галогеном, -OC_1-C_6алкилом или -C_1-C_6алкилом, необязательно замещенным -OH или -OC_1-C_6алкилом); -$NR^{c1}R^{d1}$, где R^{c1} и R^{d1} независимо представляют собой H или необязательно замещенный C_1-C_6алкил; -C_4-C_5 гетероарил; -C(O)OH; или -4-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный галогеном, C_1-C_6 алкилом или -OC_1-C_6 алкилом.

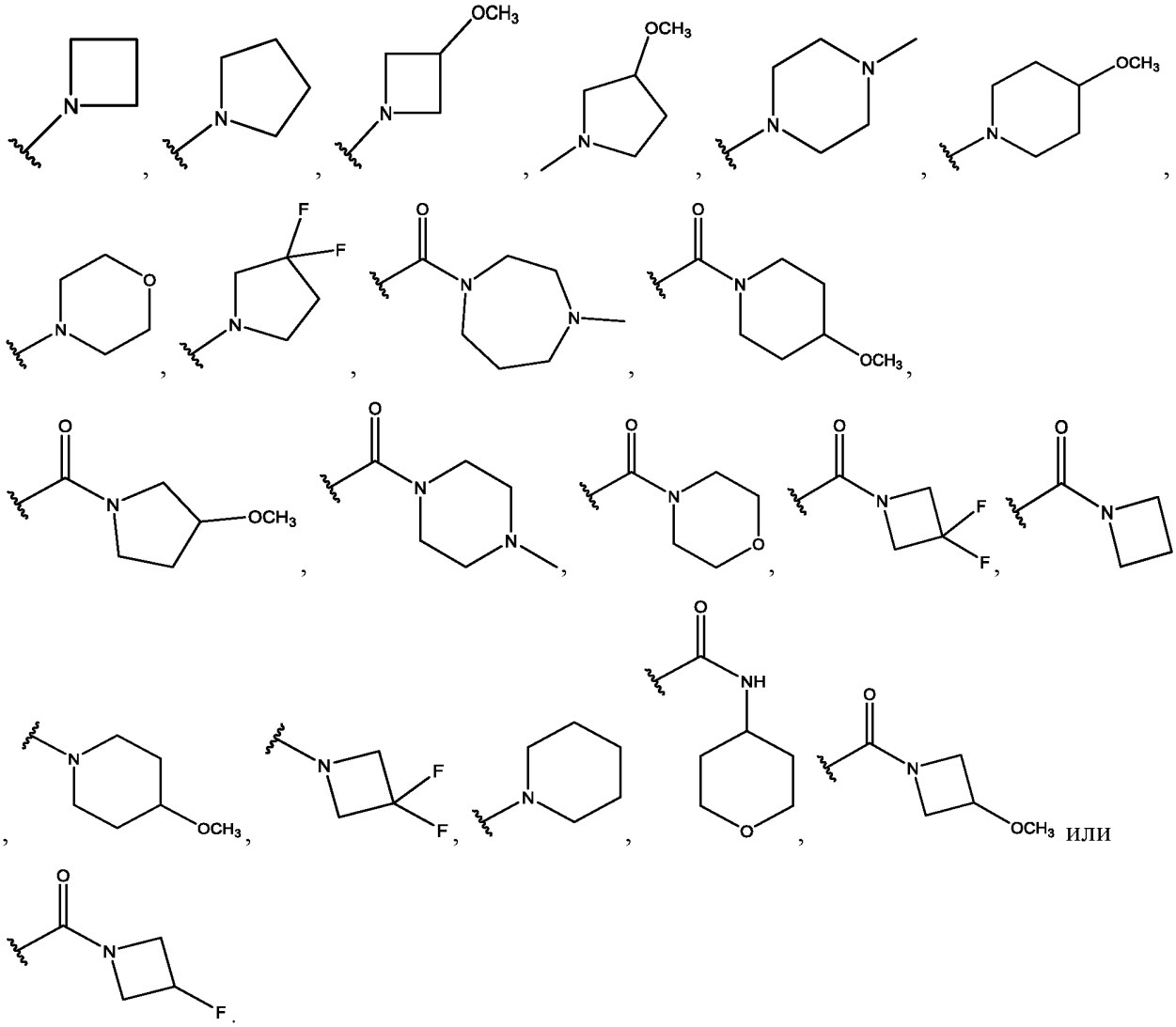
[00166] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^a представляет собой -$C(O)NR^cR^d$, где R^c и R^d независимо представляют собой H; -OCH_3, -CH_3, -CD_3, -$CH_2CH_2OCH_3$, -CH_2CH_3, -CH_2-циклопропил, -циклобутил, циклопропил, -$CH(CH_3)_2$, -CH_2-$CH(CH_3)_2$, -$CH_2CH_2NH_2$, -$CH_2CH_2N(CH_3)_2$, -$CH_2CH_2NH(CH_3)$, -CH_2CHF_2,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , или  .

[00167] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^a представляет собой -$C(O)NR^cR^d$, где R^c и R^d вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены,

представляют собой  ,  ,  ,



[00168] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^a представляет собой -C_1-C_6алкил, необязательно замещенный -$N(CH_3)_2$, -CO_2H, -$CONH_2$, -$CON(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$,

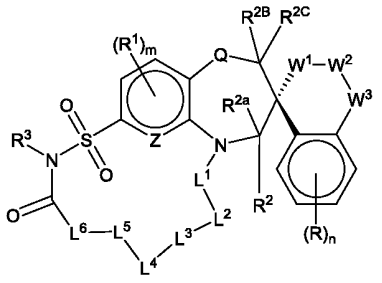


[00169] В некоторых аспектах каждый R^b в Формуле I независимо представляет собой H, D, -C_1-C_6 алкил, -C_2-C_6 алкенил, -C_2-C_6 алкинил, арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, причем указанные -C_1-C_6 алкил, -C_2-C_6 алкенил, -C_2-C_6 алкинил, арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещены.

[00170] В некоторых аспектах каждый R^c или R^d в Формуле I независимо представляет собой H, D, -C_1-C_{10} алкил, -C_2-C_6 алкенил, -C_2-C_6 алкинил, -OC_1-C_6 алкил, -O-циклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, причем указанные C_1-C_{10} алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, -OC_1-C_6 алкил, -O-циклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, каждый, необязательно замещены.

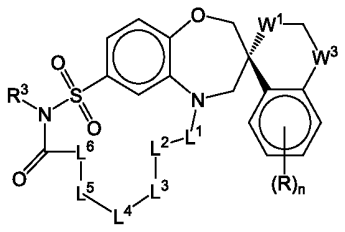
[00171] В некоторых аспектах R^c и R^d вместе с атомом N, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенную моноциклическую или полициклическую гетероциклоалкильную или необязательно замещенную моноциклическую или полициклическую гетероциклоалкенильную группу.

[00172] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения Формулы I представляют собой соединения формулы IA-0:



(IA-0)

[00173] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения Формулы I представляют собой соединения формулы IA:

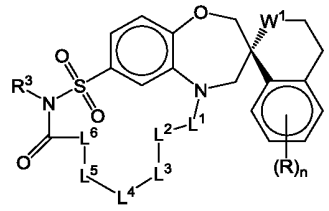


IA.

[00174] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения Формулы IA представляют собой соединения, в которых W^1 представляет собой -CH_2-, и W^3 представляет собой -O-, или W^1 представляет собой -O-, и W^3 представляет собой -CH_2-, или W^1 представляет собой -CH_2-, и W^3 представляет собой -S-, или W^1 представляет собой -S-, и W^3

представляет собой -CH_2-, или W^1 представляет собой -CH_2-, и W^3 представляет собой -NR^{2B}-, или W^1 представляет собой -NR^{2B}-, и W^3 представляет собой -CH_2-, или W^1 представляет собой -CH_2-, и W^3 представляет собой -CH_2-.

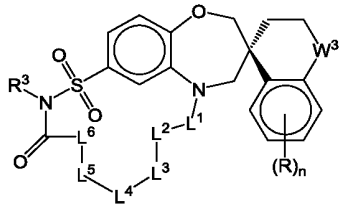
[00175] В других вариантах осуществления изобретения соединения Формулы I представляют собой соединения Формулы IA-1:



(IA-1).

[00176] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения Формулы IA-1 представляют собой соединения, в которых W^1 представляет собой -CH_2- или -O-.

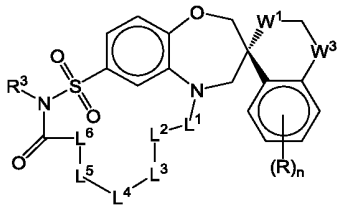
[00177] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения Формулы I представляют собой соединения формулы IA-2:



(IA-2).

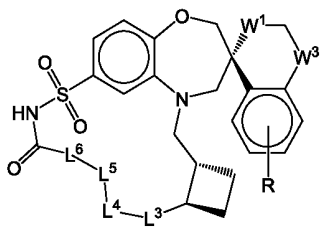
[00178] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы IA-2 представляют собой соединения, в которых W^3 представляет собой -CH_2- или -O-.

[00179] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения Формулы I представляют собой соединения Формулы IA-3, где W^1 представляет собой -CH_2-, и W^3 представляет собой O, или W^1 представляет собой -O-, и W^3 представляет собой -CH_2-, или W^1 представляет собой -CH_2-, и W^3 представляет собой -CH_2-:



(IA-3).

[00180] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения Формулы I представляют собой соединение Формулы IA-4:



(IA-4)

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват; где W^1 представляет собой $-CH_2-$, и W^3 представляет собой O, или W^1 представляет собой -O-, и W^3 представляет собой $-CH_2-$, или W^1 представляет собой $-CH_2-$, и W^3 представляет собой $-CH_2-$; L^3 отсутствует или представляет собой $-(CR^4R^5)_n-$; L^4 отсутствует или представляет собой $-(CR^4R^5)_pQ^1(CR^4R^5)_q-$, где Q^1 отсутствует, представляет собой $-CR^{4A}=CR^{4B}-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(=O)-, $-NR^6-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-NR^{6A}C(O)$, $-C(=O)NR^{6A}-$, $-NR^{6A}C(O)R^{6B}-$, $-OC(=O)N(R^{6A})-$, $-NR^{6A}C(O)O-$, $-S(=O)NR^{6A}-$, $-NR^{6A}S(O)-$, $-S(=O)_2NR^{6A}-$ или $-NR^{6A}S(O)_2-$; L^5 отсутствует или представляет собой 6-10-членную ариленовую, 5-10-членную гетероариленовую, 3-12-членную циклоалкениленовую, 3-7-членную моноциклическую циклоалкиленовую, 6-12-членную бициклическую циклоалкиленовую, 3-7-членную моноциклическую гетероциклоалкиленовую или 6-12-членную бициклическую гетероциклоалкиленовую группу, причем указанные 6-10-членная ариленовая, 5-10-членная гетероариленовая, 3-12-членная циклоалкениленовая, 3-7-членная моноциклическая циклоалкиленовая, 6-12-членная бициклическая циклоалкиленовая, 3-7-членная моноциклическая гетероциклоалкиленовая или 6-12-членная бициклическая гетероциклоалкиленовая группа необязательно замещены; а L^6 отсутствует или представляет собой $(CR^7R^8)_s$, $-O(CR^7R^8)_t$, $-NR^9(CR^7R^8)_t$, $-S(CR^7R^8)_t$, $-S(O)(CR^7R^8)_t$, $-S(O)_2(CR^7R^8)_t$, $-NR^{9A}C(O)(CR^7R^8)_t$, $-C(O)NR^{9A}(CR^7R^8)_t$, $-R^{9A}C(O)O(CR^7R^8)_t$, $-NR^{9A}C(O)NR^{9B}(CR^7R^8)_t$, $-NR^{9A}S(O)(CR^7R^8)_t$, $-NR^{9A}S(O)_2(CR^7R^8)_t$; $-CR^{4A}=CR^{4B}-(CR^7R^8)_t$, $-C(=O)(CR^7R^8)_t$; $-C(=O)(CR^7R^8)t-O-$ или $-C(=O)(CR^7R^8)t-NR^6-$.

[00181] В некоторых вариантах осуществления соединений Формулы I или Формулы IA-4 L^3 отсутствует; L^4 представляет собой $-(CR^4R^5)_pQ^1(CR^4R^5)_q-$, где Q^1 отсутствует или представляет собой $-CR^{4A}=CR^{4B}-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(=O)-, $-NR^6-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-NR^{6A}C(O)$, $-C(=O)NR^{6A}-$, $-NR^{6A}C(O)R^{6B}-$, $-OC(=O)N(R^{6A})-$, $-NR^{6A}C(O)O-$, $-S(=O)NR^{6A}-$, $-NR^{6A}S(O)-$, $-S(=O)_2NR^{6A}-$ или $-NR^{6A}S(O)_2-$; и L^5 отсутствует.

[00182] В некоторых вариантах осуществления соединений Формулы I или Формулы IA-4 L^6 отсутствует или представляет собой $-(CR^7R^8)_s-$, $-O(CR^7R^8)_t-$, $-NR^9(CR^7R^8)_t-$, $-S(CR^7R^8)_t-$, $-S(O)(CR^7R^8)_t-$, $-S(O)_2(CR^7R^8)_t-$, $-NR^{9A}C(O)(CR^7R^8)_t-$, $-C(O)NR^{9A}(CR^7R^8)_t-$, $-R^{9A}C(O)O(CR^7R^8)_t-$,

$-NR^{9A}C(O)NR^{9B}(CR^7R^8)_t-$, $-NR^{9A}S(O)(CR^7R^8)_t-$, $-NR^{9A}S(O)_2(CR^7R^8)_t-$; $-CR^{4A}=CR^{4B}-(CR^7R^8)_t-$, $-C(=O)(CR^7R^8)_t-$; $-C(=O)(CR^7R^8)t-O-$ или $-C(=O)(CR^7R^8)t-NR^6-$.

[00183] В других вариантах осуществления соединений Формулы I или Формулы IA-4 Q^1 представляет собой $-CR^{4A}=CR^{4B}-$; и L^6 отсутствует или представляет собой $-O(CR^7R^8)_t$ или $-NR^9(CR^7R^8)_t$.

[00184] В других вариантах осуществления соединений Формулы I или Формулы IA-4 p = 1; q = 1-4; и t = 1.

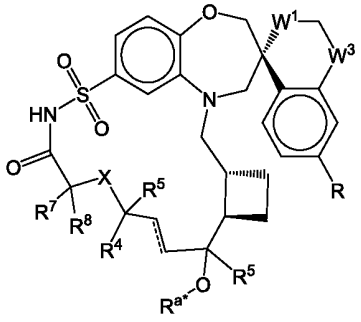
[00185] В других вариантах осуществления соединений Формулы I или Формулы IA-4 L^3 отсутствует; L^4 представляет собой $-(CR^4R^5)_pQ^1(CR^4R^5)_q-$, где Q^1 отсутствует или представляет собой $-CR^{4A}=CR^{4B}-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(=O)-, $-NR^6-$, -OC(=O)-, -C(=O)O-, $-NR^{6A}C(O)$, $-C(=O)NR^{6A}-$, $-NR^{6A}C(O)R^{6B}-$, $-OC(=O)N(R^{6A})-$, $-NR^{6A}C(O)O-$, $-S(=O)NR^{6A}-$, $-NR^{6A}S(O)-$, $-S(=O)_2NR^{6A}-$ или $-NR^{6A}S(=O)_2-$; L^5 представляет собой 6-10-членную ариленовую, 5-10-членную гетероариленовую, 3-12-членную циклоалкениленовую, 3-12-членную циклоалкениленовую, 3-7-членную моноциклическую циклоалкиленовую, 6-12-членную бициклическую циклоалкиленовую, 3-7-членную моноциклическую гетероциклоалкиленовую или 6-12-членную бициклическую гетероциклоалкиленовую группу, причем указанные 6-10-членная ариленовая, 5-10-членная гетероариленовая, 3-12-членная циклоалкениленовая, 3-7-членная моноциклическая циклоалкиленовая, 6-12-членная бициклическая циклоалкиленовая, 3-7-членная моноциклическая гетероциклоалкиленовая или 6-12-членная бициклическая гетероциклоалкиленовая группа необязательно замещены; а L^6 отсутствует или представляет собой $(CR^7R^8)_s$.

[00186] В других вариантах осуществления изобретения соединения Формулы I или Формулы IA-4 представляют собой соединения, в которых Q^1 представляет собой $-CR^{4A}=CR^{4B}-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, $-OC(=O)N(R^{6A})-$ или $-NR^{6A}C(O)O-$; L^5 представляет собой 6-10-членный арилен, 5-10-членный гетероарилен, 3-7-членный моноциклический циклоалкилен, 3-7-членный моноциклический гетероциклоалкилен, причем указанные 6-10-членный арилен, 5-10-членный гетероарилен, 3-7-членный моноциклический циклоалкилен, 3-7-членный моноциклический гетероциклоалкилен необязательно замещены; а L^6 отсутствует или представляет собой $(CR^7R^8)_s$.

[00187] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения Формулы I или Формулы IA-4 представляют собой соединения, в которых L^4 представляет собой $-(CR^4R^5)_pQ^1(CR^4R^5)_q-$, где p = 1; q = 1-3, Q^1 отсутствует или представляет собой $-CR^{4A}=CR^{4B}-$;

L^6 представляет собой $(CR^7R^8)_s$, где s = 1-2, $-O(CR^7R^8)_t$, $-NR^9(CR^7R^8)_t$, $-S(CR^7R^8)_t$, $-S(O)(CR^7R^8)_t$ или $-S(O)_2(CR^7R^8)_t$, где t = 1.

[00188] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения Формулы I представляют собой соединения Формулы IA-5



(IA-5)

где X представляет собой O, NR^9, CR^7R^8, S, S(O), SO_2; R представляет собой галоген или C_1-C_6 алкил; ------ представляет собой одинарную связь углерод-углерод, в которой каждый атом углерода в связи замещен R^4 и R^5, двойную связь (E)-углерод-углерод, замещенную R^{4A} и R^{4B}, или двойную связь (Z)-углерод-углерод, замещенную R^{4A} и R^{4B}; и R^{a*} представляет собой R^a, где R^a представляет собой H, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $P(OR^c)_2$, $P(O)R^cR^b$, $P(O)OR^cOR^b$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $S(O)_2NR^cR^d$, $B(OR^c)(OR^b)$, $SiR^b{}_3$, C_1-C_{10}алкил, C_2-C_{10}алкенил, C_2-C_{10} алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил, причем указанные C_1-C_{10}алкил, C_2-C_{10} алкенил, C_2-C_{10}алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил необязательно замещены.

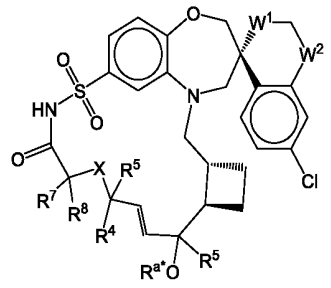
[00189] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-5, ------ представляет собой одинарную связь углерод-углерод, в которой каждый атом углерода в связи замещен R^4 и R^5.

[00190] В других вариантах осуществления соединения формулы IA-5, ------ представляет собой двойную связь углерод-углерод.

[00191] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-5 X представляет собой O, NR^9 или CR^7R^8.

[00192] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-5, R^{a*} представляет собой R^a, где R^a представляет собой H, $-C(O)R^b$, $-C(O)NR^cR^d$ или необязательно замещенный C_1-C_{10}алкил, необязательно замещенный C_2-C_{10}алкенил, необязательно замещенный C_2-C_{10}алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероциклоалкил.

[00193] В некоторых аспектах соединения Формулы I представляют собой соединения Формулы IA-6:



(IA-6),

или их фармацевтически приемлемую соль или сольват; где X представляет собой -O-, $-NR^9-$ или $-CR^7R^8-$; и W^1 представляет собой $-CH_2-$, и W^3 представляет собой O, или W^1 представляет собой -O-, и W^3 представляет собой $-CH_2-$, или W^1 представляет собой $-CH_2-$, и W^3 представляет собой $-CH_2$; R^{a*} представляет собой R^a.

[00194] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения Формулы IA-6 представляют собой соединения, в которых X представляет собой $-CR^7R^8-$.

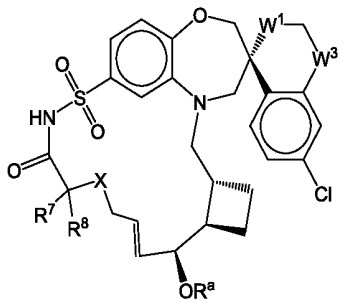
[00195] В других вариантах осуществления изобретения соединения формулы IA-6 представляют собой соединения, в которых X представляет собой -O-.

[00196] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения Формулы IA-6 представляют собой соединения, в которых X представляет собой $-NR^9-$.

[00197] В некоторых вариантах осуществления изобретения X представляет собой $-NR^9-$, где R^9 представляет собой H; необязательно замещенный $-C_1-C_6$ алкил; необязательно замещенный $-C(O)OC_1-C_6$алкил; необязательно замещенный $-SO_2C_1-C_6$алкил; необязательно замещенный $-C(O)C_1-C_6$алкил; необязательно замещенный $-C(O)NR^cR^d$; или где R^9 вместе с R^7 или R^8 образуют необязательно замещенную C_1-C_6алкиленовую группу.

[00198] В других вариантах осуществления изобретения X представляет собой $-NR^9-$, где R^9 представляет собой H; $-C_1-C_6$алкил, необязательно замещенный дейтерием; $-C(O)OC_1-C_6$алкил; $-SO_2C_1-C_6$алкил; $-C(O)C_1-C_6$алкил; или где R^9 вместе с R^7 или R^8 образуют C_1-C_6алкиленовую группу.

[00199] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения Формулы IA-6 представляют собой соединения, имеющие структуру (IA-7):

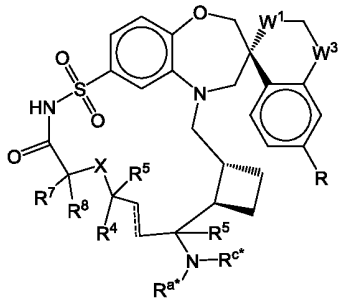


(IA-7),

где W^1 представляет собой $-CH_2-$, и W^3 представляет собой -O-; или W^1 представляет собой -O-, и W^3 представляет собой $-CH_2-$; или W^1 представляет собой $-CH_2-$, и W^3 представляет собой $-CH_2-$.

[00200] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения Формулы IA-7 представляют собой соединения, в которых W^1 представляет собой $-CH_2-$ и W^3 представляет собой $-CH_2-$.

[00201] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения Формулы I представляют собой соединения Формулы IA-8



(IA-8)

где X представляет собой O, NR^9, CR^7R^8, S, S(O), SO_2; W^1 представляет собой $-CH_2-$, и W^3 представляет собой O, или W^1 представляет собой -O-, и W^3 представляет собой $-CH_2-$, или W^1 представляет собой $-CH_2-$, и W^3 представляет собой $-CH_2-$; R представляет собой галоген или C_1-C_6алкил; ------ представляет собой одинарную связь углерод-углерод, в которой каждый атом углерода в связи замещен R^4 и R^5, двойную связь (E)-углерод-углерод или двойную связь (Z)-углерод-углерод; и R^{a*} представляет собой R^a, где R^a представляет собой H, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $P(OR^c)_2$, $P(O)R^cR^b$, $P(O)OR^cOR^b$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $S(O)_2NR^cR^d$, $B(OR^c)(OR^b)$, SiR^b_3, C_1-C_{10}алкил, C_2-C_{10}алкенил, C_2-C_{10}алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил, причем указанные C_1-C_{10}алкил, C_2-C_{10}алкенил, C_2-C_{10}алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил необязательно замещены; и R^{c*} представляет собой R^c, где R^c представляет собой H, D, $-C_1$-C_{10}алкил, $-C_2$-C_6алкенил, $-C_2$-C_6алкинил, $-OC_1$-C_6алкил, -O-циклоалкил, арил, гетероарил,

циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, где указанные C_1-C_{10}алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, -ОC_1-C_6алкил, -О-циклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, каждый, необязательно замещены.

[00202] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-8, ------ представляет собой одинарную связь углерод-углерод, в которой каждый атом углерода в связи замещен R^4 и R^5.

[00203] В других вариантах осуществления соединения формулы IA-8, ------ представляет собой двойную связь углерод-углерод.

[00204] В других вариантах осуществления соединения формулы IA-8, ------ представляет собой двойную связь (*E*)-углерод-углерод, замещенную R^{4A} и R^{4B}.

[00205] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-8, R^a* представляет собой R^a, и R^c* представляет собой R^c.

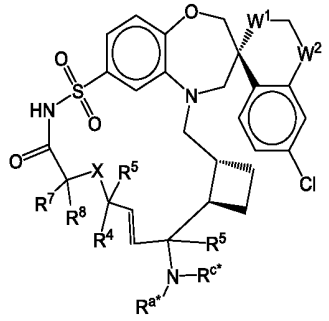
[00206] В других вариантах осуществления соединения Формулы IA-8, R^a* представляет собой R^a, где R^a представляет собой H, -C(O)R^b, -C(O)OR^c, -C(O)N$R^c R^d$, -S(O)$_2R^b$ или необязательно замещенный C_1-C_{10}алкил; и R^c* представляет собой R^c, где R^c представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_{10}алкил.

[00207] В других вариантах осуществления соединения формулы IA-8, R представляет собой -Cl.

[00208] В других вариантах осуществления соединения Формулы IA-8 каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой H или C_1-C_6алкил.

[00209] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-8, X представляет собой O, NR^9 или CR^7R^8.

[00210] В некоторых аспектах соединения Формулы I представляют собой соединения Формулы IA-9:



(IA-9),

или их фармацевтически приемлемую соль или сольват; где X представляет собой -O-, -NR^9- или -CR^7R^8-; и ^{1} представляет собой -CH_2-, и W^3 представляет собой O, или W^1 представляет

собой -O-, и W^3 представляет собой $-CH_2-$, или W^1 представляет собой $-CH_2-$, и W^3 представляет собой $-CH_2$; R^a* представляет собой R^a, и R^c* представляет собой R^c.

[00211] В других вариантах осуществления соединения Формулы IA-9, R^a* представляет собой R^a, где R^a представляет собой H, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2R^b$ или необязательно замещенный C_1-C_{10}алкил; и R^c* представляет собой R^c, где R^c представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_{10}алкил.

[00212] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения Формулы IA-9 представляют собой соединения, в которых X представляет собой $-CR^7R^8-$.

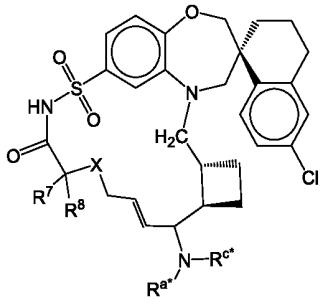
[00213] В других вариантах осуществления изобретения соединения формулы IA-9 представляют собой соединения, в которых X представляет собой -O-.

[00214] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения Формулы IA-9 представляют собой соединения, в которых X представляет собой $-NR^9-$.

[00215] В некоторых вариантах осуществления изобретения X представляет собой $-NR^9-$, где R^9 представляет собой H; необязательно замещенный $-C_1$-C_6 алкил; необязательно замещенный $-C(O)OC_1$-C_6алкил; необязательно замещенный $-SO_2C_1$-C_6алкил; необязательно замещенный $-C(O)C_1$-C_6алкил; необязательно замещенный $-C(O)NR^cR^d$; или где R^9 вместе с R^7 или R^8 образуют необязательно замещенную C_1-C_6алкиленовую группу.

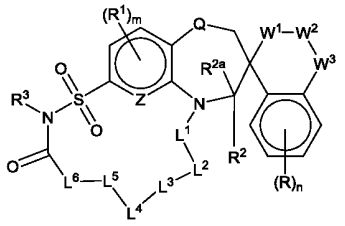
[00216] В других вариантах осуществления изобретения X представляет собой $-NR^9-$, где R^9 представляет собой H; $-C_1$-C_6алкил, необязательно замещенный дейтерием; $-C(O)OC_1$-C_6алкил; $-SO_2C_1$-C_6алкил; $-C(O)C_1$-C_6алкил; или где R^9 вместе с R^7 или R^8 образуют C_1-C_6алкиленовую группу.

[00217] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения Формулы IA-9 представляют собой соединения, имеющие структуру (IA-10):



(IA-10).

[00218] В некоторых аспектах изобретение относится к соединениям Формулы II:



(II)

или их фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

[00219] В некоторых аспектах Z в Формуле II представляет собой C или N. В некоторых вариантах осуществления изобретения Z представляет собой C. В других вариантах осуществления изобретения Z представляет собой N.

[00220] В некоторых аспектах Q в Формуле II представляет собой -O-, -S-, -S(O)- или -$S(O)_2$-. В некоторых вариантах осуществления изобретения Q представляет собой -O-. В некоторых вариантах осуществления изобретения Q представляет собой -S-. В некоторых вариантах осуществления изобретения Q представляет собой -S(O)-. В некоторых вариантах осуществления изобретения Q представляет собой -$S(O)_2$-.

[00221] В некоторых аспектах фрагмент -W^1-W^2-W^3 в Формуле II представляет собой -CR^2R^{2A}-CR^2R^{2A}-CR^2R^{2A}-, -O-$CR^{2B}R^{2C}$-CR^2R^{2A}-, -CR^2R^{2A}-$CR^{2B}R^{2C}$-O-, -S-$CR^{2B}R^{2C}$-CR^2R^{2A} или -CR^2R^{2A}-$CR^{2B}R^{2C}$-S-.

[00222] В некоторых вариантах осуществления изобретения фрагмент -W^1-W^2-W^3 в Формуле II представляет собой -CR^2R^{2A}-CR^2R^{2A}-CR^2R^{2A}-. В некоторых вариантах осуществления изобретения фрагмент -W^1-W^2-W^3 в Формуле II представляет собой -O-$CR^{2B}R^{2C}$-CR^2R^{2A}-. В некоторых вариантах осуществления изобретения фрагмент -W^1-W^2-W^3 в Формуле II представляет собой -CR^2R^{2A}-$CR^{2B}R^{2C}$-O-. В некоторых вариантах осуществления изобретения фрагмент -W^1-W^2-W^3 в Формуле II представляет собой -S-$CR^{2B}R^{2C}$-CR^2R^{2A}. В некоторых вариантах осуществления изобретения фрагмент -W^1-W^2-W^3 в Формуле II представляет собой -CR^2R^{2A}-$CR^{2B}R^{2C}$-S-.

[00223] В некоторых аспектах L^1 в Формуле II представляет собой -C_1-C_6алкилен-, например -C_1алкилен, -C_2алкилен, -C_3алкилен, -C_4алкилен, -C_5алкилен или -C_6алкилен, причем указанный C_1-C_6алкилен необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, оксо, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ и $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 в Формуле II представляет собой -C_1алкилен. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 в Формуле II представляет собой -CH_2-.

[00224] В некоторых аспектах L^2 в Формуле II представляет собой C_3-C_7 циклоалкилен, C_4-C_7 гетероциклоалкилен или гетероарилен; причем указанные C_3-C_7циклоалкилен, C_4-C_7гетероциклоалкилен или гетероарилен необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, C_1-C_6галогеналкила, оксо, CN, NO_2, N_3, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)_2R^{a2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

[00225] В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 в Формуле II представляет собой C_3-C_7циклоалкилен, например C_3циклоалкилен, C_4циклоалкилен, C_5циклоалкилен, C_6циклоалкилен или C_7циклоалкилен. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой C_4циклоалкилен. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой циклобутиленил.

[00226] В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 в Формуле II представляет собой C_4-C_7гетероциклоалкилен, например C_4гетероциклоалкилен, C_5гетероциклоалкилен, C_6гетероциклоалкилен или C_7гетероциклоалкилен. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 в Формуле II представляет собой C_4гетероциклоалкилен. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой пирролидинил.

[00227] В других вариантах осуществления изобретения L^2 в Формуле II представляет собой гетероарилен. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарилен представляет собой пиразолил.

[00228] В некоторых аспектах L^3 в Формуле II отсутствует или представляет собой -$(CR^4R^5)_p$-, -$(CR^4R^5)_pO$-, -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -C(=O)-, -NR^6-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -$NR^{6A}C(O)$, -$C(=O)NR^{6A}$-, -$OC(=O)N(R^{6A})$-, -$NR^{6A}C(O)O$-, -$S(=O)NR^{6A}$-, -$NR^{6A}S(O)$-, -$S(=O)_2NR^{6A}$- или -$NR^{6A}S(O)_2$-.

[00229] В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 в Формуле II отсутствует. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой -$(CR^4R^5)_p$-. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой $(CR^4R^5)_pO$-. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой -O-. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой -S-. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой -S(O)-. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой -$S(O)_2$-. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой -C(=O)-. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой -NR^6-. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой -OC(=O)-. В некоторых вариантах

осуществления изобретения L^3 представляет собой -C(=O)O-. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой -NR^{6A}C(O). В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой -C(=O)NR^{6A}-. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой -OC(=O)N(R^{6A})-. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой -NR^{6A}C(O)O-. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой -S(=O)NR^{6A}-. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой -NR^{6A}S(O)-. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой -S(=O)$_2$$NR^{6A}$-. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой -NR^{6A}S(O)$_2$-.

[00230] В некоторых аспектах L^4 в Формуле II отсутствует или представляет собой -(CR^4R^5)$_p$$Q^1$($CR^4R^5$)$_q$-, где Q^1 представляет собой -CR^{4A}=CR^{4B}-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -C(=O)-, -NR^6-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -NR^{6A}C(O), -C(=O)NR^{6A}-, -NR^{6A}C(O)R^{6B}-, -OC(=O)N(R^{6A})-, -NR^{6A}C(O)O-, -S(=O)NR^{6A}-, -NR^{6A}S(O)-, -S(=O)$_2$$NR^{6A}$- или -$NR^{6A}$S(O)$_2$-; или представляет собой -(CR^4R^5)$_p$-(CR^{4A}=CR^{4B})-(CR^4R^5)$_q$-O-.

[00231] В некоторых вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле II отсутствует. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле II представляет собой -(CR^4R^5)$_p$-(CR^{4A}=CR^{4B})-(CR^4R^5)$_q$-. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле II представляет собой -(CR^4R^5)$_p$-O-(CR^4R^5)$_q$-. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле II представляет собой -(CR^4R^5)$_p$-S-(CR^4R^5)$_q$-. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле II представляет собой -(CR^4R^5)$_p$-S(O)-(CR^4R^5)$_q$-. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле II представляет собой -(CR^4R^5)$_p$-S(O)$_2$-(CR^4R^5)$_q$-. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле II представляет собой -(CR^4R^5)$_p$-C(=O)-(CR^4R^5)$_q$-. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле II представляет собой -(CR^4R^5)$_p$-NR^6-(CR^4R^5)$_q$-. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле II представляет собой -(CR^4R^5)$_p$-OC(=O)-(CR^4R^5)$_q$-. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле II представляет собой -(CR^4R^5)$_p$-C(=O)O-(CR^4R^5)$_q$-. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле II представляет собой -(CR^4R^5)$_p$-NR^{6A}C(O)-(CR^4R^5)$_q$-. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле II представляет собой -(CR^4R^5)$_p$-C(=O)NR^{6A}-(CR^4R^5)$_q$-. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле II представляет собой -(CR^4R^5)$_p$-NR^{6A}C(O)R^{6B}-CR^4R^5)$_q$-. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле II представляет собой -(CR^4R^5)$_p$-OC(=O)N(R^{6A})-(CR^4R^5)$_q$-. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле II представляет собой -(CR^4R^5)$_p$-

$NR^{6A}C(O)O-(CR^4R^5)_q-$. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле II представляет собой $-(CR^4R^5)_p-S(=O)NR^{6A}-(CR^4R^5)_q-$. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле II представляет собой $-(CR^4R^5)_p-NR^{6A}S(O)-(CR^4R^5)_q-$. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле II представляет собой $-(CR^4R^5)_p-S(=O)_2NR^{6A}-(CR^4R^5)_q-$. В других вариантах осуществления изобретения L^4 в Формуле II представляет собой $-(CR^4R^5)_p-NR^{6A}S(O)_2-(CR^4R^5)_q-$. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-(CR^{4A}=CR^{4B})-(CR^4R^5)_q-O-$.

[00232] В некоторых аспектах L^5 в Формуле II отсутствует или представляет собой C_1-C_6алкилен, C_2-C_6алкенилен, C_{2-6}алкинилен, 6-10-членную ариленовую, 5-10-членную гетероариленовую, 5-12-членную спироциклоалкиленовую, 5-12-членную спирогетероциклоалкиленовую, 3-12-членную циклоалкениленовую, 3-7-членную моноциклическую циклоалкиленовую, или 6-12-членную бициклическую циклоалкиленову, или 3-7-членную моноциклическую гетероциклоалкиленовую, или 6-12-членную бициклическую гетероциклоалкиленовую группу, причем гетероариленовая, спирогетероциклоалкиленовая или гетероциклоалкиленовая группа содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S; при этом циклоалкиленовая, спироциклоалкиленовая, спирогетероциклоалкиленовая и гетероциклоалкиленовая группы могут содержать группу C=O; при этом спирогетероциклоалкиленовая и гетероциклоалкиленовая группы могут содержать S=O или SO_2; причем указанные C_1-C_6алкилен, C_2-C_6алкенилен, C_2-C_6алкинилен, циклоалкилен, спироциклоалкилен, гетероциклоалкилен, спирогетероциклоалкилен, арилен или гетероарилен необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкил $NR^{c3}R^{d3}$, C_2-C_6алкенил $NR^{c3}R^{d3}$, C_2-C_6алкинил $NR^{c3}R^{d3}$, OC_2-C_6алкил $NR^{c3}R^{d3}$, CN, NO_2, N_3, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $-CH_2C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{g1})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c3}C(=NR^{g1})NR^{c3}R^{d3}$, $P(R^{f2})_2$, $P(OR^{e2})_2$, $P(O)R^{e2}R^{f2}$, $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

[00233] В некоторых вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле II отсутствует. В других вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле II представляет собой C_1-C_6 алкилен, например C_1алкилен, C_2алкилен, C_3алкилен, C_4алкилен, C_5алкилен или C_6алкилен.

[00234] В других вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле II представляет собой C_2-C_6 алкенилен, например C_2алкенилен, C_3 алкенилен, C_4алкенилен, C_5алкенилен или C_6алкенилен.

[00235] В других вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле II представляет собой C_2-C_6 алкинилен, например C_2алкинилен, C_3алкинилен, C_4алкинилен, C_5алкинилен или C_6алкинилен.

[00236] В других вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле II представляет собой 6-10-членный арилен, например фенилен или нафтилен. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле II представляет собой фенилен.

[00237] В других вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле II представляет собой 5-10-членный гетероарилен, например пиразолил, тиазолил, имидазолил или пиридинил. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле II представляют собой пиразолил. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле II представляют собой тиазолил. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле II представляют собой имидазолил. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле II представляют собой пиридинил.

[00238] В других вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле II представляет собой 5-12-членный спироциклоалкилен, например спиро[3.4]октан или спиро[3.3]гептан.

[00239] В других вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле II представляет собой 5-12-членный спирогетероциклоалкилен, например 2,6-диазаспиро[3.4]октан, 2-азаспиро[3.4]октан или 2-азаспиро[3.3]гептан. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле II представляют собой 2,6-диазаспиро[3.4]октан. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле II представляют собой 2-азаспиро[3.4]октан. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле II представляют собой 2-азаспиро[3.3]гептан.

[00240] В других вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле II представляет собой 3-12-членный циклоалкенилен, например циклогексенил.

[00241] В других вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле II представляет собой 3-7-членный моноциклический циклоалкилен, например циклопентанил, циклогексанил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле II представляют собой циклопентанил.

[00242] В других вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле II представляет собой 6-12-членный бициклический циклоалкилен.

[00243] В других вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле II представляет собой 3-7-членную моноциклическую гетероциклоалкиленовую группу, например пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил и тому подобное. В

некоторых вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле II представляют собой пирролидинил. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле II представляют собой тетрагидрофуранил. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле II представляют собой пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле II представляют собой пиперазинил.

[00244] В других вариантах осуществления изобретения L^5 в Формуле II представляет собой 6-12-членную бициклическую гетероциклоалкиленовую группу.

[00245] В некоторых аспектах L^6 в Формуле II отсутствует или представляет собой $(CR^7R^8)_s$, $(CR^7R^8)_sO(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sNR^9(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sS(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sS(O)(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sS(O)_2(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sNR^{9A}C(O)(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sOC(O)NR^{9A}(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sNR^{9A}C(O)O(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sNR^{9A}C(O)NR^{9B}(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sNR^{9A}S(O)(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sNR^{9A}S(O)_2(CR^7R^8)_t$; $-(CR^7R^8)_s-CR^{4A}=CR^{4B}-(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sC(=O)(CR^7R^8)_t$; $-(CR^7R^8)_sC(=O)(CR^7R^8)t-O-$ или $-(CR^7R^8)_sC(=O)(CR^7R^8)t-NR^6-$.

[00246] В некоторых вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле II отсутствует. В других вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле II представляет собой $(CR^7R^8)_s$. В других вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле II представляет собой $(CR^7R^8)_sO(CR^7R^8)_t$. В других вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле II представляет собой $(CR^7R^8)_sNR^9(CR^7R^8)_t$. В других вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле II представляет собой $(CR^7R^8)_sS(CR^7R^8)_t$. В других вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле II представляет собой $(CR^7R^8)_sS(O)(CR^7R^8)_t$. В других вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле II представляет собой $(CR^7R^8)_sS(O)_2(CR^7R^8)_t$. В других вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле II представляет собой $(CR^7R^8)_sNR^{9A}C(O)(CR^7R^8)_t$. В других вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле II представляет собой $(CR^7R^8)_sOC(O)NR^{9A}(CR^7R^8)_t$. В других вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле II представляет собой $(CR^7R^8)_sNR^{9A}C(O)O(CR^7R^8)_t$. В других вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле II представляет собой $(CR^7R^8)_sNR^{9A}C(O)NR^{9B}(CR^7R^8)_t$. В других вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле II представляет собой $(CR^7R^8)_sNR^{9A}S(O)(CR^7R^8)_t$. В других вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле II представляет собой $(CR^7R^8)_sNR^{9A}S(O)_2(CR^7R^8)_t$. В других вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле II представляет собой $-(CR^7R^8)_s-CR^{4A}=CR^{4B}-(CR^7R^8)_t$. В других вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле II представляет собой $(CR^7R^8)_sC(=O)(CR^7R^8)_t$;. В других вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле II представляет собой $-(CR^7R^8)_sC(=O)(CR^7R^8)t-O-$. В других

вариантах осуществления изобретения L^6 в Формуле II представляет собой -$(CR^7R^8)_sC(=O)(CR^7R^8)t\text{-}NR^6$-.

[00247] В некоторых аспектах в Формуле II n = 0-3. В некоторых вариантах осуществления изобретения n = 0. В других вариантах осуществления изобретения n = 1. В других вариантах осуществления изобретения n = 2. В других вариантах осуществления изобретения n = 3.

[00248] В некоторых аспектах в Формуле II m = 0-2. В некоторых вариантах осуществления изобретения m = 0. В других вариантах осуществления изобретения m = 1. В других вариантах осуществления изобретения m = 2.

[00249] В некоторых аспектах в Формуле II o = 1-3. В некоторых вариантах осуществления изобретения o = 0. В других вариантах осуществления изобретения o = 1. В других вариантах осуществления изобретения o = 2. В других вариантах осуществления изобретения o = 3.

[00250] В некоторых аспектах в Формуле II p = 0-4. В некоторых вариантах осуществления изобретения p = 0. В других вариантах осуществления изобретения p = 1. В других вариантах осуществления изобретения p = 2. В других вариантах осуществления изобретения p = 3. В других вариантах осуществления изобретения p = 4.

[00251] В некоторых аспектах в Формуле II q = 0-3. В некоторых вариантах осуществления изобретения q = 0. В других вариантах осуществления изобретения q = 1. В других вариантах осуществления изобретения q = 2. В других вариантах осуществления изобретения q = 3.

[00252] В некоторых аспектах в Формуле II s = 0-3. В некоторых вариантах осуществления изобретения s = 0. В других вариантах осуществления изобретения s = 1. В других вариантах осуществления изобретения s = 2. В других вариантах осуществления изобретения s = 3.

[00253] В некоторых аспектах в Формуле II t = 0-4. В некоторых вариантах осуществления изобретения t = 0. В других вариантах осуществления изобретения t = 1. В других вариантах осуществления изобретения t = 2. В других вариантах осуществления изобретения t = 3. В других вариантах осуществления изобретения t = 4.

[00254] В некоторых аспектах каждый R в Формуле II независимо выбран из галогена, CN, -NO_2, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, -$(CH_2CH_2O)_oR^a$, C_1-C_6галогеналкокси, C_3-C_6циклоалкила, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)OR^a$, NR^cR^d, $C(O)NR^cR^d$ и $S(O)_2R^a$; причем указанные C_1-C_6алкил или C_3-C_6циклоалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR^{a1}, $NR^{c1}R^{d1}$ и $C(O)NR^{c1}R^{d1}$.

[00255] В некоторых вариантах осуществления изобретения R представляет собой галоген, например Cl или F. В некоторых вариантах осуществления изобретения R представляет собой -SR^a, например -SCH_3.

[00256] В некоторых аспектах каждый R^1 в Формуле II независимо выбран из галогена, -CN, нитро, -C_1-C_6алкила, -C_2-C_6алкенила, -C_2-C_6алкинила, C_1-C_6галогеналкила, -$(CH_2CH_2O)_oR^a$, -C_1-C_6алкилC_3-C_7циклоалкила, OR^a, SR^a, NR^cR^d, $C(O)R^b$, $OC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^cR^d$ или $S(O)_2R^a$; арильной, гетероарильной, спироциклоалкильной, спирогетероциклоалкильной, циклоалкильной или гетероциклоалкильной группы, причем гетероарильная, спирогетероциклоалкильная или гетероциклоалкильная группы имеют 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, причем циклоалкильная, спироциклоалкильная и спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут содержать группу C=O, и дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут содержать S=O или SO_2; при этом указанные C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, циклоалкил, спироциклоалкил, спирогетероциклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $P(OR^{e3})_2$, $P(O)R^{e3}R^{f3}$, $P(O)OR^{e3}OR^{f3}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$.

[00257] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 в Формуле II представляет собой галоген, например Cl или F. В других вариантах осуществления изобретения R^1 в Формуле II представляет собой -C_1-C_6галогеналкил, например -CF_3. В других вариантах осуществления изобретения R^1 в Формуле II представляет собой -C_1-C_6алкил, например -C_6алкил, -C_5алкил, -C_4алкил, -C_3алкил, -C_2алкил, -C_1алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 в Формуле II представляет собой -C_1алкил, замещенный -CN. В других вариантах осуществления изобретения R^1 в Формуле II представляет собой циклоалкил, например циклопропан, циклобутан, циклопентан и т.д. В других вариантах осуществления изобретения R^1 в Формуле II представляет собой циклопропан, замещенный -CN.

[00258] В некоторых аспектах R^2 и R^{2A} в Формуле II, каждый независимо, представляют собой H, галоген, OR^a, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R^2 и R^{2A} в Формуле II представляет собой H.

[00259] В других аспектах R^2 и R^{2A}, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное C_3-C_6циклоалкильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 и R^{2A}, которые присоединены к одному и тому же атому

углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

[00260] В некоторых аспектах R^2 и R^{2a} в Формуле II, каждый независимо, представляют собой H, галоген, OR^a, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R^2 и R^{2a} в Формуле II представляет собой H.

[00261] В других аспектах R^2 и R^{2a}, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное C_3-C_6циклоалкильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 и R^{2a}, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

[00262] В некоторых аспектах R^{2B} и R^{2C} в Формуле II, каждый независимо, представляют собой H, C_1-C_6алкил или C_1-C_6галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R^{2B} и R^{2C} в Формуле II представляет собой H.

[00263] В некоторых аспектах R^{2B} и R^{2C} могут вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образовывать необязательно замещенное C_3-C_6циклоалкильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{2B} и R^{2C}, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

[00264] В некоторых аспектах R^3 в Формуле II представляет собой H, -C_1-C_6алкил, -C_3-C_6алкенил, -C_3-C_6алкинил, -$(CH_2CH_2O)_oR^a$, -C_3-C_7циклоалкил, -C_3-C_7гетероциклоалкил, -C_1-C_6алкилC_3-C_7циклоалкил, -C_1-C_6алкилC_3-C_7гетероциклоалкил, $C(O)R^b$, $C(O)OR^a$ или $C(O)NR^cR^d$; причем указанные C_1-C_6алкил, -C_3-C_6алкенил, -C_3-C_6алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, галогена, $C_{1\text{-}6}$алкила, CN, $-OP(O)OR^{e3}OR^{f3}$ и OR^{a4}.

[00265] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^3 в Формуле II представляет собой H. В других вариантах осуществления изобретения R^3 в Формуле II представляет собой -C_1-C_6алкил, например C_6алкил, C_5алкил, C_4алкил, C_3алкил, C_2алкил, C_1алкил, $-CH_3$ и т.д.

[00266] В некоторых аспектах R^4 и R^7 в Формуле II независимо выбраны из H, галогена, OH, CN, NO_2, -C_1-C_6 алкила, -C_2-C_6алкенила, -C_2-C_6алкинила, -C_1-C_6галогеналкила, -$(CH_2CH_2O)_oR^a$, C_3-C_7циклоалкила, -C_1-C_6алкилC_3-C_7циклоалкила, цианоC_1-C_6алкила-, гетероциклоалкила, C_1-C_6алк-NR^cR^d, OR^a, SR^a, NR^cR^d, $C(O)R^b$, $OC(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^cR^d$ и $S(O)_2R^a$, причем указанные C_1-C_6алкил, C_3-C_7циклоалкил, гетероциклоалкил или -C_1-

C_6алкилC_3-C_7циклоалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $P(OR^{e3})_2$, $P(O)R^{e3}R^{f3}$, $P(O)OR^{e3}OR^{f3}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$.

[00267] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^4 в Формуле II представляет собой H. В других вариантах осуществления изобретения R^4 в Формуле II представляет собой -C_1-C_6алкил, например C_6алкил, C_5алкил, C_4алкил, C_3алкил, C_2алкил, C_1алкил, $-CH_3$ и т.д. В других вариантах осуществления изобретения R^4 в Формуле II представляет собой $-OR^a$, например $-OCH_3$.

[00268] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^7 в Формуле II представляет собой H. В других вариантах осуществления изобретения R^7 в Формуле II представляет собой -C_1-C_6алкил, например C_6алкил, C_5алкил, C_4алкил, C_3алкил, C_2алкил, C_1алкил, $-CH_3$ и т.д. В других вариантах осуществления изобретения R^7 в Формуле II представляет собой $-OR^a$, например $-OCH_3$.

[00269] В некоторых аспектах R^{4A} и R^{4B} в Формуле II независимо выбраны из H, Me, CF_3 и F. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{4A} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{4B} представляет собой H.

[00270] В некоторых аспектах R^5 и R^8 в Формуле II независимо выбраны из H, галогена, OH, CN, NO_2, -C_1-C_6алкила, -C_2-C_6алкенила, -C_2-C_6алкинила, -C_1-C_6галогеналкила, $-(CH_2CH_2O)_oR^a$, -C_1-C_6алкилC_3-C_7циклоалкила, цианоC_1-C_6алкила-, C_1-C_6алк-NR^cR^d, $C(O)R^c$, $OC(O)R^c$, $C(O)OR^c$, $C(O)NR^cR^d$, $S(O)R^c$, $S(O)_2R^c$, арильной, гетероарильной, спироциклоалкильной, спирогетероциклоалкильной, циклоалкильной и гетероциклоалкильной группы, причем гетероарильная, спирогетероциклоалкильная или гетероциклоалкильная группы имеют 1, 2, 3 или 4 гетероатома независимо выбранных из O, N и S, причем циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут содержать группу C=O, и дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут содержать S=O или SO_2, при этом указанные C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил или -C_1-C_6алкилC_3-C_7циклоалкил, циклоалкил, спироциклоалкил, спирогетероциклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{10}, галогена, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$,

$OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $P(OR^{e3})_2$, $P(O)R^{e3}R^{f3}$, $P(O)OR^{e3}OR^{f3}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$.

[00271] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^5 в Формуле II представляет собой H. В других вариантах осуществления изобретения R^5 в Формуле II представляет собой -C_1-C_6алкил, например C_6алкил, C_5алкил, C_4алкил, C_3алкил, C_2алкил, C_1алкил, -CH_3 и т.д. В других вариантах осуществления изобретения R^5 в Формуле II представляет собой $-OR^a$, например -OCH_3.

[00272] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^8 в Формуле II представляет собой H. В других вариантах осуществления изобретения R^8 в Формуле II представляет собой -C_1-C_6алкил, например C_6алкил, C_5алкил, C_4алкил, C_3алкил, C_2алкил, C_1алкил, -CH_3 и т.д. В других вариантах осуществления изобретения R^8 в Формуле II представляет собой $-OR^a$, например -OCH_3.

[00273] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^4 и R^5 в Формуле II вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют 3, 4, 5, 6 или 7-членное циклоалкильное, гетероциклоалкильное или спирогетероциклоалкильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, C_1-C_6алкокси, алкоксиалкила, цианоалкила, гетероциклоалкила, циклоалкила, C_1-C_6галогеналкила, CN и NO_2.

[00274] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^7 и R^8 в Формуле II вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют 3, 4, 5, 6 или 7-членное циклоалкильное, гетероциклоалкильное или спирогетероциклоалкильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, алкоксиалкила, цианоалкила, гетероциклоалкила, циклоалкила, $C_{1\text{-}6}$ галогеналкила, CN и NO_2.

[00275] В некоторых аспектах R^6 и R^9 в Формуле II независимо выбраны из H, -C_1-C_6алкила, -C_2-C_6алкенила, -C_2-C_6алкинила, -C_1-C_6галогеналкила, $-(CH_2CH_2O)_oR^a$, -C_1-C_6алкилC_3 - C_7циклоалкила, цианоC_1-C_6алкила-, C_1-C_6алк-NR^cR^d, $C(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^cR^d$, $S(O)R^b$ $S(O)_2R^b$, арильной, гетероарильной, спироциклоалкильной, спирогетероциклоалкильной, циклоалкильной и гетероциклоалкильной группы, причем гетероарильная, спирогетероциклоалкильная или гетероциклоалкильная группы имеют 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, причем циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут содержать группу C=O, и дополнительно спирогетероциклоалкильная и

гетероциклоалкильная группы могут содержать S=O или SO_2, причем указанные C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, -C_1-C_6алкилC_3-C_7циклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкил, спироциклоалкил, спирогетероциклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, CN, N_3, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $P(OR^{e3})_2$, $P(O)R^{e3}R^{f3}$, $P(O)OR^{e3}OR^{f3}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$.

[00276] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^6 в Формуле II представляет собой H. В других вариантах осуществления изобретения R^6 в Формуле II представляет собой -C_1-C_6 алкил, например C_6алкил, C_5алкил, C_4алкил, C_3алкил, C_2алкил или C_1алкил.

[00277] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^9 в Формуле II представляет собой H. В других вариантах осуществления изобретения R^6 в Формуле II представляет собой -C_1-C_6 алкил, например C_6алкил, C_5алкил, C_4алкил, C_3алкил, C_2алкил или C_1алкил.

[00278] В некоторых аспектах R^{10} в Формуле II представляет собой арильную, гетероарильную, спироциклоалкильную, спирогетероциклоалкильную, циклоалкильную или гетероциклоалкильную группу, причем гетероарильная, спирогетероциклоалкильная или гетероциклоалкильная группа имеет 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, причем циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут содержать группу C=O, и дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут содержать S=O или SO_2, при этом указанные арил, циклоалкил, циклоалкенил, спироциклоалкил, спирогетероциклоалкил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, -C_2-C_6алкенила, -C_2-C_6алкинила, $-CH_2CH_2OR^a$, CN, N_3, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $P(OR^{e3})_2$, $P(O)R^{e3}R^{f3}$, $P(O)OR^{e3}OR^{f3}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$.

[00279] В некоторых аспектах R^{6A}, R^{6B}, R^{9A} и R^{9B} в Формуле II, каждый независимо, представляют собой H, C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, $-(CH_2CH_2O)_oR^a$, C_3-C_7циклоалкил, -C_1-C_6алкилC_3-C_7циклоалкил, C_4-C_7гетероциклоалкил, -C_1-C_6алкилC_4-C_7гетероциклоалкил, причем указанные C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, -C_3-C_7циклоалкил, -C_1-C_6алкилC_3-C_7циклоалкил, -C_4-C_7гетероциклоалкил, -C_1-C_6алкилC_3-C_7гетероциклоалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, CN, N_3, OR^{a4}, SR^{a4},

$C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $P(OR^{e3})_2$, $P(O)R^{e3}R^{f3}$, $P(O)OR^{e3}OR^{f3}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$.

[00280] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{6A} и R^{6B} в Формуле II вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5, 6, 7, 8 или 9-членное гетероциклоалкильное кольцо или спирогетероциклоалкильное кольцо, каждое необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, C_1-C_6алкокси, алкоксиалкила, цианоалкила, гетероциклоалкила, циклоалкила, C_1-C_6галогеналкила, CN и NO_2.

[00281] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{9A} и R^{9B} в Формуле II вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5, 6, 7, 8 или 9-членное гетероциклоалкильное кольцо или спирогетероциклоалкильное кольцо, каждое необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, C_1-C_6алкокси, алкоксиалкила, цианоалкила, гетероциклоалкила, циклоалкила, C_1-C_6галогеналкила, CN и NO_2.

[00282] В некоторых аспектах R^a, R^{a1}, R^{a2}, R^{a3} и R^{a4} в Формуле II независимо представляют собой H, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил и гетероциклоалкилалкил, причем указанные C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси.

[00283] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^a представляет собой H. В других вариантах осуществления изобретения R^a представляет собой -C_1-C_6алкил, например C_6алкил, C_5алкил, C_4алкил, C_3алкил, C_2алкил или C_1алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^a представляет собой -CH_3.

[00284] В некоторых аспектах R^b, R^{b1}, R^{b2}, R^{b3} и R^{b4} в Формуле II независимо представляют собой H, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил, причем указанные C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил необязательно замещены 1, 2

или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси.

[00285] В некоторых аспектах R^c и R^d в Формуле II независимо представляют собой H, C_1-C_{10} алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил, причем указанные C_1-C_{10} алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси или гетероциклоалкильной группы.

[00286] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^c и R^d в Формуле II вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу или гетероарильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси.

[00287] В некоторых аспектах R^{c1} и R^{d1} в Формуле II независимо представляют собой H, C_1-C_{10} алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил, причем указанные C_1-C_{10} алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси.

[00288] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{c1} и R^{d1} в Формуле II вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу или гетероарильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси.

[00289] В некоторых аспектах R^{c2} и R^{d2} в Формуле II независимо представляют собой H, C_1-C_{10} алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил, арилциклоалкил, арилгетероциклоалкил, арилгетероарил, биарил, гетероарилциклоалкил, гетероарилгетероциклоалкил, гетероариларил или бигетероарил, причем указанные C_1-C_{10}

алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил, арилциклоалкил, арилгетероциклоалкил, арилгетероарил, биарил, гетероарилциклоалкил, гетероарилгетероциклоалкил, гетероариларил и бигетероарил, каждый, необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси, гидроксиалкила, цианоалкила, арила, гетероарила, $C(O)OR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $S(O)_2R^{b3}$, алкоксиалкила и алкоксиалкокси.

[00290] В некоторых аспектах R^{c2} и R^{d2} в Формуле II вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу или гетероарильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси, гидроксиалкила, цианоалкила, арила, гетероарила, $C(O)OR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $S(O)_2R^{b3}$, алкоксиалкила и алкоксиалкокси.

[00291] В некоторых аспектах R^{c3} и R^{d3} в Формуле II независимо представляют собой H, C_{1-10} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил, причем указанные C_1-C_{10} алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси.

[00292] В некоторых аспектах R^{c3} и R^{d3} в Формуле II вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу или гетероарильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси.

[00293] В некоторых аспектах R^{c4} и R^{d4} в Формуле II независимо представляют собой H, C_1-C_{10} алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил, причем указанные C_1-C_{10} алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил необязательно замещены 1, 2

или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси.

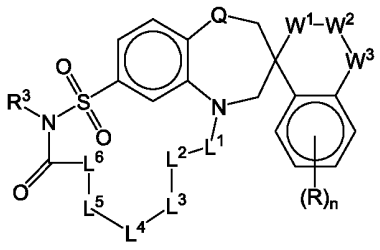
[00294] В некоторых аспектах R^{c4} и R^{d4} в Формуле II вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу или гетероарильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси.

[00295] В некоторых аспектах R^{e1}, R^{e2} и R^{e3} в Формуле II независимо представляют собой H, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, (C_1-C_6 алкокси)-C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, арилалкил, циклоалкилалкил, гетероарилалкил или гетероциклоалкилалкил.

[00296] В некоторых аспектах R^{f1}, R^{f2} и R^{f3} в Формуле II независимо выбраны из H, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, арила, циклоалкила, гетероарила и гетероциклоалкила.

[00297] В некоторых аспектах R^{g1} в Формуле II представляет собой H, CN или NO_2.

[00298] В некоторых аспектах изобретение относится к соединениям Формулы IIA:



IIA

или их фармацевтически приемлемой соли или сольвату;

где

Q представляет собой -O-, -S-, -S(O)- или -$S(O)_2$-;

R представляет собой галоген; n = 1;

фрагмент -W^1-W^2-W^3 представляет собой -CR^2R^{2A}-CR^2R^{2A}-CR^2R^{2A}-, -O-$CR^{2B}R^{2C}$-CR^2R^{2A}-, -CR^2R^{2A}-$CR^{2B}R^{2C}$-O-, -S-$CR^{2B}R^{2C}$-CR^2R^{2A} или -CR^2R^{2A}-$CR^{2B}R^{2C}$-S-;

R^2 и R^{2A}, каждый независимо, представляют собой H, галоген или C_1-C_6алкил,

или R^2 и R^{2A}, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, могут вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образовывать C_3-C_6циклоалкильное кольцо;

R^{2B} и R^{2C}, каждый независимо, представляют собой H или C_1-C_6алкил,

или R^{2B} и R^{2C} могут вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образовывать C_3-C_6циклоалкильное кольцо;

R^3 представляет собой H или C_1-C_6алкил;

L^1 представляет собой -C_1-C_6алкилен-;

L^2 представляет собой C_3-C_7 циклоалкилен, C_4-C_7 гетероциклоалкилен или гетероарилен;

L^3 отсутствует или представляет собой -$NR^{6A}S(O)$-, -$S(=O)_2NR^{6A}$-, -$NR^{6A}S(O)_2$-, -$(CR^4R^5)_p$-, -$(CR^4R^5)_pO$-, -$NR^{6A}C(O)$, -$C(=O)NR^{6A}$-;

L^4 отсутствует или представляет собой -$(CR^4R^5)_p$-$(CR^{4A}=CR^{4B})$-$(CR^4R^5)_q$-O- или -$(CR^4R^5)_pQ^1(CR^4R^5)_q$-, где Q^1 представляет собой -$CR^{4A}=CR^{4B}$- или -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -NR^6-, -$NR^{6A}C(O)$ или -$C(=O)NR^{6A}$-;

L^5 отсутствует или представляет собой 6-10-членный арилен или 5-10-членный гетероарилен, причем указанный гетероарилен необязательно замещен C_1-C_6 алкилом, OC_2-C_6 алкил$NR^{c3}R^{d3}$ или -C_1-C_6 алкил-$(O)NR^{c3}R^{d3}$;

L^6 отсутствует или представляет собой -$(CR^7R^8)_s$-;

p = 0-4; q = 0-3; s = 1;

каждый R^4 независимо представляет собой H, OH, -C_1-C_6алкил или -OC_1-C_6алкил,

каждый R^5 независимо выбран изH, OH, -C_1-C_6 алкила или -OC_1-C_6алкила;

каждый R^6 независимо выбран изH или -C_1-C_6алкила;

каждый R^{6A} независимо выбран из H или C_1-C_6 алкила;

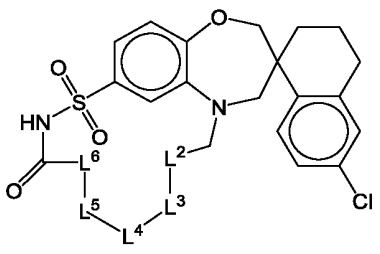
каждый R^7 представляет собой H, -C_1-C_6алкил или -OC_1-C_6алкил;

каждый R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой H, Me, CF_3 или F; и

каждый R^8 представляет собой H, -C_1-C_6алкил или -OC_1-C_6алкил;

R^{c3} и R^{d3} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6алк-C_1-C_6алкокси.

[00299] В некоторых аспектах изобретение относится к соединениям Формулы IIA-1:



(IIA-1)

или их фармацевтически приемлемой соли или сольвату;

где

L^2 представляет собой C_4циклоалкилен, C_5гетероциклоалкилен или гетероарилен;

L^3 отсутствует или представляет собой $-NR^{6A}S(O)-$, $-S(=O)_2NR^{6A}-$, $-NR^{6A}S(O)_2-$, $-(CR^4R^5)_p-$, $-(CR^4R^5)_pO-$, $-NR^{6A}C(O)$, $-C(=O)NR^{6A}-$;

L^4 отсутствует или представляет собой $-(CR^4R^5)_p-(CR^{4A}=CR^{4B})-(CR^4R^5)_q-O-$ или $-(CR^4R^5)_pQ^1(CR^4R^5)_q-$, где Q^1 представляет собой $-CR^{4A}=CR^{4B}-$ или -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NR^6-$, $-NR^{6A}C(O)$ или $-C(=O)NR^{6A}-$;

L^5 отсутствует или представляет собой 6-членный арилен или 5- или 6-членный гетероарилен, причем указанный гетероарилен необязательно замещен $-C_1$-C_6 алкилом, OC_{2-6} алкил$NR^{c3}R^{d3}$ или $-C_1$-C_6 алкил-$C(O)NR^{c3}R^{d3}$;

L^6 отсутствует или представляет собой $-(CR^7R^8)_s-$;

p = 0-4; и q = 0-3; s = 1;

каждый R^4 независимо выбран из H, OH, $-C_1$-C_6 алкила и $-OC_1$-C_6алкила,

каждый R^5 независимо выбран из H, OH, $-C_1$-C_6алкила и $-OC_1$-C_6алкила;

каждый R^6 независимо выбран изH и-C_1-C_6 алкила;

каждый R^{6A} независимо выбран из H и C_1-C_6алкила;

каждый R^7 представляет собой H, $-C_1$-C_6алкил или $-OC_1$-C_6алкил;

каждый R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой H, Me, CF_3 или F; и

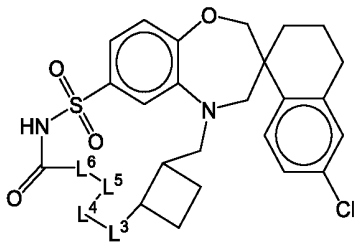
каждый R^8 представляет собой H, $-C_1$-C_6алкил или $-OC_1$-C_6алкил;

R^{c3} и R^{d3} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6алк-C_1-C_6алкокси.

[00300] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения Формулы IIA-1 представляют собой те, в которых L^2 представляет собой гетероарилен, L^3 отсутствует, L^4 представляет собой $-(CR^4R^5)_pQ^1(CR^4R^5)_q-$, где Q^1 представляет собой $-CR^{4A}=CR^{4B}-$; L^5

отсутствует, L^6 отсутствует, p = 1; и q = 3, R^4 и R^5 представляют собой H; R^{4A} и R^{4B} представляют собой H.

[00301] В некоторых аспектах изобретение относится к соединениям Формулы IIA-2:



(IIA-2)

или их фармацевтически приемлемой соли или сольвату;

где

L^3 отсутствует или представляет собой $-NR^{6A}S(O)-$, $-S(=O)_2NR^{6A}-$, $-NR^{6A}S(O)_2-$, $-(CR^4R^5)_p-$, $-(CR^4R^5)_pO-$, $-NR^{6A}C(O)$, $-C(=O)NR^{6A}-$;

L^4 отсутствует или представляет собой $-(CR^4R^5)_p-(CR^{4A}=CR^{4B})-(CR^4R^5)_q-O-$ или $-(CR^4R^5)_pQ^1(CR^4R^5)_q-$, где Q^1 представляет собой $-CR^{4A}=CR^{4B}-$ или -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NR^6-$, $-NR^{6A}C(O)$ или $-C(=O)NR^{6A}-$;

L^5 представляет собой 6-членный арилен или 5- или 6-членный гетероарилен, причем указанный гетероарилен необязательно замещен $-C_1$-C_6 алкилом, $-OC_2$-C_6 алкил $NR^{c3}R^{d3}$ или $-C_1$-C_6 алкил-$C(O)NR^{c3}R^{d3}$;

L^6 отсутствует или представляет собой $-(CR^7R^8)_s-$;

p = 0-4; q = 0-3; и s = 1;

каждый R^4 независимо представляет собой H, OH или $-OC_1$-C_6алкил;

каждый R^5 независимо выбран из H, OH или $-OC_1$-C_6алкила;

каждый R^6 независимо выбран изH или $-C_1$-C_6алкила;

каждый R^{6A} независимо выбран из H или C_1алкила;

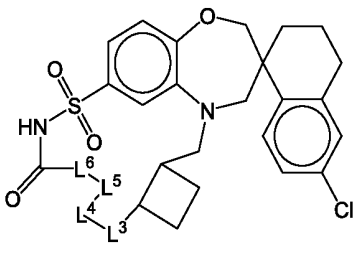
каждый R^7 представляет собой H, $-C_1$алкил или $-OC_1$алкил;

каждый R^{4A} и R^{4B} представляет собой H;

каждый R^8 представляет собой H, $-C_1$алкил или $-OC_1$алкил;

R^{c3} и R^{d3} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную $-C_1$-C_6алкокси или $-C_1$-C_6 алк-C_1-C_6 алкокси.

[00302] В некоторых аспектах изобретение относится к соединениям Формулы IIA-3:



(IIA-3)

или их фармацевтически приемлемой соли или сольвату;

где

L^3 отсутствует или представляет собой $-NR^{6A}S(O)-$, $-S(=O)_2NR^{6A}-$, $-NR^{6A}S(O)_2-$, $-(CR^4R^5)_p-$, $-(CR^4R^5)_pO-$, $-NR^{6A}C(O)$, $-C(=O)NR^{6A}-$;

L^4 отсутствует или представляет собой $-(CR^4R^5)_p-(CR^{4A}=CR^{4B})-(CR^4R^5)_q-O-$ или $-(CR^4R^5)_pQ^1(CR^4R^5)_q-$, где Q^1 представляет собой $-CR^{4A}=CR^{4B}-$ или -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NR^6-$, $-NR^{6A}C(O)$ или $-C(=O)NR^{6A}-$;

L^5 представляет собой фенил;

L^6 представляет собой $-(CR^7R^8)_s-$;

p = 0-4; q = 0-3; и s = 1

каждый R^4 независимо представляет собой H, OH или $-OC_1$-C_6алкил;

каждый R^5 независимо выбран из H, OH или $-OC_1$-C_6алкила;

каждый R^6 независимо выбран изН или $-C_1$-C_6алкила;

каждый R^{6A} независимо выбран из H или C_1алкила;

каждый R^7 представляет собой H, $-C_1$алкил или $-OC_1$алкил;

каждый R^{4A} и R^{4B} представляет собой H;

каждый R^8 представляет собой H, $-C_1$алкил или $-OC_1$алкил.

[00303] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения Формулы IIA-3 представляют собой те, в которых

L^3 отсутствует,

L^4 представляет собой $-(CR^4R^5)_pQ^1(CR^4R^5)_q-$, где Q^1 представляет собой -O- или -S-,

L^5 представляет собой фенил;

L^6 представляет собой $-(CR^7R^8)_s-$;

p = 1-2; q = 0-1; и s = 1-2;

каждый R^4 независимо представляет собой H, OH или $-OC_1$-C_6алкил;

каждый R^5 независимо выбран из H, OH или $-OC_1$-C_6алкила;

каждый R^7 представляет собой H, $-C_1$алкил или $-OC_1$алкил; и

каждый R^8 представляет собой H, -C_1алкил или -OC_1алкил.

[00304] В других вариантах осуществления изобретения соединения Формулы IIA-3 представляют собой те, в которых

L^3 отсутствует;

L^4 представляет собой -$(CR^4R^5)_pQ^1(CR^4R^5)_q$-, где Q^1 представляет собой -O- или -S-;

L^5 представляет собой фенил;

L^6 представляет собой -$(CR^7R^8)_s$-;

p = 1; q = 0; и s = 1

каждый R^4 независимо представляет собой H, OH или -OC_1-C_6алкил;

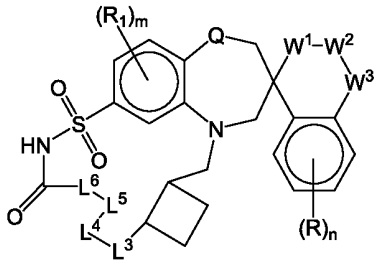
каждый R^5 независимо выбран из H, OH или -OC_1-C_6алкила;

каждый R^7 представляет собой H, -C_1алкил или -OC_1алкил; и

каждый R^8 представляет собой H, -C_1алкил или -OC_1алкил.

[00305] В других вариантах осуществления изобретения соединения формулы IIA-3 представляют собой соединения, в которых L^3 отсутствует; L^4 представляет собой -$(CR^4R^5)_pQ^1(CR^4R^5)_q$-, где Q^1 представляет собой -O- или -S-; L^5 представляет собой фенил; L^6 представляет собой -$(CR^7R^8)_s$-; p = 1; q = 0; и s = 1; каждый R^4 представляет собой H; каждый R^5 представляет собой H; R^7 представляет собой H; и R^8 представляет собой H.

[00306] В некоторых аспектах изобретение относится к соединениям Формулы IIB:



(IIB)

или их фармацевтически приемлемой соли или сольвату;

где

Q представляет собой -O-, -S-, -S(O)- или -$S(O)_2$-;

фрагмент -W^1-W^2-W^3 представляет собой -CR^2R^{2A}-CR^2R^{2A}-CR^2R^{2A}-, -O-$CR^{2B}R^{2C}$-CR^2R^{2A}-, -CR^2R^{2A}-$CR^{2B}R^{2C}$-O-, -S-$CR^{2B}R^{2C}$-CR^2R^{2A} или -CR^2R^{2A}-$CR^{2B}R^{2C}$-S-;

R^2 и R^{2A}, каждый независимо, представляют собой H, галоген, C_1-C_6алкил,

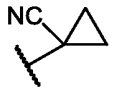
или R^2 и R^{2A}, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, могут вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образовывать C_3-C_6циклоалкильное кольцо;

R^{2B} и R^{2C}, каждый независимо, представляют собой H или C_1-C_6алкил, или R^{2B} и R^{2C} могут вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образовывать C_3-C_6циклоалкильное кольцо;

R представляет собой галоген, -S-C_1-C_6алкил или -O-C_1-C_6алкил;

n = 1 или 2;

R^1 представляет собой галоген, -CH_2-CN, -C_1-C_6галогеналкил, -OC_1-C_6галогеналкил, -OC_1-C_6галогеналкил, -C_1-C_6алк-OH, -C_1-C_6алк-OC_1-C_6алкил, -OC_1-C_6алк-OC_1-C_6алкил, -C_1-C_6алк-OC_3-C_6циклоалкил, -C_1-C_6алк-OC_1-C_6галогеналкил или



;

m = 1 или 2

L^3 отсутствует или представляет собой -NR^6S(O)-, -S(=O)$_2$$NR^6$-, -$NR^6$S(O)$_2$-,

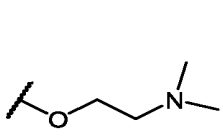
L^4 представляет собой -$(CR^4R^5)_p$, $(CR^4R^5)_p$-CR^{4A}=CR^{4B}-$(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$O$(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$-S(=O)$_2$$NR^{6A}$-$(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$S$(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$S(O)$(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$S(O)$_2$$(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$C(O)$NR^{6A}$$(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$$NR^{6A}$C(O)$(CR^4R^5)_q$ или -$(CR^4R^5)_p$-$(CR^{4A}$=$CR^{4B})$-$(CR^4R^5)_q$-O-;

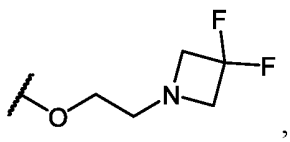
где при каждом появлении p или q независимо p = 0-2 и q = 1-5;

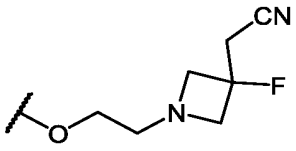
L^5 отсутствует,

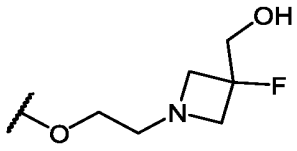
L^6 отсутствует или представляет собой $(CR^7R^8)_s$O$(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_s$$NR^9$$(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_s$S$(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_s$S(O)$(CR^7R^8)_t$ или $(CR^7R^8)_s$S(O)$_2$$(CR^7R^8)_t$;

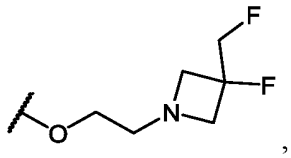
где при каждом появлении s или t независимо s = 0-2 и t = 0-2;

каждый R^4 и каждый R^7 независимо выбран из H, OH, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, -OC_1-C_6алкила, -C_3-C_7циклоалкила, -OC_3-C_7циклоалкила, -CH_2-CN, -CN, -N$(CH_3)_2$, 

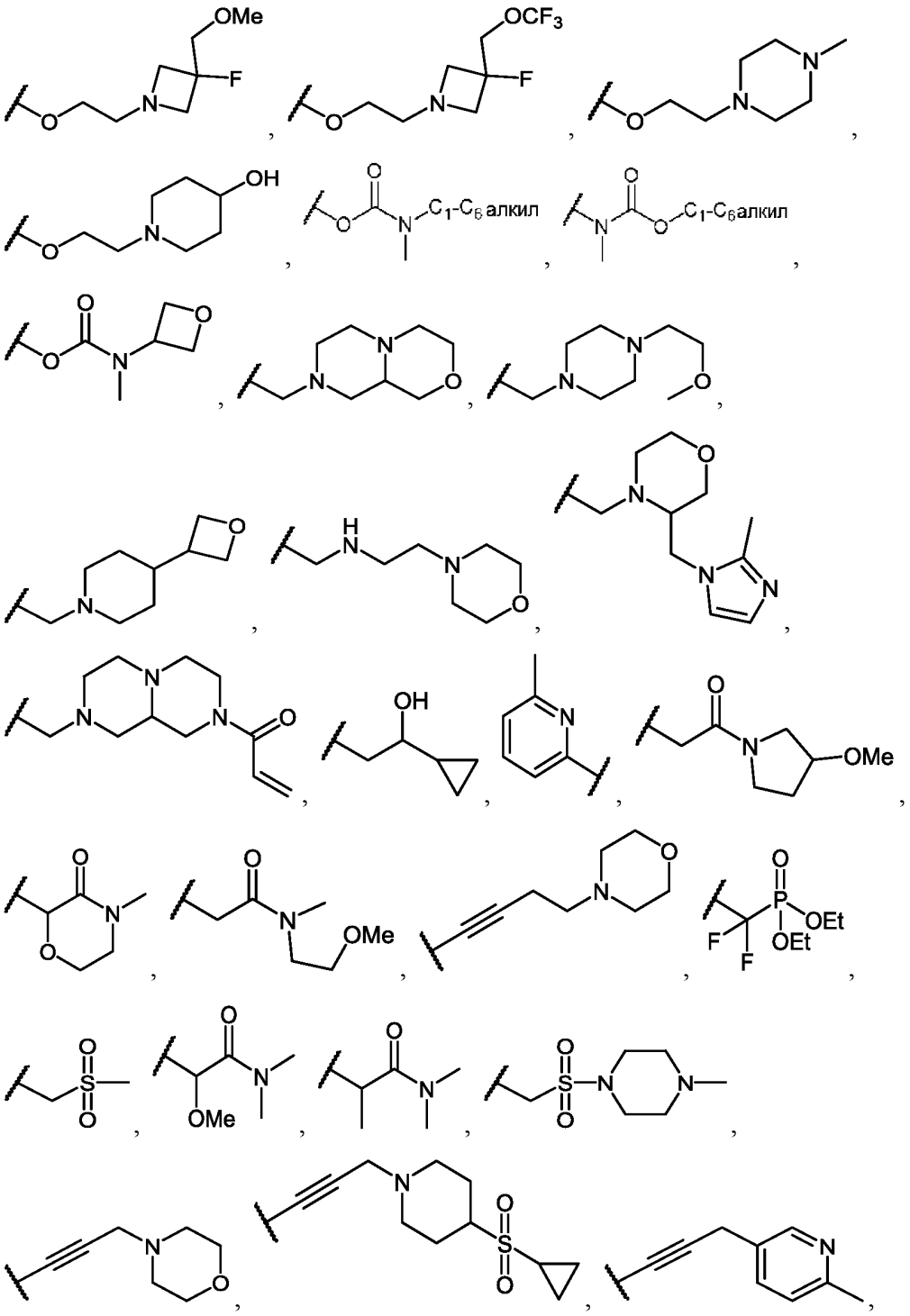
, 

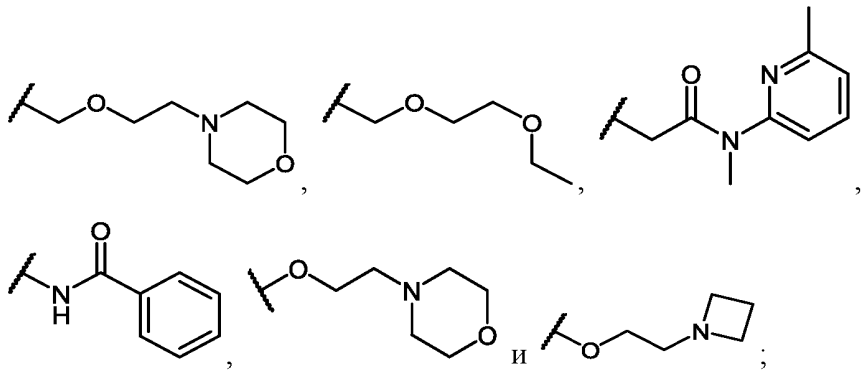
, 

, 

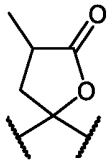
, 

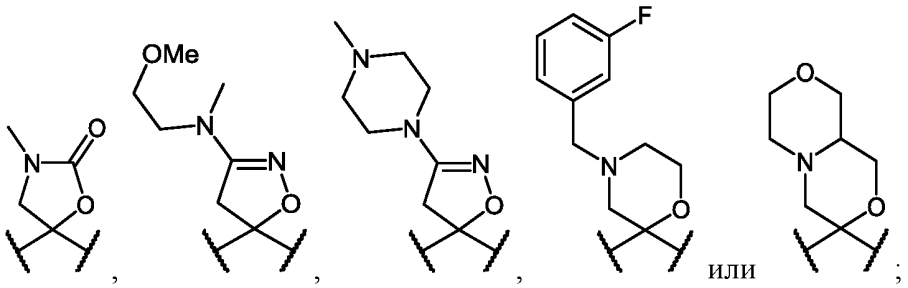
,


OMe
F
OCF3
F
OH
C1-C6 алкил
C1-C6 алкил
OMe
OMe
OEt
OEt
F
F



каждый R^5 и каждый R^8 независимо выбран из H, OH, $-CH_2OH$, C_1-C_6 алкила, $-OC_1$-C_6алкила, $-C_3$-C_7циклоалкила и $-OC_3$-C_7циклоалкила;

причем один R^4 и R^5 вместе с атомом C, к которому они оба присоединены, могут необязательно образовывать 3, 4, 5 или 6-членное циклоалкильное кольцо,  ,

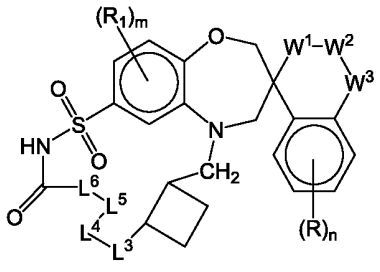


; и

каждый R^9 независимо представляет собой H или $-C_1$-C_6алкил,

и каждый R^{4A} и каждый R^{4B} независимо выбран из H, Me, CF_3 и F.

[00307] В некоторых аспектах изобретение относится к соединениям Формулы IIB-1:



(IIB-1)

или их фармацевтически приемлемой соли или сольвату;

где

фрагмент $-W^1-W^2-W^3$ представляет собой $-CR^2R^{2A}-CR^2R^{2A}-CR^2R^{2A}-$, $-O-CR^{2B}R^{2C}-CR^2R^{2A}-$, $-CR^2R^{2A}-CR^{2B}R^{2C}-O-$, $-S-CR^{2B}R^{2C}-CR^2R^{2A}$ или $-CR^2R^{2A}-CR^{2B}R^{2C}-S-$;

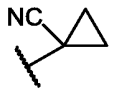
R^2 и R^{2A}, каждый независимо, представляют собой H, галоген, C_1-C_6алкил, или R^2 и R^{2A}, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, могут вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образовывать C_3-C_6спироциклоалкильное кольцо;

R^{2B} и R^{2C}, каждый независимо, представляют собой H или C_1-C_6алкил, или R^{2B} и R^{2C} могут вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образовывать C_3-C_6спироциклоалкильное кольцо;

R представляет собой галоген, $-SC_1$-C_6алкил или $-OC_1$-C_6алкил;

n = 1 или 2;

R^1 представляет собой галоген, $-CH_2-CN$, $-C_1$-C_6галогеналкил, $-OC_1$-C_6галогеналкил, $-OC_1$-C_6галогеналкил, $-C_1$-C_6алк-OH, $-C_1$-C_6алк-OC_1-C_6алкил, $-OC_1$-C_6алк-OC_1-C_6алкил, $-C_1$-C_6алк-OC_3-C_6циклоалкил, $-C_1$-C_6алк-OC_1-C_6галогеналкил или



;

m = 1 или 2

L^3 отсутствует или представляет собой $-NR^6S(O)-$, $-S(=O)_2NR^6-$, $-NR^6S(O)_2-$,

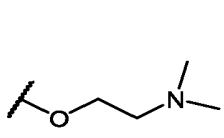
L^4 представляет собой $-(CR^4R^5)_p$, $(CR^4R^5)_p-CR^{4A}=CR^{4B}-(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pO(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p-S(=O)_2NR^{6A}-(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pS(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pS(O)(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pS(O)_2(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pC(O)NR^{6A}(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pNR^{6A}C(O)(CR^4R^5)_q$ или $-(CR^4R^5)_p-(CR^{4A}=CR^{4B})-(CR^4R^5)_q-O-$;

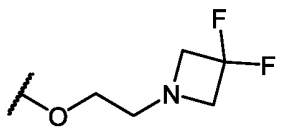
где при каждом появлении p или q независимо p = 0-2 и q = 1-5;

L^5 отсутствует,

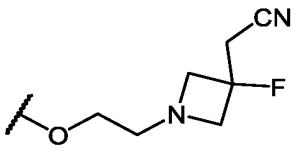
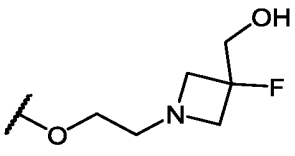
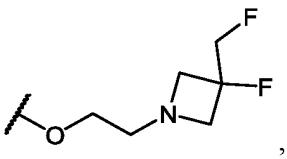
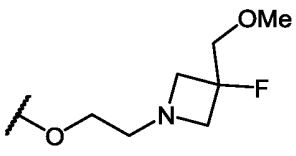
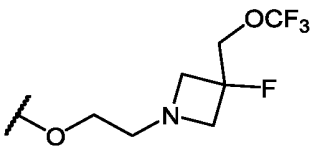
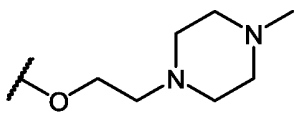
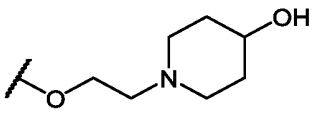
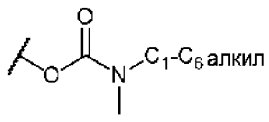
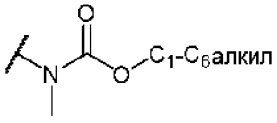
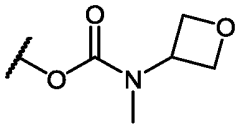
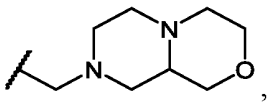
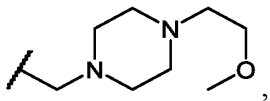
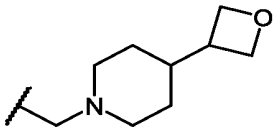
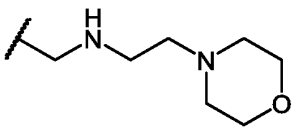
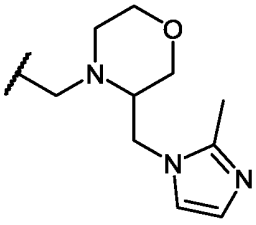
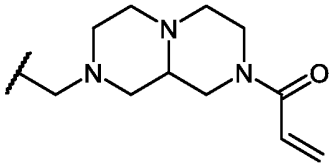
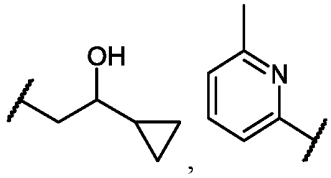
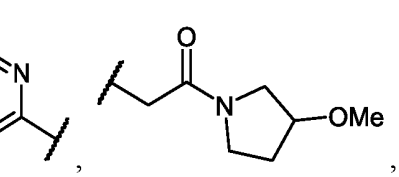
L^6 отсутствует или представляет собой $(CR^7R^8)_sO(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sNR^9(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sS(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sS(O)(CR^7R^8)_t$ или $(CR^7R^8)_sS(O)_2(CR^7R^8)_t$;

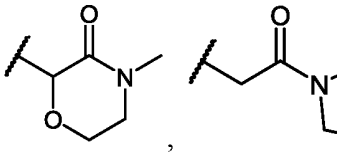
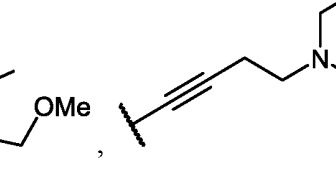
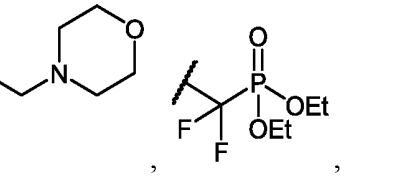
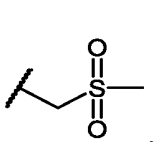
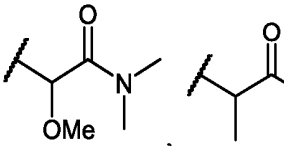
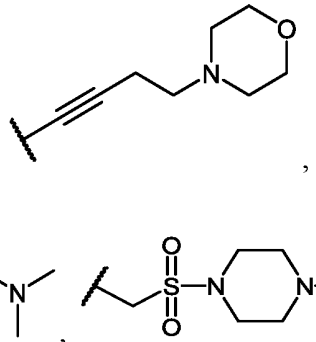
где при каждом появлении s или t независимо s = 0-2 и t = 0-2;

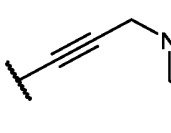
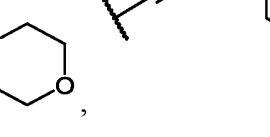
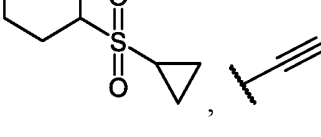
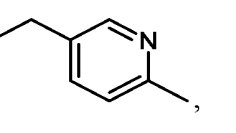
каждый R^4 и каждый R^7 независимо выбран из H, OH, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, $-OC_1$-C_6алкила, $-C_3$-C_7циклоалкила, $-OC_3$-C_7циклоалкила, $-CH_2-CN$, $-CN$, $-N(CH_3)_2$, 

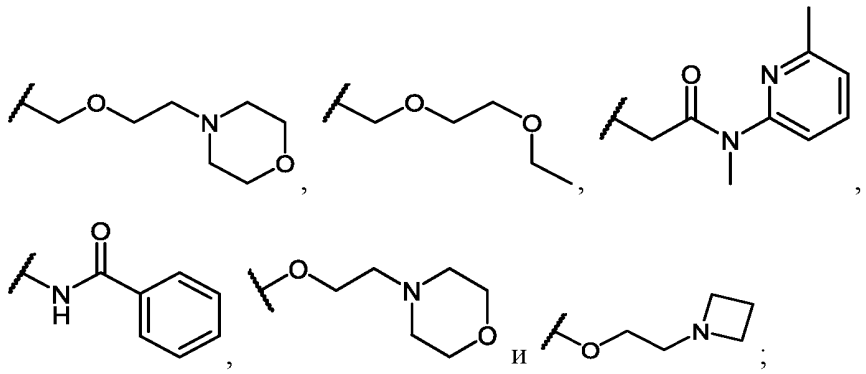
, 

,

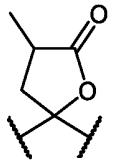



















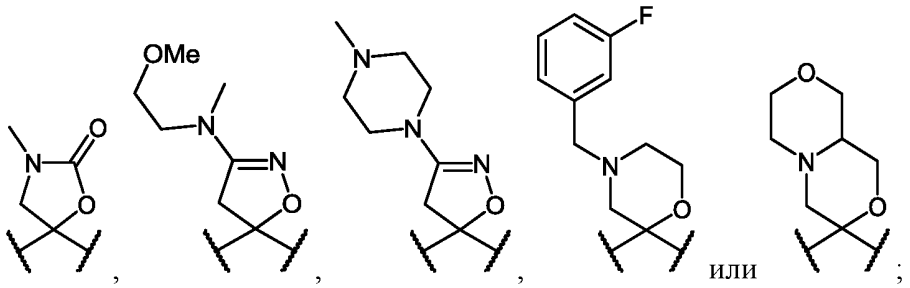









каждый R^5 и каждый R^8 независимо выбран из H, OH, $-CH_2OH$, C_1-C_6 алкила, $-OC_1$-C_6алкила, $-C_3$-C_7циклоалкила и $-OC_3$-C_7циклоалкила;

причем один R^4 и R^5 вместе с атомом C, к которому они оба присоединены, могут необязательно образовывать 3, 4, 5 или 6-членное циклоалкильное кольцо,  ,

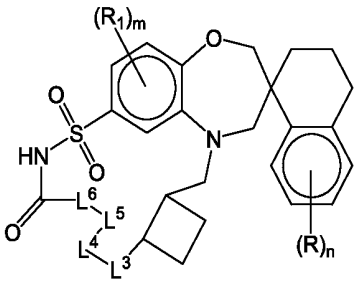


; и

каждый R^9 независимо представляет собой H или $-C_1$-C_6алкил,

и каждый R^{4A} и каждый R^{4B} независимо выбран из H, Me, CF_3 или F.

[00308] В некоторых аспектах изобретение относится к соединениям Формулы IIB-2:



(IIB-2)

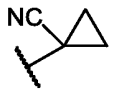
или их фармацевтически приемлемой соли или сольвату;

где

R представляет собой галоген, $-SC_1$-C_6алкил или $-OC_1$-C_6алкил;

n = 1 или 2;

R^1 представляет собой галоген, $-CH_2-CN$, $-C_1-C_6$галогеналкил, $-OC_1-C_6$галогеналкил, $-OC_1-C_6$галогеналкил, $-C_1-C_6$алк-OH, $-C_1-C_6$алк-OC_1-C_6алкил, $-OC_1-C_6$алк-OC_1-C_6алкил, $-C_1-C_6$алк-OC_3-C_6циклоалкил, $-C_1-C_6$алк-OC_1-C_6галогеналкил или



;

m = 1 или 2

L^3 отсутствует или представляет собой $-NR^6S(O)-$, $-S(=O)_2NR^6-$, $-NR^6S(O)_2-$,

L^4 представляет собой $-(CR^4R^5)_p$, $(CR^4R^5)_p-CR^{4A}=CR^{4B}-(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pO(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p-S(=O)_2NR^{6A}-(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pS(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pS(O)(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pS(O)_2(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pC(O)NR^{6A}(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pNR^{6A}C(O)(CR^4R^5)_q$ или $-(CR^4R^5)_p-(CR^{4A}=CR^{4B})-(CR^4R^5)_q-O-$;

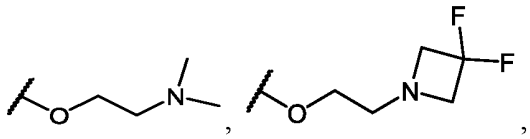
где при каждом появлении p или q независимо p = 0-2 и q = 1-5;

L^5 отсутствует,

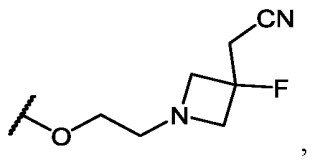
L^6 отсутствует или представляет собой $(CR^7R^8)_sO(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sNR^9(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sS(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sS(O)(CR^7R^8)_t$ или $(CR^7R^8)_sS(O)_2(CR^7R^8)_t$;

где при каждом появлении s или t независимо s = 0-2 и t = 0-2;

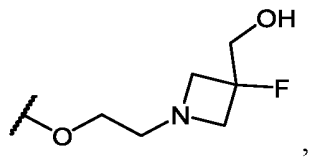
каждый R^4 и каждый R^7 независимо выбран из H, OH, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, $-OC_1-C_6$алкила, $-C_3-C_7$циклоалкила, $-OC_3-C_7$циклоалкила, $-CH_2-CN$, $-CN$, $-N(CH_3)_2$,



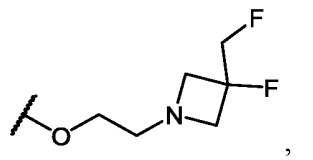
,



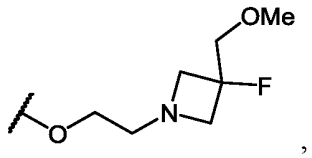
,



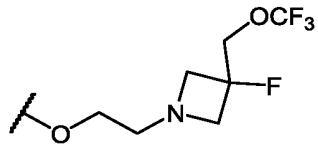
,



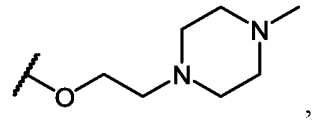
,



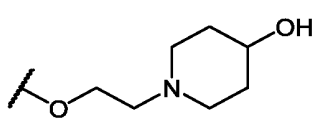
,



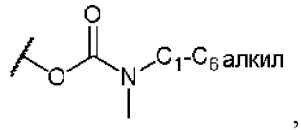
,



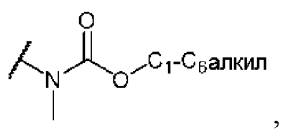
,



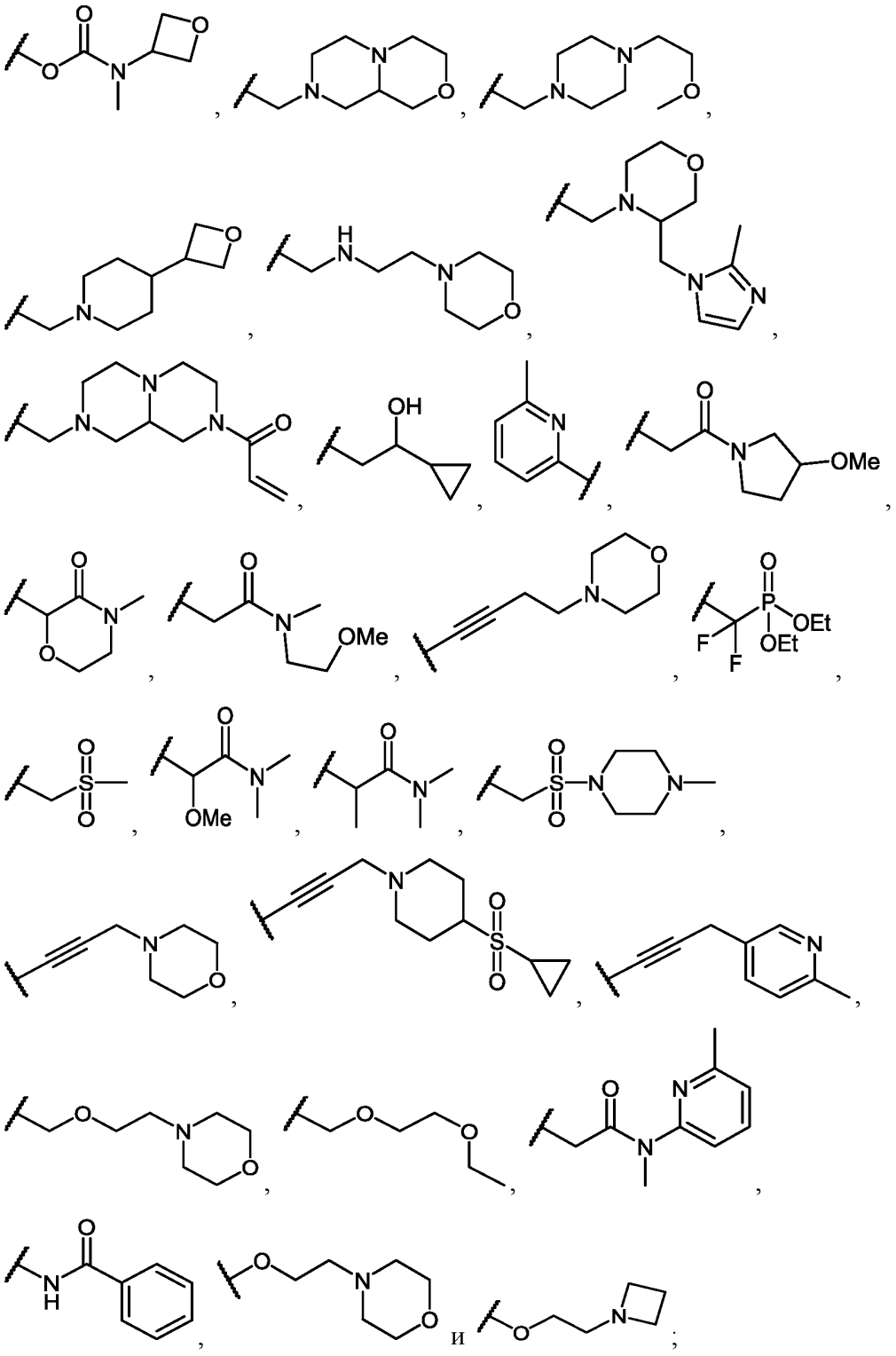
,



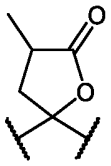
,

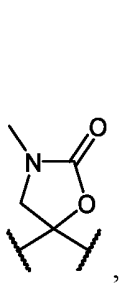
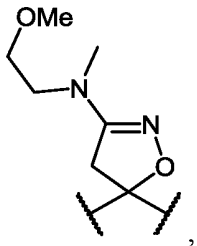
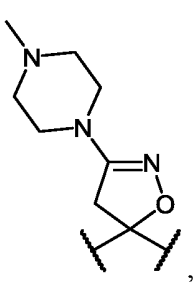
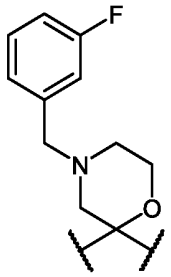
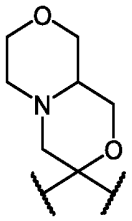


,



каждый R^5 и каждый R^8 независимо выбран изH, OH, $-CH_2OH$, C_1-C_6 алкила, $-OC_1$-C_6алкила, $-C_3$-C_7циклоалкила, $-OC_3$-C_7циклоалкила;

причем один R^4 и R^5 вместе с атомом C, к которому они оба присоединены, могут необязательно образовывать 3, 4, 5 или 6-членное циклоалкильное кольцо,  ,

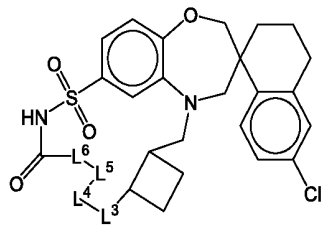
 ,  ,  ,  или  ;

; и

каждый R^9 независимо представляет собой H или -C_1-C_6алкил,

и каждый R^{4A} и каждый R^{4B} независимо выбран из H, Me, CF_3 или F.

[00309] В некоторых аспектах изобретение относится к соединениям Формулы IIB-3:


(IIB-3)

или их фармацевтически приемлемой соли или сольвату;

где

L^3 отсутствует или представляет собой -$NR^6S(O)$-, -$S(=O)_2NR^6$-, -$NR^6S(O)_2$-,

L^4 представляет собой -$(CR^4R^5)_p$, $(CR^4R^5)_p$-CR^{4B}=CR^{4B}-$(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pO(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$-$S(=O)_2NR^{6A}$-$(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pS(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pS(O)(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pS(O)_2(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pC(O)NR^{6A}(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pNR^{6A}C(O)(CR^4R^5)_q$ или -$(CR^4R^5)_p$-$(CR^{4A}$=$CR^{4B})$-$(CR^4R^5)_q$-O-;

где при каждом появлении p или q независимо p = 0-2 и q = 1-5;

L^5 отсутствует,

L^6 отсутствует или представляет собой $(CR^7R^8)_sO(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sNR^9(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sS(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sS(O)(CR^7R^8)_t$ или $(CR^7R^8)_sS(O)_2(CR^7R^8)_t$;

где при каждом появлении s или t независимо s = 0-2 и t = 0-2;

каждый R^4 и каждый R^7 независимо выбран из H, OH,C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, -OC_1-C_6алкила, -C_3-C_7циклоалкила и -OC_3-C_7циклоалкила;

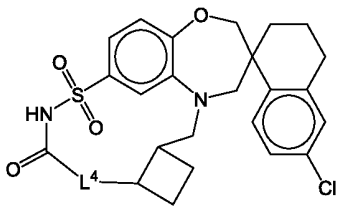
каждый R^5 и каждый R^8 независимо выбран из H, OH, -CH_2OH, C_1-C_6 алкила, -OC_1-C_6алкила, -C_3-C_7циклоалкила и -OC_3-C_7циклоалкила;

причем один R^4 и R^5 вместе с атомом C, к которому они оба присоединены, могут необязательно образовывать 3, 4, 5 или 6-членное циклоалкильное кольцо; и

каждый R^{4A} и каждый R^{4B} независимо выбран из H, Me, CF_3 и F; и

каждый R^9 независимо представляет собой H или -C_1-C_6алкил.

[00310] В некоторых аспектах изобретение относится к соединениям Формулы IIB-4:



(IIB-4)

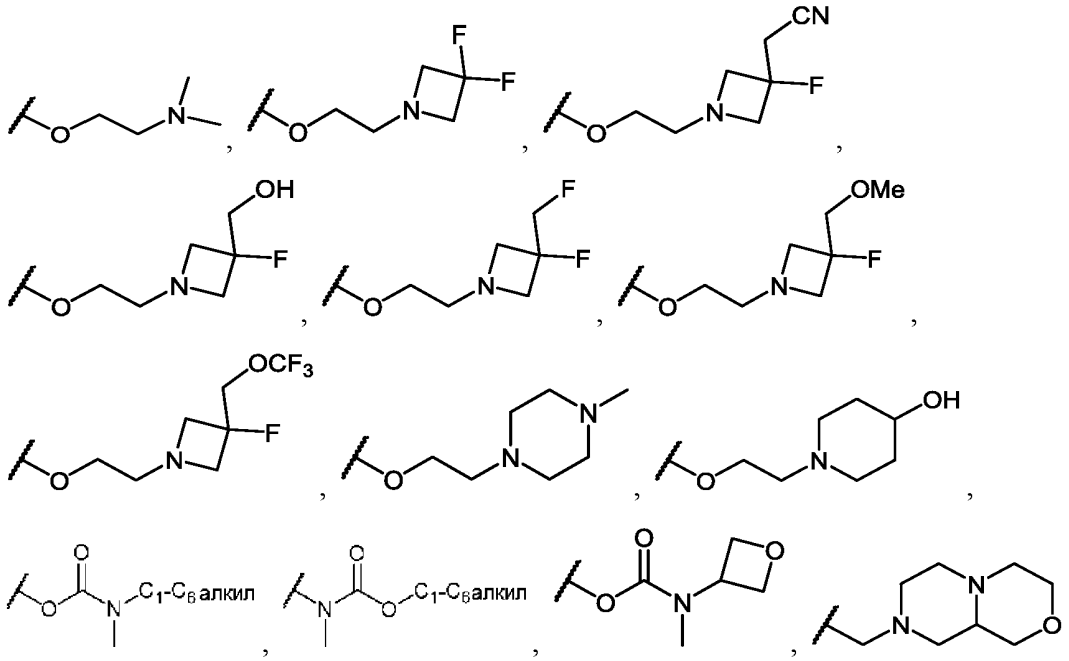
или их фармацевтически приемлемой соли или сольвату;

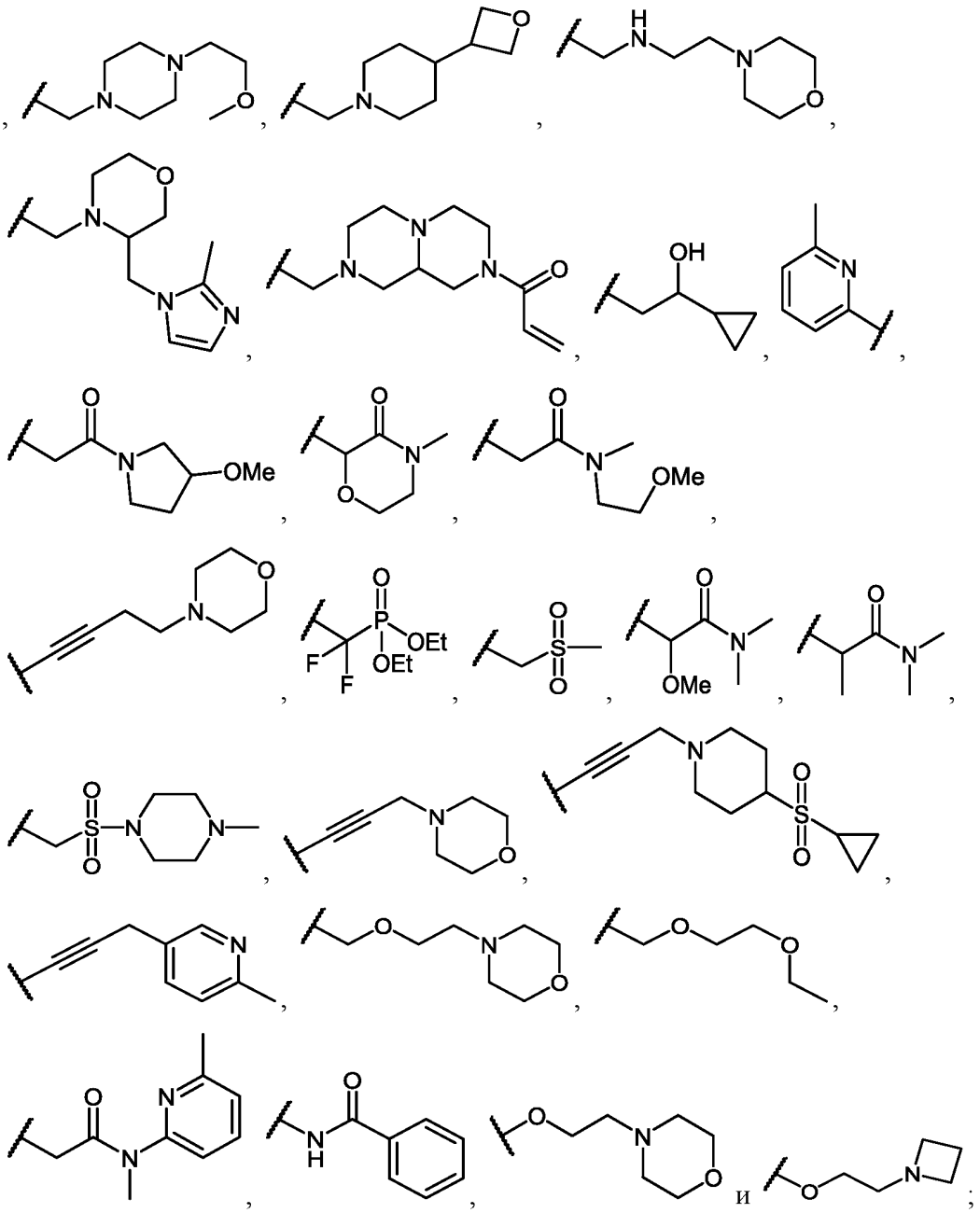
где

L^4 представляет собой -$(CR^4R^5)_p$-CR^{4A}=CR^{4B}-$(CR^4R^5)_q$-;

p = 1 и q = 1-4.

каждый R^4 независимо выбран из H, OH, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, -OC_1-C_6алкила, -C_3-C_7циклоалкила, -OC_3-C_7циклоалкила, -CH_2-CN, -CN, -N$(CH_3)_2$,

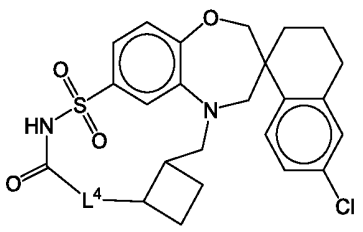




каждый R^5 независимо выбран изН, OH, -CH_2OH, C_1-C_6 алкила, -OC_1-C_6алкила, -C_3-C_7циклоалкила и -OC_3-C_7циклоалкила;

и каждый R^{4A} и каждый R^{4B} независимо выбран из H, Me и F.

[00311] В некоторых аспектах изобретение относится к соединениям Формулы IIB-5:


(IIB-5)

или их фармацевтически приемлемой соли или сольвату;

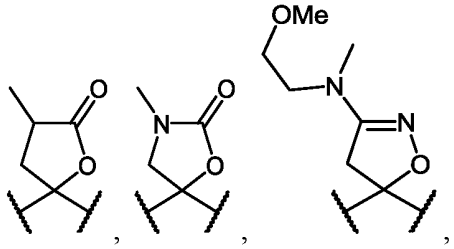
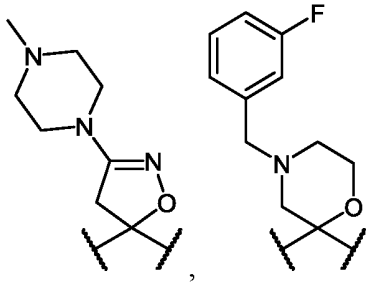
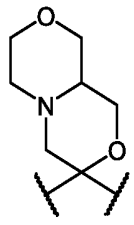
где

L^4 представляет собой $-(CR^4R^5)_p-CR^{4A}=CR^{4B}-(CR^4R^5)_q-$;

p = 1 и q = 1-4;

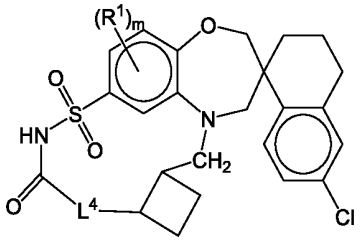
R^4 независимо представляет собой H или $-C_1$-C_6алкил;

R^5 независимо представляет собой H или C_1-C_6алкил;

причем один R^4 и один R^5 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, представляют собой  ,  , или  ;

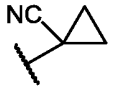
и каждый R^{4A} и каждый R^{4B} независимо выбран из H, Me или F.

[00312] В некоторых аспектах изобретение относится к соединениям Формулы IIB-6:


(IIB-6)

или их фармацевтически приемлемой соли или сольвату;

где

R^1 представляет собой галоген, -CH_2-CN, -C_1-C_6галогеналкил, -OC_1-C_6галогеналкил, -OC_1-C_6галогеналкил, -C_1-C_6алк-OH, -C_1-C_6алк-OC_1-C_6алкил, -OC_1-C_6алк-OC_1-C_6алкил, -C_1-C_6алк-OC_3-C_6циклоалкил, -C_1-C_6алк-OC_1-C_6галогеналкил или 

;

m = 1 или 2;

L^4 представляет собой -$(CR^4R^5)_p$-CR^{4A}=CR^{4B}-$(CR^4R^5)_q$-;

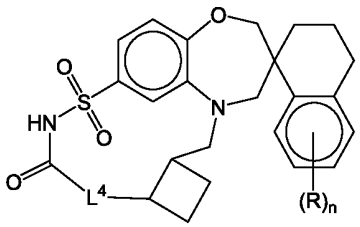
p = 1 и q = 1-4;

R^4 независимо представляет собой H, -OC_1-C_6алкил или -C_1-C_6алкил;

R^5 независимо представляет собой H, -OC_1-C_6алкил или -C_1-C_6алкил;

R^{4A} и R^{4B} представляют собой H.

[00313] В некоторых аспектах изобретение относится к соединениям Формулы IIB-7:



(IIB-7)

или их фармацевтически приемлемой соли или сольвату;

где

R представляет собой галоген, –SC_1-C_6алкил или –OC_1-C_6алкил;

n = 1 или 2;

L^4 представляет собой -$(CR^4R^5)_p$-CR^{4A}=CR^{4B}-$(CR^4R^5)_q$-;

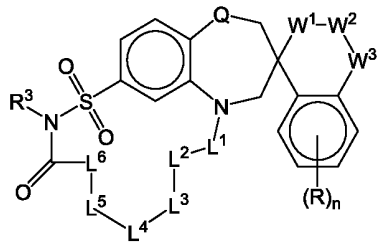
p = 1 и q = 1-4;

R^4 независимо представляет собой H, -OC_1-C_6алкил или -C_1-C_6алкил;

R^5 независимо представляет собой H, -OC_1-C_6алкил или -C_1-C_6алкил;

R^{4A} и R^{4B} представляют собой H.

[00314] Данное изобретение относится к соединениям Формулы IIC:



IIC

или их фармацевтически приемлемой соли или сольвату;

где

Q представляет собой -O- или -S-;

R представляет собой галоген; n = 1;

фрагмент $-W^1-W^2-W^3$ представляет собой $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-$ или $-CH_2-CH_2-O-$;

R^3 представляет собой H или C_1-C_6алкил;

L^1 представляет собой -C_1-C_6алкилен-;

L^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкил или C_4-C_7 гетероциклоалкилен;

L^3 отсутствует или представляет собой $-(CR^4R^5)_p-$, $-(CR^4R^5)_pO-$, $-S(O)_2-$, $-C(=O)-$, $-NR^6-$;

L^4 отсутствует или представляет собой $-(CR^4R^5)_p-CR^{4A}=CR^{4B}-(CR^4R^5)_q$, $-(CR^4R^5)_pO(CR^4R^5)_q-$;

L^5 представляет собой 6-членную ариленовую, 5-членную гетероариленовую, 7-10-членную спироциклоалкиленовую, 7-10-членную спирогетероциклоалкиленовую, 3-7-членную моноциклическую циклоалкиленовую, 3-7-членную циклоалкениленовую или 4-7-членную моноциклическую гетероциклоалкиленовую группу, причем спирогетероциклоалкиленовая или гетероциклоалкиленовая группы имеют 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O или N;

L^6 отсутствует или представляет собой $-(CR^7R^8)_s$, $(CR^7R^8)_sO(CR^7R^8)_t$, $-(CR^7R^8)_a-CR^{4A}=CR^{4B}-(CR^7R^8)_c$, $(CR^7R^8)_sC(=O)(CR^7R^8)_t$; $-(CR^7R^8)_sC(=O)(CR^7R^8)_t-O-$ или $-(CR^7R^8)_sC(=O)(CR^7R^8)_t-NR^6-$;

каждый R^4 независимо представляет собой H, OH или -OC_1-C_6алкил;

каждый R^5 независимо выбран из H, OH или -OC_1-C_6алкила;

или R^4 и R^5 вместе с атомом C, к которому они оба присоединены, могут образовывать 3, 4, 5, 6 или 7-членное циклоалкильное кольцо;

каждый R^6 независимо выбран изH или -C_1-C_6алкила,

каждый R^7 представляет собой H, OH, -C_1-C_6алкил или -OC_1-C_6алкил,

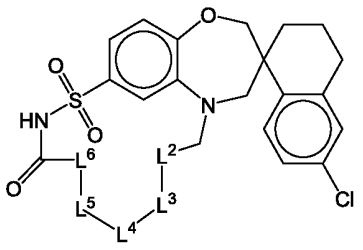
каждый R^8 представляет собой H, OH, -C_1-C_6алкил или -OC_1-C_6алкил;

или R^7 и R^8 вместе с атомом C, к которому они оба присоединены, могут образовывать 3, 4, 5, 6 или 7-членное циклоалкильное кольцо;

каждый R^{4A} и каждый R^{4B} независимо представляет собой Нили -OC_1-C_6алкил;

a = 0-1; c = 0-3; p = 0-3; s = 0-2, t = 0-5; и q = 0-2;

[00315] В некоторых аспектах изобретение относится к соединениям Формулы IIC-1:



(IIC-1)

или их фармацевтически приемлемой соли или сольвату;

где

L^2 представляет собой C_3-C_6циклоалкилен или гетероциклоалкилен;

L^3 отсутствует или представляет собой $-(CR^4R^5)_p-$, $-(CR^4R^5)_pO-$, $-S(O)_2-$, $-C(=O)-$, $-NR^6-$;

L^4 отсутствует или представляет собой $-(CR^4R^5)_p-CR^{4A}=CR^{4B}-(CR^4R^5)_q$, $-(CR^4R^5)_pO(CR^4R^5)_q-$;

L^5 представляет собой 6-членную ариленовую или 5-членную гетероариленовую, 7-10-членную спироциклоалкиленовую, 7-10-членную спирогетероциклоалкиленовую, 3-7-членную циклоалкиленовую, 3-7-членную циклоалкениленовую или 4-7-членную гетероциклоалкиленовую группу, причем спирогетероциклоалкиленовая или гетероциклоалкиленовая группы имеют 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O или N;

L^6 отсутствует или представляет собой $-(CR^7R^8)_s$, $(CR^7R^8)_sO(CR^7R^8)_t$, $-(CR^7R^8)_a-CR^{4A}=CR^{4B}-(CR^7R^8)_c$, $(CR^7R^8)_sC(=O)(CR^7R^8)_t$; $-(CR^7R^8)_sC(=O)(CR^7R^8)_t-O-$ или $-(CR^7R^8)_sC(=O)(CR^7R^8)_t-NR^6-$;

a = 0-1; c = 0-3; p = 0-3; s = 0-2, t = 0-5; и q = 0-2;

каждый R^4 независимо представляет собой H, OH или $-OC_1$-C_6алкил;

каждый R^5 независимо выбран из H, OH или $-OC_1$-C_6алкила;

или R^4 и R^5 вместе с атомом C, к которому они оба присоединены, могут образовывать 3, 4, 5, 6 или 7-членное циклоалкильное кольцо;

каждый R^{4A} и каждый R^{4B} независимо представляет собой Нили $-OC_1$-C_6алкил;

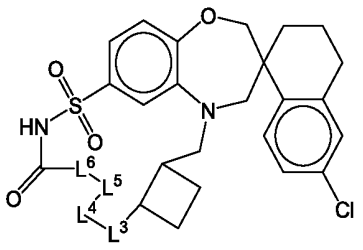
каждый R^6 независимо выбран изH или $-C_1$-C_6алкила;

каждый R^7 представляет собой H, OH, $-C_1$-C_6алкил или $-OC_1$-C_6алкил;

каждый R^8 представляет собой H, OH, $-C_1$-C_6алкил или $-OC_1$-C_6алкил;

или R^7 и R^8 вместе с атомом C, к которому они оба присоединены, могут образовывать 3, 4, 5, 6 или 7-членное циклоалкильное кольцо.

[00316] В некоторых аспектах изобретение относится к соединениям Формулы IIC-2:


(IIC-2)

или их фармацевтически приемлемой соли или сольвату;

где

L^3 отсутствует или представляет собой $-(CR^4R^5)_p-$, $-(CR^4R^5)_pO-$, $-S(O)_2-$, $-C(=O)-$, $-NR^6-$;

L^4 отсутствует или представляет собой $-(CR^4R^5)_p-CR^{4A}=CR^{4B}-(CR^4R^5)_q$, $-(CR^4R^5)_pO(CR^4R^5)_q-$,

L^5 представляет собой 7-10-членную спироциклоалкиленовую, 7-10-членную спирогетероциклоалкиленовую, 3-7-членную циклоалкиленовую, 3-7-членную циклоалкениленовую или 4-7-членную гетероциклоалкиленовую группу, причем спирогетероциклоалкиленовая или гетероциклоалкиленовая группы имеют 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O или N;

L^6 отсутствует или представляет собой $-(CR^7R^8)_s-$, $(CR^7R^8)_sO(CR^7R^8)_t$ или $(CR^7R^8)_sC(=O)(CR^7R^8)_t$;

a = 0-1; c = 0-3; n = 1; p = 0-1; s = 0-2; t = 0-2; и q = 0-2;

каждый R^4 независимо представляет собой H, OH или $-OC_1$-C_6алкил;

каждый R^{4A} и каждый R^{4B} независимо представляет собой Нили $-OC_1$-C_6алкил;

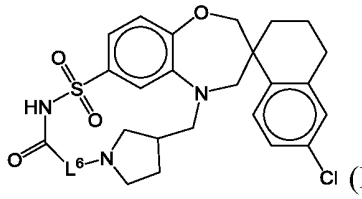
каждый R^5 независимо выбран из H, OH или $-OC_1$-C_6алкила;

каждый R^6 независимо выбран изН или $-C_1$-C_6алкила,

каждый R^7 независимо представляет собой H, $-C_1$-C_6алкил или $-OC_1$-C_6алкил; и

каждый R^8 независимо представляет собой H,$-C_1$-C_6алкил или $-OC_1$-C_6алкил.

[00317] В некоторых аспектах изобретение относится к соединениям Формулы IIC-3:


(IIC-3)

или их фармацевтически приемлемой соли или сольвату;

где

L^6 представляет собой $-(CR^7R^8)_a-CR^{4A}=CR^{4B}-(CR^7R^8)_c$, $(CR^7R^8)_sC(=O)(CR^7R^8)_t$; $-(CR^7R^8)_sC(=O)(CR^7R^8)_t-O-$ или $-(CR^7R^8)_sC(=O)(CR^7R^8)_t-NR^6-$;

a = 0-1; c = 1-3; п = 1; s = 0-2, t = 0-5;

каждый R^4 независимо представляет собой H, OH или $-OC_1$-C_6алкил;

каждый R^{4A} и каждый R^{4B} представляет собой H;

каждый R^5 независимо выбран из H, OH или $-OC_1$-C_6алкила;

каждый R^6 независимо выбран изH или $-C_1$-C_6алкила,

каждый R^7 независимо представляет собой H, $-C_1$-C_6алкил или $-OC_1$-C_6алкил,

каждый R^8 независимо представляет собой H, $-C_1$-C_6алкил или $-OC_1$-C_6алкил;

или R^7 и R^8 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3-C_6 циклоалильное кольцо.

[00318] Будет очевидно, что соединения Формулы I и Формулы II, включая все подроды, описанные в данном документе, имеют несколько стереогенных центров. В результате существует множество стереоизомеров (энантиомеров и диастереомеров) соединений Формулы I и Формулы II (подроды, описанные в данном документе). Данное раскрытие подразумевает и охватывает каждый стереоизомер любого соединения Формулы I и Формулы II (и подродов, описанных в данном документе), а также смеси указанных стереоизомеров.

[00319] Фармацевтически приемлемые соли и сольваты соединений Формулы I и Формулы II (включая все подроды, описанные в данном документе) также входят в объем данного изобретения.

[00320] Изотопные варианты соединений Формулы I и Формулы II (включая все подроды, описанные в данном документе) также рассматриваются в данном изобретении.

Фармацевтические композиции и способы введения

[00321] Рассматриваемые фармацевтические композиции обычно составляются для обеспечения терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению в качестве активного ингредиента или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, гидрата или производного. Если необходимо, фармацевтические композиции содержат его фармацевтически приемлемую соль и/или координационный комплекс, а также один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, носителей, включая инертные твердые разбавители и

наполнители, разбавители, в том числе стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солюбилизаторы и адъюванты.

[00322] Рассматриваемые фармацевтические композиции можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более другими агентами, которые также обычно вводят в форме фармацевтических композиций. Если необходимо, одно или более соединений по изобретению и другой агент(-ы) могут быть смешаны в препарате или оба компонента могут быть введены в отдельные препараты для использования их в комбинации по отдельности или в одно и то же время.

[00323] В некоторых вариантах осуществления изобретения концентрация одного или более соединений, представленных в фармацевтических композициях по данному изобретению, составляет менее чем 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% или 0,0001% (или число в диапазоне, определенном любыми двумя вышеуказанными числами включительно) масс./масс., масс./об. или об./об.

[00324] В некоторых вариантах осуществления изобретения концентрация одного или более соединений по изобретению превышает 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19,75%, 19,50%, 19,25%, 19%, 18,75%, 18,50%, 18,25% 18%, 17,75%, 17,50%, 17,25%, 17%, 16,75%, 16,50%, 16,25%, 16%, 15,75%, 15,50%, 15,25% 15%, 14,75%, 14,50%, 14,25% 14%, 13,75%, 13,50%, 13,25%, 13%, 12,75%, 12,50%, 12,25%, 12%, 11,75%, 11,50%, 11,25% 11%, 10,75%, 10,50%, 10,25%, 10%, 9,75%, 9,50%, 9,25%, 9%, 8,75%, 8,50%, 8,25%, 8%, 7,75%, 7,50%, 7,25%, 7%, 6,75%, 6,50%, 6,25%, 6%, 5,75%, 5,50%, 5,25%, 5%, 4,75%, 4,50%, 4,25%, 4%, 3,75%, 3,50%, 3,25%, 3%, 2,75%, 2,50%, 2,25%, 2%, 1,75%, 1,50%, 1,25%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% или 0,0001% (или число в диапазоне, определенном любыми двумя вышеупомянутыми числами включительно) масс./масс., масс./об. или об./об.

[00325] В некоторых вариантах осуществления изобретения концентрация одного или более соединений по изобретению находится в диапазоне от около 0,0001% до около 50%, от около 0,001% до около 40%, от около 0,01% до около 30%, от около 0,02% до около 29%, от

около 0,03% до около 28%, от около 0,04% до около 27%, от около 0,05% до около 26%, от около 0,06% до около 25%, от около 0,07% до около 24%, от около 0,08% до около 23%, от около 0,09% до около 22%, от около 0,1% до около 21%, от около 0,2% до около 20%, от около 0,3% до около 19%, от около 0,4% до около 18%, от около 0,5% до около 17%, от около 0,6% до около 16%, от около 0,7% до около 15%, от около 0,8% до около 14%, от около 0,9% до около 12%, от около 1% до около 10% масс./масс., масс./об. или об./об.

[00326] В некоторых вариантах осуществления изобретения концентрация одного или более соединений по изобретению находится в диапазоне от около 0,001% до около 10%, от около 0,01% до около 5%, от около 0,02% до около 4,5%, от около 0,03% до около 4%, от около 0,04% до около 3,5%, от около 0,05% до около 3%, от около 0,06% до около 2,5%, от около 0,07% до около 2%, от около 0,08% до около 1,5%, от около 0,09% до около 1%, от около 0,1% до около 0,9% масс./масс., масс./об. или об./об.

[00327] В некоторых вариантах осуществления изобретения количество одного или более соединений по изобретению составляет или менее чем 10 г, 9,5 г, 9,0 г, 8,5 г, 8,0 г, 7,5 г, 7,0 г, 6,5 г, 6,0 г, 5,5 г, 5,0 г, 4,5 г, 4,0 г, 3,5 г, 3,0 г, 2,5 г, 2,0 г, 1,5 г, 1,0 г, 0, 95 г, 0,9 г, 0, 85 г, 0,8 г, 0,75 г, 0,7 г, 0,65 г, 0,6 г, 0,55 г, 0,5 г, 0,45 г, 0,4 г, 0,35 г, 0,3 г, 0,25 г, 0,2 г, 0,15 г, 0,1 г, 0,09 г, 0,08 г, 0,07 г, 0,06 г, 0,05 г, 0,04 г, 0,03 г, 0,02 г, 0,01 г, 0,009 г, 0,008 г, 0,007 г, 0,006 г, 0,005 г, 0,004 г, 0,003 г, 0,002 г, 0,001 г, 0,0009 г, 0,0008 г, 0,0007 г, 0,0006 г, 0,0005 г, 0,0004 г, 0,0003 г, 0,0002 г или 0,0001 г (или число в диапазоне, определенном любыми двумя вышеуказанными числами включительно).

[00328] В некоторых вариантах осуществления изобретения количество одного или более соединений по данному изобретению составляет более 0,0001 г, 0,0002 г, 0,0003 г, 0,0004 г, 0,0005 г, 0,0006 г, 0,0007 г, 0,0008 г, 0,0009 г, 0,001 г, 0,0015 г, 0,002 г, 0,0025 г, 0,003 г, 0,0035 г, 0,004 г, 0,0045 г, 0,005 г, 0,0055 г, 0,006 г, 0,0065 г, 0,007 г, 0,0075 г, 0,008 г, 0,0085 г, 0,009 г, 0,0095 г, 0,01 г, 0,015 г, 0,02 г, 0,025 г, 0,03 г, 0,035 г, 0,04 г, 0,045 г, 0,05 г, 0,055 г, 0,06 г, 0,065 г, 0,07 г, 0,075 г, 0,08 г, 0,085 г, 0,09 г, 0,095 г, 0,1 г, 0,15 г, 0,2 г, 0,25 г, 0,3 г, 0,35 г, 0,4 г, 0,45 г, 0,5 г, 0,55 г, 0,6 г, 0,65 г, 0,7 г, 0,75 г, 0,8 г, 0,85 г, 0,9 г, 0,95 г, 1 г, 1,5 г, 2 г, 2,5, 3 г, 3,5, 4 г, 4,5 г, 5 г, 5,5 г, 6 г, 6,5 г, 7 г, 7,5 г, 8 г, 8,5 г, 9 г, 9,5 г или 10 г (или число в диапазоне, определенном любыми двумя вышеуказанными числами включительно).

[00329] В некоторых вариантах осуществления изобретения количество одного или более соединений по изобретению находится в диапазоне 0,0001-10 г, 0,0005-9 г, 0,001-8 г, 0,005-7 г, 0,01-6 г, 0,05-5 г, 0,1-4 г, 0,5-4 г или 1-3 г.

[00330] Соединения согласно изобретению эффективны в широком диапазоне доз. Например, при лечении взрослых людей дозировки от 0,01 до 1000 мг, от 0,5 до 100 мг, от 1 до 50 мг в день и от 5 до 40 мг в день являются примерами дозировок, которые можно использовать. Иллюстративная дозировка составляет от 10 до 30 мг в день. Точная дозировка будет зависеть от пути введения, формы, в которой вводят соединение, субъекта, подлежащего лечению, массы тела субъекта, подлежащего лечению, а также предпочтений и опыта лечащего врача.

[00331] Фармацевтическая композиция по изобретению обычно содержит активный ингредиент (т.е. соединение по изобретению) по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и/или координационный комплекс, а также одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, носителей, включая, но не ограничиваясь ими, инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солюбилизаторы и адъюванты.

[00332] Ниже описаны неограничивающие примеры фармацевтических композиций и способов их получения.

Фармацевтические композиции для перорального применения.

[00333] В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложена фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая соединение по данному изобретению и фармацевтическое вспомогательное вещество, подходящее для перорального введения.

[00334] В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложена твердая фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая: (i) эффективное количество соединения по изобретению; необязательно (ii) эффективное количество второго агента; и (iii) фармацевтическое вспомогательное вещество, подходящее для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция дополнительно содержит: (iv) эффективное количество третьего агента.

[00335] В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция может представлять собой жидкую фармацевтическую композицию, подходящую для перорального употребления. Фармацевтические композиции по изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных лекарственных форм, таких как капсулы, облатки или таблетки или жидкости или аэрозольные спреи, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента в виде

порошка или гранул, раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, эмульсии масло-в-воде или эмульсии вода-в-масле. Такие лекарственные формы могут быть приготовлены любым из фармацевтических способом, но все способы включают стадию объединения активного ингредиента с носителем, который состоит из одного или более необходимых ингредиентов. Как правило, композиции получают путем равномерного и тщательного смешивания активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или с обоими, а затем, если необходимо, путем придания продукту желаемой формы. Например, таблетку можно изготовить прессованием или формованием, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены путем прессования в подходящем устройстве активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно в смеси с наполнителем, таким как, но не ограничиваясь ими, связующий агент, смазывающее вещество, инертный разбавитель и/или поверхностно-активный или диспергирующий агент. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящем устройстве смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем.

[00336] Это изобретение дополнительно включает безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие активный ингредиент, поскольку вода может способствовать разложению некоторых соединений. Например, в фармацевтике вода может быть добавлена (например, 5%) как средство моделирования длительного хранения, чтобы определить такие характеристики, как срок годности или стабильность составов во времени. Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы по изобретению могут быть приготовлены с использованием безводных ингредиентов или ингредиентов с низким содержанием влаги и в условиях с низкой влажностью. Фармацевтические композиции и лекарственные формы по изобретению, которые содержат лактозу, можно приготовить безводными, если ожидается существенный контакт с влагой и/или пребывание во влажных условиях во время производства, упаковки и/или хранения. Безводную фармацевтическую композицию можно приготовить и хранить так, чтобы сохранялась ее безводная природа. Соответственно, безводные композиции могут быть упакованы с использованием материалов, которые, как известно, предотвращают воздействие воды, так что они могут быть включены в подходящие наборы препаратов. Примеры подходящей упаковки включают, но не ограничиваются ими, герметично запечатанную фольгу, пластик

или тому подобное, контейнеры для однократных доз, блистерные упаковки и контурные упаковки.

[00337] Активный ингредиент может быть объединен в однородной смеси с фармацевтическим носителем в соответствии с общепринятыми способами фармацевтического смешивания. Носитель может принимать самые разные формы в зависимости от формы препарата, необходимой для введения. При приготовлении композиций для пероральной лекарственной формы в качестве носителей можно использовать любую из обычных фармацевтических сред, таких как, например, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и тому подобное, в случае пероральных жидких препаратов (таких как суспензии, растворы и настои) или аэрозолей; или в случае пероральных твердых препаратов могут быть использованы такие носители, как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие и дезинтегрирующие агенты, в некоторых вариантах осуществления без использования лактозы. Например, подходящие носители включают порошки, капсулы и таблетки с твердыми пероральными препаратами. Если необходимо, на таблетки можно наносить покрытие стандартными водными или неводными способами.

[00338] Связующие вещества, подходящие для использования в фармацевтических композициях и лекарственных формах, включают, но не ограничиваются ими, кукурузный крахмал, картофельный крахмал или другие крахмалы, желатин, натуральные и синтетические камеди, такие как гуммиарабик, альгинат натрия, альгиновую кислоту, другие альгинаты, порошкообразный трагакант, гуаровую камедь, целлюлозу и ее производные (например, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозу кальция, карбоксиметилцеллюлозу натрия), поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, предварительно желатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу и их смеси.

[00339] Примеры подходящих наполнителей для использования в фармацевтических композициях и лекарственных формах, описанных в данном документе, включают, но не ограничиваются ими, тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и их смеси.

[00340] Разрыхлители можно использовать в композициях по изобретению для получения таблеток, которые распадаются при воздействии водной среды. Слишком большое

количество разрыхлителя может привести к получению таблеток, которые могут распасться во флаконе. Слишком малое количество может быть недостаточным для того, чтобы произошло распадание, и, таким образом, может измениться скорость и степень высвобождения активного ингредиента(ов) из лекарственной формы. Таким образом, достаточное количество разрыхлителя, которое не является ни слишком малым, ни слишком большим, чтобы пагубно изменить высвобождение активного ингредиента(ов), можно использовать для образования лекарственных форм соединений, раскрытых в данном документе. Количество используемого разрыхлителя может варьироваться в зависимости от типа состава и способа введения и может быть легко установлено специалистами в данной области техники. В фармацевтической композиции можно использовать от около 0,5 до около 15 массовых процентов разрыхлителя или от около 1 до около 5 массовых процентов разрыхлителя. Разрыхлители, которые можно использовать для образования фармацевтических композиций и лекарственных форм по изобретению, включают, но не ограничиваются ими, агар-агар, альгиновую кислоту, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, натрийкроскармеллозу, кросповидон, полакрилин калия, натрийгликолят крахмал, картофельный или тапиочный крахмал, другие крахмалы, предварительно желатинизированный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгины, другие целлюлозы, камеди или их смеси.

[00341] Смазывающие вещества, которые можно использовать для образования фармацевтических композиций и лекарственных форм по изобретению, включают, но не ограничиваются ими, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрогенизированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этиллауреат, агар или их смеси. Дополнительные смазывающие вещества включают, например, силоидный силикагель, коагулированный аэрозоль синтетического диоксида кремния или их смеси. Смазывающее вещество необязательно может быть добавлено в количестве менее чем около 1 массового процента фармацевтической композиции.

[00342] Когда для перорального введения желательны водные суспензии и/или настои, активный ингредиент в них может быть объединен с различными подслащивающими или ароматизирующими веществами, красящими веществами или красителями и, при желании,

эмульгирующими и/или суспендирующими агентами вместе с такими разбавителями, как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и их различные комбинации.

[00343] Таблетки могут быть без покрытия или покрыты известными способами для замедления распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечения устойчивого действия в течение более длительного периода. Например, можно использовать вещество для замедления высвобождения, такое как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

[00344] Поверхностно-активные вещества, которые можно использовать для образования фармацевтических композиций и дозированных форм по изобретению, включают, но не ограничиваются ими, гидрофильные поверхностно-активные вещества, липофильные поверхностно-активные вещества и их смеси. Следовательно, можно использовать смесь гидрофильных поверхностно-активных веществ, можно использовать смесь липофильных поверхностно-активных веществ, или можно использовать смесь по меньшей мере одного гидрофильного поверхностно-активного вещества и по меньшей мере одного липофильного поверхностно-активного вещества.

[00345] Подходящее гидрофильное поверхностно-активное вещество в общем может иметь значение ГЛБ по меньшей мере 10, в то время как подходящие липофильные поверхностно-активные вещества могут в общем иметь значение ГЛБ около 10 или менее. Эмпирическим параметром, используемым для характеризации относительной гидрофильности и гидрофобности неионных амфифильных соединений, является гидрофильно-липофильный баланс (значение «ГЛБ»). Поверхностно-активные вещества с более низкими значениями ГЛБ являются более липофильными или гидрофобными и обладают большей растворимостью в маслах, в то время как поверхностно-активные вещества с более высокими значениями ГЛБ являются более гидрофильными и имеют большую растворимость в водных растворах.

[00346] Под гидрофильными поверхностно-активными веществами обычно понимаются соединения, имеющие значение ГЛБ более чем около 10, а также анионные, катионные или цвиттерионные соединения, для которых шкала ГЛБ обычно не применима. Аналогичным образом липофильные (т.е. гидрофобные) поверхностно-активные вещества представляют

собой соединения, имеющие значение ГЛБ, равное или менее около 10. Однако значение ГЛБ поверхностно-активного вещества является лишь приблизительным ориентиром, обычно используемым для создания промышленных, фармацевтических и косметических эмульсий.

[00347] Гидрофильные поверхностно-активные вещества могут быть ионными или неионными. Подходящие ионные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются ими, соли алкиламмония; соли фузидовой кислоты; производные жирных кислот и аминокислот, олигопептидов и полипептидов; глицеридные производные аминокислот, олигопептидов и полипептидов; лецитины и гидрогенизированные лецитины; лизолецитины и гидрогенизированные лизолецитины; фосфолипиды и их производные; лизофосфолипиды и их производные; соли сложных эфиров карнитина и жирных кислот; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ациллактилаты; моно- и диацетилированные эфиры моно- и диглицеридов и винной кислоты; сукцинилированные моно- и диглицериды; сложные эфиры моно- и диглицеридов и лимонной кислоты; и их смеси.

[00348] В вышеупомянутой группе ионные поверхностно-активные вещества включают, например: лецитины, лизолецитин, фосфолипиды, лизофосфолипиды и их производные; соли сложных эфиров карнитина и жирных кислот; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ацилактилаты; моно- и диацетилированные сложные эфиры моно- и диглицеридов и винной кислоты; сукцинилированные моно- и диглицериды; сложные эфиры моно- и диглицеридов и лимонной кислоты; и их смеси.

[00349] Ионные поверхностно-активные вещества могут представлять собой ионизированные формы лецитина, лизолецитина, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилглицерина, фосфатидной кислоты, фосфатидилсерина, лизофосфатидилхолина, лизофосфатидилэтаноламина, лизофосфатидилглицерина, лизофосфатидиновой кислоты, лизофосфатидилсерина, ПЭГ-фосфатидилэтаноламина, ПВП-фосфатидилэтаноламина, эфиров молочной кислоты с жирными кислотами, стеароил-2-лактилата, стеароиллактилата, сукцинилированных моноглицеридов, моно/диацетилированных эфиров винной кислоты и моно/диглицеридов, сложных эфиров моно/диглицеридов и лимонной кислоты, холилсаркозина, капроата, каприлата, капрата, лаурата, миристата, пальмитата, олеата, рицинолеата, линолеата, линолената, стеарата, лаурилсульфата, терацецилсульфата, докузата, лауроилкарнитинов, пальмитоилкарнитинов, миристоилкарнитинов, а также их солей и смесей.

[00350] Гидрофильные неионные поверхностно-активные вещества могут включать, но не ограничиваются ими, алкилглюкозиды; алкилмальтозиды; алкилтиоглюкозиды; лаурилмакроголглицериды; простые полиоксиалкиленалкиловые эфиры, такие как алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; полиоксиалкиленалкилфенолы, такие как алкилфенольные эфиры полиэтиленгликоля; сложные эфиры полиоксиалкиленалкилфенола и жирных кислот, такие как сложные моноэфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот и сложные диэфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот; сложные эфиры полиэтиленгликольглицерина и жирных кислот; сложные эфиры полиглицерина и жирных кислот; сложные эфиры полиоксиалкиленсорбитана и жирных кислот, такие как сложные эфиры полиэтиленгликольсорбитана и жирных кислот; гидрофильные продукты переэстерификации полиола по меньшей мере с одним членом группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стеролов; полиоксиэтиленстеролы, их производные и аналоги; полиоксиэтилированные витамины и их производные; блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена; и их смеси; сложные эфиры полиэтиленгликольсорбитана и жирных кислот и гидрофильные продукты переэстерификации полиола с по меньшей мере одним членом группы, состоящей из триглицеридов, растительных масел и гидрогенизированных растительных масел. Полиол может представлять собой глицерин, этиленгликоль, полиэтиленгликоль, сорбит, пропиленгликоль, пентаэритрит или сахарид.

[00351] Другие гидрофильные неионные поверхностно-активные вещества включают, без ограничения, лаурат ПЭГ-10, лаурат ПЭГ-12, лаурат ПЭГ-20, лаурат ПЭГ-32, дилаурат ПЭГ-32, олеат ПЭГ-12, олеат ПЭГ-15, олеат ПЭГ-20, диолеат ПЭГ-20, олеат ПЭГ-32, олеат ПЭГ-200, олеат ПЭГ-400, стеарат ПЭГ-15, дистеарат ПЭГ-32, стеарат ПЭГ-40, стеарат ПЭГ-100, дилаурат ПЭГ-20, глицерилтриолеат ПЭГ-25, диолеат ПЭГ-32, глицериллаурат ПЭГ-20, глицериллаурат ПЭГ-30, глицерилстеарат ПЭГ-20, глицерилолеат ПЭГ-20, глицерилолеат ПЭГ-30, глицериллаурат ПЭГ-30, глицериллаурат ПЭГ-40, пальмоядровое масло-ПЭГ-40, гидрогенизированное касторовое масло-ПЭГ-50, касторовое масло-ПЭГ-40, касторовое масло-ПЭГ-35, касторовое масло-ПЭГ-60, гидрогенизированное касторовое масло-ПЭГ-40, гидрогенизированное касторовое масло-ПЭГ-60, кукурузное масло-ПЭГ-60, капрат/каприлатглицериды-ПЭГ-6, капрат/каприлатглицериды-ПЭГ-8, лауратполиглицерил-10, холестерин-ПЭГ-30, фитостерол-ПЭГ-25, соевый стерол-ПЭГ-30, триолеат ПЭГ-20, сорбитанолеат ПЭГ-40, сорбитанлаурат ПЭГ-80, полисорбат 20, полисорбат 80, лауриловый эфир POE-9, лауриловый эфир POE-23, олеиловый эфир POE-10, олеиловый эфир POE-20,

стеариловый эфир POE-20, токоферилсукцинат ПЭГ-100, холестерин-ПЭГ-24, полиглицерил-10-олеат, Твин 40, Твин 60, моностеарат сахарозы, монолаурат сахарозы, монопальмитат сахарозы, ряд нонилфенолов-ПЭГ 10-100, ряд октилфенолов-ПЭГ 15-100 и полоксамеры.

[00352] Подходящие липофильные поверхностно-активные вещества включают только в качестве примера: жирные спирты; сложные эфиры глицерина и жирных кислот; сложные эфиры ацетилированного глицерина и жирных кислот; сложные эфиры низших спиртов и жирных кислот; сложные эфиры пропиленгликоля и жирных кислот; сложные эфиры сорбитана и жирных кислот; сложные эфиры полиэтиленгликольсорбитана и жирных кислот; стеролы и производные стеролов; полиоксиэтилированные стеролы и производные стеролов; алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; сложные эфиры сахаров; простые эфиры сахаров; производные моно- и диглицеридов молочной кислоты; продукты гидрофобной переэтерификации полиола по меньшей мере с одним членом группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стеролов; жирорастворимые витамины/производные витаминов; и их смеси. В этой группе предпочтительные липофильные поверхностно-активные вещества включают сложные эфиры глицерина и жирных кислот, сложные эфиры пропиленгликоля и жирных кислот и их смеси или являются продуктами гидрофобной переэтерификации полиола по меньшей мере с одним членом группы, состоящей из растительных масел, гидрогенизированных растительных масел и триглицеридов.

[00353] В одном варианте осуществления изобретения композиция может включать солюбилизатор для обеспечения хорошей солюбилизации и/или растворения соединения по данному изобретению и для минимизации осаждения соединения по данному изобретению. Это может быть особенно важно для композиций не для перорального применения, например композиций для инъекций. Солюбилизатор также может быть добавлен для увеличения растворимости гидрофильного лекарственного средства и/или других компонентов, таких как поверхностно-активные вещества, или для поддержания композиции в виде стабильного или гомогенного раствора или дисперсии.

[00354] Примеры подходящих солюбилизаторов включают, но не ограничиваются ими, следующие: спирты и полиолы, такие как этанол, изопропанол, бутанол, бензиловый спирт, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутандиолы и их изомеры, глицерин, пентаэритрит, сорбит, маннит, транскутол, диметилизосорбид, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлозу и другие производные целлюлозы, циклодекстрины и производные циклодекстрина; простые эфиры полиэтиленгликолей со

средней молекулярной массой от около 200 до около 6000, такие как эфир тетрагидрофурфурилового спирта и ПЭГ (гликофурол) или метокси-ПЭГ; амиды и другие азотсодержащие соединения, такие как 2-пирролидон, 2-пиперидон, ε-капролактам, N-алкилпирролидон, N-гидроксиалкилпирролидон, N-алкилпиперидон, N-алкилкапролактам, диметилацетамид и поливинилпирролидон; сложные эфиры, такие как этилпропионат, трибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, этилбутират, триацетин, моноацетат пропиленгликоля, диацетат пропиленгликоля, ε-капролактон и его изомеры, δ-валеролактон и его изомеры, β-бутиролактон и его изомеры; и другие солюбилизаторы, известные в данной области техники, такие как диметилацетамид, диметилизосорбид, N-метилпирролидоны, монооктаноин, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и воду.

[00355] Также можно использовать смеси солюбилизаторов. Примеры включают, но не ограничиваются ими, триацетин, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, диметилацетамид, N-метилпирролидон, N-гидроксиэтилпирролидон, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилциклодекстрины, этанол, полиэтиленгликоль 200-100, глюкофурол, транскутол, пропиленгликоль и диметилизосорбид. Особенно предпочтительные солюбилизаторы включают сорбит, глицерин, триацетин, этиловый спирт, ПЭГ-400, гликофурол и пропиленгликоль.

[00356] Количество солюбилизатора, которое может быть включено, особо не ограничивается. Количество данного солюбилизатора может быть ограничено до биологически приемлемого количества, которое может легко определить специалист в данной области техники. В некоторых случаях может быть выгодным включение количеств солюбилизаторов, намного превышающих биоприемлемые количества, например, для максимизации концентрации лекарственного средства, с удалением избытка солюбилизатора перед предоставлением композиции субъекту с использованием обычных методов, таких как дистилляция или испарение. Таким образом, если он присутствует, солюбилизатор может находиться в массовом соотношении от 10%, 25%, 50%, 100% или до около >200% по массе в расчете на общую массу лекарственного средства и других вспомогательных веществ. Если необходимо, можно также использовать очень небольшие количества солюбилизатора, например >5%, >2%, 1% или даже меньше. Обычно солюбилизатор может присутствовать в количестве от около >1% до около 100%, конкретнее от около >5% до около >25% по массе.

[00357] Композиция может дополнительно включать одну или более фармацевтически приемлемых добавок и вспомогательных веществ. Такие добавки и вспомогательные

вещества включают, без ограничения, вещества, снижающие липкость, противовспенивающие агенты, буферные агенты, полимеры, антиоксиданты, консерванты, хелатирующие агенты, модуляторы вязкости, регуляторы тоничности, ароматизаторы, красители, отдушки, замутнители, суспендирующие агенты, связующие агенты, наполнители, пластификаторы, смазывающие агенты и их смеси.

[00358] Кроме того, в композицию можно включать кислоту или основание для облегчения обработки, для повышения стабильности или по другим причинам. Примеры фармацевтически приемлемых оснований включают аминокислоты, сложные эфиры аминокислот, гидроксид аммония, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидрокарбонат натрия, гидроксид алюминия, карбонат кальция, гидроксид магния, алюмосиликат магния, синтетический силикат алюминия, синтетический гидрокальцит, гидроксид магния-алюминия, диизопропилэтиламин, этаноламин, этилендиамин, триэтаноламин, триэтиламин, триизопропаноламин, триметиламин, трис(гидроксиметил)аминометан (TRIS) и тому подобное. Также подходящими являются основания, которые представляют собой соли фармацевтически приемлемой кислоты, такой как уксусная кислота, акриловая кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, алкансульфоновая кислота, аминокислоты, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, борная кислота, масляная кислота, угольная кислота, лимонная кислота, жирные кислоты, муравьиная кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, гидрохиносульфоновая кислота, изоаскорбиновая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, щавелевая кислота, пара-бромфенилсульфоновая кислота, пропионовая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, дубильная кислота, винная кислота, тиогликолевая кислота, толуолсульфоновая кислота, мочевая кислота и тому подобное. Также можно использовать соли полипротонных кислот, таких как фосфат натрия, гидрофосфат динатрия и дигидрофосфат натрия. Когда основание представляет собой соль, катион может представлять собой любой подходящий и фармацевтически приемлемый катион, такой как аммоний, катионы щелочных металлов, катионы щелочноземельных металлов и тому подобное. Примеры могут включать, но не ограничиваются ими, натрий, калий, литий, магний, кальций и аммоний.

[00359] Подходящими кислотами являются фармацевтически приемлемые органические или неорганические кислоты. Примеры подходящих неорганических кислот включают хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, йодистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, борную кислоту, фосфорную кислоту и тому подобное.

Примеры подходящих органических кислот включают уксусную кислоту, акриловую кислоту, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, алкансульфоновые кислоты, аминокислоты, аскорбиновую кислоту, бензойную кислоту, борную кислоту, масляную кислоту, угольную кислоту, лимонную кислоту, жирные кислоты, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, глюконовую кислоту, гидрохиносульфоновую кислоту, изоаскорбиновую кислоту, молочную кислоту, малеиновую кислоту, метансульфоновую кислоту, щавелевую кислоту, пара-бромфенилсульфоновую кислоту, пропионовую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, дубильную кислоту, винную кислоту, тиогликолевую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, мочевую кислоту и тому подобное.

Фармацевтические композиции для инъекций.

[00360] В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложена фармацевтическая композиция для инъекций, содержащая соединение по данному изобретению и фармацевтическое вспомогательное вещество, подходящее для инъекции. Компоненты и количества агентов в композициях являются такими, как описано в данном документе.

[00361] Формы, в которые новые композиции по данному изобретению могут быть включены для введения путем инъекции, включают водные или масляные суспензии или эмульсии с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также настои, маннит, декстрозу или стерильный водный раствор и аналогичные фармацевтические носители.

[00362] Водные растворы в физиологическом растворе также обычно используются для инъекций. Также можно использовать этанол, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и тому подобное (и их подходящие смеси), производные циклодекстрина и растительные масла. Подходящую текучесть можно поддерживать, например, с помощью покрытия, такого как лецитин, для поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и с помощью поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой, тимеросалом и тому подобным.

[00363] Стерильные растворы для инъекций готовят путем включения соединения по данному изобретению в необходимом количестве в соответствующий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, при необходимости, с

последующей стерилизацией фильтрованием. Обычно дисперсии готовят путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций, некоторые желательные способы приготовления представляют собой методы вакуумной сушки и сублимационной сушки, которые дают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из их раствора, предварительно отфильтрованного способом стерилизующего фильтрования.

Фармацевтические композиции для местной (например, трансдермальной) доставки.

[00364] В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложена фармацевтическая композиция для трансдермальной доставки, содержащая соединение по данному изобретению и фармацевтическое вспомогательное вещество, подходящее для трансдермальной доставки.

[00365] Композиции по данному изобретению могут быть составлены в виде препаратов в твердых, полутвердых или жидких формах, подходящих для локального или местного применения, таких как гели, водорастворимые желе, кремы, лосьоны, суспензии, пены, порошки, взвеси, мази, растворы, масла, пасты, суппозитории, спреи, эмульсии, физиологические растворы, растворы на основе диметилсульфоксида (ДМСО). В общем, носители с более высокой плотностью способны обеспечить зону с длительным воздействием активных ингредиентов. Напротив, состав в виде раствора может обеспечить более быстрое воздействие активного ингредиента на выбранную область.

[00366] Фармацевтические композиции также могут содержать подходящие твердые или гелевые носители или вспомогательные вещества, которые представляют собой соединения, которые обеспечивают повышенное проникновение или способствуют доставке терапевтических молекул через барьер проницаемости рогового слоя кожи. Многие из этих усиливающих проникновение молекул известны специалистам в области техники приготовления составов для местного применения.

[00367] Примеры таких носителей и вспомогательных веществ включают, но не ограничиваются ими, увлажнители (например, мочевину), гликоли (например, пропиленгликоль), спирты (например, этанол), жирные кислоты (например, олеиновая кислота), поверхностно-активные вещества (например, изопропилмиристат и лаурилсульфат натрия), пирролидоны, монолаурат глицерина, сульфоксиды, терпены (например, ментол),

амины, амиды, алканы, алканолы, воду, карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара, крахмалы, производные целлюлозы, желатин и полимеры, такие как полиэтиленгликоли.

[00368] В другом иллюстративном составе для использования в способах по данному изобретению используются устройства для трансдермальной доставки («пластыри»). Такие трансдермальные пластыри можно использовать для обеспечения непрерывной или прерывистой инфузии соединения по данному изобретению в контролируемых количествах либо с другим агентом, либо без него.

[00369] Изготовление и использование трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов хорошо известно в данной области техники. См., например, патенты США № 5023252, 4992445 и 5001139. Такие пластыри могут быть разработаны для непрерывной, периодической доставки фармацевтических агентов или доставки по необходимости.

Фармацевтические композиции для ингаляций.

[00370] Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, как описано выше. Предпочтительно композиции вводятся пероральным или назальным респираторным путем для местного или системного действия. Композиции предпочтительно в фармацевтически приемлемых растворителях можно распылять с использованием инертных газов. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из распылительного устройства, или распылительное устройство может быть прикреплено к палатке с маской для лица или к дыхательному аппарату с периодическим положительным давлением. Композиции в виде раствора, суспензии или порошка можно вводить, предпочтительно перорально или назально, из устройств, которые доставляют состав соответствующим образом.

Другие фармацевтические композиции.

[00371] Фармацевтические композиции также могут быть приготовлены из описанных в данном документе композиций и одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, подходящих для сублингвального, буккального, ректального, внутрикостного, внутриглазного, интраназального, эпидурального или интраспинального введения. Приготовления таких фармацевтических композиций хорошо известны в данной области техники. См., например, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Таилог, eds.,

Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingston, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 20037ybg; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remingtons Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999); все из которых полностью включены в данный документ посредством ссылки.

[00372] Введение соединений или фармацевтической композиции по данному изобретению можно осуществлять любым способом, который обеспечивает доставку соединений к месту действия. Эти способы включают пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутримышечную, внутрисосудистую, внутрибрюшинную или инфузию), местное (например, трансдермальное применение), ректальное введение, посредством местной доставки катетером или стентом или посредством ингаляции. Соединения также можно вводить интраадипозально или интратекально.

[00373] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения или фармацевтическую композицию по данному изобретению вводят с помощью внутривенной инъекции.

[00374] Количество вводимого соединения будет зависеть от субъекта, которого лечат, тяжести нарушения или состояния, скорости введения, распределения соединения и мнения лечащего врача. Однако эффективная доза находится в диапазоне от около 0,001 до около 100 мг на кг массы тела в день, предпочтительно от около 1 до около 35 мг/кг/день, в виде одной или нескольких доз. Для человека массой 70 кг это будет составлять от около 0,05 до 7 г/день, предпочтительно от около 0,05 до около 2,5 г/день. В некоторых случаях уровни доз ниже нижнего предела вышеупомянутого диапазона могут быть более чем адекватными, в то время как в других случаях могут использоваться еще большие дозы, не вызывая каких-либо вредных побочных эффектов, например, путем разделения таких больших доз на несколько малых доз для введения в течение всего дня.

[00375] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение по изобретению вводят в виде одной дозы.

[00376] Обычно такое введение будет осуществляться путем инъекции, например внутривенной инъекции, чтобы быстро ввести агент. Однако при необходимости могут использоваться и другие пути. Однократная доза соединения по данному изобретению также может использоваться для лечения острого состояния.

[00377] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение по изобретению вводят в нескольких дозах. Введение дозы можно осуществлять приблизительно один, два, три, четыре, пять, шесть или более шести раз в день. Введение дозы можно осуществлять приблизительно один раз в месяц, один раз в две недели, один раз в неделю или один раз в два дня. В другом варианте осуществления изобретения соединение по изобретению и другой агент вводят вместе от около одного раза в день до около 6 раз в день. В другом варианте осуществления изобретения введение соединения по изобретению и агента продолжается менее чем около 7 дней. В еще одном варианте осуществления изобретения введение продолжается более чем около 6, 10, 14, 28 дней, двух месяцев, шести месяцев или одного года. В некоторых случаях достигается непрерывное дозирование, и оно поддерживается столько, сколько необходимо.

[00378] Введение соединений по изобретению может продолжаться столько, сколько необходимо. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение по данному изобретению вводят более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 или 28 дней. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение по данному изобретению вводят менее чем 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 день. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение по изобретению вводят длительно на постоянной основе, например, для лечения хронических эффектов.

[00379] Эффективное количество соединения по данному изобретению можно вводить в виде одной или нескольких доз любым из принятых способов введения агентов, имеющих сходное применение, включая ректальный, буккальный, интраназальный и трансдермальный пути, путем внутриартериальной инъекции, внутривенно, внутрибрюшинно, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, местно или в виде ингаляционного средства.

[00380] Композиции по данному изобретению также можно доставлять через импрегнированное или покрытое устройство, такое как, например, стент или цилиндрический полимер, введенный в артерию. Такой способ введения может, например, способствовать профилактике или уменьшению рестеноза после таких процедур, как баллонная ангиопластика. Не ограничиваясь теорией, соединения по данному изобретению могут замедлять или ингибировать миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток в стенке артерии, что способствует рестенозу. Соединение по данному изобретению можно вводить, например, путем местной доставки из стоек стента, из трансплантата стента, из трансплантатов или из покрытия или оболочки стента. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение по данному изобретению смешано с матрицей. Такая

матрица может представлять собой полимерную матрицу и может служить для связывания соединения со стентом. Полимерные матрицы, подходящие для такого использования, включают, например, сложные полиэфиры или сополиэфиры на основе лактона, такие как полилактид, поликапролактонгликолид, полиортоэфиры, полиангидриды, полиаминокислоты, полисахариды, полифосфазены, сополимеры поли(сложный эфир-простой эфир) (например, PEO-PLLA); полидиметилсилоксан, поли(этилен-винилацетат), полимеры или сополимеры на основе акрилата (например, полигидроксиэтилметилметакрилат, поливинилпирролидинон), фторированные полимеры, такие как политетрафторэтилен, и сложные эфиры целлюлозы. Подходящие матрицы могут не разрушаться или со временем разрушаться, высвобождая соединение или соединения. Соединения по изобретению можно наносить на поверхность стента различными способами, такими как покрытие погружением/центрифугированием, покрытие распылением, покрытие погружением и/или покрытие кистью. Соединения можно наносить в растворителе, и растворителю можно дать возможность испариться, образуя таким образом слой соединения на стенте. Альтернативно, соединение может находиться в теле стента или трансплантата, например, в микроканалах или микропорах. При имплантации соединение диффундирует из тела стента и контактирует со стенкой артерии. Такие стенты могут быть изготовлены путем погружения стента, который содержит такие микропоры или микроканалы, в раствор соединения изобретения в подходящем растворителе с последующим испарением растворителя. Избыток лекарственного средства на поверхности стента может быть удален путем дополнительной кратковременной промывки растворителем. В других вариантах осуществления изобретения соединения по изобретению могут быть ковалентно связаны со стентом или трансплантатом. Можно использовать ковалентный линкер, который разлагается in vivo, что приводит к высвобождению соединения по изобретению. Для этой цели можно использовать любую биолабильную связь, такую как сложноэфирные, амидные или ангидридные связи. Соединения по изобретению можно дополнительно вводить внутрисосудисто из баллона, используемого во время ангиопластики. Для уменьшения рестеноза также может быть выполнено внесосудистое введение соединений путем применения составов по изобретению через перикард или через адвентициальный слой.

[00381] Разнообразные стент-устройства, которые можно использовать, как описано, раскрыты, например, в следующих источниках, все из которых включены в данный документ посредством ссылки: патент США № 5451233; патент США № 5040548; патент США № 5061273; патент США № 5496346; патент США № 5292331; патент США № 5674278; патент

США № 3657744; патент США № 4739762; патент США № 5195984; патент США № 5292331; патент США № 5674278; патент США № 5879382; патент США № 6344053.

[00382] Соединения по данному изобретению можно вводить в дозах. В данной области известно, что из-за межсубъектной вариабельности фармакокинетики соединения для оптимальной терапии необходим индивидуальный подбор режима дозирования. Дозировка соединения по изобретению может быть установлена с помощью обычных экспериментов в свете данного раскрытия.

[00383] Когда соединение по изобретению вводят в композиции, которая содержит один или более агентов, и агент имеет более короткий период полужизни, чем соединение по изобретению, стандартные дозированные формы агента и соединения по изобретению могут быть соответствующим образом скорректированы.

[00384] Рассматриваемая фармацевтическая композиция может, например, находиться в форме, подходящей для перорального введения, в виде таблетки, капсулы, пилюли, порошка, составов с замедленным высвобождением, раствора, суспензии, для парентеральной инъекции в виде стерильного раствора, суспензии или эмульсии, для местного применения в виде мази или крема или для ректального введения в виде суппозиториев. Фармацевтическая композиция может быть в виде единичных лекарственных форм, подходящих для однократного введения точных доз. Фармацевтическая композиция будет включать обычный фармацевтический носитель или вспомогательное вещество и соединение согласно изобретению в качестве активного ингредиента. Кроме того, она может включать другие лекарственные или фармацевтические агенты, носители, адъюванты и т. д.

[00385] Примеры форм для парентерального введения включают растворы или суспензии активного соединения в стерильных водных растворах, например водных растворах пропиленгликоля или декстрозы. При желании такие лекарственные формы могут быть соответствующим образом забуферены.

Способы применения

[00386] Способ обычно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению. Терапевтически эффективное количество рассматриваемой комбинации соединений может варьироваться в зависимости от предполагаемого применения (in vitro или in vivo) или субъекта и болезненного состояния, которое лечат, например, массы тела и возраста субъекта, тяжести болезненного состояния, способа введения и т.п., что может легко определить специалист в данной области техники.

Этот термин также применяется к дозе, которая будет вызывать конкретный ответ в клетках-мишенях, например снижение пролиферации или подавление активности целевого белка. Конкретная доза будет варьироваться в зависимости от конкретных выбранных соединений, режима дозирования, который необходимо соблюдать, вводится ли оно в комбинации с другими соединениями, времени введения, ткани, в которую его вводят, и физической системы доставки, в которой оно вводится.

[00387] Используемый в данном документе термин «IC_{50}» относится к концентрации полумаксимального ингибирования для ингибитора при ингибировании биологической или биохимической функции. Эта количественная мера показывает, сколько конкретного ингибитора необходимо для подавления данного биологического процесса наполовину (или компонента процесса, т. е. фермента, клетки, клеточного рецептора или микроорганизма). Другими словами, это концентрация полумаксимального (50%) ингибирования (IC) для вещества (50% IC или IC50). EC50 относится к концентрации в плазме, необходимой для получения >50% максимального эффекта in vivo.

[00388] В некоторых вариантах осуществления изобретения в рассматриваемых способах используется ингибитор MCL-1 со значением IC50 около или менее предварительно определенного значения, установленного в анализе in vitro. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор MCL-1 ингибирует MCL-1 со значением IC50 около 1 нМ или менее, 2 нМ или менее, 5 нМ или менее, 7 нМ или менее, 10 нМ или менее, 20 нМ или менее, 30 нМ или менее, 40 нМ или менее, 50 нМ или менее, 60 нМ или менее, 70 нМ или менее, 80 нМ или менее, 90 нМ или менее, 100 нМ или менее, 120 нМ или менее, 140 нМ или менее, 150 нМ или менее, 160 нМ или менее, 170 нМ или менее, 180 нМ или менее, 190 нМ или менее, 200 нМ или менее, 225 нМ или менее, 250 нМ или менее, 275 нМ или менее, 300 нМ или менее, 325 нМ или менее, 350 нМ или менее, 375 нМ или менее, 400 нМ или менее, 425 нМ или менее, 450 нМ или менее, 475 нМ или менее, 500 нМ или менее, 550 нМ или менее, 600 нМ или менее, 650 нМ или менее, 700 нМ или менее, 750 нМ или менее, 800 нМ или менее, 850 нМ или менее, 900 нМ или менее, 950 нМ или менее, 1 мкМ или менее, 1,1 мкМ или менее, 1,2 мкМ или менее, 1,3 мкМ или менее, 1,4 мкМ или менее, 1,5 мкМ или менее, 1,6 мкМ или менее, 1,7 мкМ или менее, 1,8 мкМ или менее, 1,9 мкМ или менее, 2 мкМ или менее, 5 мкМ или менее, 10 мкМ или менее, 15 мкМ или менее, 20 мкМ или менее, 25 мкМ или менее, 30 мкМ или менее, 40 мкМ или менее, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ или 500 мкМ или менее (или число в диапазоне, определенном любыми двумя числами, указанными выше, включительно).

[00389] В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор MCL-1 селективно ингибирует MCL-1 со значением IC50, которое по меньшей мере в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100 или 1000 раз меньше (или число в диапазоне, определенном любыми двумя вышеуказанными числами включительно), чем его значение IC50 по отношению к одному, двум или трем другим MCL-1.

[00390] В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор MCL-1 селективно ингибирует MCL-1 со значением IC50 менее чем около 1 нМ, 2 нМ, 5 нМ, 7 нМ, 10 нМ, 20 нМ, 30 нМ, 40 нМ, 50 нМ, 60 нМ, 70 нМ, 80 нМ, 90 нМ, 100 нМ, 120 нМ, 140 нМ, 150 нМ, 160 нМ, 170 нМ, 180 нМ, 190 нМ, 200 нМ, 225 нМ, 250 нМ, 275 нМ, 300 нМ, 325 нМ, 350 нМ, 375 нМ, 400 нМ, 425 нМ, 450 нМ, 475 нМ, 500 нМ, 550 нМ, 600 нМ, 650 нМ, 700 нМ, 750 нМ, 800 нМ, 850 нМ, 900 нМ, 950 нМ, 1 мкМ, 1,1 мкМ, 1,2 мкМ, 1,3 мкМ, 1,4 мкМ, 1,5 мкМ, 1,6 мкМ, 1,7 мкМ, 1,8 мкМ, 1,9 мкМ, 2 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ, 25 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ или 500 мкМ (или в диапазоне, определенном любыми двумя вышеуказанными числами включительно), и указанное значение IC50 по меньшей мере в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100 или 1000 раз меньше (или число в диапазоне, определенном любыми двумя вышеуказанными числами включительно), чем его значение IC50 по отношению к одному, двум или трем другим MCL-1.

[00391] Рассматриваемые способы применимы для лечения болезненного состояния, связанного с MCL-1. Любое болезненное состояние, которое прямо или косвенно является результатом аномальной активности или уровня экспрессии MCL-1, может представлять собой предполагаемое для лечения болезненное состояние.

[00392] Сообщалось о различных болезненных состояниях, связанных с MCL-1. MCL-1 вовлечен, например, в аутоиммунные заболевания, нейродегенерацию (например, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и ишемия), воспалительные заболевания, вирусные инфекции и рак, например рак толстой кишки, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, рак мочевого пузыря, рак яичников, рак предстательной железы, хронический лимфолейкоз, лимфому, миелому, острый миелоидный лейкоз или рак поджелудочной железы.

[00393] Неограничивающие примеры таких патологических состояний включают, но не ограничиваются ими, акантому, карциному ацинических клеток, акустическую невриному, акральную лентигинозную меланому, акроспирому, острый эозинофильный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз,

острый моноцитарный лейкоз, острый миелобластный лейкоз с созреванием, острый миелоидный лейкоз дендритных клеток, острый миелоидный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, адамантиному, аденокарциному, аденоидно-кистозную карциному, аденому, аденоматоидную одонтогенную опухоль, адренокортикальную карциному, Т-клеточный лейкоз взрослых, агрессивный NK-клеточный лейкоз, СПИД-связанные виды рака, СПИД-связанную лимфому, альвеолярную саркому мягких тканей, амелобластную фиброму, рак анального канала, анапластическую крупноклеточную лимфому, анапластический рак щитовидной железы, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, ангиомиолипому, ангиосаркому, рак аппендикса, астроцитому, атипическую тератоидную рабдоидную опухоль, базальноклеточную карциному, базальноподобную карциному, В-клеточный лейкоз, В-клеточную лимфому, карциному протока Беллини, рак желчных путей, рак мочевого пузыря, бластому, рак кости, опухоль костей, глиому ствола головного мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, опухоль Бреннера, бронхиальную опухоль, бронхиолоальвеолярную карциному, опухоль Брауна, лимфому Беркитта, рак неизвестного первичного очага, карциноидную опухоль, карциному, карциному in situ, карциному полового члена, карциному неизвестного первичного очага, карциносаркому, болезнь Кастлмана, эмбриональную опухоль центральной нервной системы, астроцитому мозжечка, церебральную астроцитому, цервикальный рак, холангиосаркому, хондрому, хондросаркому, хордому, хориокарциному, папиллому сосудистого сплетения, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический моноцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хроническое миелопролиферативное заболевание, хронический нейтрофильный лейкоз, прозрачно-клеточную опухоль, рак толстой кишки, краниофарингиному, кожную Т-клеточную лимфому, болезнь Дегоса, протуберанскую дерматофибросаркому, дермоидную кисту, десмопластическую мелкокруглоклеточную опухоль, диффузную В-крупноклеточную лимфому, дизембриопластическую нейроэпителиальную опухоль, эмбриональную карциному, опухоль энтодермального синуса, рак эндометрия, эндометриальный рак матки, эндометриоидную опухоль, Т-клеточную лимфому, ассоциированную с энтеропатией, эпендимобластому, эпендимому, эпидермоидный рак, эпителиоидную саркому, эритролейкоз, рак пищевода, эстезионейробластому, опухоль семейства Юинга, саркому семейства Юинга, саркому Юинга, опухоль экстракраниальных зародышевых клеток, экстрагонадную опухоль зародышевых клеток, рак внепеченочных желчных протоков, экстрамаммарную болезнь Педжета, рак фаллопиевых труб, эмбрион в эмбрионе, фиброму,

фибросаркому, фолликулярную лимфому, фоликулярный рак щитовидной железы, рак желчного пузыря, рак желчного пузыря, ганглиоглиому, ганглионеврому, рак желудка, лимфому желудка, рак желудочно-кишечного тракта, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта, герминоцитарную опухоль, герминому, гестационную хориокарциному, гестационную трофобластную опухоль, гигантоклеточную опухоль кости, мультиформную глиобластому, глиому, церебральный глиоматоз, гломангиому, глюкагоному, гонадобластому, гранулезно-клеточную опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак головы и шеи, рак сердца, гемоглобинопатии, такие как b-талассемия и серповидноклеточная анемия (SCD), гемангиобластому, гемангиоперицитому, гемангиосаркому, гематологические злокачественные новообразования, гепатоцеллюлярную карциному, гепатоспленическую Т-клеточную лимфому, синдром наследственного рака груди и яичников, лимфому Ходжкина, лимфому Ходжкина, гипофарингеальную лимфому, воспалительный рак молочной железы, интраокулярную меланому, карциному островковых клеток, опухоль островковых клеток, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, саркому Капоши, саркому Капоши, рак почки, опухоль Клацкина, опухоль Крукенберга, рак гортани, рак гортани, злокачественную меланому лентиго, лейкоз, рак губы и полости рта, липосаркому, рак легкого, лютеому, лимфангиому, лимфангиосаркому, лимфоэпителиому, лимфолейкоз, макроглобулинемию, злокачественную фиброзную гистиоцитому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, злокачественную фиброзную гистиоцитому кости, злокачественную глиому, злокачественную мезотелиому, злокачественную опухоль оболочки периферических нервов, злокачественную рабдоидную опухоль, злокачественную тритон-опухоль, MALT-лимфому, мантийно-клеточную лимфому, мастоцитозноклеточный лейкоз, мастоцитоз, герминогенную опухоль средостения, опухоль средостения, медуллярный рак щитовидной железы, медуллобластому, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, меланому, менингиому, карциному клеток Меркеля, мезотелиому, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи неизвестного происхождения, метастатическую уротелиальную карциному, смешанную мулерову опухоль, моноцитарный лейкоз, рак полости рта, слизеобразующий рак, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому, грибковый микоз, грибковый микоз, миелодисплазивное заболевание, синдромы миелодисплазии, миелоидный лейкоз, миелоидную саркому, миелопролиферативное заболевание, миксому, рак назальной полости, назофарингеальный рак, назоваренлиальную карициному, неоплазму, нейриному,

нейробластому, нейробластому, нейрофиброму, неврому, узловую меланому, неходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому, немеланомный рак кожи, немелкоклеточный рак легкого, глазную онкологию, олигоастроцитому, олигодендроглиому, онкоцитому, менингиому оболочки зрительного нерва, рак ротовой полости, рак ротовой полости, орофарингеальный рак, остеосаркому, остеосаркому, рак яичников, рак яичников, эпителиальный рак яичников, опухоль зародышевых клеток яичников, злокачественную опухоль яичников с низким потенциалом, болезнь Педжета груди, опухоль Панкоста, рак поджелудочной железы, рак поджелудочной железы, папилярный рак щитовидной железы, папилломатоз, параганглиому, рак носовых пазух, рак паращитовидных желез, рак полового члена, периваскулярную эпителиоидно-клеточную опухоль, фарингеальный рак глотки, феохромоцитому, паренхиматозную опухоль шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластому, питиуцитому, питиарную аденому, питиарную опухоль, плазмоклеточную неоплазматическую опухоль, плевропульмонарную бластому, полиэмбриому, лимфоцитарную лимфому предшественников Т-клеток, лимфому первичной центральной нервной системы, первичную выпотную лимфому, первичный гепатоцеллюлярный рак, первичный рак печени, первичный рак брюшины, примитивную нейроэктодермальную опухоль, рак предстательной железы, псевдомиксому брюшины, рак прямой кишки, почечно-клеточную карциному, карциному дыхательных путей с участием гена NUT на хромосоме 15, ретинобластому, рабдомиому, рабдомиосаркому, трансформацию Рихтера, крестцово-копчиковую тератому, рак слюнных желез, саркому, шванноматоз, карциному сальных желез, вторичное новообразование, семиному, серозную опухоль, опухоль из клеток Сертоли-Лейдига, опухоль стромы полового тяжа, синдром Сезари, карциному из перстневых клеток, рак кожи, мелкосинекруглоклеточную опухоль, мелкоклеточную карциному, мелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточную лимфому, рак тонкого кишечника, саркому мягких тканей, соматостатиному, сажистую бородавку, опухоль спинного мозга, опухоль позвоночника, лимфому маргинальной зоны селезенки, плоскоклеточную карциному, рак желудка, поверхностную распространяющуюся меланому, супратентную примитивную нейроэктодермальную опухоль, поверхностную эпителиально-стромальную опухоль, синовиальную саркому, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз, Т-клеточный лейкоз крупных гранулярных лимфоцитов, Т-клеточный лейкоз, Т-клеточную лимфому, Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, тератому, терминальный лимфатический рак, рак яичек, текому, рак горла, тимическую карциному, тимому, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, переходно-клеточную

карциному, урахальный рак, рак уретры, урогенитальное новообразование, саркому матки, увеальную меланому, рак влагалища, синдром Вернера Моррисона, веррукозную карциному, глиому зрительного пути, рак вульвы, болезнь Вальденстрема, опухоль Варсина, опухоль Вильмса или любую их комбинацию.

[00394] В некоторых вариантах осуществления изобретения указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из опухолевого ангиогенеза, хронического воспалительного заболевания, такого как ревматоидный артрит, атеросклероз, воспалительное заболевание кишечника, кожных заболеваний, таких как псориаз, экзема и склеродермия, диабета, диабетической ретинопатии, ретинопатии недоношенных, возрастной дегенерации желтого пятна, гемангиомы, глиомы, меланомы, саркомы Капоши и рака яичников, молочной железы, легких, поджелудочной железы, предстательной железы, толстой кишки и эпидермоидного рака.

[00395] В других вариантах осуществления изобретения указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из рака молочной железы, рака легких, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака яичников, рака матки или рака шейки матки.

[00396] В других вариантах осуществления изобретения указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из лейкоза, такого как острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазии, миелопролиферативных заболеваний, острого миелогенного лейкоза (ОМЛ), хронического миелолейкоза (ХМЛ), мастоцитоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), множественной миеломы (ММ), миелодиспластического синдрома (МДС) или эпидермоидного рака.

[00397] Соединения по изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить для лечения любого из описанных заболеваний, отдельно или в сочетании с медицинскими способами лечения. Медицинские способы лечения включают, например, хирургическое вмешательство и лучевую терапию (например, гамма-излучение, нейтронно-лучевая терапия, электронно-лучевая терапия, протонная терапия, брахитерапия, системные радиоактивные изотопы).

[00398] В других аспектах соединения по изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить для лечения любого из описанных заболеваний, отдельно или в комбинации с одним или более другими агентами.

[00399] В других способах соединения по изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с агонистами ядерных рецепторов.

[00400] В других способах соединения по изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в сочетании с антагонистами ядерных рецепторов.

[00401] В других способах соединения по изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с антипролиферативным агентом.

Комбинированные терапии

[00402] Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний соединения по изобретению можно использовать в комбинации с химиотерапевтическими агентами, агонистами или антагонистами ядерных рецепторов или другими антипролиферативными агентами. Соединения по изобретению также можно использовать в сочетании с медицинской терапией, такой как хирургия или лучевая терапия, например гамма-излучение, нейтронно-лучевая терапия, электронно-лучевая терапия, протонная терапия, брахитерапия и системные радиоактивные изотопы. Примеры пригодных химиотерапевтических агентов включают любой из следующего: абареликс, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, полностью транс-ретиноевую кислоту, альтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназу, азацитидин, бендамустин, бевацизумаб, бексаротен, блеомицин, бортезомби, бортезомиб, внутривенный бусульфан, пероральный бусульфан, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дальтепарин натрия, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дексрахоксан, доцетаксель, доксорубицин, дромостанолона пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, экземестан, фентанилцитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабинат, гемтузумаб озогамицин, гозерелина ацетат, гистрелина ацетат, ибритумомаб тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, иматиниб мезилат, интерферон альфа 2а, иринотекан, лапатиниба дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид ацетат, левамизол, ломустин, меклорэтамин, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролона фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, оксаплатин, паклитаксель, памидронат, панобиностат, панитумумаб, пегаспаргаза, пегфилграстим, пеметрексед динатрия, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин,

расбуриказа, ритуксимаб, руксолитиниб, софатиниб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниба малеат, такмоксифен, темозоломиб, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотепу, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урамустин, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, воринстат и золедронат.

[00403] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по изобретению можно использовать в комбинации с терапевтическим агентом, нацеленным на эпигенетический регулятор. Примеры эпигенетических регуляторов включают ингибиторы бромодомена, ингибиторы гистоновой лизинметилтрансферазы, ингибиторы гистоновой аргининметилтрансферазы, ингибиторы гистоновой деметилазы, ингибиторы гистоновой деацетилазы, ингибиторы гистоновой ацетилазы и ингибиторы ДНК-метилтрансферазы. Ингибиторы гистоновой деацетилазы включают, например, вориностат. Ингибиторы гистоновой аргининметилтрансферазы включают ингибиторы белковых аргининметилтрансфераз (PRMT), такие как PRMT5, PRMT1 и PRMT4. Ингибиторы ДНК-метилтрансферазы включают ингибиторы DNMT1 и DNMT3.

[00404] Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний соединения по изобретению можно использовать в комбинации с нацеленными терапиями, включая ингибиторы киназы JAK (например, руксолитиниб), ингибиторы киназы PI3, включая селективные ингибиторы PI3K-дельта и ингибиторы PI3K широкого спектра, ингибиторы MEK, ингибиторы циклинзависимой киназы, включая ингибиторы CDK4/6 и ингибиторы CDK9, ингибиторы BRAF, ингибиторы mTOR, ингибиторы протеасом (например, бортезомиб, карфилзомиб), ингибиторы HDAC (например, панобиностат, вориностат), ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, дексаметазон, ингибиторы бромо и экстратерминальных членов семейства (BET), ингибиторы BTK (например, ибрутиниб, акалабрутиниб), ингибиторы BCL2 (например, венетоклакс), двойные ингибиторы семейства BCL2 (например, BCL2/BCLxL), ингибиторы PARP, ингибиторы FLT3 или ингибиторы LSD1.

[00405] В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, например моноклональное антитело к PD-1. В некоторых вариантах осуществления изобретения моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб (также известный как MK-3475) или PDR001. В некоторых вариантах осуществления изобретения моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к PD1 представляет собой

пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, например моноклональное антитело к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления изобретения моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб, дурвалумаб или BMS-935559. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, например антитело к CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб.

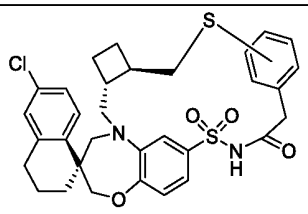
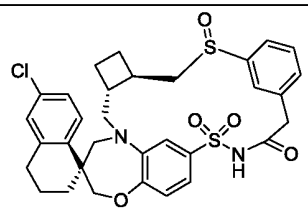
[00406] В некоторых вариантах осуществления изобретения указанный агент представляет собой алкилирующий агент, ингибитор протеасом, кортикостероид или иммуномодулирующий агент. Примеры алкилирующего агента включают циклофосфамид (CY), мелфалан (MEL) и бендамустин. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах осуществления изобретения кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах осуществления изобретения иммуномодулирующий агент представляет собой леналидомид (LEN) или помалидомид (POM).

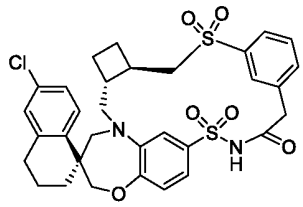
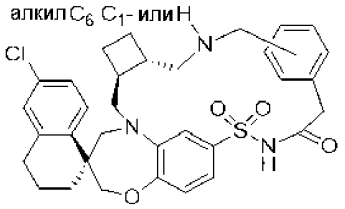
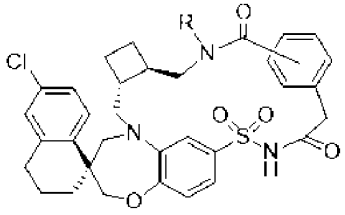
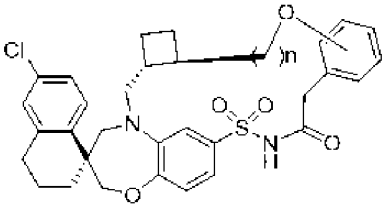
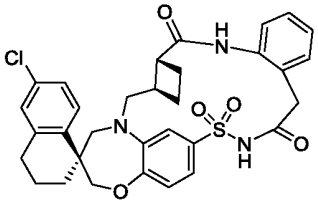
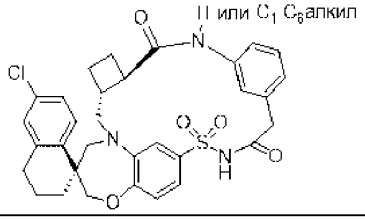
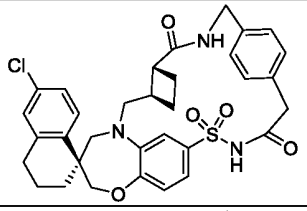
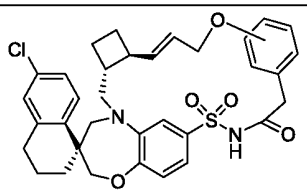
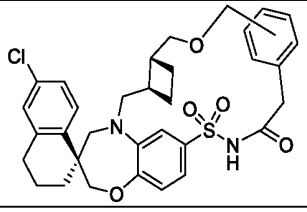
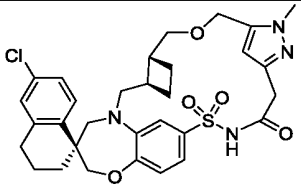
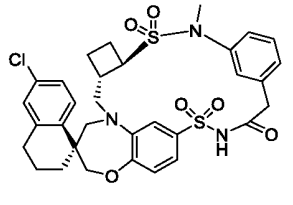
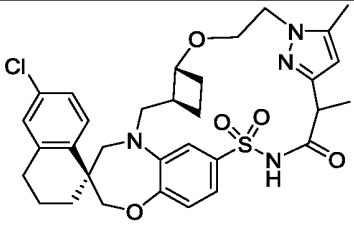
[00407] Для лечения аутоиммунных или воспалительных состояний соединение по изобретению можно вводить в сочетании с кортикостероидом, таким как триамцинолон, дексаметазон, флуоцинолон, кортизон, преднизолон или флуметолон.

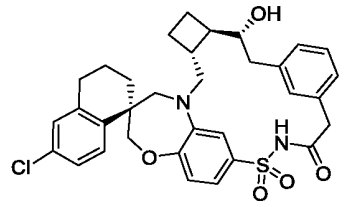
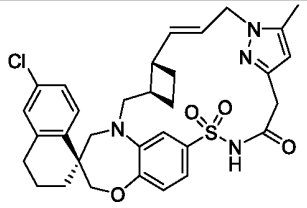
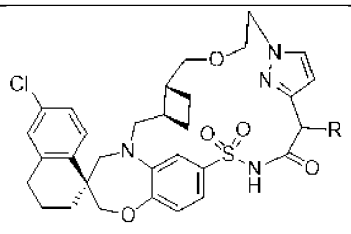
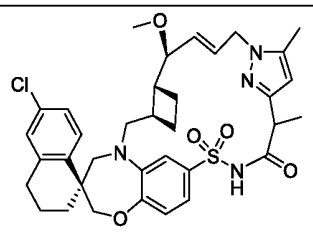
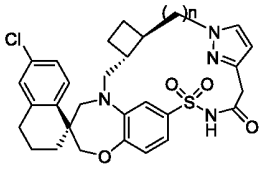
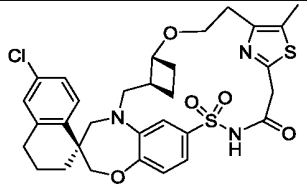
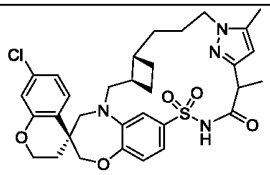
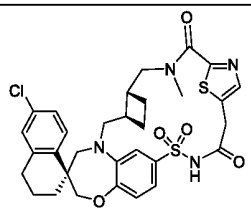
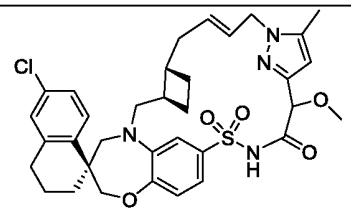
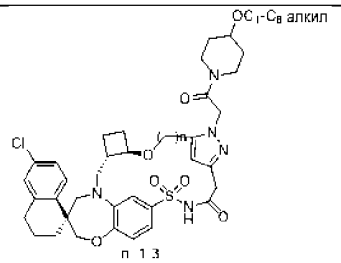
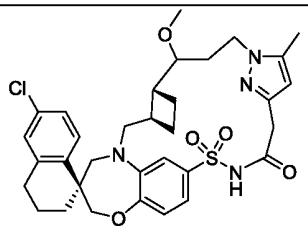
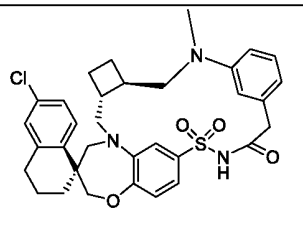
[00408] Для лечения аутоиммунных или воспалительных состояний соединение по изобретению можно вводить в сочетании с агентом, обладающим иммуносупрессивным действием, таким как флуоцинолона ацетонид (Retisert®), римексолон (AL-2178, Vexol, Alcon) или циклоспорин (Restasis®).

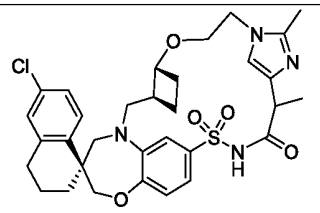
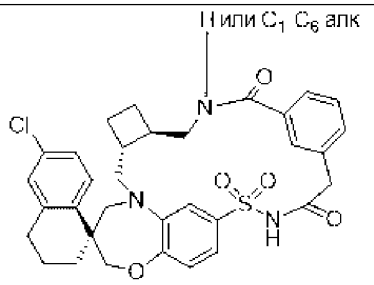
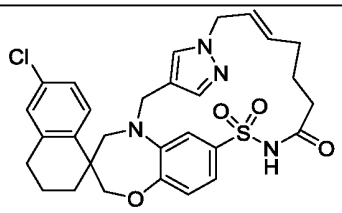
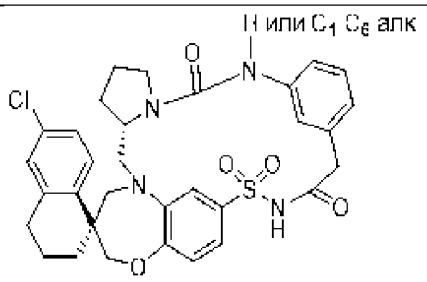
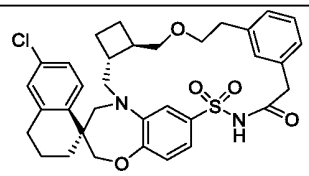
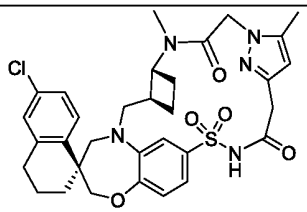
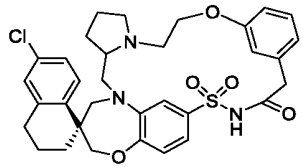
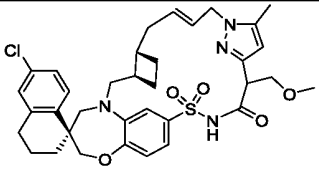
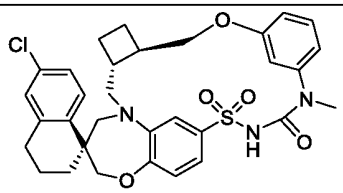
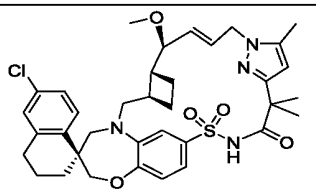
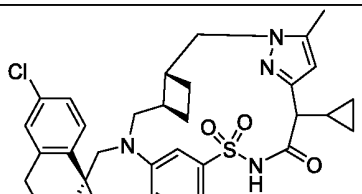
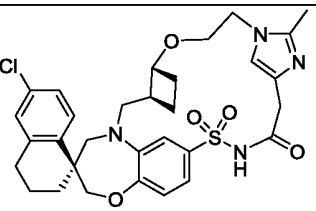
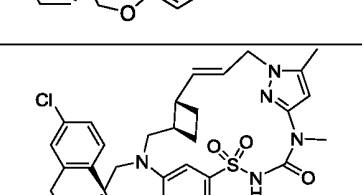
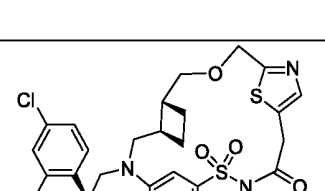
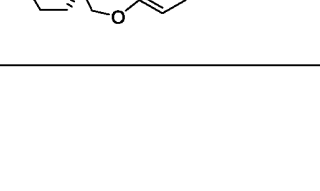
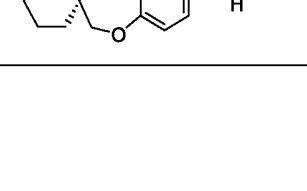
[00409] Соединения по изобретению также включают, например, соединения и семейства, указанные в Таблицах A, B и C.

Таблица A

	
 R = H или C_1-C_6алкил	 n 1, 2, 3 или 4
	
	
	
	

	
 R = H или C_1-C_6 алкил	
 n=1-3	
	
	 n 1 3
	

	 H или C_1 C_6 алк
	 H или C_1 C_6 алк
	
	
	
	
	
	

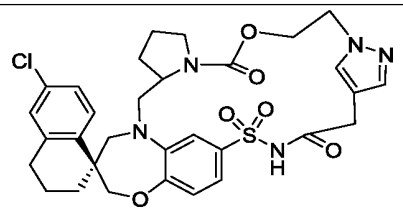
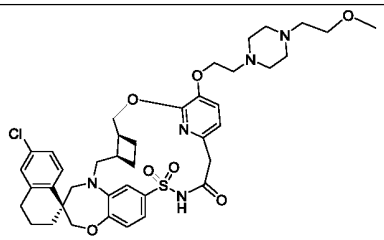
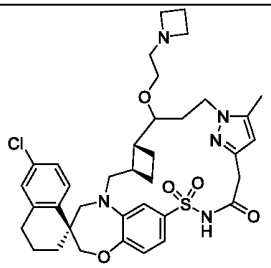
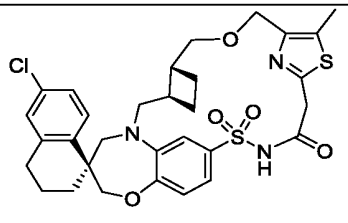
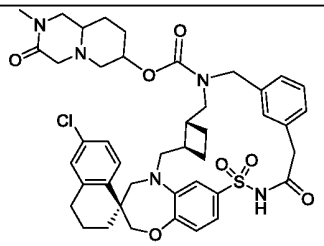
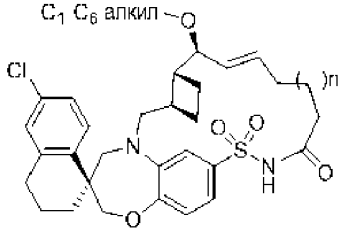
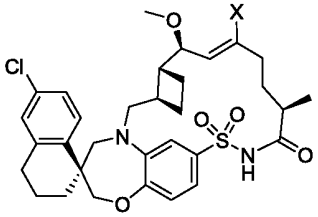
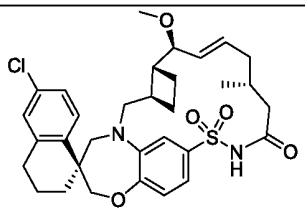
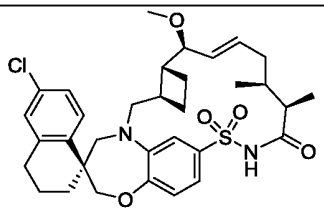
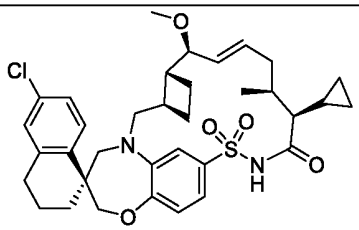
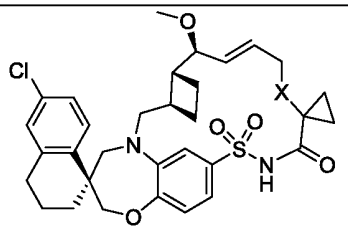
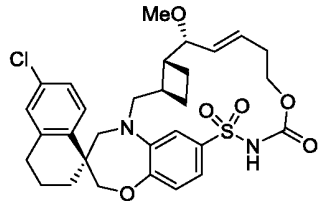
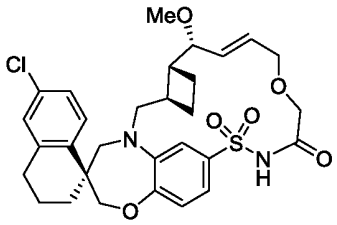
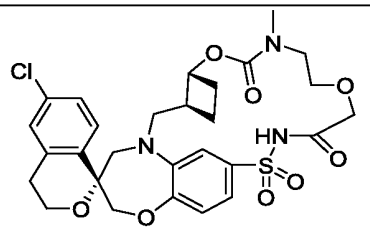
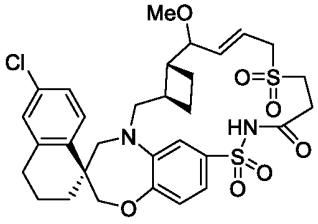
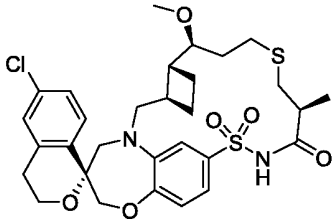
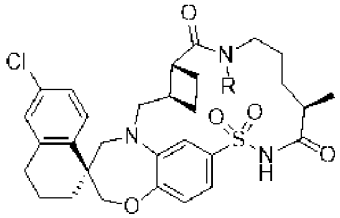
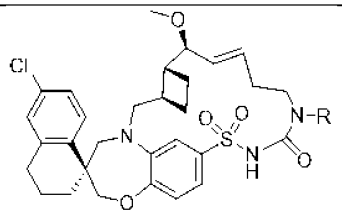
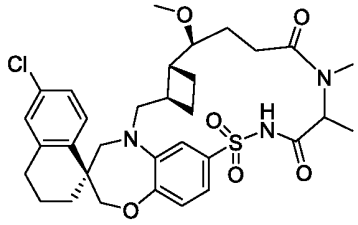
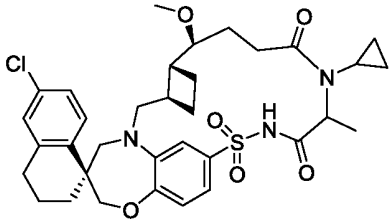
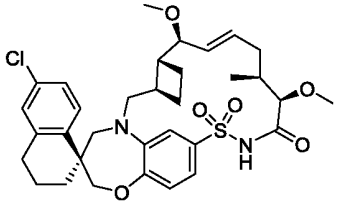
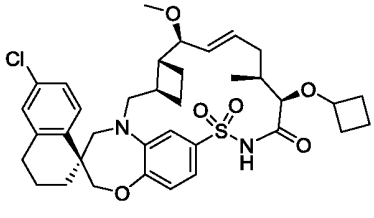
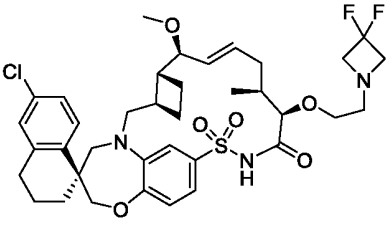
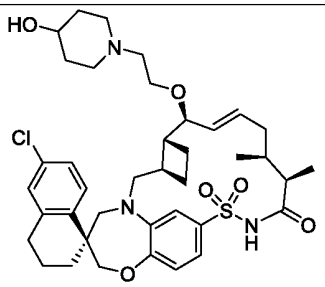
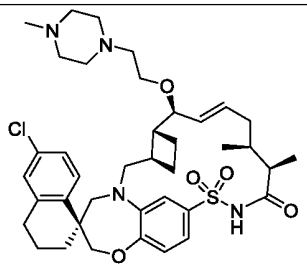
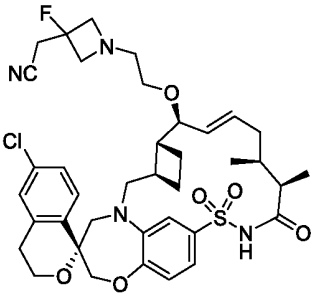
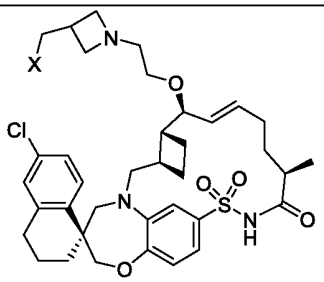
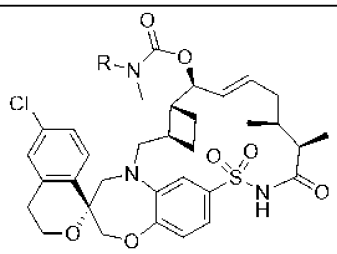
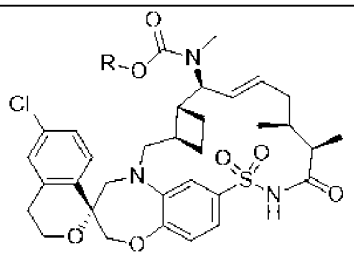
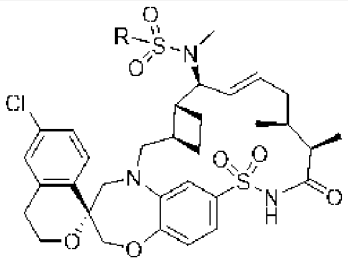
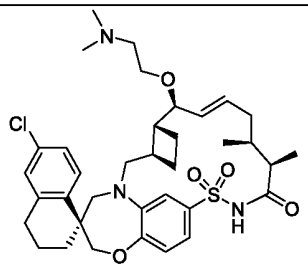
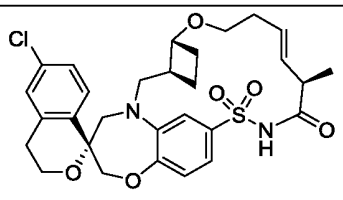
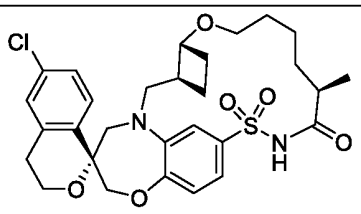
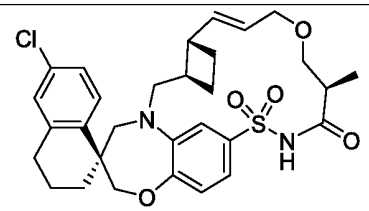
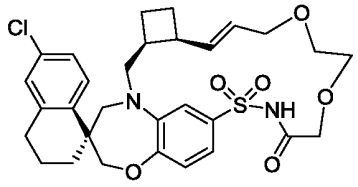
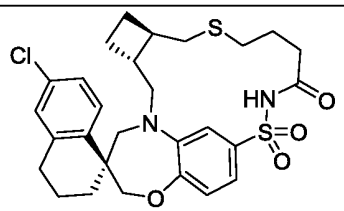
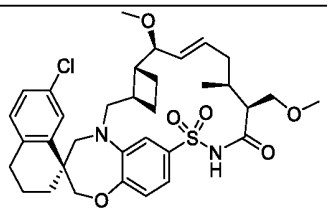
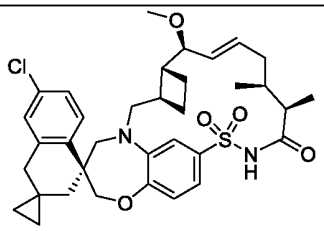
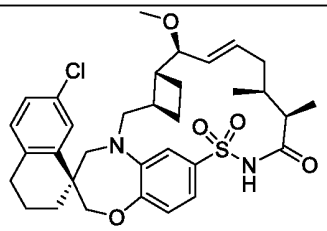
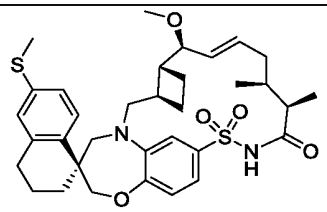
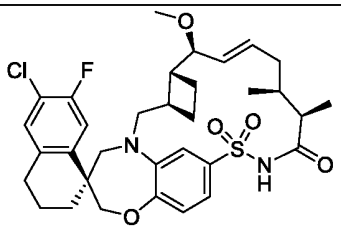
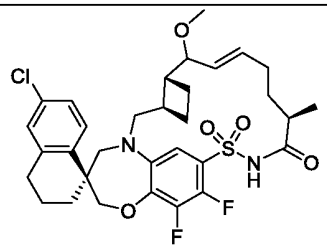
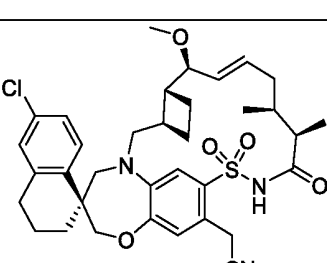
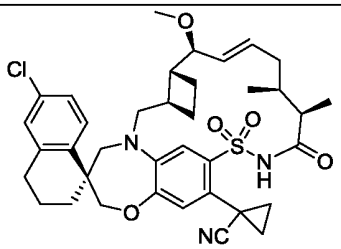
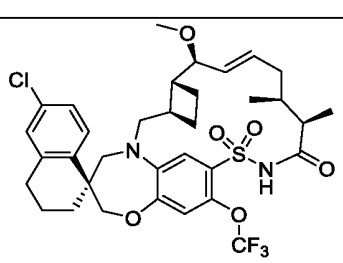
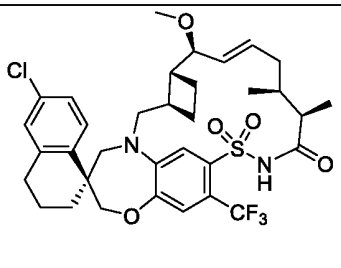
	
	
	

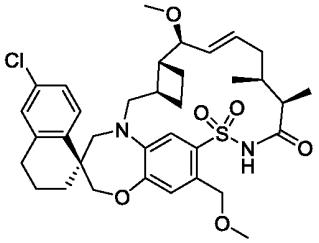
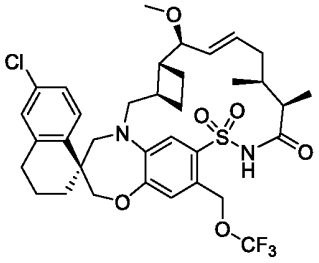
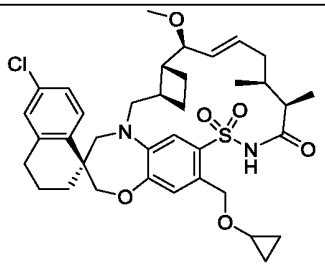
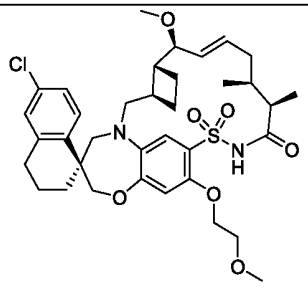
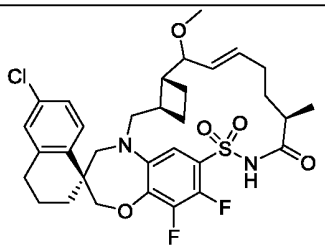
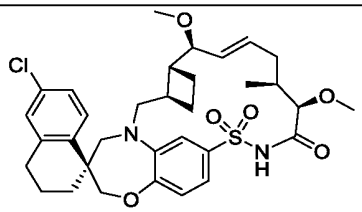
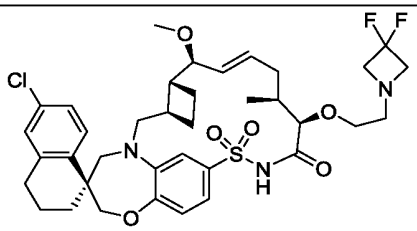
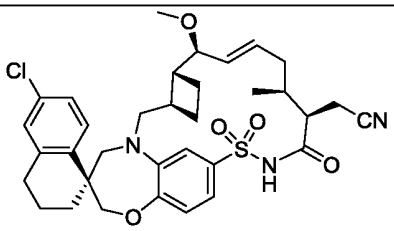
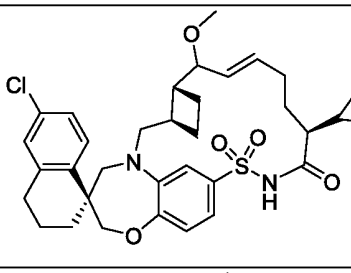
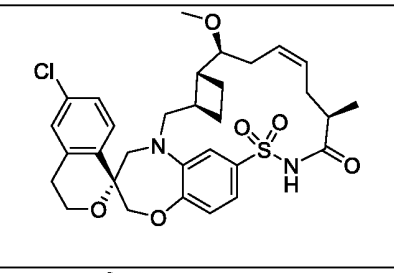
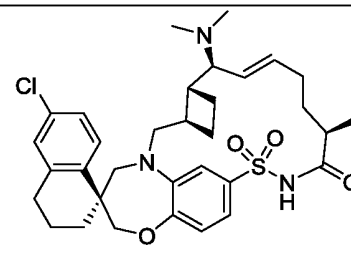
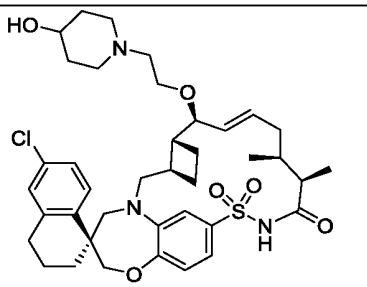
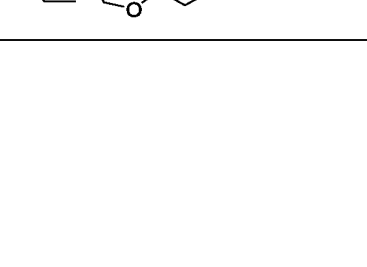
Таблица B

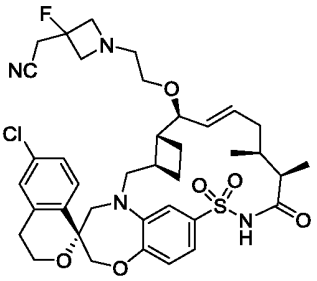
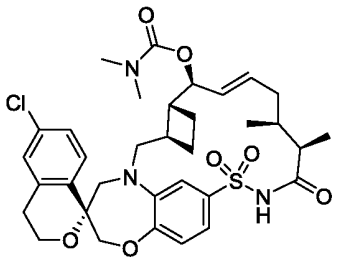
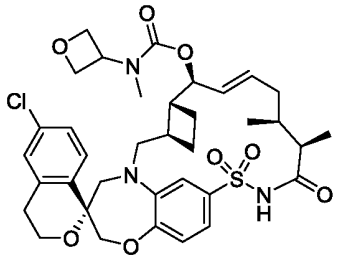
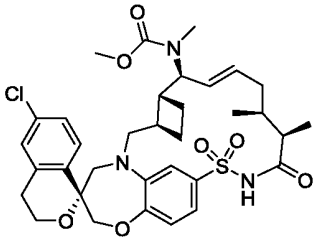
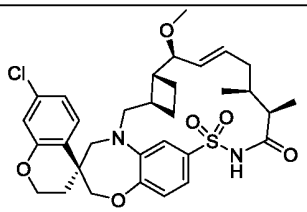
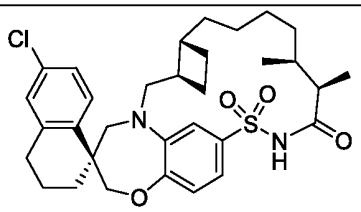
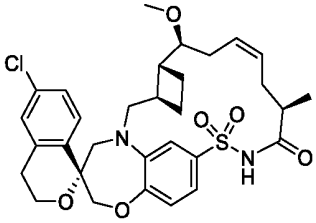
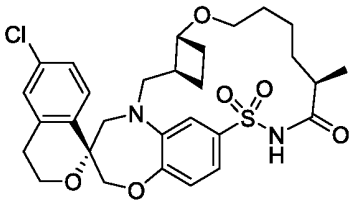
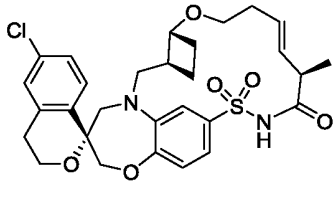
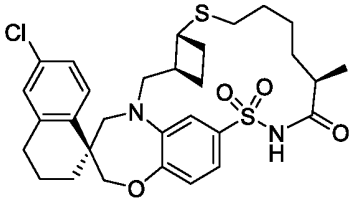
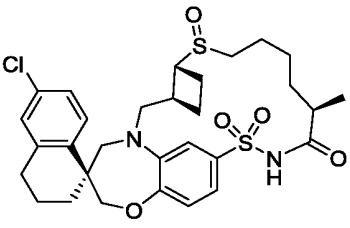
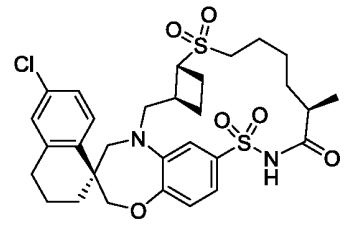
 n = 0, 1 или 2	 X = H, Me, F
	
	 X = CHR, O, S, $S(O)_2$, NR

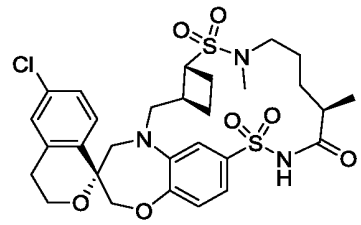
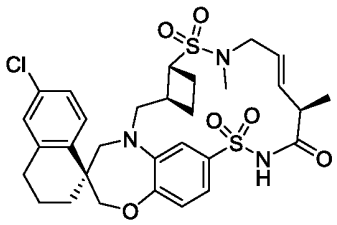
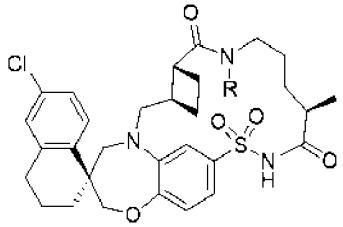
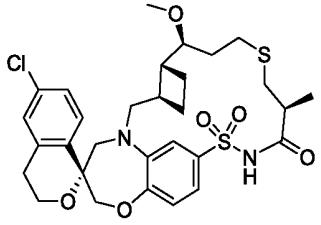
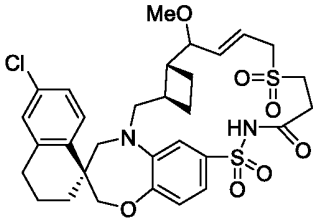
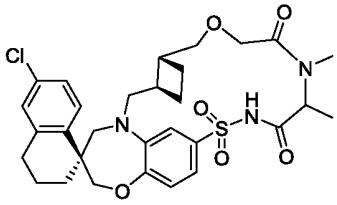
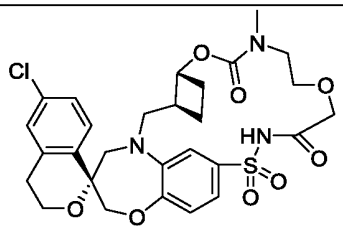
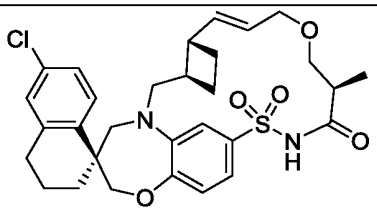
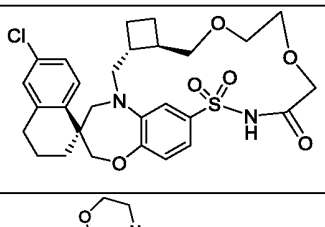
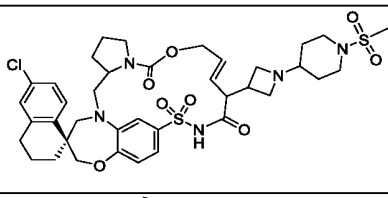
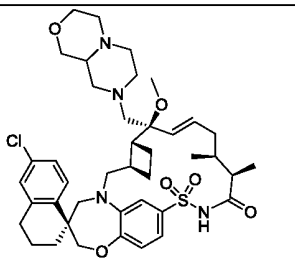
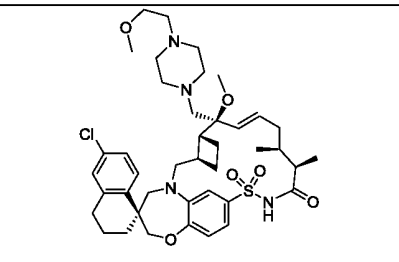
	
	
	 R=H или C_1-C_6 алкил
 R=H или C_1-C_6алкил	
	
	

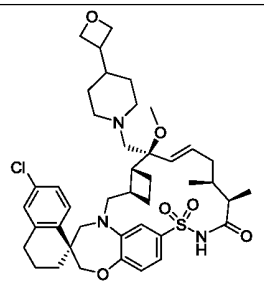
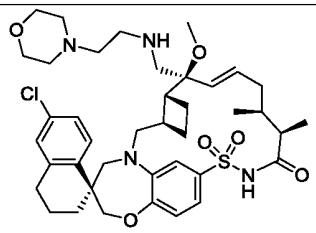
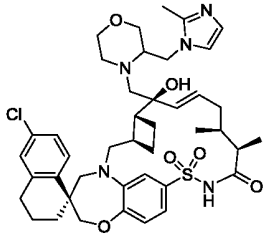
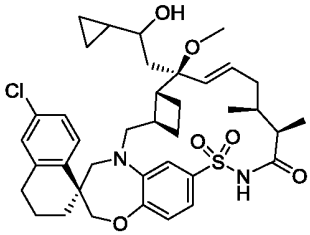
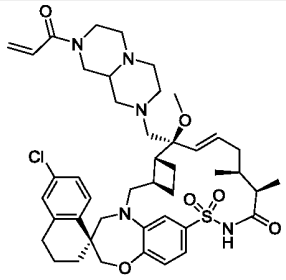
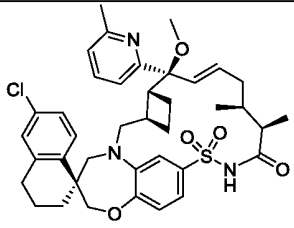
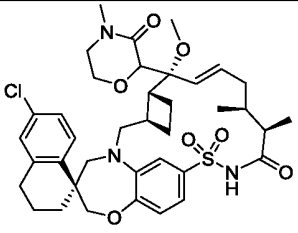
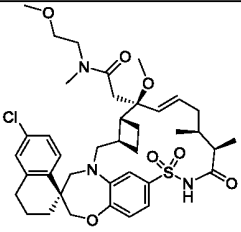
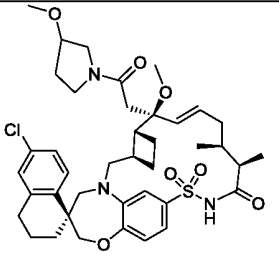
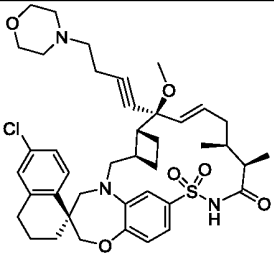
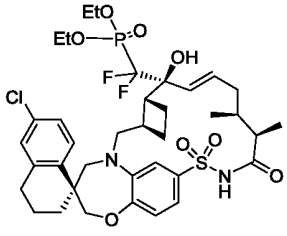
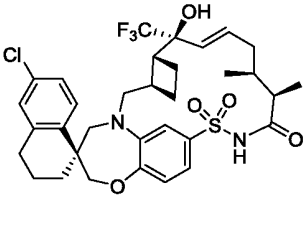
<table>
<tr>
<td>  </td>
<td>  </td>
</tr>
<tr>
<td>  </td>
<td> 
X = OH, F, OMe, OCF_3</td>
</tr>
<tr>
<td> 
R алкил, циклический алкил, гетероциклический алкил</td>
<td> 
R алкил, циклический алкил, гетероциклический алкил</td>
</tr>
<tr>
<td> 
R алкил, циклический алкил, гетероциклический алкил</td>
<td>  </td>
</tr>
<tr>
<td>  </td>
<td>  </td>
</tr>
</table>

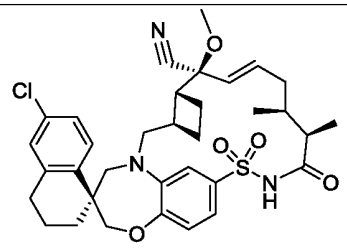
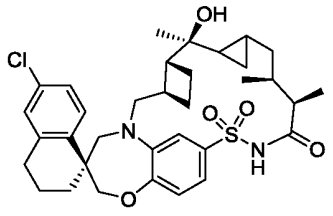
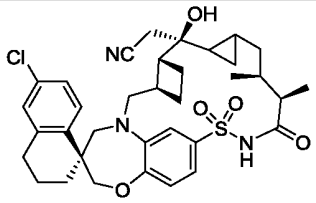
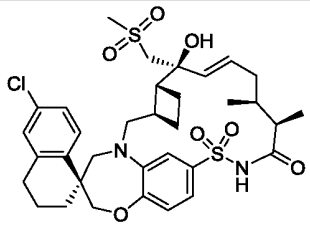
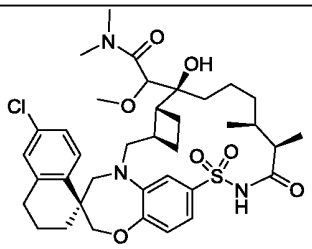
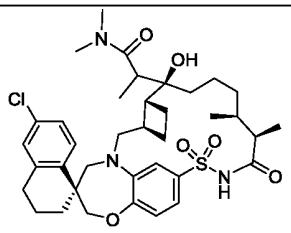
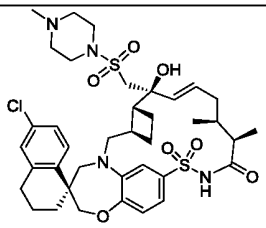
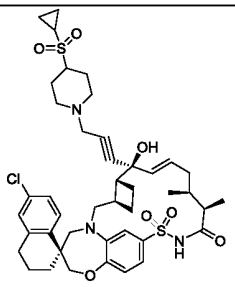
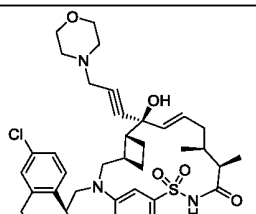
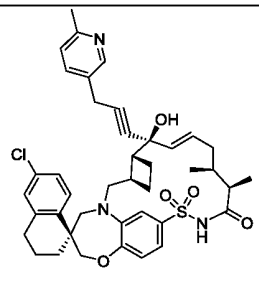
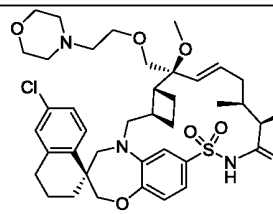
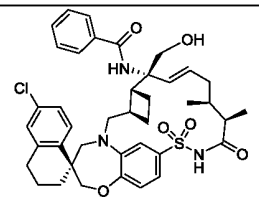
	
	
	
	
	
	
	

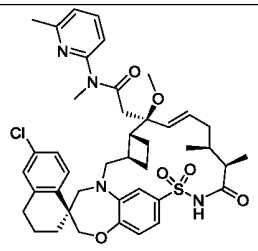
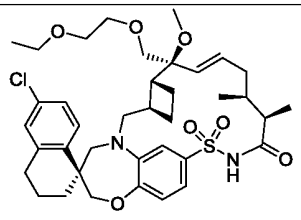
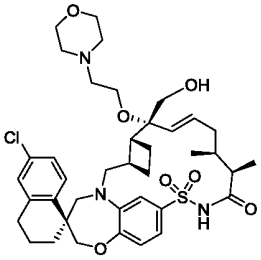
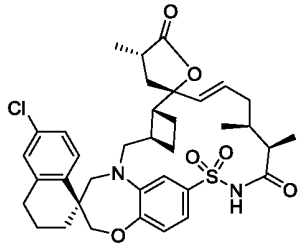
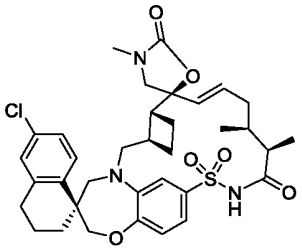
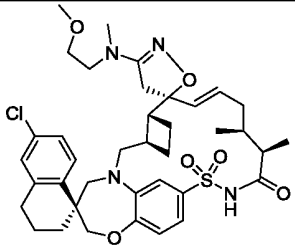
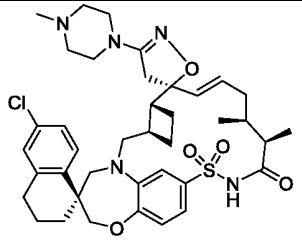
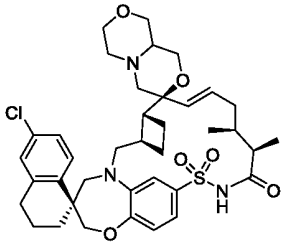
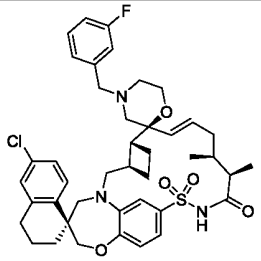
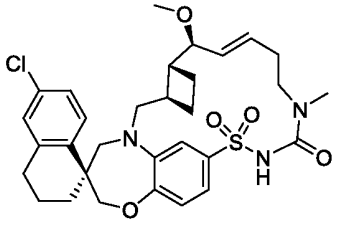
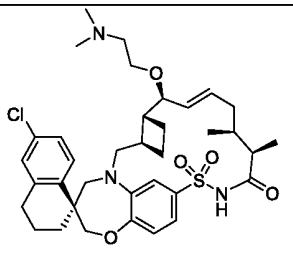
	
	
	
	
	
	
	

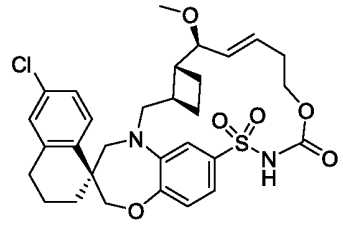
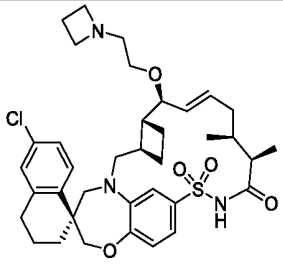
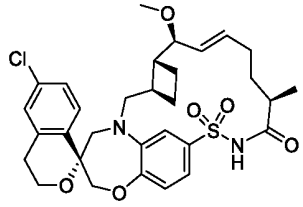
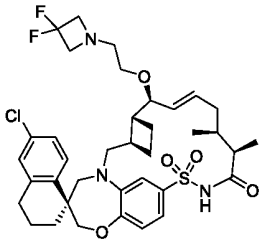
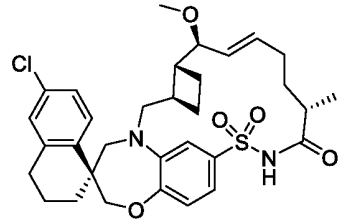
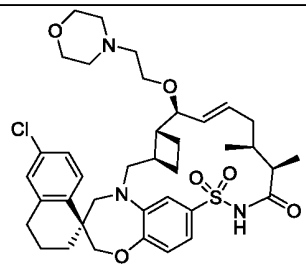
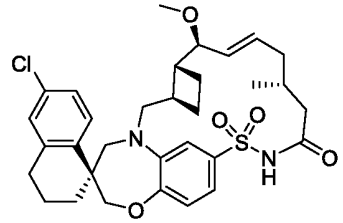
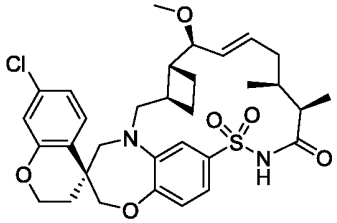
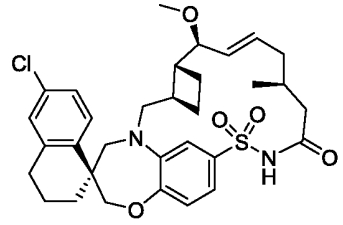
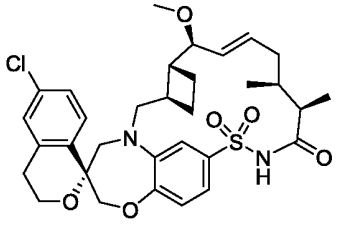
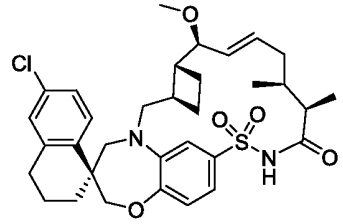
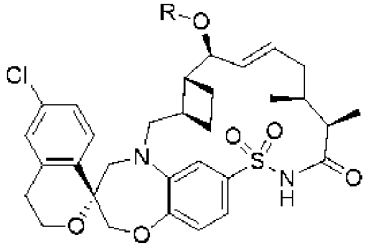
	
	
	
	
	
	

	
 R = H или C_1-C_6 алкил	
	
	
	
	

	
	
	
	
	n = 1, 2, 3
	

	
	
	
	
	
	
	 R = H или C_1-C_6алкил

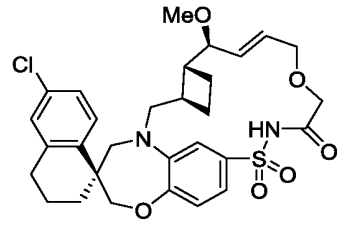
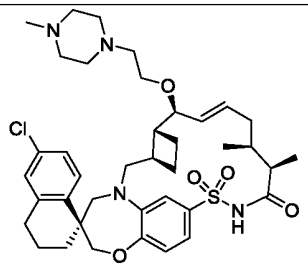
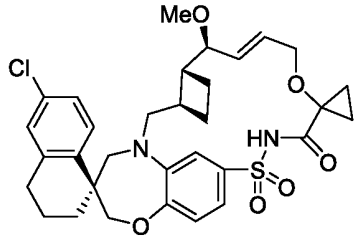
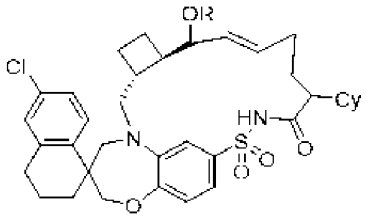
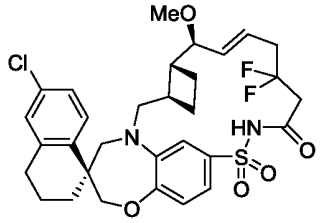
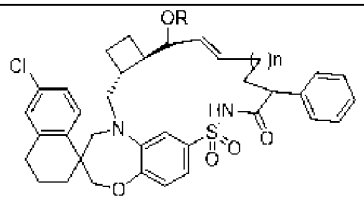
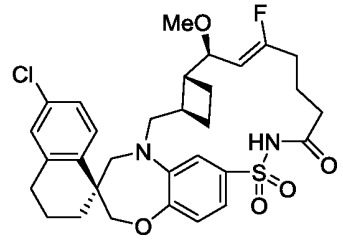
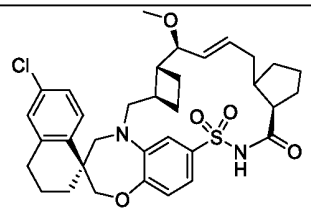
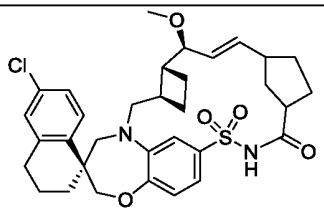
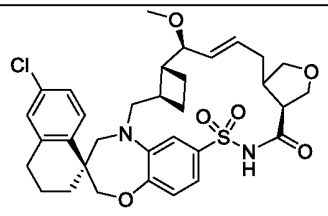
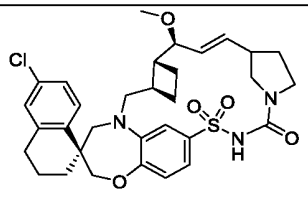
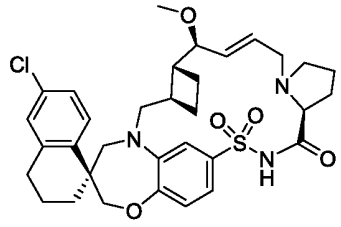
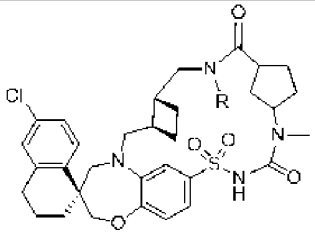
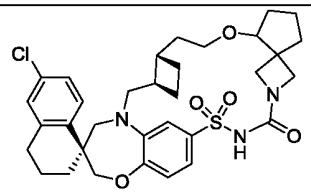
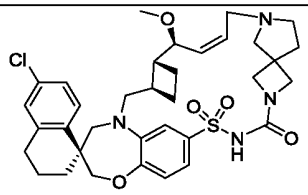
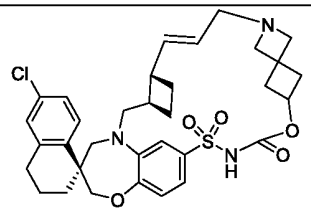
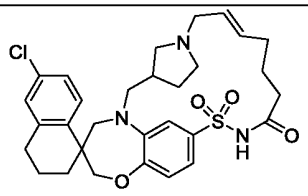
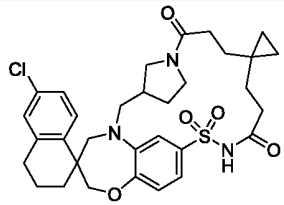
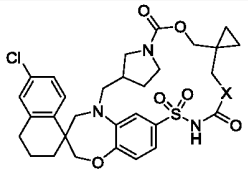
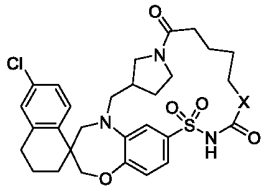
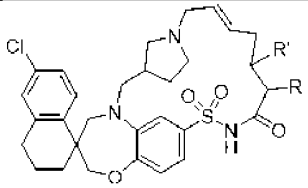
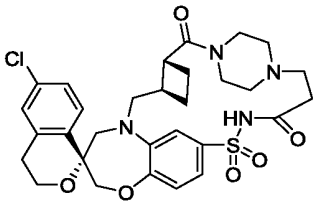
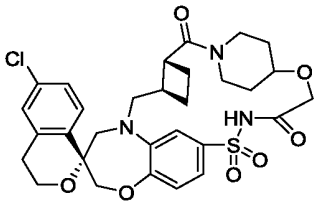
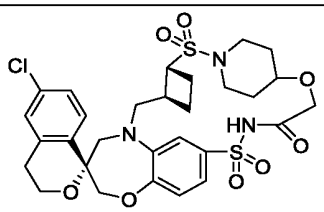
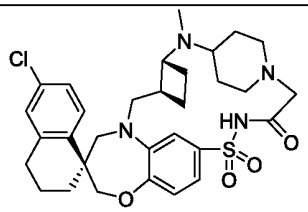
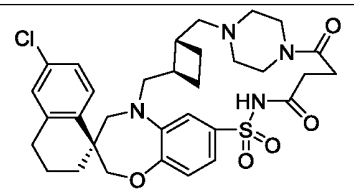
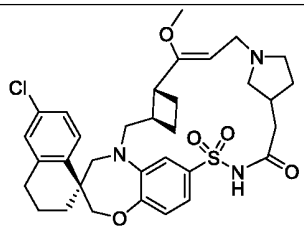
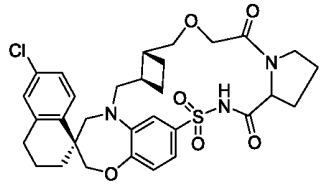
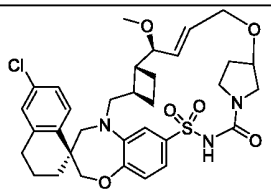
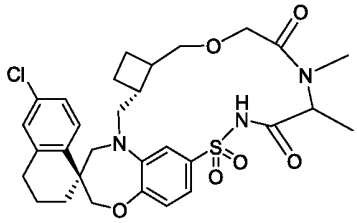
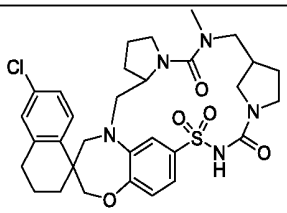
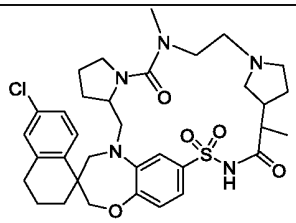
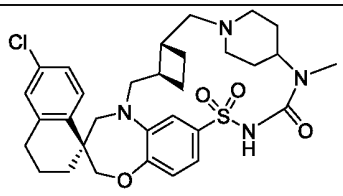
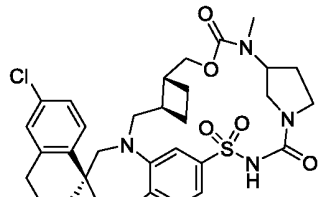
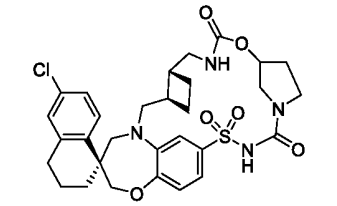
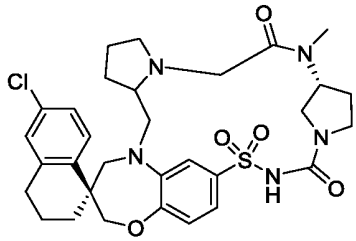
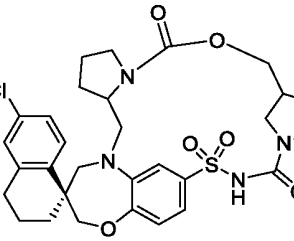
	
	 R = H или C_1-C_6 алкил
	 R = H или C_1-C_6 алкил n = 0-3
	

Таблица C

	 R = H или C_1-C_8 алкил
	
	
	 X = CH_2, O, NR
 X = CH_2, O, NR	 R = R' = H, C_1-C_6 алкил или -OC_1-C_6 алкил
	
	

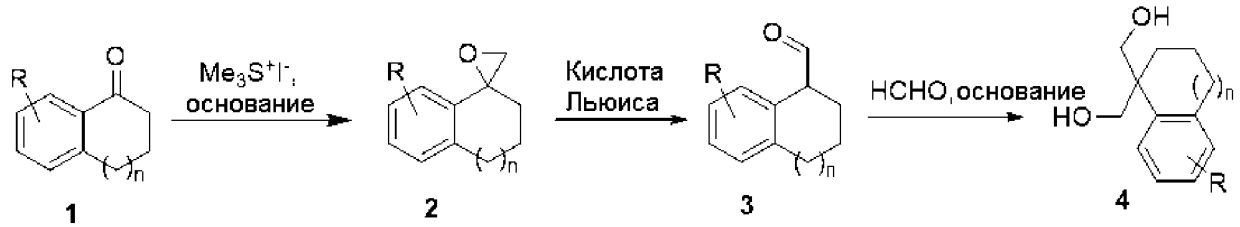
[00410] Соединения по изобретению также включают, например, соединения, описанные в Примерах ниже.

Синтез

[00411] Соединения по изобретению можно получить многочисленными синтетическими способами, известными в литературе. Приведенные ниже схемы представляют собой общее руководство по получению соединений по изобретению. Специалист в данной области техники поймет, что препараты, показанные на Схемах, можно модифицировать или оптимизировать с использованием общих знаний в области органической химии для получения различных соединений по данному изобретению. Примеры синтетических способов получения соединений изобретения представлены на Схемах ниже.

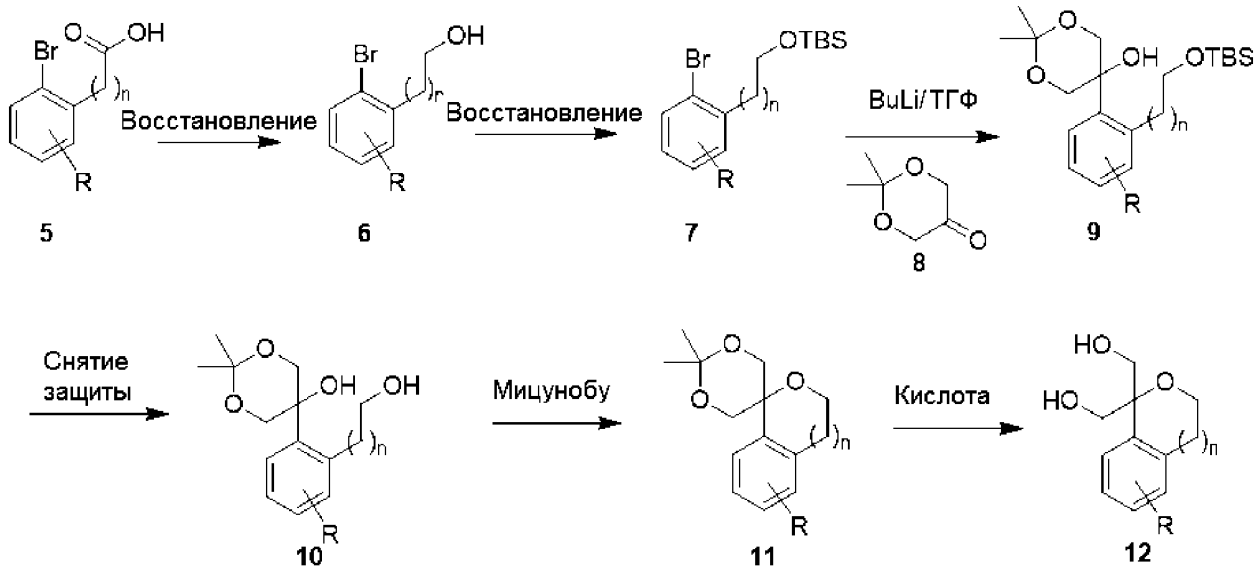
[00412] Ряд производных 1,3-диола формулы **4** (n = 0, 1, 2) могут быть получены способами, представленными на Схеме 1. Реакция Джонсона-Кори-Чайковского замещенного кетона **1** с илидом серы может привести к образованию соответствующего эпоксида **2,** который может быть преобразован в альдегид **3** под действием кислоты Льюиса (например, диэтилэфират трифторида бора или $TiCl_4$). Альдегид **3** можно превратить в производное 1,3-диола **4** обработкой формальдегидом в основных условиях (например, KOH).

Схема 1



[00413] Ряд производных 1,3-диола формулы **12** (n = 0, 1, 2) может быть получен способами, представленными на Схеме 2. Соединение 7 может быть получено путем защиты спиртовой группы (например, TBS или другой силильной группой) в **6**, полученном восстановлением кислоты **5** с использованием подходящего восстанавливающего реагента, включая (например, BH_3, $NaBH_4$, $LiBH_4$, $LiAlH_4$). Литирование соединения 7 подходящим агентом (например, BuLi или другим литиевым реагентом) при низкой температуре и последующая реакция промежуточного соединения с кетоном **8** может дать производное спирта **9**. Удаление защитной группы (например, удаление группы TBS воздействием TBAF) с последующей внутримолекулярной реакцией Мицунобо (например, DEAD и трифенилфосфин) может дать циклический эфир **11**. Удаление защитной группы обработкой **11** кислотой (например, pTSA или HCl) может давать производное 1,3-диола **12**.

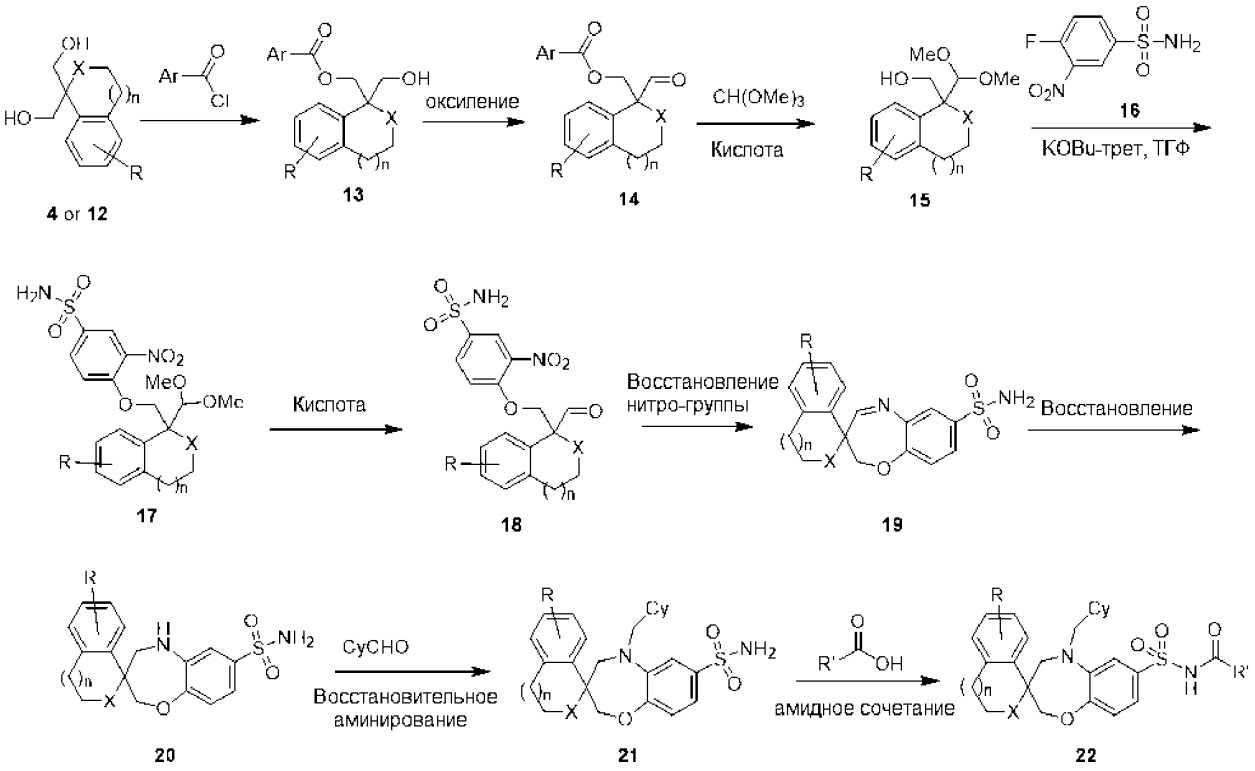
Схема 2



[00414] Ряд производных спиросульфонамида формулы **22** (X = CH_2,O; n = 0, 1, 2) может быть получен способами, представленными на Схеме 3. Монозащиту гидроксильной группы **13** можно осуществить реакцией **4** или **12** с замещенным бензоилхлоридом в присутствии основания (например, ТЭА, ДИЭА или NaOH). Окисление гидроксильной группы **13** с использованием подходящего окислителя (например, условия окисления Десса-Мартина или Сверна) может давать соответствующий альдегид **14,** который может быть превращен в соединение **15** по реакции с триметилортоформиатом в присутствии п-толуолсульфоновой кислоты (p-TsOH). Взаимодействие соединения **15** с 4-фтор-3-нитробензолсульфонамидом **16** в присутствии основания (например, трет-бутоксида калия, трет-бутоксида натрия, LiHMDS или NaLiHMDS) может давать соответствующее соединение **17**. Снятие защиты с ацетальной группы в **17** с превращением в альдегид **18** можно осуществить в кислых условиях (например, Amberlyst, p-TsOH, HCl в диоксане или ТФК). Восстановление нитрогруппы в **18** с использованием подходящего восстанавливающего агента (например, железа в уксусной кислоте, железа и NH_4Cl в этаноле) может давать иминное промежуточное соединение **19,** которое может быть далее восстановлено до производного амина **20** с использованием подходящего восстанавливающего реагента (например, $NaBH_4$ или $NaBH(OAc)_3$). Альтернативно, производное амина **20** может быть получено прямым гидрированием нитросоединения **18** в присутствии палладиевого катализатора (например, Pd/C или $Pd(OH)_2$/C в подходящем растворителе, таком как метанол или этанол). Восстановительное аминирование производного амина **20** может дать соответствующее производное **21,** которое

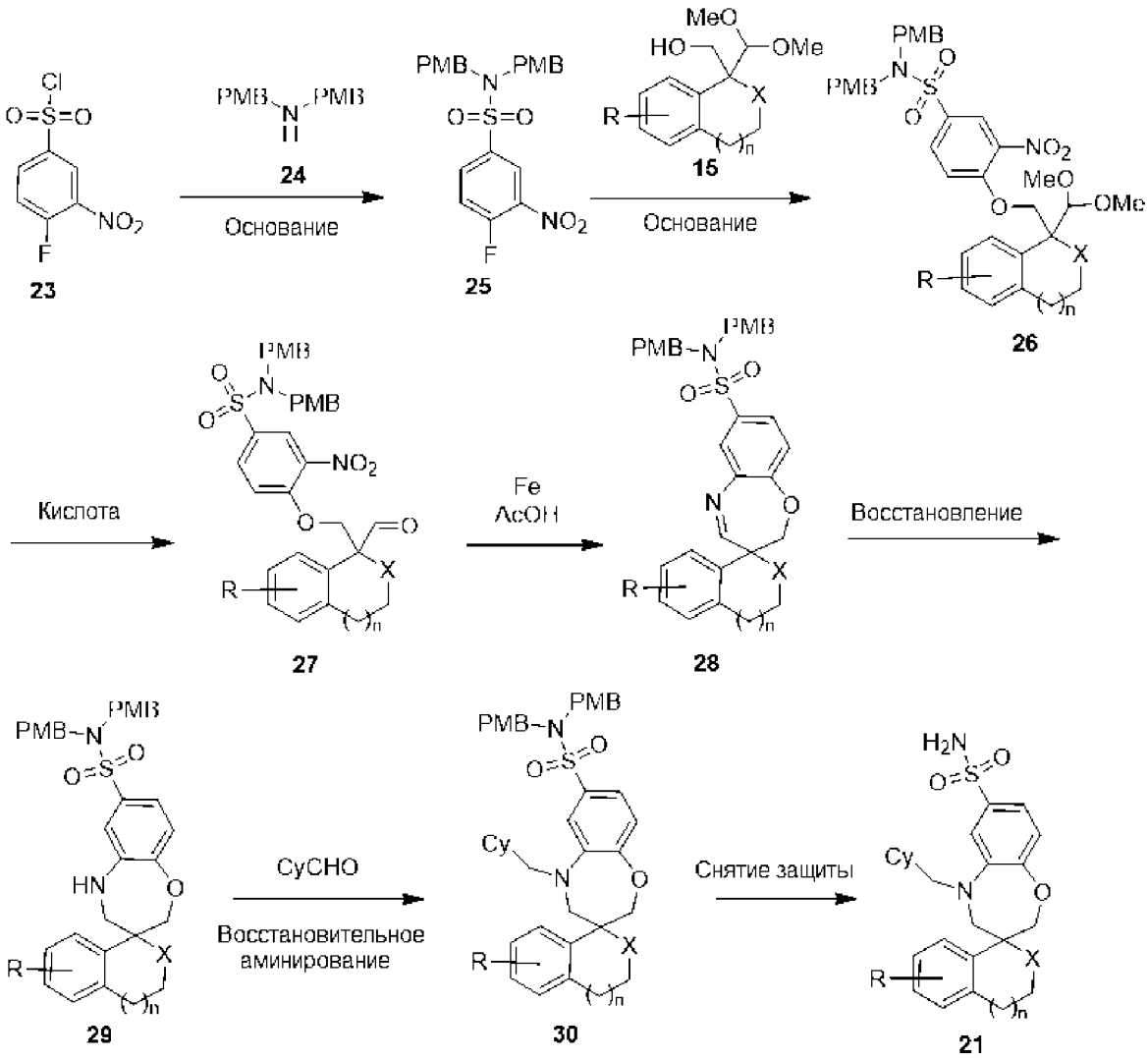
может быть преобразовано в требуемый продукт **22** по реакции с подходящей кислотой с использованием стандартных условий амидного сочетания (например, EDCI, CDI, BOP, HATU или HBTU в присутствии подходящего основания, ТЭА или ДИЭА).

Схема 3



[00415] В качестве альтернативы, ряд производных сульфонамида формулы **21** (X = CH_2, O; n = 0, 1, 2) может быть получен способами, представленными на Схеме 4. Реакция сульфонилхлорида **23** с бис-(4-метоксибензил)амином $(PMB)_2NH$ **24** может давать соответствующий сульфонамид **25,** который может быть превращен в производное **30** аналогично тому, как указано для превращения соединения **15** в соединение **21** на Схеме 3. Удаление защитных групп PMB в **30** с получением производного сульфонамида **21** может быть достигнуто с использованием кислоты (например, ТФК в ДХМ) или условий гидрирования (например, гидрирование Pd/C с помощью H_2, катализируемое палладием).

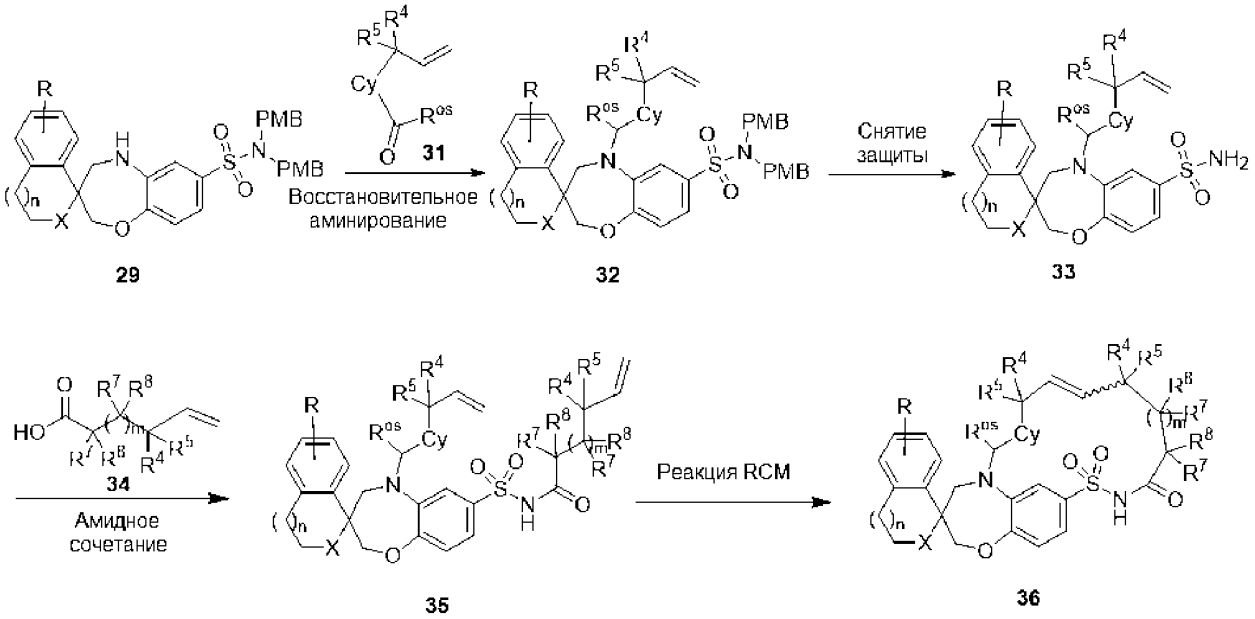
Схема 4



[00416] Ряд макроциклических производных сульфонамида формулы **36** (X = CH_2, O; n = 0, 1, 2; m = 0, 1, 2) может быть получен способами, указанными на Схеме 5. Сульфонамид **33** может быть получен удалением защитных групп (например, PMB) в **32** в кислых условиях (например, ТФК, HCl) или в условиях гидрирования (например, катализируемое палладием гидрирование Pd/C с помощью H_2) после восстановительного аминирования сульфонамида **29** с подходящим альдегидом или кетоном **31** (R^{os} = необязательный заместитель) в подходящих условиях (например, образование имина с последующей обработкой подходящим восстанавливающим агентом, таким как $NaBH_3(CN)$ или $NaBH(OAc)_3$). Амидное сочетание сульфонамида **33** с подходящей кислотой **34** с использованием агента сочетания (например, EDC, DCC или HATU) в присутствии подходящего основания (например, ТЭА или ДИЭА) может давать макроциклический предшественник **35,** который затем может быть превращен в соответствующее производное макроциклического сульфонамида **36** с

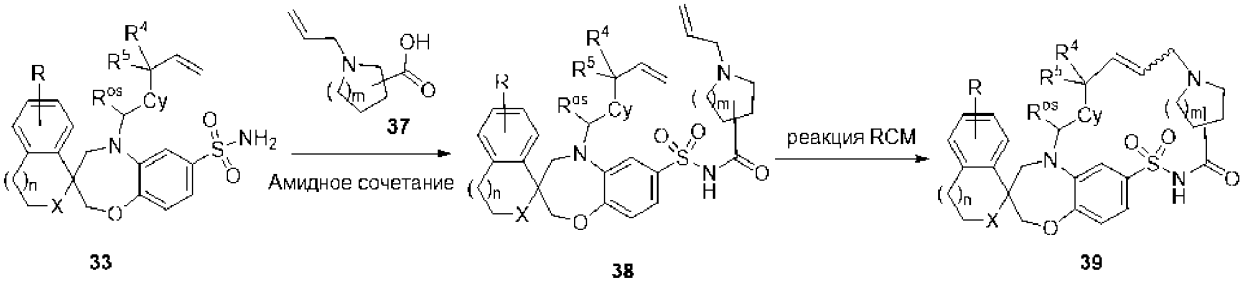
использованием подходящего катализатора реакции обмена с замыканием цикла (RCM) (например, катализатора Граббса, катализатора Граббса-II, катализатора Граббса-III, катализатора Ховейды-Граббса или катализатора Жана 1B) в стандартных условиях реакции.

Схема 5



[00417] Аналогичным образом ряд производных макроциклического сульфонамида формулы **39** (X = CH_2, O; n = 0, 1, 2; m = 0, 1, 2) может быть получен способами, представленными на Схеме 6. Амидное сочетание сульфонамида **33** с соответствующей кислотой **37** с использованием агента сочетания (например, EDC, DCC или HATU) в присутствии подходящего основания (например, ТЭА или ДИЭА) может давать производное сульфонамида **38,** которое затем можно превратить в соответствующее производное макроциклического сульфонамида **39** в присутствии катализатора RCM, как указано на Схеме 4.

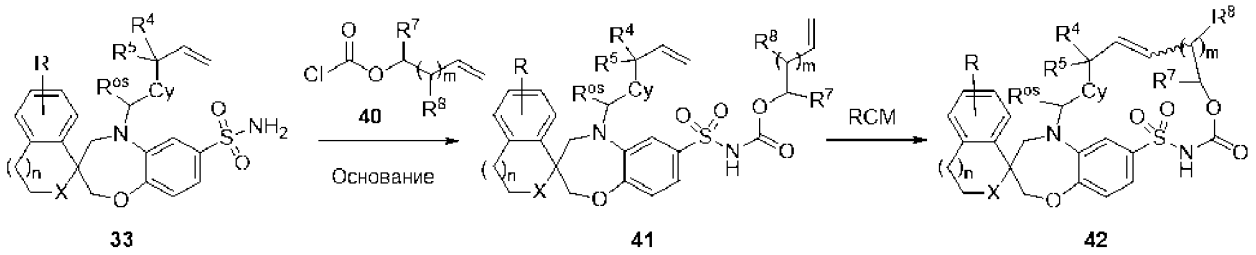
Схема 6



[00418] Ряд производных макроциклического сульфонилкарбамата формулы **42** (X = CH_2, O; n = 0, 1, 2; m = 0, 1, 2) может быть получен аналогичными способами, представленными на

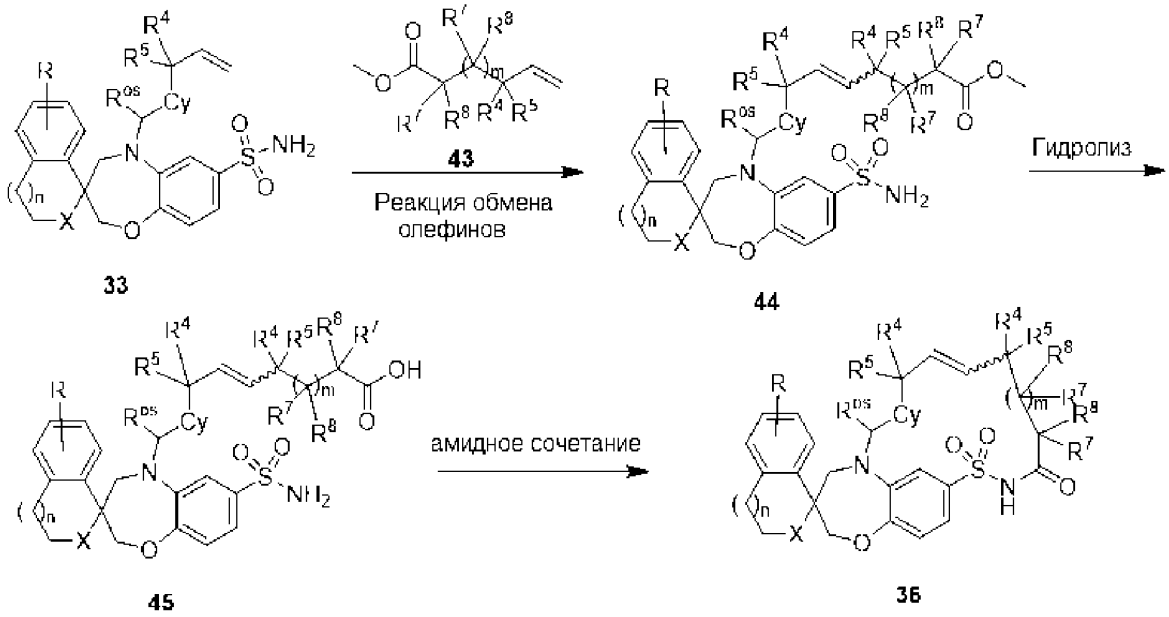
Схеме 7. Сульфонамид **33** можно привести в контакт с соответствующим производным хлорформиата **40** в присутствии подходящего основания (например, ДИЭА, ТЭА или NaOH) с образованием соответствующего сульфонилкарбамата **41,** который можно превратить в требуемый макроцикл формулы **42** в присутствии катализатора RCM, как указано на Схеме 4.

Схема 7



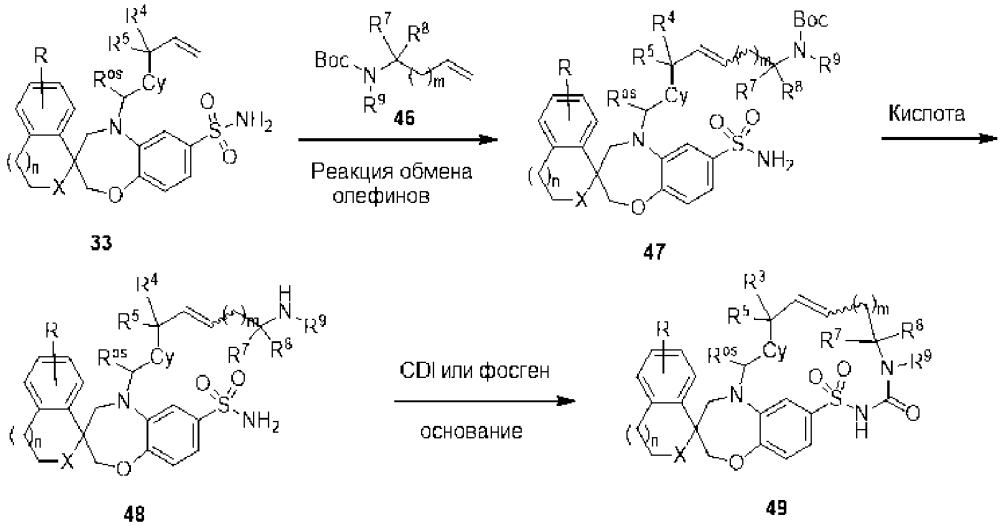
[00419] Альтернативно, производные макроциклического сульфонамида формулы **36** (X = CH_2, O; n = 0, 1, 2; m = 0, 1, 2) могут быть получены способами, представленными на Схеме 8. Межмолекулярная реакция олефинового обмена соединения **33** с виниловым производным **43** в присутствии подходящего катализатора реакции обмена олефинов (например, катализатор Граббса, катализатор Граббса-II, катализатор Граббса-III, катализатор Ховейды-Граббса или катализатор Жана 1B в подходящих условиях реакции) может давать соответствующее олефиновое соединение **44**, которое затем можно гидролизовать в основных условиях (например, LiOH или NaOH) с получением соответствующей кислоты **45**. Образование внутримолекулярного амида **45** может давать соединение **36** с использованием подходящего реагента амидного сочетания (например, EDCI, CDI, BOP, HATU или HBTU) и основания (например, ДМАП, Et_3N или основания Хунига).

Схема 8



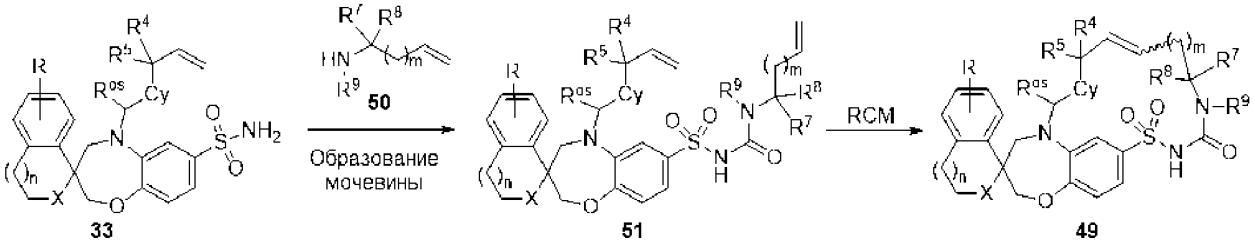
[00420] Подобным образом ряд макроциклических производных сульфонилмочевины формулы **49** (X = CH_2, O; n = 0, 1, 2; m = 0, 1, 2) может быть получен способами, представленными на Схеме 9. Реакция обмена Граббса соединения **33** с виниловым производным **46** может давать соответствующее олефиновое соединение **47**. Удаление защитной Boc-группы в **47** с помощью кислоты (например, ТФК в ДХМ, HCl в диоксане) может давать соответствующий амин **48**. Обработка **48** подходящим реагентом, таким как CDI, фосген или трифосген, и основанием (например, ДМАП, Et_3N или основанием Хунига) может давать макроциклическое производное сульфонилмочевины **49**.

Схема 9



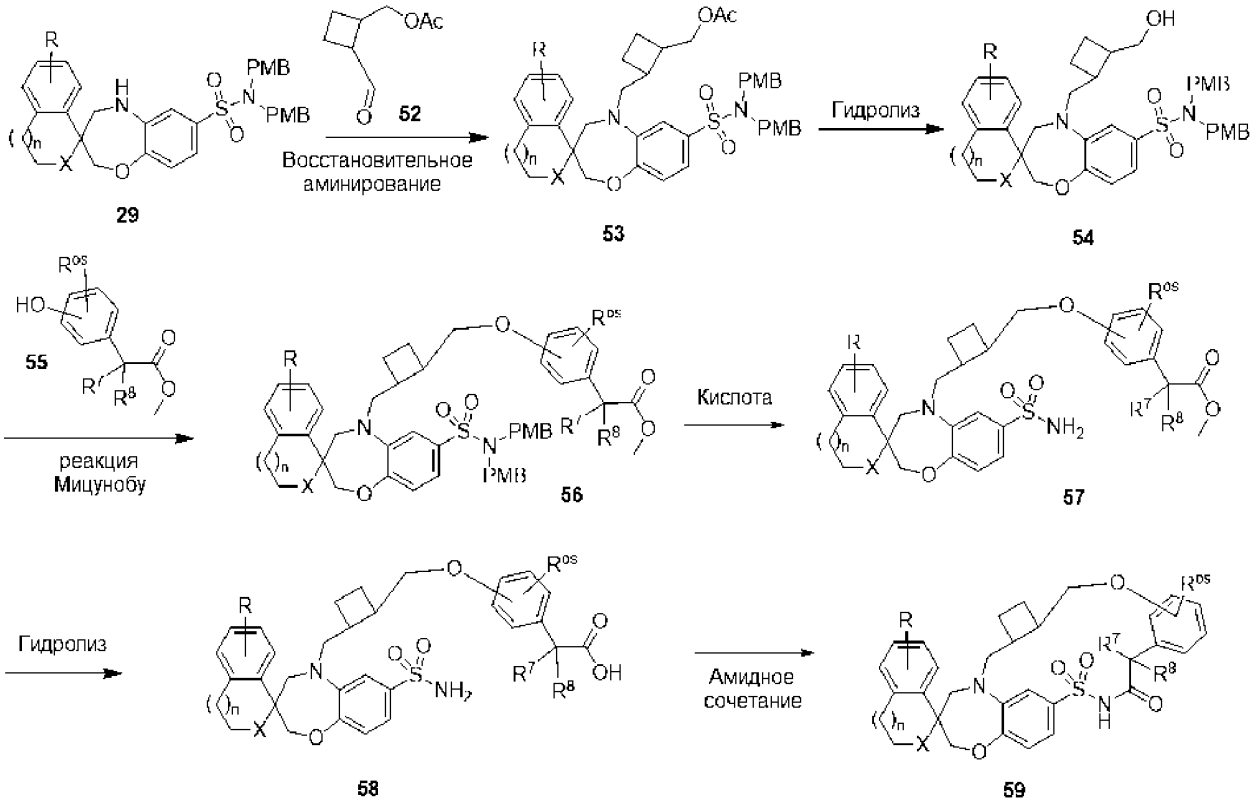
[00421] Альтернативно, ряд макроциклических производных сульфонилмочевины формулы **49** (X = CH_2, O; n = 0, 1, 2; m = 0, 1, 2) может быть получен способами, представленными на Схеме 10. Производные сульфонилмочевины **49** могут быть получены обработкой сульфонамида **33** дифенилкарбонатом или 4-нитрофенилхлорформиатом в присутствии ДМАП и триэтиламина или основания Хунига с последующим добавлением соответствующего амина **50**. Альтернативно, обработка амина **50** фосгеном или трифосгеном приводит к образованию соответствующего карбамоилхлорида, который можно приводить в контакт с сульфонамидом **33** с образованием производных сульфонилмочевины **51.** Реакция RCM **51** с использованием описанных выше способов может давать макроциклы формулы **49**.

Схема 10



[00422] Ряд макроциклических производных сульфонамида формулы **59** (X = CH_2, O; n = 0, 1, 2) может быть получен способами, представленными на Схеме 10. Производное спирта **54** может быть получено гидролизом ацетатного сложного эфира **53,** который может быть получен восстановительным аминированием **29** с альдегидом **52**. Реакция Мицунобо (например, DEAD и трифенилфосфин) соединения **54** со сложным эфиром **55** (R^{os} = необязательный заместитель) может давать эфирное производное **56**. Удаление групп PMB в **56** в кислых условиях (например, ТФК, HCl) или в условиях гидрирования (например, катализируемое палладием гидрирование Pd/C с помощью H_2) может давать **57**, а гидролиз сложноэфирной группы в **57** в основных условиях (например, LiOH или NaOH в воде/ТГФ) может дать производное сульфонамид-кислоты **58**. При образовании внутримолекулярного амида **58** может образовываться макроциклическое сульфонамидное производное **59** способами, описанными выше.

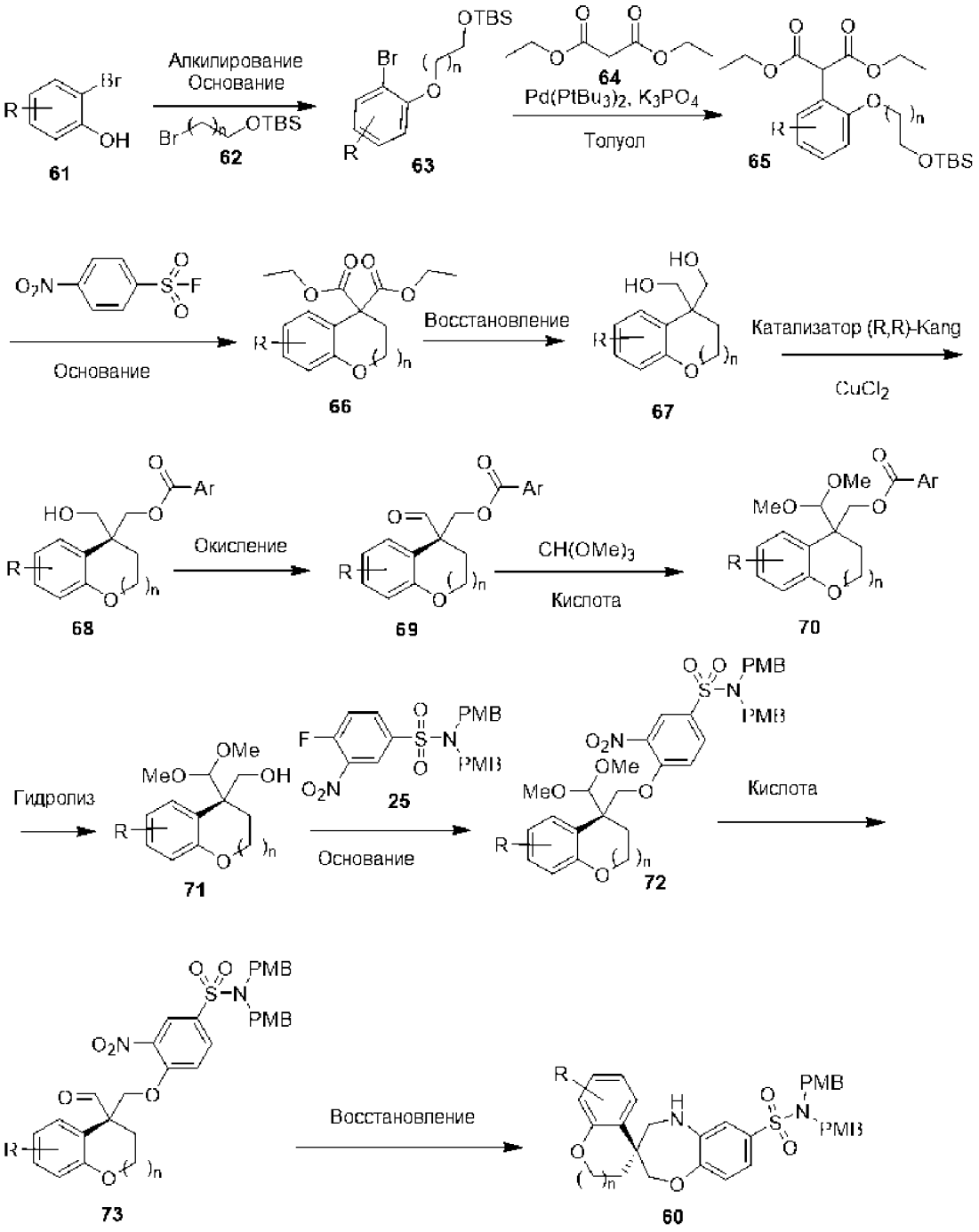
Схема 11



[00423] Ряд производных спироциклического сульфонамида формулы **60** может быть получен способами, представленными на Схеме 12. Алкилирование фенольного соединения **61** бромидом **62** может давать соответствующий эфир **63** в присутствии основания (например, NaH или NaOH), который можно приводить в контакт с диэтилмалонатом **64** или другим диалкилмалонатом в присутствии подходящего палладиевого катализатора (например, $Pd(PtButyl)_3$ или другого катализатора Pd) с получением производного малоната **65**. Производное 1,3-диола **67** может быть получено восстановлением (например, DIBAL, LAH или $NaBH_4$) диэтилового эфира **66,** полученного обработкой производного малоната **65**, 4-нитробензолсульфонилфторидом в присутствии основания (например, DBU или ДИЭА). Асимметричную монозащиту OH-группы **68** можно осуществить реакцией **67** с замещенным бензоилхлоридом в присутствии подходящего хирального катализатора, такого как катализатор (R,R)-Kang. Окисление Десса-Мартина или окисление Сверна гидроксильной группы **68** может давать соответствующий альдегид **69,** который можно превратить в соединение **70** по реакции с триметилортоформиатом в присутствии кислоты (например, p-TsOH в метаноле). Гидролиз соединения **70** может давать спирт **71,** который можно превратить в производные спироциклического сульфонамида **60** аналогично тому, как указано выше для превращения соединения **15** в соединение **20** на Схеме 3. Реакция спирта

71 с 4-фтор-3-нитробензолсульфонамидом **25** в присутствии основания (например, трет-бутоксида калия, трет-бутоксида натрия, LiHMDS или NaLiHMDS) может давать соответствующее соединение **72**. Снятие защиты с ацетальной группы в **72** с превращением в альдегид **73** можно осуществить в кислых условиях (например, Amberlyst, p-TsOH, HCl в диоксане или ТФК). Восстановление нитрогруппы в **73** с использованием подходящего восстанавливающего агента (например, железо в уксусной кислоте, железо или цинк и NH_4Cl в этаноле) с последующим восстановлением образующегося in situ имина с помощью подходящего восстанавливающего реагента (например, $NaBH_4$ или NaBH(OAc)) может давать производные спироциклического сульфонамида формулы **60**.

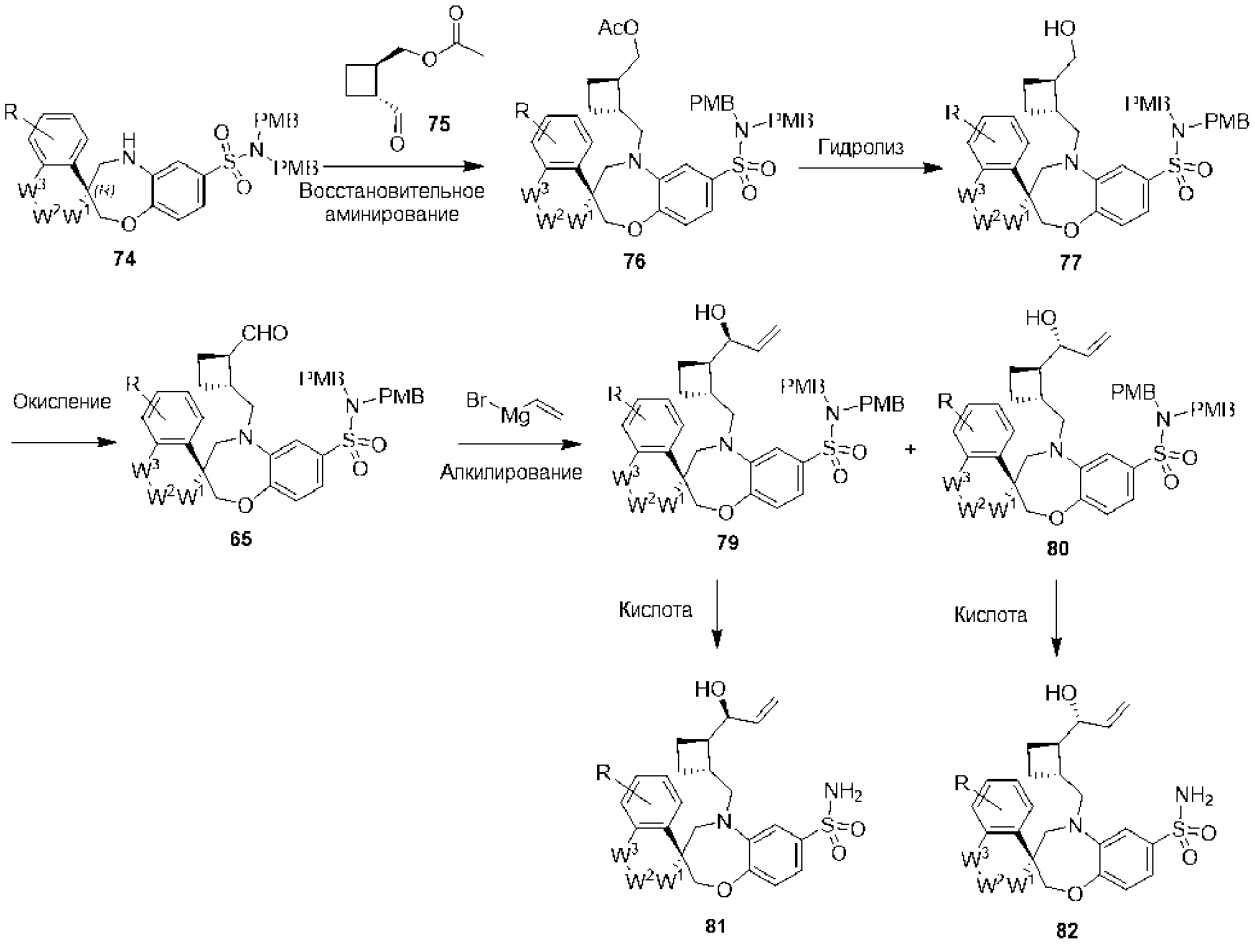
Схема 12



[00424] Ряд производных аллилового спирта формулы **81** или **82** может быть получен способами, представленными на Схеме 13. Восстановительное аминирование спиросульфонамида **74** с альдегидом **75** с использованием восстановителя (например, $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$ или $NaBCNH_3$) может давать соответствующий продукт **76,** который можно превратить в спирт **77** в условиях омыления (например, кислота или основание). Окисление по Сверну или окисление по Дессу-Мартину спирта **77** может давать альдегид **78**.

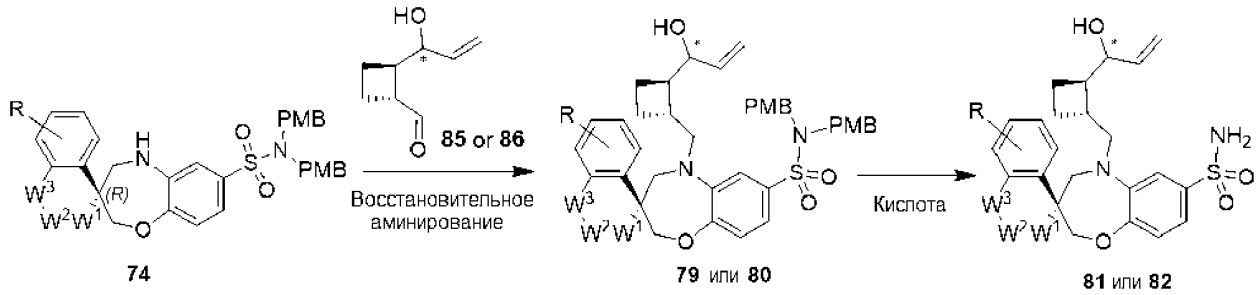
Алкилирование **78** подходящим реагентом (например, винилмагнийбромидом или виниллитием) может давать смесь аллиловых спиртов **79** и **80**. Диастереомеры можно разделить с помощью хроматографии (например, на колонке с силикагелем, или препаративной ВЭЖХ на колонке C18, или с помощью SFC с использованием подходящей колонки) в подходящих условиях. Удаление защитной группы PMB в **79** или **80** в кислых условиях (например, ТФК в ДХМ или HCl в диоксане или фосфорная кислота в воде) может давать **81** или **82**, соответственно.

Схема 13



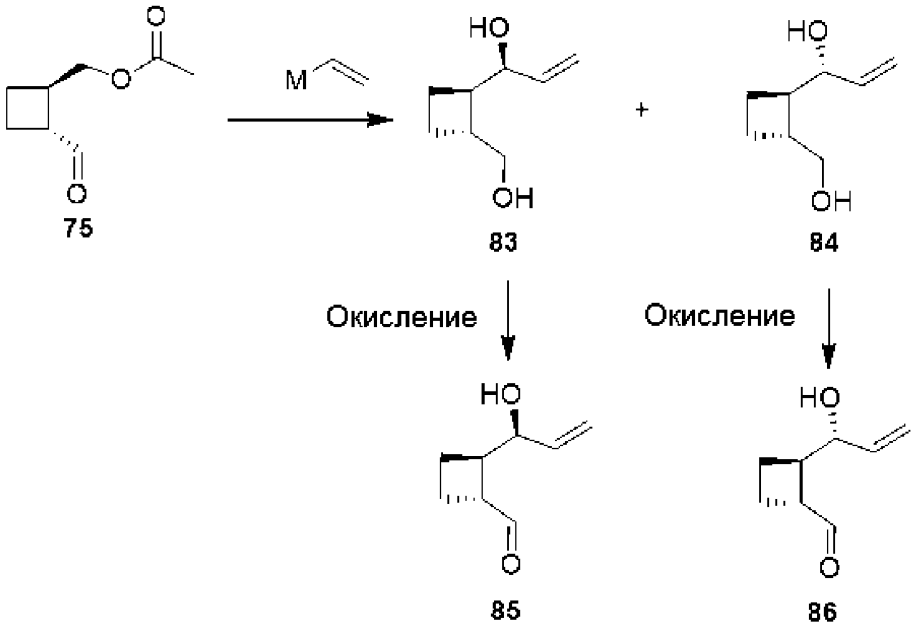
[00425] Альтернативно, производные аллилового спирта формулы **81** или **82** могут быть получены способами, представленными на Схеме 14, путем восстановительного аминирования спиросульфонамида **74** с альдегидом **85** или **86** способами, представленными на Схеме 13.

Схема 14



[00426] Альдегид **85** или **86** можно получить способами, представленными на Схеме 15. Алкилирование **75** подходящим агентом (например, винилмагнийбромидом или виниллитием) может давать смесь аллилового спирта **83** или **84,** которую можно разделить хроматографическими методами, как описано выше. Окисление **83** или **84** в подходящих условиях (например, в условиях Десса-Мартина или Сверна) может давать **85** или **86**, соответственно.

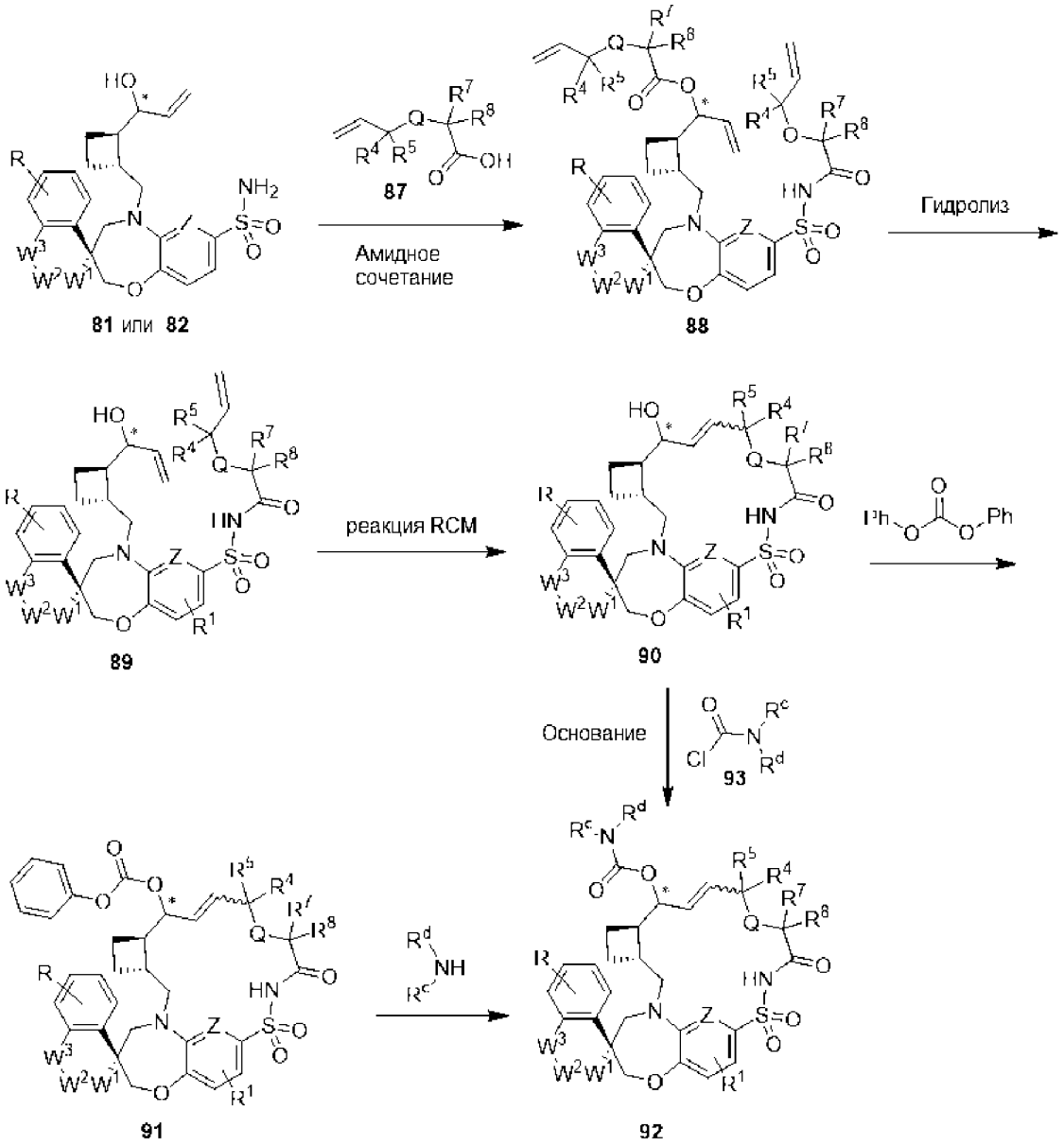
Схема 15



[00427] Ряд производных карбамата формулы **92** может быть получен способами, представленными на Схеме 16. Реакция аллилового спирта **81** или **82** с кислотой **87** может давать амид **88** в условиях амидного сочетания (например, BOP, HATU, HBTU или EDCI и органическое основание, такое как ДМАП, Et_3N или основание Хунига). Гидролиз **88** в основных условиях (например, LiOH или NaOH) может давать спирт **89**. Макроциклический спирт **90** может быть получен по реакции RCM **89** с использованием условий реакции RCM, описанных выше. Макроциклический спирт **90** можно превратить в требуемое производное

карбамата **92** по реакции с подходящим диалкилкарбамоилхлоридом **93** или по реакции с дифенилкарбонатом или CDI с последующей обработкой подходящим амином R^cR^dNH.

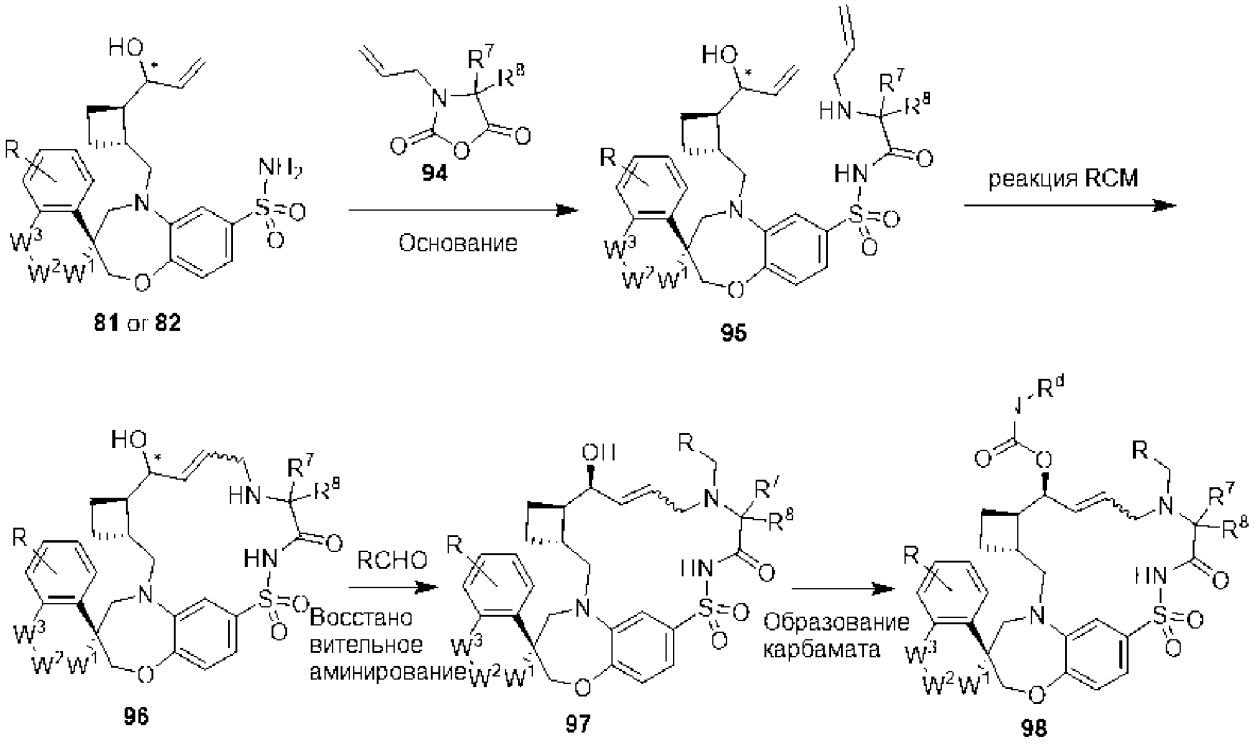
Схема 16



[00428] Альтернативно, ряд производных карбамата формулы **98** может быть получен способами, представленными на Схеме 17. Взаимодействие аллилового спирта **81** или **82** с 3-аллилоксазолидин-2,5-дионом **94** в присутствии подходящего основания (например, DBU или ДИЭА) может давать амид **95,** который можно подвергать реакции RCM с получением соответствующих макроциклов **96**. Восстановительное аминирование **96** с альдегидом RCHO с подходящим восстанавливающим агентом (например, $NaBH_3(CN)$ или $NaBH(OAc)_3$) может

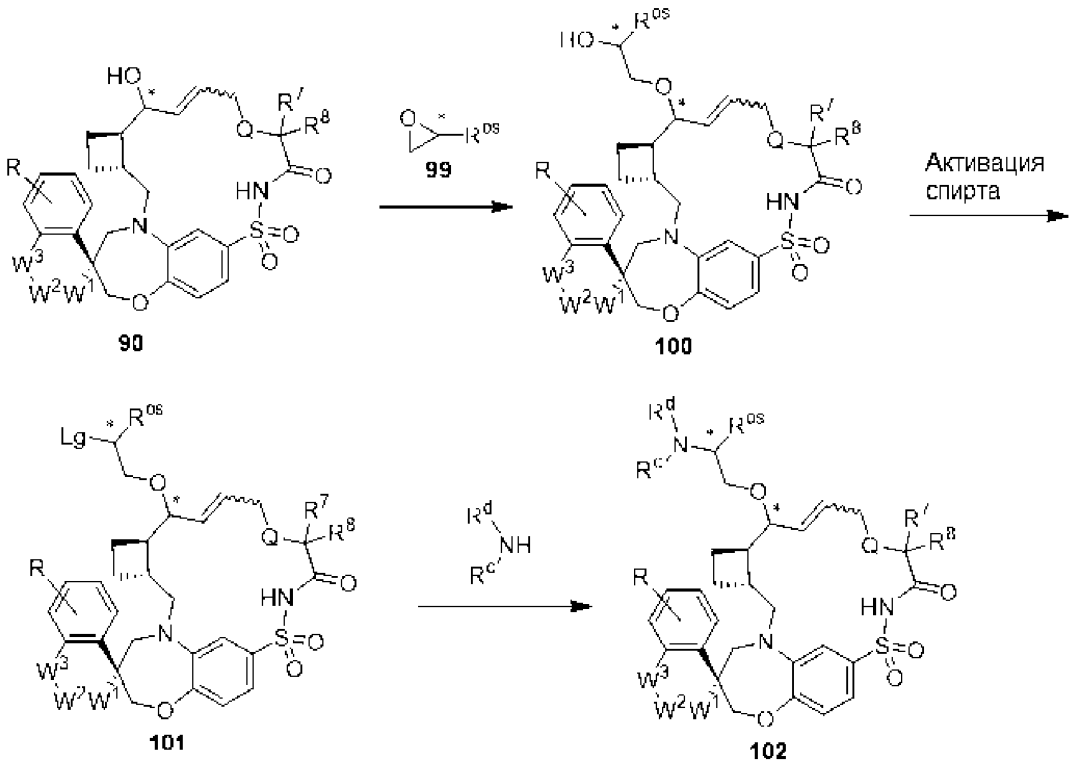
давать **97,** который можно превратить в требуемое производное карбамата **98** способами, аналогичными тем, которые показаны для превращения **90** в **92,** как указано на Схеме 16.

Схема 17



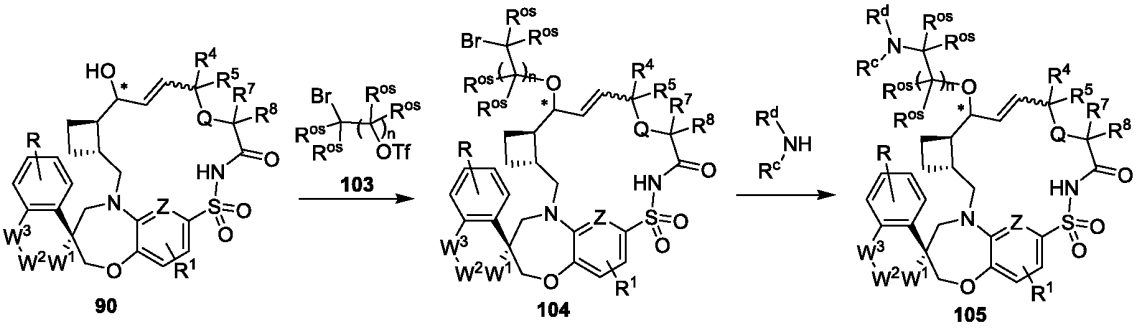
[00429] Ряд производных 2-аминоэтиленового эфира формулы **102** может быть получен способами, представленными на Схеме 18. Раскрытие эпоксида соединения **99** (R^{os} = необязательный заместитель) с помощью макроциклического спирта **90** может давать соответствующий спирт **100,** который можно превратить в простой эфир **102** с помощью двухстадийного процесса активации спирта (например, мезилирования или тозилирования) с получением **101** с уходящей группой (Lg), а затем замещением Lg амином R^cR^dNH, чтобы получить **102**.

Схема 18



[00430] Аналогичным образом ряд производных аминоалкиленового эфира формулы **105** может быть получен способами, представленными на Схеме 19. Взаимодействие макроциклического спирта **90** с бромалкилтрифторметансульфонатом **103** (R^{os} = необязательный заместитель, n = 1-5) может давать бромид **104**, который можно превратить в простой аминоалкиленовый эфир **105** по реакции с подходящим амином R^cR^dNH.

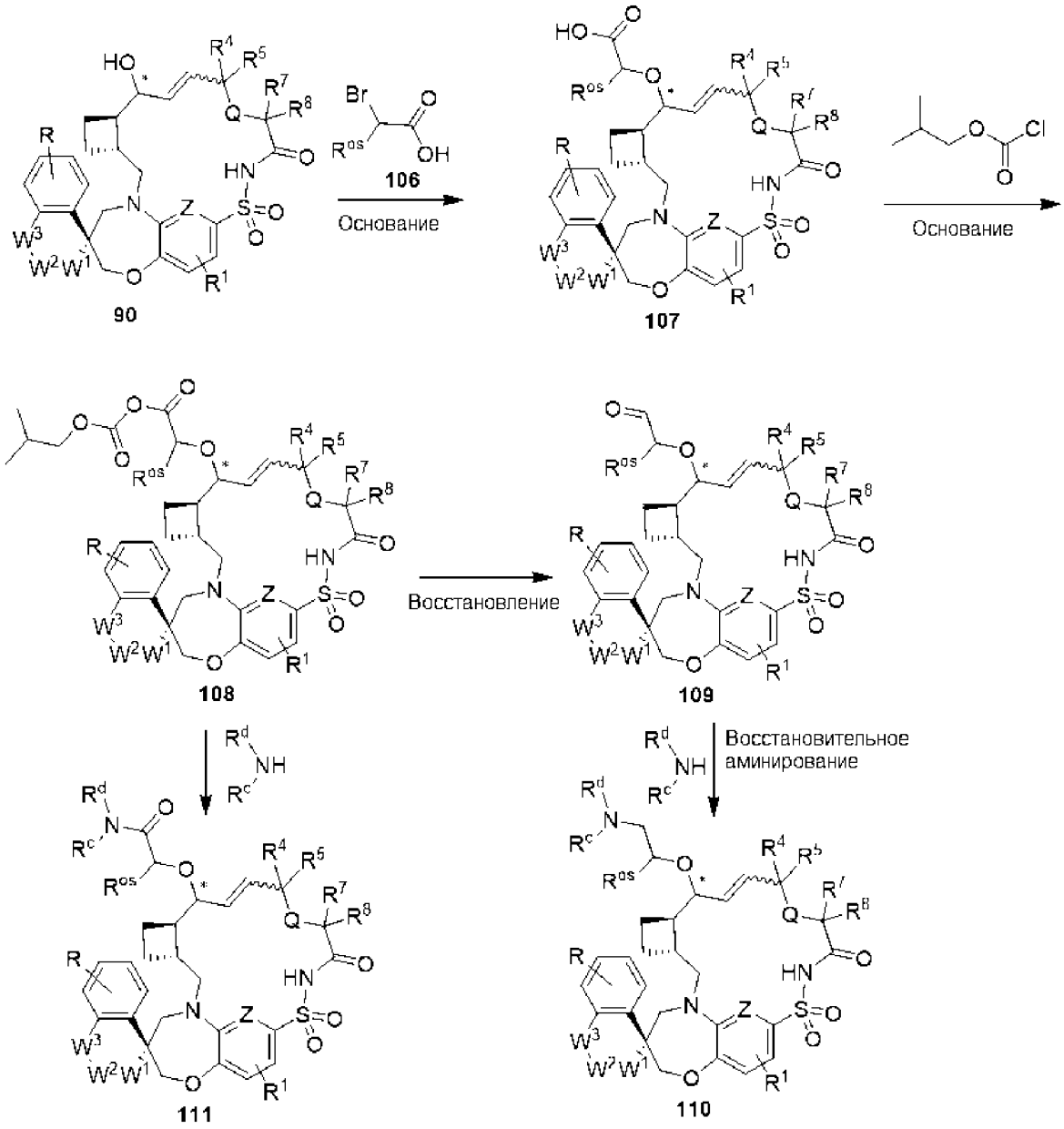
Схема 19



[00431] Ряд производных 2-аминоэтиленового эфира формулы **110** и производного амида формулы **111** может быть получен способами, представленными на Схеме 20. Взаимодействие макроциклического спирта **90** с замещенной 2-бромуксусной кислотой **106** (R^{os} = необязательный заместитель) с использованием подходящего основания (например, NaH или DBU) может давать кислоту **107,** которую можно превратить в изобутилугольный

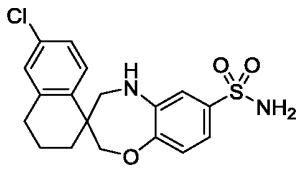
ангидрид **108** обработкой изобутилхлорформиатом. Восстановление ангидрида **108** подходящим восстановителем (например, DIBAL или $NaBH_4$) при низкой температуре может давать альдегид **109,** который можно превратить в 2-аминоэтиленовый эфир **110** путем восстановительного аминирования с помощью R^cR^dNH с использованием восстанавливающего агента (например, $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$ или $NaBCNH_3$). Альтернативно, реакция ангидрида **108** с амином R^cR^dNH может давать соответствующий амид **111**.

Схема 20

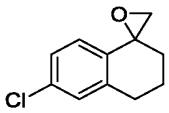


Промежуточное соединение 1

6'-Хлороспиро[4,5-дигидро-2*H*-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид

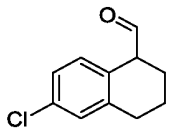


Стадия 1: 6'-хлороспиро[оксиран-2,1'-тетралин]



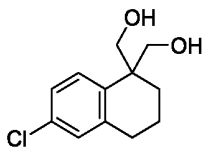
[00432] К раствору 6-хлортетралин-1-она (10,0 г, 55,3 ммоль) в ДМСО (100 мл) добавляли иодид триметилсульфония (12,4 г, 60,9 ммоль) и гидроксид калия (6,21 г, 110 ммоль), смесь перемешивали при 25 °C в течение 24 часов. Смесь добавляли в ледяную воду (500 мл), экстрагировали МТБЭ (400 мл X 3), объединяли органические фазы, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (500 мл X 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме, что давало 6'-хлороспиро[оксиран-2,1'-тетралин] (10,0 г, 51,3 ммоль, выход 92%).

Стадия 2: 6-хлортетралин-1-карбальдегид



[00433] К раствору 6'-хлороспиро[оксиран-2,1'-тетралина] (10,0 г, 51,3 ммоль) в ТГФ (160 мл) добавляли эфират трифторида бора (364 мг, 2,57 ммоль) при -8 °C, раствор перемешивали при -8 °C в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили нас. $NaHCO_3$ (200 мл) при -8 °C, водный слой экстрагировали МТБЭ (400 мл X 2), объединяли органические фазы, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (400 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме, что давало 6-хлортетралин-1-карбальдегид (11,40 г, чистота 70%, 40,995 ммоль, выход 79%).

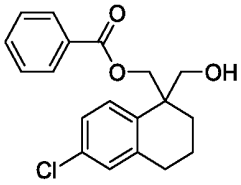
Стадия 3: [6-хлор-1-(гидроксиметил)тетралин-1-ил]метанол



[00434] К раствору 6-хлортетралин-1-карбальдегида (11,4 г, чистота 70%, 41 ммоль) в 2-(2-гидроксиэтокси)этаноле (80 мл, 41 ммоль) добавляли параформальдегид (56 мл, 41 ммоль), затем к смеси добавляли гидроксид калия (56 мл, 41 ммоль) при 5 °C. Реакционную смесь

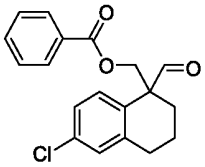
перемешивали при 45 °C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (250 мл), экстрагировали ДХМ (300 мл X 3), объединяли органические фазы, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме, остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА = 1,5:1) с получением [6-хлор-1-(гидроксиметил)тетралин-1-ил]метанола (11,2 г, чистота 75%, выход 90%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,31-7,34 (м, 2 H), 7,11-7,14 (м, 2 H), 3,87-3,91 (м, 2 H), 3,72-3,76 (м, 2 H), 2,73-2,76 (м, 2 H), 2,11-2,15 (м, 2 H), 1,89-1,92 (м, 2 H), 1,79-1,83 (м, 2 H).

Стадия 4: 6-хлор-1-(гидроксиметил)тетралин-1-ил]метилбензоат



[00435] К раствору [6-хлор-1-(гидроксиметил)тетралин-1-ил]метанола (11,2 г, 37 ммоль) в ДХМ (150 мл) добавляли бензоилхлорид (6,26 г, 44 ммоль) при 0 °C, а затем по каплям ДИПЭА (7,4 мл, 44 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. К смеси добавляли ДХМ (150 мл), промывали нас. NH_4Cl (100 мл) и нас. водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме, остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА = 9:1), что давало 11,65 г рацемического продукта. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,00-8,02 (м, 2 H), 7,57-7,61 (м, 1 H), 7,44-7,48 (м, 3 H), 7,14-7,16 (м, 2 H), 4,48 (с, 2 H), 3,74-3,82 (м, 2 H), 2,78-2,81 (м, 2 H), 1,83-1,95 (м, 4 H).

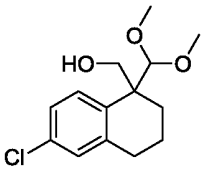
Стадия 5: (6-хлор-1-формилтетралин-1-ил)метилбензоат



[00436] К раствору [6-хлор-1-(гидроксиметил)тетралин-1-ил]метилбензоата (1,48 г, 4,47 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (2,84 г, 6,7 ммоль) при 0 °C, затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли смесь 1:1 10% $Na_2S_2O_3$/нас. раствор $NaHCO_3$ (100 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (100 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью FC на колонке с силикагелем, что давало (6-хлор-1-

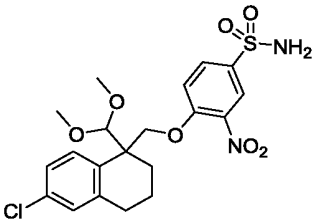
формилтетралин-1-ил)метилбензоат (1,24 г, выход 84%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,61 (с, 1 H), 7,94-7,96 (м, 2 H), 7,54-7,58 (м, 1 H), 7,41-7,45 (м, 2 H), 7,15-7,21 (м, 3 H), 4,75 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 4,55 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 2,81-2,85 (м, 2 H), 2,19-2,23 (м, 1 H), 2,00-2,06 (м, 1 H), 1,89-1,95 (м, 2 H).

Стадия 6: [6-хлор-1-(диметоксиметил)тетралин-1-ил]метанол



[00437] К раствору (6-хлор-1-формилтетралин-1-ил)метилбензоата (1,24 г, 3,77 ммоль) в метаноле (25 мл) добавляли p-TsOH H_2O (35 мг, 0,19 ммоль) и триметилортоформиат (1,2 г, 11,3 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 4 ч, затем концентрировали до 50% объема. Остаток разбавляли ТГФ (25 мл) и добавляли 1 н. NaOH (25 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 4 ч. Растворитель удаляли. Остаток экстрагировали ЭА (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали 1 н. NaOH (50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью FC на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА = 9:1), что давало [6-хлор-1-(диметоксиметил)тетралин-1-ил]метанол (0,98 г, выход 96%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,35 (д, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,10-7,13 (м, 2 H), 4,49 (с, 1 H), 3,90 (дд, J = 3,8, 11,2 Гц, 1 H), 3,53 (дд, J = 8,4, 11,2 Гц, 1 H), 3,46 (с, 3 H), 3,33 (с, 3 H), 2,68-2,76 (м, 2 H), 1,99-2,06 (м, 1 H), 1,89-1,96 (м, 1 H), 1,70-1,86 (м, 2 H).

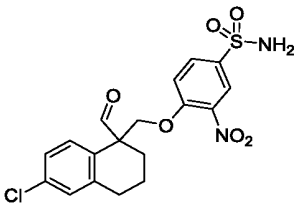
Стадия 7: 4-[[6-хлор-1-(диметоксиметил)тетралин-1-ил]метокси]-3-нитробензолсульфонамид



[00438] В колбу с септой вместимостью 100 мл, содержащей смесь [6-хлор-1-(диметоксиметил)тетралин-1-ил]метанола (818 мг, 3,02 ммоль) и трет-бутоксида калия (779 мг, 6,94 ммоль) в атмосфере N_2, добавляли ТГФ (22 мл), что давало желтовато-коричневый раствор. Раствор перемешивали в течение 5 мин при 0 °C с последующим добавлением при 0 °C раствора 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида (731 мг, 3,32 ммоль) в ТГФ (4 мл) в течение 8 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 20 мин. Реакционную смесь

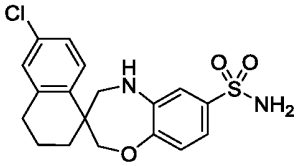
гасили нас. NH_4Cl (10 мл). Реакционную смесь разбавляли водой (80 мл) и нас. NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл). Органический слой промывали водой (70 мл), и нас. NH_4Cl (10 мл), и нас. водным раствором хлорида натрия (50 мл). Водные слои объединяли и снова экстрагировали EtOAc (60 мл), промывали водой (60 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[[6-хлор-1-(диметоксиметил)тетралин-1-ил]метокси]-3-нитробензолсульфонамида в виде желтой пены (1,52 г), который использовали непосредственно на следующей реакции без дополнительной очистки. R_f = 0,36 (1:1 смесь изомеров гексана:EtOAc); ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,01 (дд, J = 2,4, 8,9 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 8,7, 16,3 Гц, 2H), 7,50 (с, 2H), 7,19-7,11 (м, 2H), 4,63 (с, 1H), 4,38-4,26 (м, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,29 (с, 3H), 2,70 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 2,04-1,94 (м, 1H), 1,90-1,79 (м, 2H), 1,77-1,67 (м, 1H).

Стадия 8: 4-[(6-хлор-1-формилтетралин-1-ил)метокси]-3-нитробензолсульфонамид



[00439] Влажный катализатор Amberlyst 16 перед использованием промывали ацетоном и сушили под высоким вакуумом. В круглодонную колбу (RBF) с септой вместимостью 500 мл, содержащую неочищенный 4-[[6-хлор-1-(диметоксиметил)тетралин-1-ил]метокси]-3-нитробензолсульфонамид (1,42 г, 3,02 ммоль) и предварительно обработанный влажный Amberlyst 16 (1 г, ~ 7,44 ммоль) в атмосфере N_2, добавляли ацетон (30 мл). Реакционную смесь нагревали при 50 °C в течение 2 ч, фильтровали через хлопок и промывали ДХМ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[(6-хлор-1-формилтетралин-1-ил)метокси]-3-нитробензолсульфонамида в виде оранжевого/коричневого масла (1,7 г), которое использовали непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки. R_f = 0,31 (1:1 смесь изомеров гексана:EtOAc); ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,65 (с, 1H), 8,27 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,03 (дд, J = 2,4, 8,9 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,50 (с, 2H), 7,35-7,29 (м, 2H), 7,26 (дд, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 4,77 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,47 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 2,78 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,19 (ддд, J = 3,0, 8,9, 13,2 Гц, 1H), 1,99 (ддд, J = 2,8, 8,1, 13,5 Гц, 1H), 1,89-1,80 (м, 1H), 1,80-1,70 (м, 1H).

Стадия 9: 6'-хлороспиро[4,5-дигидро-2H-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид

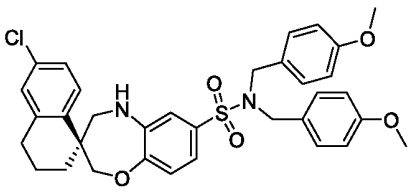


[00440] В раствор неочищенного 4-[(6-хлор-1-формилтетралин-1-ил)метокси]-3-нитробензолсульфонамида (приблизительно 3,02 ммоль) в уксусной кислоте (50 мл) добавляли порошок железа (1,69 г, 30,2 ммоль). Смесь нагревали при 70 °C в течение 3 ч. К смеси добавляли целит, разбавляли ДХМ (50 мл), фильтровали через слой целита и промывали ДХМ, чтобы получить неочищенный 6'-хлороспиро[2*H*-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]- 7-сульфонамид. R_f = 0,24 (1:1 EtOAc/смесь изомеров гексана); ЖХМС рассч. для $C_{18}H_{18}ClN_2O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 377,07/379,07; найдено: 377,0/379,0.

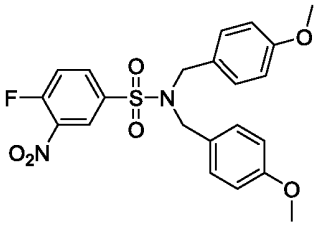
[00441] Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, растворяли в ДХМ (30 мл), охлаждали до 0 °C и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,99 г, 9,44 ммоль) в течение 1 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 мин, затем перемешивали при к. т. в течение 80 мин. Реакционную смесь гасили 10% лимонной кислотой (30 мл), разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (125 мл). Органический слой промывали 10% лимонной кислотой (10 мл) и водой (40 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 40 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 6'-хлороспиро[4,5-дигидро-2*H*-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (1,24 г, 2,61 ммоль, выход 86%) в виде светло-коричневой пены. R_f = 0,45 (EtOAc/смесь изомеров гексана, 1:1). ЖХМС рассч. для $C_{18}H_{20}ClN_2O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 379,09/379,08; найдено: 379,0/381,0; ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,81 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,26 (дд, *J* = 2,4, 8,5 Гц, 1H), 7,18 (дд, *J* = 2,3, 15,2 Гц, 2H), 7,13 (с, 2H), 7,02 (дд, *J* = 2,3, 8,4 Гц, 1H), 6,92 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,20 (т, *J* = 4,1 Гц, 1H), 4,08 (кв, *J* = 12,2 Гц, 2H), 3,23 (дд, *J* = 4,7, 13,7 Гц, 1H), 2,77-2,65 (м, 2H), 1,87-1,66 (м, 3H), 1,55 (ддд, *J* = 2,9, 9,7, 12,7 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 2

(3S)-6'-Хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]спиро[4,5-дигидро-2H-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид

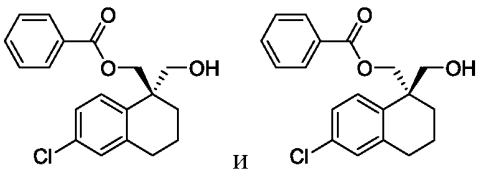


Стадия 1: 4-фтор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-нитробензолсульфонамид



[00442] К охлажденному (-35 °C) раствору 4-фтор-3-нитробензолсульфонилхлорида (4,89 г, 20,42 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли триэтиламин (3,13 мл, 22,46 ммоль), а затем раствор бис-(4-метоксибензил)амина (4,97 мл, 20,7 ммоль) в ТГФ (50 мл) в течение 30 мин., при этом поддерживали температуру -35 °C. После завершения добавления температуре давали медленно повышаться до 0 °C в течение 1 ч, и смесь перемешивали при 0 °C в течение еще часа. Смесь нейтрализовали 1 н. HCl до pH около 4-5 и разбавляли EtOAc (100 мл). Органический слой отделяли, промывали 1 н. HCl (10 мл), 7,5% водным раствором NaHCO3 (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали ДХМ (30 мл) и к суспензии добавляли гексан до тех пор, пока она не становилась мутной. Полученную суспензию обрабатывали ультразвуком в течение 2 мин и оставляли при к. т. на 1 ч. Смесь фильтровали и промывали гексаном с получением целевого продукта (6,85 г) без дополнительной очистки. Маточную жидкость концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали ДХМ (5 мл) и добавляли гексан в соответствии с методиками, указанными выше, с получением дополнительно 0,51 г целевого продукта. Общее количество полученного продукта 4-фтор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-нитробензолсульфонамида составляет 7,36 г (78%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,18-8,23 (м, 2 H), 7,75-7,79 (кв, 1 H), 7,08 (д, 4 H), 6,81 (д, 4 H), 4,31 (с, 4 H), 3,71 (с, 6 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ -112,54 (с, 1 F). ЖХМС рассч. для $C_{22}H_{22}FN_2O_6S$ $(M+H)^+$: m/z = 461,11; найдено: 461,1.

Стадия 2: [(1S)-6-хлор-1-(гидроксиметил)тетралин-1-ил]метилбензоат и [(1R)-6-хлор-1-(гидроксиметил)тетралин-1-ил]метилбензоат

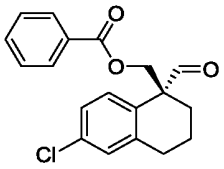


и

[00443] Рацемический продукт 6-хлор-1-(гидроксиметил)тетралин-1-ил]метилбензоат (Промежуточное соединение 1, Стадия 4) разделяли с помощью прибора Waters-SFC80 в условиях разделения: колонка: AD-H (2,5 × 25 см, 10 мкм); подвижная фаза A:

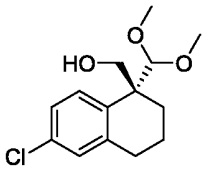
сверхкритический CO_2, подвижная фаза B: EtOH, A: B = 80/20 при 60 мл/мин; продолжительность хроматографирования: 15 мин; пробоподготовка: этанол; объем введения: 0,8 мл; длина волны детектирования: 214 нм; температура колонки: 25 °C; противодавление: 100 бар. Разделенные продукты определяли с помощью хиральной ВЭЖХ. Условия хиральной ВЭЖХ: хиральная колонка: AD-H, 5 мкм, 4,6 мм × 250 мм (Daicel); подвижная фаза: сверхкритический CO_2/EtOH/DEA 70/30/0,06; скорость потока: 2,0 мл/мин и продолжительность хроматографирования: 12 мин., с получением [(1S)-6-хлор-1-(гидроксиметил)тетралин-1-ил]метилбензоата (P1, время удерживания = 4,952 мин) и [(1R)-6-хлор-1-(гидроксиметил) тетралин-1-ил]метилбензоата (P2, время удерживания = 6,410 мин). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,00-8,02 (м, 2 H), 7,57-7,61 (м, 1 H), 7,44-7,48 (м, 3 H), 7,14-7,16 (м, 2 H), 4,48 (с, 2 H), 3,74-3,82 (м, 2 H), 2,78-2,81 (м, 2 H), 1,83-1,95 (м, 4 H).

Стадия 3: [(1R)-6-хлор-1-формилтетралин-1-ил]метилбензоат



[00444] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для *Промежуточного соединения 1,* с использованием [(1S)-6-хлор-1-(гидроксиметил)тетралин-1-ил]метилбензоата (Стадия 2, P1) вместо рацемического [6-хлор-1-(гидроксиметил)тетралин-1-ил]метилбензоата на *Стадии 5*. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,61 (с, 1 H), 7,94-7,96 (м, 2 H), 7,55-7,58 (м, 1 H), 7,41-7,45 (м, 2 H), 7,15-7,20 (м, 3 H), 4,73-4,76 (д, 1H), 4,53-4,56 (д, 1H), 2,82-2,85 (м, 2 H), 2,20-2,26 (м, 1 H), 2,01- 2,07 (м, 1 H), 1,90-1,96 (м, 2 H).

Стадия 4: [(1R)-6-хлор-1-(диметоксиметил)тетралин-1-ил]метанол



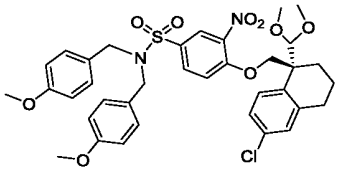
[00445] Методика A: Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для *Промежуточного соединения 1,* с использованием [(1R)-6-хлор-1-формилтетралин-1-ил]метилбензоата вместо рацемического (6-хлор-1-формил)-тетралин-1-ил)метилбензоата на Стадии 6. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ + D_2O): δ 7,34-7,36 (м, 1 H), 7,10-7,12 (м, 2 H), 4,49 (с, 1 H), 3,89-3,91 (д, 1 H), 3,50-3,53 (м, 1 H), 3,46 (с, 3 H), 3,33 (с, 3 H), 2,68-2,76 (м, 2 H), 1,99-2,06 (м, 1 H), 1,89-1,96 (м, 1 H), 1,70-1,86 (м, 2 H).

[00446] Методика B: рацемический (6-хлор-1-формилтетралин-1-ил)метилбензоат (**Промежуточное соединение 1,** Стадия 6) разделяли на хиральной колонке на приборе для препаративной SFC Berger MG2 в условиях разделения: колонка: ChiralPak IC (2 x 25 см); подвижная фаза A: изо-PrOH, подвижная фаза B: сверхкритический CO_2, A:B = 1/3 при 60 мл/мин; продолжительность хроматографирования (время цикла): введение с интервалами 5 мин; пробоподготовка: 20 мг/мл*i* PrOH/ДХМ; объем введения: 0,5 мл; длина волны детектирования: 220 нм; температура колонки: 30 °C; противодавление: 100 бар. Разделенные продукты определяли с помощью хиральной ВЭЖХ на Berger Analytical SFC. Условия хиральной ВЭЖХ: хиральная колонка: ChiralPak IC, 5 мкм, 4,6 мм × 250 мм (Daicel); подвижная фаза: изо-PrOH/сверхкритический CO_2/EtOH 1/3; скорость потока: 3,0 мл/мин и продолжительность хроматографирования: 7 мин; длина волны детектирования (длина УФ-излучения): 220 нм, 254 нм и 280 нм; температура колонки: 30 °C; противодавление: 120 бар, чтобы получить

[(1S)-6-хлор-1-(диметоксиметил)тетралин-1-ил]метанол (P1, время удерживания = 1,96 мин) и

[(1R)-6-хлор-1-(диметоксиметил)тетралин-1-ил]метанол (P2, время удерживания = 2,69 мин)

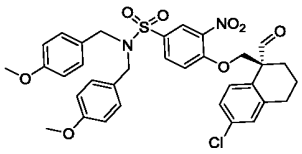
Стадия 5: N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-нитро-4-[[(1R)-6-хлор-1-(диметоксиметил)тетралин-1-ил]метокси]бензолсульфонамид



[00447] К раствору *[(1R)-6-хлор-1-(диметоксиметил)тетралин-1-ил]метанола* (2,96 г, 10,93 ммоль, P2) в ТГФ (50 мл) по каплям добавляли LiHMDS (11,5 мл, 11,4 ммоль) в атмосфере N_2 при -40 °C, раствор перемешивали при -40 °C в течение 5 мин, затем по каплям добавляли 4-фтор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-нитробензолсульфонамид (7,55 г, 16,4 ммоль) (стадия 1) в ТГФ (30 мл). Раствор перемешивали 5 мин при -40 °C, затем смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали на бане с ледяной водой и гасили нас. водным раствором NH_4Cl (100 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали нас. раствором NH_4Cl и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя

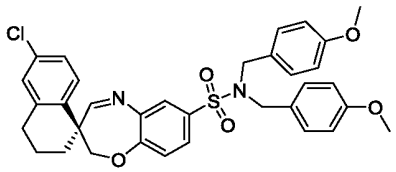
этилацетатом (ЭА) и петролейным эфиром (ПЭ), что давало N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-нитро-4-[[(1R)-6-хлор-1-(диметоксиметил)тетралин-1-ил]метокси]бензолсульфонамид (6,41 г, выход 82%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,06-8,07 (м, 1 H), 7,97-8,00 (м, 1 H), 7,60-7,62 (м, 1 H), 7,49-7,51 (м, 1 H), 7,14-7,17 (м, 2 H), 6,99-7,07 (м, 4 H), 6,77-6,79 (м, 4H), 4,62 (с, 1 H), 4,27-4,36 (м, 2 H), 4,24 (с, 4 H), 3,70 (с, 6 H), 3,39 (с, 3 H), 3,30 (с, 3 H), 2,68-2,71 (м, 2H), 1,98-2,00 (м, 1 H), 1,81-1,85 (м, 2 H), 1,71-1,73 (м, 1 H).

Стадия 6: N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-нитро-4-[[(1R)-6-хлор-1-формилтетралин-1-ил]метокси]бензолсульфонамид



[00448] К раствору N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-нитро-4-[[(1R)-6-хлор-1-(диметоксиметил)тетралин-1-ил]метокси]бензолсульфонамида (6,11 г, 8,59 ммоль) в ТГФ (80 мл) и воде (20 мл) добавляли p-TsOH·H_2O (3,27 г, 17,18 ммоль), смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до 0 °C и добавляли нас. водный раствор $NaHCO_3$ (100 мл). Смесь экстрагировали ЭА (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя ЭА, и получали N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-нитро-4-[[(1R)-6-хлор-1-формилтетралин-1-ил]метокси]бензолсульфонамид (6,11 г, чистота 85%, выход 91%).

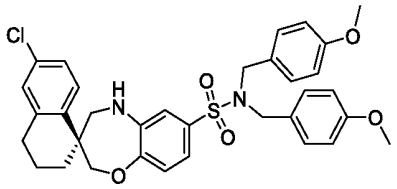
Стадия 7: (S)-6'-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)-3',4'-дигидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-сульфонамид



[00449] К раствору N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-нитро-4-[[(1R)-6-хлор-1-формилтетралин-1-ил]метокси]бензолсульфонамида (6,11 г, 7,81 ммоль) в этаноле (40 мл) и воде (20 мл) добавляли порошок железа (2,18 г, 39 ммоль) и NH_4Cl (827 мг, 15,6 ммоль), смесь перемешивали при 100 °C в течение 3 ч. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Смесь фильтровали. К фильтрату добавляли H_2O (20 мл), экстрагировали ЭА (30 мл X 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-6'-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)-3',4'-дигидро-

2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-сульфонамида (6,11 г, чистота 70%, выход 86%), который непосредственно использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки. ЖХМС рассч. для $C_{34}H_{34}ClN_2O_5S$ $(M+H)^+$: m/z = 617,18; найдено: 617,3.

Стадия 8: (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]спиро[4,5-дигидро-2H-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



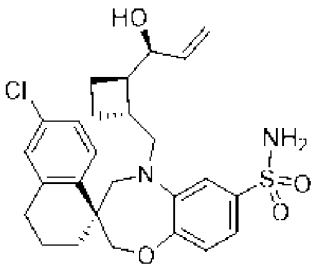
[00450] К раствору (S)-6'-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)-3',4'-дигидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-сульфонамида (6,11 г, 6,73 ммоль) (неочищенный продукт со Стадии 7, чистота 70%) в ДХМ (80 мл) порциями добавляли $NaBH(OAc)_3$ (7,14 г, 33,67 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. ЖХМС показала, что реакция прошла успешно. В реакционную смесь добавляли нас. водный раствор $NaHCO_3$ (80 мл), экстрагировали ДХМ (100 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя ЭА и ПЭ, что давало (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]спиро[4,5-дигидро-2H-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид (2,30 г, выход 53%). ЖХМС рассч. для $C_{34}H_{36}ClN_2O_5S$ $(M+H)^+$: m/z = 619,2; найдено: 619,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 7,81-7,83 (м, 1 H), 7,24-7,28 (м, 2 H), 7,17-7,18 (м, 1 H), 6,95-7,06 (м, 6 H), 6,78-6,80 (м, 4 H), 6,20 (с, 1 H), 4,15 (м, 4 H), 4,08-4,14 (м, 2 H), 3,68 (с, 6 H), 3,30- 3,36 (м, 1 H), 3,23-3,27 (м, 1 H), 2,71-2,75 (м, 2 H), 1,76-1,86 (м, 3 H), 1,56-1,61 (м, 1 H).

Промежуточное соединение 3

(3S)-6'-Хлор-5 -[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид и

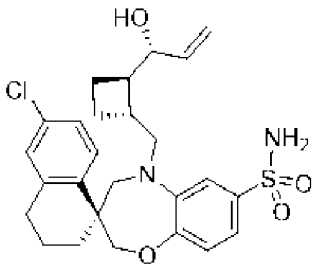
Промежуточное соединение 4

(3S)-6'-Хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



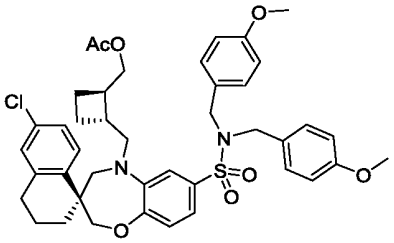
Промежуточное соединение 3

и



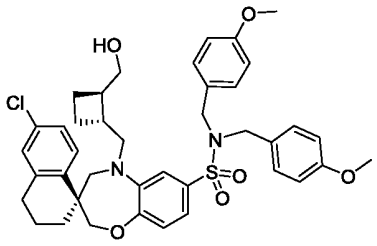
Промежуточное соединение 4

Стадия 1: [(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метилацетат



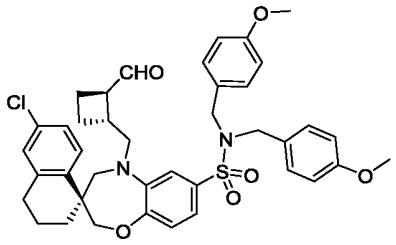
[00451] К раствору боргидрида натрия (3,48 г, 92,0 ммоль) в ДХМ (200 мл) при 0 °C при перемешивании по каплям добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (7,0 мл, 92 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 10 мин. Затем по каплям при 0 °C добавляли раствор (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]спиро[4,5-дигидро-2H-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (28,5 г, 46,03 ммоль) и [(1R,2R)-2-формилциклобутил]метилацетата (8,63 г, 55,24 ммоль) в 200 мл ДХМ. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. За реакцией наблюдали с помощью ЖХМС. К смеси добавляли еще 2 эквивалента боргидрида натрия (3,48 г, 92,06 ммоль) и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (7,04 мл, 92,06 ммоль) с последующим перемешиванием в течение 3 ч. Реакцию гасили добавлением метанола (30 мл) с последующим медленным добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (300 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (300 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя EtOAc/смесь изомеров гептана (5-40%), с получением требуемого продукта [(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метилацетата (34,5 г, 45,4 ммоль, выход 98%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{40}H_{43}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 759,28/760,28; найдено 759,67/760,64.

Стадия 2: (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



[00452] К раствору [(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метилацетата (54,0 г, 71,1 ммоль) в ТГФ (500 мл), метаноле (500 мл) и воде (500 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (14,9 г, 355 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Растворитель удаляли, и водный слой экстрагировали ДХМ (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (52 г, выход 101%) в виде белого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассч. для $C_{40}H_{45}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 717,27/718,27; найдено 717,6/718,6.

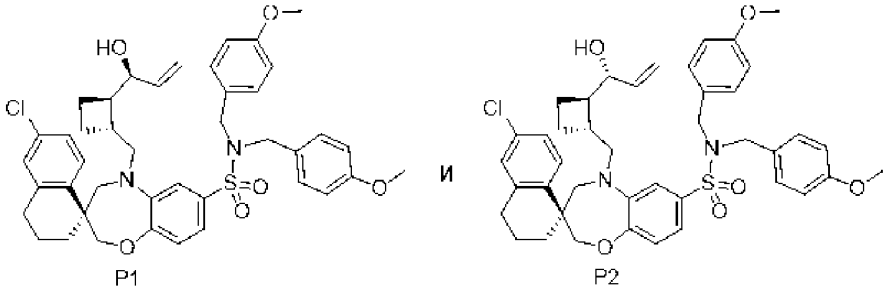
Стадия 3: (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-формилциклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



[00453] К охлажденному (-78 °C) раствору оксалилхлорида (12,4 мл, 144,9 ммоль) в ДХМ (1000 мл) медленно добавляли ДМСО (20,5 мл, 289 ммоль). Во время этого добавления выделялся газ. Смесь перемешивали при -78 °C в течение 30 мин. Затем в течение 5 мин добавляли раствор (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (52,0 г, 72,4 ммоль) в ДХМ (50 мл). Полученную смесь перемешивали при -78

°C в течение 40 мин. Затем добавляли триэтиламин (101 мл, 724 ммоль). Раствор перемешивали при -78 °C в течение еще 10 мин и давали медленно нагреться до 0 °C. После израсходования исходного вещества добавляли воду (150 мл). Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ (300 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя EtOAc/смесь изомеров гептана (5-50%), с получением (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-формилциклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (43 г, выход 83%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{40}H_{43}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 715,25/716,26; найдено 715,7/716,7.

Стадия 4: (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид и (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



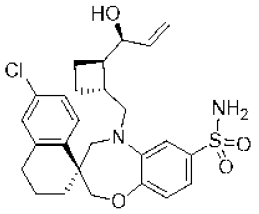
[00454] Винилмагнийбромид (1,0 М раствор в ТГФ, 300 мл, 300 ммоль) разбавляли ТГФ (200 мл) в 3-горлой круглодонной колбе в атмосфере азота. Вводили (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-формилциклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид (43,0 г, 60,1 ммоль), растворенный в ТГФ (400 мл), по каплям через капельную воронку в течение 2 часов при комнатной температуре. За реакцией наблюдали с помощью ЖХМС. После того, как исходное вещество было израсходовано, реакцию гасили добавлением нас. водного раствора NH_4Cl (300 мл) при 0 °C. Затем органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали этилацетатом (300 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя EtOAc/смесь изомеров гептана (5-40%), с получением двух

продуктов: P1 (продукт, который элюируется первым: 24,3 г, 40%) и P2 (продукт, который элюируется вторым: 20 г, 33%).

[00455] P1 был отнесен к (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамиду (Rt = 4,43 мин по данным ЖХМС). ЖХМС рассч. для $C_{42}H_{48}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 743,28/744,29; найдено 743,76/744,78. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,76 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,53 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,24-7,14 (м, 2H), 7,12 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,03-6,97 (м, 5H), 6,79 (т, *J* = 5,7 Гц, 4H), 5,84-5,69 (м, 1H), 5,16 (д, *J* = 17,2 Гц, 1H), 5,05 (д, *J* = 10,4 Гц, 1H), 4,26 (т, *J* = 5,6 Гц, 4H), 4,13 (с, 2H), 3,97 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 3,80 (д, *J* = 1,8 Гц, 6H), 3,74 (д, *J* = 6,2 Гц, 1H), 3,26 (д, *J* = 14,2 Гц, 1H), 3,09 (дд, *J* = 15,0, 9,3 Гц, 1H), 2,93 (д, *J* = 4,2 Гц, 1H), 2,83-2,75 (м, 2H), 2,48-2,35 (м, 1H), 2,10-1,92 (м, 4H), 1,82 (м, 3H), 1,50 (м, 2H).

[00456] A P2 был отнесен к (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамиду (Rt = 4,13 мин по данным ЖХМС). ЖХМС рассч. для $C_{42}H_{48}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 743,28/745,29; найдено 743,8/745,8. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,75-7,68 (м, 1H), 7,24-7,14 (м, 3H), 7,12 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,01 (т, *J* = 8,3 Гц, 5H), 6,79 (д, *J* = 8,7 Гц, 4H), 5,85 (ддд, *J* = 17,0, 10,4, 6,4 Гц, 1H), 5,29 (дд, *J* = 17,2, 1,2 Гц, 1H), 5,17-5,08 (м, 1H), 4,26 (д, *J* = 8,4 Гц, 4H), 4,14 (д, *J* = 8,0 Гц, 3H), 3,81 (с, 6H), 3,69 (д, *J* = 14,3 Гц, 1H), 3,59 (д, *J* = 12,9 Гц, 1H), 3,31 (д, *J* = 14,3 Гц, 1H), 3,15 (дд, *J* = 14,9, 9,0 Гц, 1H), 2,84-2,76 (м, 2H), 2,67-2,56 (м, 1H), 2,23-2,09 (м, 2H), 2,03 (м, 2H), 1,86-1,73 (м, 3H), 1,59-1,46 (м, 2H).

Стадия 5: (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид (Промежуточное соединение 3)

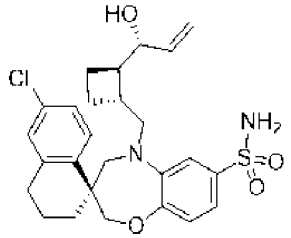


Промежуточное соединение 3

[00457] К раствору (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (24,3 г, 32,6 ммоль, P1, Стадия 4) и анизола (23,7 мл, 218 ммоль) в ДХМ (240 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (243 мл). Смесь перемешивали в течение ночи. За реакцией наблюдали с помощью ЖХМС. Растворители удаляли при пониженном

давлении. Остаток разбавляли ДХМ (200 мл). Смесь промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (200 мл x 3) и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя ЭА/гептан (5% -70%), с получением (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (15,7 г, 31,2 ммоль, выход 95%) в виде бледно-белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{26}H_{32}ClN_2O_4S$ $[M+H]^+$: m/z = 503,17/505,17; найдено 503,5/505,5; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,74 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,55 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,21 (дд, *J* = 11,4, 4,2 Гц, 2H), 7,12-7,08 (м, 2H), 6,97-6,94 (м, 1H), 6,85 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 5,90-5,76 (м, 1H), 5,25 (д, *J* = 17,2 Гц, 1H), 5,16-5,08 (м, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,88 (д, *J* = 5,1 Гц, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,27 (д, *J* = 14,3 Гц, 1H), 3,14 (м, 1H), 2,84-2,75 (м, 2H), 2,51 (дд, *J* = 16,9, 8,5 Гц, 1H), 2,08 (м, 3H), 1,90 (дд, *J* = 15,8, 5,6 Гц, 2H), 1,63 (м, 3H), 1,45 (т, *J* = 12,1 Гц, 1H).

Стадия 6: (3S) -6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид (Промежуточное соединение 4)

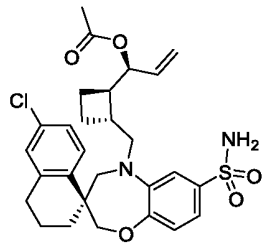


Промежуточное соединение 4

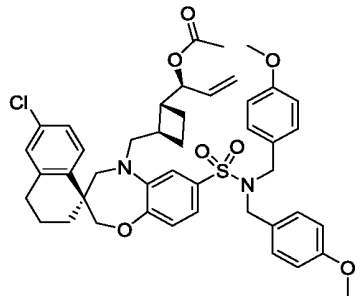
[00458] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для *Стадии 5,* используя P2, Стадия 4. ЖХМС рассч. для $C_{26}H_{32}ClN_2O_4S$ $[M+H]^+$: m/z = 503,17/505,17; найдено 503,5/505,5; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,72 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,27-7,16 (м, 3H), 7,12 (с, 1H), 6,99-6,94 (м, 1H), 5,94-5,79 (м, 1H), 5,31 (д, *J* = 17,2 Гц, 1H), 5,19 (д, *J* = 10,5 Гц, 1H), 4,34-4,26 (м, 1H), 4,15-4,08 (м, 2H), 3,70 (д, *J* = 14,5 Гц, 2H), 3,28 (д, *J* = 14,2 Гц, 1H), 3,16 (дд, *J* = 15,1, 9,0 Гц, 1H), 2,79 (дд, *J* = 9,3, 5,0 Гц, 2H), 2,75-2,65 (м, 1H), 2,31-2,21 (м, 1H), 2,05-1,88 (м, 3H), 1,80-1,71 (м, 2H), 1,71-1,59 (м, 2H), 1,50 (т, *J* = 11,4 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 5

[(1S)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-Хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]ацетат



Стадия 1: [(1S)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]ацетат



[00459] К раствору (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (1,20 г, 1,61 ммоль, Промежуточные соединения 3 и 4, Стадия 4, P1) в ДХМ (40 мл) добавляли ДМАП (39 мг, 0,32 ммоль), триэтиламин (0,27 мл, 2,1 ммоль) и Ac_2O (0,18 мл, 1,8 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (40 мл), промывали водой (30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта (1,26 г) в виде светло-оранжевого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{44}H_{50}ClN_2O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 785,29/787,29. Найдено: 785,2/787,4.

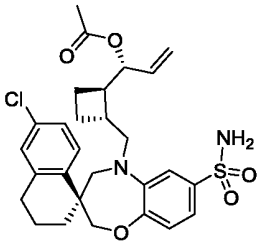
Стадия 2: [(1S)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]ацетат

[00460] К раствору [(1S)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]ацетата (1,26 г, 1,6 ммоль) в ДХМ (20 мл) при перемешивании по каплям добавляли ТФК (20 мл, 137 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение ночи. ЖХМС показала, что исходное вещество израсходовано. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и медленно выливали в 120 мл насыщенного раствора K_2CO_3 на ледяной бане. Смесь экстрагировали ДХМ (30 мл X 3). Объединенные органические слои сушили над

сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (12 г), используя EtOAc/смесь изомеров гептана (от 2% до 50%), с получением [(1S)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]ацетата (680 мг, выход 77%). ЖХМС рассч. для $C_{28}H_{34}ClN_2O_5S$ $[M+H]^+$: mz = 545,18/547,18. Найдено: 544,8/546,4.

Промежуточное соединение 6

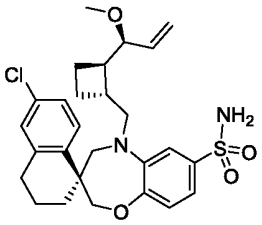
[(1R)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-Хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]ацетат



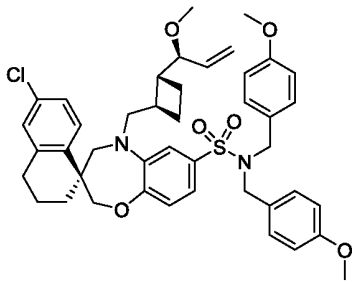
[00461] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Промежуточного соединения 5, с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточные соединения 3 и 4, стадия 4, P2) на *Стадии 1*. ЖХМС рассч. для $C_{28}H_{34}ClN_2O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 545,18/547,18. Найдено: 544,8/546,6.

Промежуточное соединение 7

(3R)-6'-Хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



Стадия 1: (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



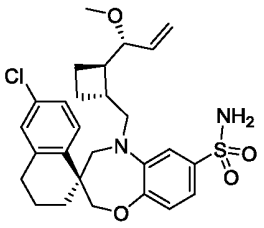
[00462] К охлажденному (баня со льдом) раствору (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (3,2 г, 4,3 ммоль, Промежуточные соединения 3 и 4, Стадия 4, P1) в ТГФ (70 мл) добавляли гидрид натрия (0,52 г, 12,9 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли йодметан (0,8 мл, 12,9 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °C в течение ночи. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного хлорида аммония (70 мл) и воды (70 мл). Смесь экстрагировали ЭА (70 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (3,1 г, выход 95%), который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассч. для $C_{43}H_{50}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 757,3/759,3. Найдено: 757,0/759,4.

Стадия 2: (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид

[00463] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Промежуточного соединения 5, Стадия 2, с использованием (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида. ЖХМС рассч. для $C_{27}H_{34}ClN_2O_4S$ $[M+H]^+$: m/z = 517,2/519,2. Найдено: 516,8/518,7.

Промежуточное соединение 8

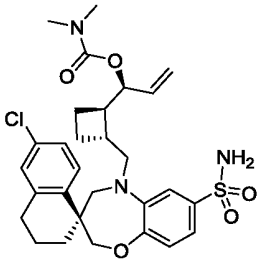
(3S)-6'-Хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



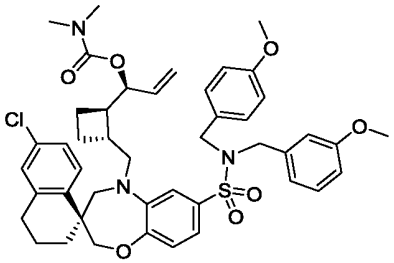
[00464] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Промежуточного соединения 7, с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточные соединения 3 и 4, Стадия 4, P2) на *Стадия 1*. ЖХМС рассч. для $C_{27}H_{35}ClN_2O_4S$ $[M+H]^+$: m/z = 517,2/519,2. Найдено: 516,8/518,5.

Промежуточное соединение 9

[(1S)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-Хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]-N,N-диметилкарбамат



Стадия 1: [(1S)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]-N,N-диметилкарбамат



[00465] К раствору (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (0,8 г, 1,08 ммоль, Промежуточные соединения 3 и 4, Стадия 4, P1) в ТГФ (10 мл)/толуол (10 мл) при перемешивании добавляли N,N-диметилкарбамоилхлорид (1,16 г, 10,7 ммоль). Полученную смесь охлаждали до -78 °C и по каплям в течение 10 мин добавляли KHMDS (8,15 мл, 0,5 M в толуоле). Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение

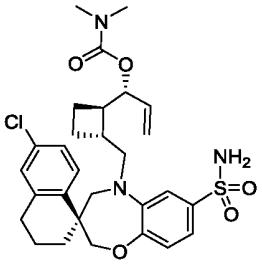
10 мин. Затем раствор медленно нагревали до к. т. и перемешивали в течение 1 ч. ЖХМС показала израсходование исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (20 г), используя EtOAc/смесь изомеров гептана (от 10% до 60%), с получением [(1S)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]-N,N-диметилкарбамата (0,69 г, выход 78%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{45}H_{53}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 814,3/816,3; найдено: 814,8/816,9.

Стадия 2: [(1S)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]-N,N-диметилкарбамат

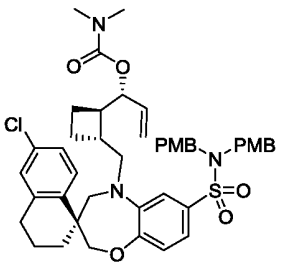
[00466] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Промежуточного соединения 5, Стадия 2. ЖХМС рассч. для $C_{29}H_{37}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 574,2/576,2; найдено: 574,6/576,5.

Промежуточное соединение 10

[(1R)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-Хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]-N,N-диметилкарбамат

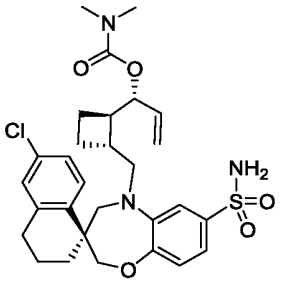


Стадия 1: [(1R)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]-N,N-диметилкарбамат



[00467] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Промежуточного соединения 9, Стадия 1, с использованием (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточные соединения 3 и 4, Стадия 4, P2) и N,N-диметилкарбамоилхлорида. ЖХМС рассч. для $C_{45}H_{53}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 814,3/816,3; найдено: 814,7/816,1.

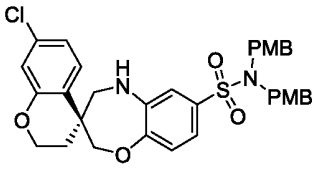
Стадия 2: [(1R)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]-N,N-диметилкарбамат



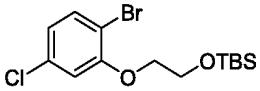
[00468] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Промежуточного соединения 5, Стадия 2. ЖХМС рассч. для $C_{29}H_{37}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 574,2/576,2; найдено: 574,8/576,7.

Промежуточное соединение 11

(S)-7'-Хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)-4,5-дигидро-2H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,4'-хроман]-7-сульфонамид



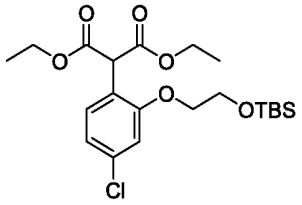
Стадия 1: (2-(2-бром-5-хлорфенокси)этокси)(трет-бутил)диметилсилан



[00469] К раствору 2-бром-5-хлорфенола (20,0 г, 96,4 ммоль) в НМП (100 мл) добавляли K_2CO_3 (26,6 г, 192 ммоль) и 2-бромэтокситрет-бутилдиметилсилан (22,7 мл, 106 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при 90 °C в течение 5 ч. После охлаждения до к. т. суспензию разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (150 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (150 мл) и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на

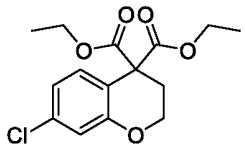
колонке с силикагелем, используя ПЭ/ЭА (5%), с получением 2-(2-бром-5-хлорфенокси)этокситрет-бутилдиметилсилана (32 г, выход 90%) в виде светло-желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,58 (д, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,24 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,95 (дд, J = 8,4, 2,4 Гц, 1 H), 4,18-4,16 (м, 2 H), 3,94-3,93 (м, 2 H), 0,86 (с, 9 H), 0,06 (с, 6 H).

Стадия 2: диэтил-2-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-хлорфенил)малонат



[00470] К суспензии K_3PO_4 (21,35 г, 100,6 ммоль) и бис(три-трет-бутилфосфин)палладия (0) (1,70 г, 3,34 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли 2-(2-бромо-5-хлорфенокси)этокситрет-бутилдиметилсилан (12,2 г, 33,3 ммоль), а затем добавляли диэтилмалонат (10,68 г, 66,7 ммоль). Полученную суспензию нагревали при 85 °C в течение 6 ч в атмосфере аргона, а затем охлаждали до к. т. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на колонке с силикагелем, используя гексан/ЭА (0-10%), с получением диэтил-2-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтокси]-4-хлорфенил]пропандиоата (7,3 г, выход 49,2%) в виде прозрачного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,30 (д, J = 8,2 Гц, 1 H), 6,96 (дд, J = 8,3, 2,0 Гц, 1 H), 6,92 (д, J = 2,0 Гц, 1 H), 5,11 (с, 1H), 4,27-4,15 (м, 4 H), 4,04 (т, J = 5,0 Гц, 2 H), 3,94 (т, J = 5,1 Гц, 2 H), 1,26 (т, J = 7,2 Гц, 6 H), 0,91 (с, 9 H), 0,09 (с, 6 H).

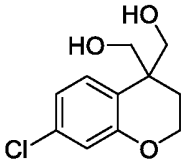
Стадия 3: диэтил-7-хлорхроман-4,4-дикарбоксилат



[00471] К раствору диэтил-2-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтокси]-4-хлорфенил]пропандиоата (9,53 г, 21,4 ммоль) и DBU (6,52 г, 42,8 ммоль) в MeCN (200 мл) в атмосфере N_2 добавляли 4-нитробензолсульфонилфторид (8,79 г, 42,8 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 70 °C в течение 24 ч. После охлаждения раствор концентрировали при 35 °C при пониженном давлении для удаления MeCN. Остаток разбавляли водой (120 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), 1 н. HCl (100 мл), затем раствором $NaHCO_3$ (500 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и

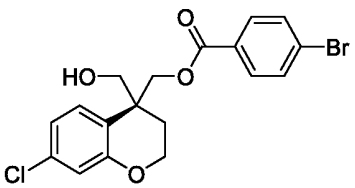
концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на колонке с силикагелем, используя гексан/ЭА (0-10%) (Rf = 0,4 в 10% этилацетате в гексане), с получением диэтил-7-хлорхроман-4,4-дикарбоксилата (7,400 г, выход 110,5%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,36 (д, J = 8,4 Гц, 1 H), 6,90 (дд, J = 2,0 Гц, 8,4 Гц, 1 H), 6,86 (д, J = 2,4 Гц, 1 H), 4,28-4,19 (м, 6 H), 2,54-2,51 (м, 2 H), 1,27 (т, J = 7,2 Гц, 6 H).

Стадия 4: [7-хлор-4-(гидроксиметил)хроман-4-ил]метанол



[00472] К раствору диэтил-7-хлорхроман-4,4-дикарбоксилата (6,30 г, 20,1 ммоль) в ТГФ (25 мл) по каплям при 0 °C добавляли гидрид диизобутилалюминия (201,4 мл, 201 ммоль, 1 М в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Затем гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 280 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество растворяли в ТГФ (100 мл) и воде (200 мл) и добавляли боргидрид натрия (4,4 г, 114,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч, а затем гасили насыщенным раствором NH_4Cl (75 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 60 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на колонке с силикагелем, используя гексан/ЭА (0-70%), с получением [7-хлор-4-(гидроксиметил)хроман-4-ил]метанола (2,80 г, выход 61%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,23 (д, J = 9,2 Гц, 1 H), 6,87-6,85 (м, 2 H), 4,21 (т, J = 5,2 Гц, 2 H), 3,97 (д, J = 10,8 Гц, 2 H), 3,78 (д, J = 10,8 Гц, 2 H), 2,09 (т, J = 5,2 Гц, 2 H).

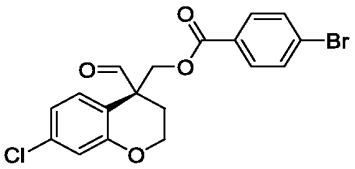
Стадия 5: (S)-(7-хлор-4-(гидроксиметил)хроман-4-ил)метил-4-бромбензоат



[00473] К раствору 2,6-бис((R)-5,5-дибутил-4-фенил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)пиридина (934 мг, 1,57 ммоль) в сухом ДХМ (3 мл) добавляли $CuCl_2$ (211 мг, 1,57 ммоль), и полученный зеленый раствор перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Этот раствор добавляли к раствору [7-хлор-4-(гидроксиметил)хроман-4-ил]метанола (3,60 г, 15,74 ммоль) в сухом ДХМ

(60 мл). Полученный раствор охлаждали до -78 °C. Затем медленно добавляли раствор 4-бромбензоилхлорида (4,15 г, 18,8 ммоль) в ДХМ (5 мл), а затем по каплям ДИПЭА (3,29 мл, 18,8 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 2 ч, а затем гасили буферным раствором KH_2PO_4/H_3PO_4 (70 мл, pH ~ 3). Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (150 мл), и слои разделяли. Органическую фазу промывали буфером с pH ~ 3 (1 x 50 мл), насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2 x 50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1 x 50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя 100% ДХМ, с получением [(4S)-7-хлор-4-(гидроксиметил)хроман-4-ил]метил-4-бромбензоата (4,10 г, выход 63%) (e.r. = 92:8). Хиральная ВЭЖХ: хиральная колонка: AD, 2,5 мкм, 3,0 мм × 150 мм; подвижная фаза A: сверхкритический CO_2, подвижная фаза B: MeOH (с 0,1% DEA), A:B = 50:50; продолжительность хроматографирования: 20 мин; длина волны детектора: 254 нм, прибор: Waters Acouity UPC^2. ^{1}H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,86 (д, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,84 (с, 1 H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 2 H), 7,32 (д, J = 8,0 Гц, 1 H), 6,88 (д, J = 8,4 Гц, 2 H), 4,53 (д, J = 6,0 Гц, 2 H), 4,23 (д, J = 6,0 Гц, 2 H), 3,80 (с, 2 H), 2,16-2,09 (м, 1 H), 2,02-1,97 (м, 1 H).

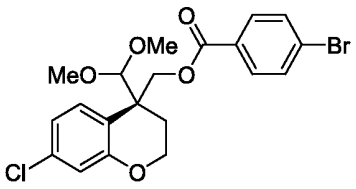
Стадия 6: (R)-(7-хлор-4-формилхроман-4-ил)метил-4-бромбензоат (GXL002-55-1)



[00474] Периодинан Десса-Мартина (5,07 г, 11,95 ммоль) добавляли к раствору [(4S)-7-хлор-4-(гидроксиметил)хроман-4-ил]метил-4-бромбензоата (4,10 г, 9,96 ммоль) в ДХМ (130 мл) при перемешивании при 10 °C. После добавления охлаждающую баню убирали, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Затем медленно добавляли воду (17 мл), и реакционную смесь дополнительно перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C, гасили смесью 1:1 10% $Na_2S_2O_3$ и насыщенного раствора $NaHCO_3$ (20 мл) и дополнительно перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем раствор разбавляли этилацетатом (700 мл), и водную фазу отделяли. Органическую фазу промывали смесью 1:1 10% $Na_2S_2O_3$/насыщенного раствора $NaHCO_3$ (200 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на колонке

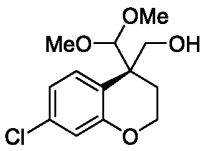
с силикагелем, элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана (10%), с получением [(4R)-7-хлор-4-формилхроман-4-ил]метил-4-бромбензоата (3,0 г, выход 73%). ^{1}H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,60 (с, 1 H), 77,81 (д, J = 6,8 Гц, 2 H), 7,58 (д, J = 8,4 Гц, 2 H), 7,13 (дд, J = 1,2 Гц, 7,6 Гц, 1 H), 6,94 (д, J = 8,4 Гц, 2 H), 4,84 (д, J = 11,2 Гц, 1 H), 4,54 (д, J = 11,2 Гц, 1 H), 4,27-4,24 (м, 2 H), 2,52-2,46 (м, 1 H), 2,12-2,06 (м, 1 H).

Стадия 7: (R)-(7-хлор-4-(диметоксиметил)хроман-4-ил)метил-4-бромбензоат



[00475] К смеси [(4R)-7-хлор-4-формилхроман-4-ил]метил-4-бромбензоата (3,0 г, 7,3 ммоль) и триметилортоформиата (2,33 г, 21,9 ммоль) в безводном MeOH (10 мл) добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (63 мг, 0,37 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/гексан (10%), с получением [(4R)-7-хлор-4-(диметоксиметил)хроман-4-ил]метил-4-бромбензоата (2,5 г, выход 74%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,75 (д, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,74 (с, 1 H), 7,56 (д, J = 8,4 Гц, 2 H), 7,37 (д, J = 8,4 Гц, 1 H), 6,87-6,83 (м, 1 H), 6,51 (д, J = 4,4 Гц, 1 H), 4,53-4,49 (м, 2 H), 4,32-4,29 (м, 1 H), 4,20-4,18 (м, 1 H), 3,45 (с, 3 H), 3,30 (с, 3 H), 2,34-2,29 (м, 1 H), 2,02-1,97 (м, 1 H).

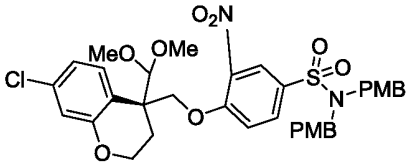
Стадия 8: (R)-(7-хлор-4-(диметоксиметил)хроман-4-ил)метанол



[00476] К смеси [(4R)-7-хлор-4-(диметоксиметил)хроман-4-ил]метил-4-бромбензоата (2,50 г, 5,49 ммоль) в воде (17 мл) и ТГФ (34 мл) добавляли NaOH (658 мг, 16,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (10 мл), 1 н. NaOH (10 мл), водой (10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью ПЭ:ЭА (2:1), с получением [(4R)-7-хлор-4-(диметоксиметил)хроман-4-ил]метанола (1,50 г, выход 100%) в виде бесцветного масла. ^{1}H

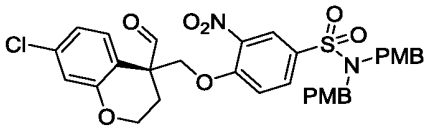
ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,28-7,26 (м, 1 Н), 6,86-6,84 (м, 2 Н), 4,48 (с, 1 Н), 4,29-4,23 (м, 1 Н), 4,66-4,11 (м, 1 Н), 3,98 (д, J = 11,2 Гц, 1 Н), 3,56 (д, J = 11,2 Гц, 1 Н), 3,48 (с, 3 Н), 3,36 (с, 3 Н), 2,26-2,20 (м, 1 Н), 2,08-1,97 (м, 1 Н).

Стадия 9: N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-нитро-4-[[(4R)-7-хлор-4-(диметоксиметил)хроман-4-ил]метокси]бензолсульфонамид



[00477] К раствору [(4*R*)-7-хлор-4-(диметоксиметил)хроман-4-ил]метанола (1,50 г, 5,5 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) добавляли KOBu-*трет* (1,23 г, 11 ммоль). После перемешивания в течение 5 минут при к. т. добавляли по каплям раствор 4-фтор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-нитробензолсульфонамида (3,04 г, 6,6 ммоль, Промежуточное соединение 2, Стадия 1) в ТГФ (30 мл), и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали NH_4Cl (50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/гексан (20%), с получением N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-нитро-4-[[(4R)-7-хлор-4-(диметоксиметил)хроман-4-ил]метокси]бензолсульфонамида (3,35 г, выход 85%) в виде желтого полутвердого вещества. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,04 (д, J = 2,4 Гц, 1 Н), 7,78 (дд, J = 2,4, 8,8 Гц, 1 Н), 7,51 (д, J = 8,8 Гц, 1 Н), 7,00-6,97 (м, 5 Н), 6,82-6,79 (м, 2 Н), 6,73-6,70 (м, 4 Н), 4,68 (с, 1 Н), 4,28-4,21 (м, 8 Н), 3,72 (с, 6 Н), 3,42 (с, 3 Н), 3,25 (с, 3 Н), 2,31-2,25 (м, 1 Н), 1,97-1,84 (м, 1 Н).

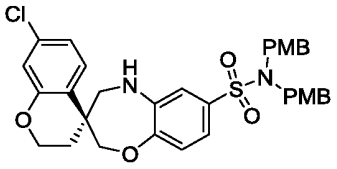
Стадия 10: (R)-4-((7-хлор-4-формилхроман-4-ил)метокси)-N,N-бис(4-метоксибензил)-3-нитробензолсульфонамид



[00478] К раствору N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-нитро-4-[[(4R)-7-хлор-4-(диметоксиметил)хроман-4-ил]метокси]бензолсульфонамида (3,35 г, 4,7 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (17 мл) добавляли TsOH (1,79 г, 9,39 ммоль). Полученный раствор

перемешивали при 105 °C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали нас. раствором $NaHCO_3$ (15 мл), водой (15 мл) и нас. водным раствором хлорида натрия (15 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя ПЭ:ЭА (2:1), для получения N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-нитро-4-[[(4R)-7-хлор-4-формилхроман-4-ил]метокси]бензолсульфонамида (2,50 г, выход 79%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,51 (с, 1 H), 8,09 (д, J = 2,4 Гц, 1 H), 6,89-7,86 (м, 1 H), 7,12 (д, J = 9,2 Гц, 1 H), 7,08-7,03 (м, 5 H), 6,99-6,93 (м, 2 H), 6,81-6,78 (м, 4 H), 4,71 (д, J = 9,2 Гц, 1 H), 4,37-4,35 (м, 1 H), 4,30-4,23 (м, 6 H), 3,79 (с, 6 H), 2,54-2,47 (м, 1 H), 2,42-2,36 (м, 1 H).

Стадия 11: (S)-7'-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)-4,5-дигидро-2H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,4'-хроман]-7-сульфонамид



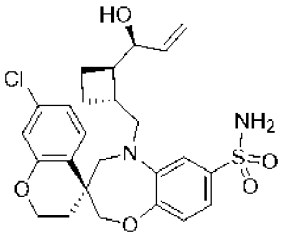
[00479] К раствору N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-нитро-4-[[(4R)-7-хлор-4-формилхроман-4-ил]метокси]бензолсульфонамида (2,50 г, 3,75 ммоль) и NH_4Cl (1,99 г, 37,4 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли цинк (2,45 г, 37,4 ммоль), и полученный раствор перемешивали при 80 °C в атмосфере N_2 в течение ночи. После охлаждения смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя ПЭ:ЭА (2:1), с получением (3S)-7'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]спиро[4,5-дигидро-2H-1,5-бензоксазепин-3,4'-хроман]-7-сульфонамида (1,44 г, выход 58%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{34}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 621,17/623,17; найдено: 621,2/623,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,71 (д, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,21-7,18 (м, 1 H), 7,04-6,93 (м, 6 H), 6,91 (м, 1H), 6,85 (д, J = 2,4 Гц, 1 H), 6,78-6,75 (м, 4 H), 4,23-4,10 (м, 8 H), 3,78 (с, 6 H), 3,53 (д, J = 12,8 Гц, 1 H), 3,40 (д, J = 12,8 Гц, 1 H), 2,05-2,00 (м, 1 H), 1,96-1,92 (м, 1 H).

Промежуточное соединение 12

(3S)-7'-Хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,4'-хроман]-7-сульфонамид и

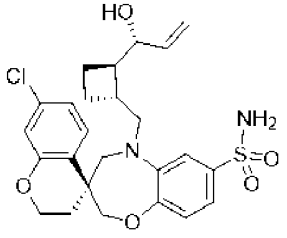
Промежуточное соединение 13

(3S)-7'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,4'-хроман]-7-сульфонамид



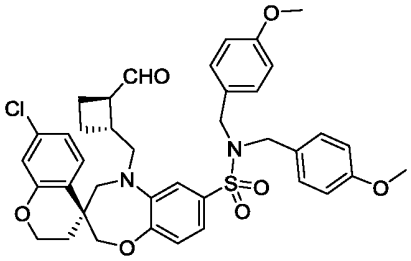
Промежуточное соединение 12

и



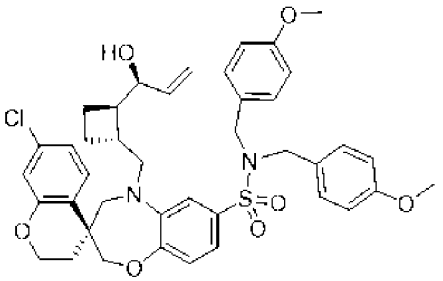
Промежуточное соединение 13

Стадия 1: (3S)-7'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-формилциклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,4'-хроман]-7-сульфонамид



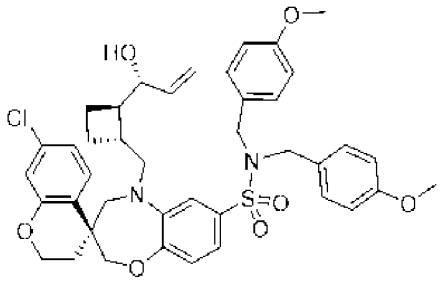
[00480] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для *Промежуточного соединения 3, Стадии 1-3,* с использованием (3S)-7'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]спиро[4,5-дигидро-2H-1,5-бензоксазепин-3,4'-хроман]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 11) и [(1R,2R)-2-формилциклобутил]метилацетата на Стадии 1. ЖХМС: рассч. для $C_{39}H_{42}ClN_2O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 717,3/719,3; найдено: 717,4/719,2.

Стадия 2: (3S)-7'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,4'-хроман]-7-сульфонамид и (3S)-7'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,4'-хроман]-7-сульфонамид



P1

и

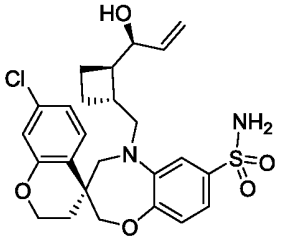


P2

[00481] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для *Промежуточного соединения 3, Стадия 4,* с использованием винилмагнийбромида (1,0 М раствор ТГФ). Реакционную смесь гасили нас. раствором NH_4Cl (300 мл) и экстрагировали (ЭА, 300 мл x 3). Органический слой концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя ЭА/гептан (от 20% до 50%), с получением двух продуктов: P1 (продукт, который элюируется первым), который был отнесен к (3S)-7'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,4'-хроман]-7-сульфонамиду. ЖХМС рассч. для $C_{41}H_{46}ClN_2O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 745,3/747,3; найдено: 745,5/747,4.

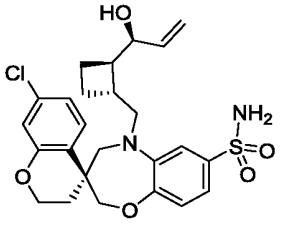
[00482] И P2 (продукт, который элюируется вторым) был отнесен к (3S)-7'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,4'-хроман]-7-сульфонамиду. ЖХМС рассч. для $C_{41}H_{46}ClN_2O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 745,3/747,3; найдено: 745,5/747,4.

Стадия 3: (3S)-7'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,4'-хроман]-7-сульфонамид (Промежуточное соединение 12)



[00483] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для *Промежуточного соединения 3, Стадии 5,* с использованием (3S)-7'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,4'-хроман]-7-сульфонамида (P1, Стадия 2). ЖХМС: рассч. для $C_{25}H_{30}ClN_2O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 505,0/507,0; найдено: 505,1/507,0.

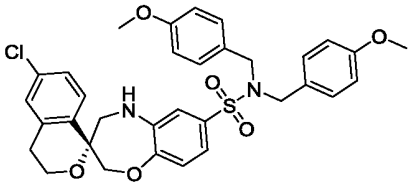
Стадия 4: (3S)-7'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,4'-хроман]-7-сульфонамид (Промежуточное соединение 13)



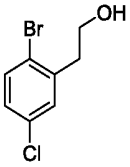
[00484] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для *Промежуточного соединения 3, Стадии 5,* с использованием (3S)-7'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,4'-хроман]-7-сульфонамида (P2, Стадия 2). ЖХМС: рассч. для $C_{25}H_{30}ClN_2O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 505,0/507,0; найдено: 505,1/507,0.

Промежуточное соединение 14

(R)-6'-Хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)-4,5-дигидро-2H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-изохроман]-7-сульфонамид

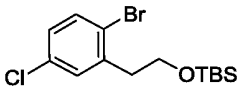


Стадия 1: 2-(2-бром-5-хлорфенил)этанол (LGY001-54-1)



[00485] К суспензии 2-(2-бром-5-хлорфенил)уксусной кислоты (60,0 г, 240 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавляли BH_3-ТГФ (760 мл, 760 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 4 ч, а затем гасили MeOH (300 мл) в атмосфере N_2 при 0 °C. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который разбавляли ДХМ (100 мл) и промывали 1 M HCl и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-бром-5-хлорфенил)этанола (60 г, выход 84%) в виде бесцветного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ^{1}H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,46 (д, *J* = 8,4 Гц, 1 H), 7,27 (д, *J* = 2,8 Гц, 1 H), 7,07 (дд, *J* = 2,8 Гц, 8,8 Гц, 1 H), 3,86 (т, *J* = 6,4 Гц, 2 H), 2,97 (т, *J* = 6,4 Гц, 2 H), 1,88 (с, 1 H).

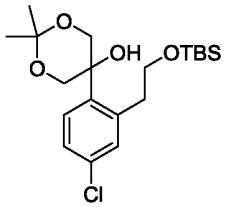
Стадия 2: (2-бром-5-хлорфенэтокси)(трет-бутил)диметилсилан



[00486] трет-Бутилхлордиметилсилан (25,34 г, 168 ммоль) медленно добавляли к раствору имидазола (17,34 г, 254 ммоль) и 2- (2-бром-5-хлорфенил)этанола (60,0 г, 254 ммоль) в сухом ДХМ (400 мл) при 0 °C в течение 30 мин. После добавления реакционную смесь

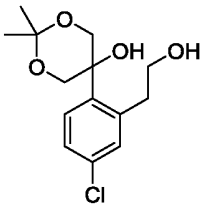
перемешивали при к. т. в течение 18 ч и обрабатывали 5% водным раствором $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали ЭА (200 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя ПЭ:ЭА (0-10%), с получением 2-(2-бром-5-хлорфенил)этокситрет-бутилдиметилсилана (61 г, выход 68%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,48 (д, *J* = 8,4 Гц, 1 H), 7,30 (д, *J* = 2,8 Гц, 1 H), 7,09 (дд, *J* = 8,4, 2,8 Гц, 1 H), 3,85 (т, *J* = 6,4 Гц, 2 H), 2,97 (т, *J* = 6,4 Гц, 2 H), 0,90 (с, 9 H), 0,00 (с, 6 H).

Стадия 3: 5-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-хлорфенил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ол



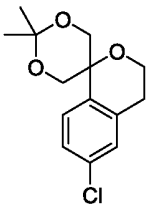
[00487] К раствору 2-(2-бром-5-хлорфенил)этокситрет-бутилдиметилсилана (40,0 г, 114 ммоль) в ТГФ (400 мл) при -78 °C по каплям добавляли н-BuLi (54,8 мл, 137 ммоль) (2,5 М в гексане) и перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли 2,2-диметил-1,3-диоксан-5-он (20,8 г, 160 ммоль) в ТГФ (15 мл), перемешивали при температуре от -78 °C до -15 °C в течение 4 ч. Смесь гасили нас. NH_4Cl (150 мл) и экстрагировали ЭА (150 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя ПЭ/ЭА (2-10%), с получением 5-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ола (30 г, выход 65%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,65 (д, *J* = 8,4 Гц, 1 H), 7,33-7,18 (м, 2 H), 4,84 (с, 1 H), 4,18 (д, *J* = 11,6 Гц, 2 H), 4,03 (д, *J* = 11,6 Гц, 2 H), 3,97 (т, *J* = 6,0 Гц, 2 H), 3,24 (т, *J* = 6,0 Гц, 2 H), 1,62 (с, 3 H), 1,52 (с, 3 H), 0,88 (с, 9 H), 0,01 (с, 6 H).

Стадия 4: 5-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтил)фенил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ол (LGY001-75-1)



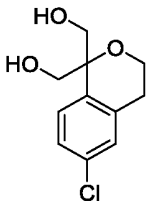
[00488] К раствору 5-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ола (30,0 г, 74,8 ммоль) в ТГФ (150 мл) медленно добавляли TBAF (97 мл, 97 ммоль) (1 М в ТГФ) при 0 °C. После добавления смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч и разбавляли EtOAc (150 мл). Смесь промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и H_2O (50 мл × 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, используя ПЭ/ЭА (10-50%), что давало 5-(4-хлор-2-(2-гидроксиэтил)фенил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ол (21 г, выход 97%) в виде бесцветного масла. ТСХ (ПЭ/ЭА = 2/1, Rf = 0,2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1 Н), 7,31 (д, J = 2,4 Гц, 1 Н), 7,22 (дд, J = 8,4, 2,4 Гц, 1 Н), 5,44 (с, 1 Н), 4,75 (т, J = 5,0 Гц, 1 Н), 4,03 (д, J = 11,6 Гц, 2 Н), 3,84 (д, J = 11,6 Гц, 2 Н), 3,62 (дд, J = 12,0, 6,8 Гц, 2 Н), 3,04 (т, J = 6,8 Гц, 2 Н), 1,44 (с, 3 Н), 1,28 (с, 3 Н).

Стадия 5: 6'-хлор-2,2-диметилспиро[[1,3]диоксан-5,1'-изохроман] (LGY001-80-1)



[00489] К раствору 5-[4-хлор-2-(2-гидроксиэтил)фенил]-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ола (42,0 г, 146 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли Ph_3P (69,15 г, 263 ммоль), а затем DIAD (52,27 мл, 263,64 ммоль) по каплям при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч и при 25 °C в течение 2 ч. Реакцию концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя ПЭ/ЭА (5%), что давало (27 г, выход 68,6%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,53 (д, J = 8,4 Гц, 1 Н), 7,29-7,25 (м, 2 Н), 3,92 (д, J = 12,4 Гц, 2 Н), 3,84 (т, J = 5,6 Гц, 2 Н), 3,77 (д, J = 12,4 Гц, 2 Н), 2,75 (т, J = 5,6 Гц, 2 Н), 1,51 (с, 3 Н), 1,35 (с, 3 Н).

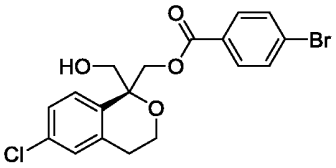
Стадия 6: (6-хлоризохроман-1,1-диил)диметанол (LGY001-82-1)



[00490] К раствору 6'-хлор-2,2-диметил-спиро[1,3-диоксан-5,1'-изохромана] (17,0 г, 63,2 ммоль) в метаноле (25 мл) добавляли TsOH (0,6 г, 3,16 ммоль) и перемешивали при 25 °C в

течение 18 ч. Смесь гасили водным $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (6-хлоризохроман-1,1-диил)диметанола (7,6 г, выход 52,5%) в виде белого твердого вещества, который использовали непосредственно на следующей стадии. ТСХ (силикагель, ПЭ/ЭА = 1/1, R.f. = 0,4). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,20 (дд, J = 8,4, 2,4 Гц, 1 H), 7,16 (д, J = 2,4 Гц, 1 H), 7,10 (д, J = 8,4 Гц, 1 H), 4,01 (т, J = 5,6 Гц, 1 H), 3,91-3,83 (м, 4 H), 2,84 (т, J = 5,6 Гц, 1 H), 2,20 (с, 2 H).

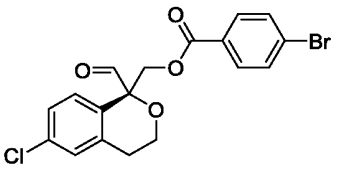
Стадия 7: (R)-(6-хлор-1-(гидроксиметил)изохроман-1-ил)метил-4-бромбензоат (LGY001-98-1)



[00491] К раствору катализатора R,R-Kang (2,6-бис((R)-5,5-дибутил-4-фенил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)пиридина) (908,93 мг, 1,53 ммоль) в сухом ДХМ (25 мл) добавляли хлорид меди (II) (205,79 мг, 1,53 ммоль). Полученный зеленый раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Этот раствор переносили посредством иглы в раствор 4-бромбензоилхлорида (5,76 г, 26,2 ммоль) в сухом ДХМ (25 мл). Полученный раствор охлаждали до -78 °C, и через некоторое время в реакционной смеси наблюдали светло-зеленый осадок. Затем медленно (более 10 мин) добавляли раствор [6-хлор-1-(гидроксиметил)изохроман-1-ил]метанола (5,0 г, 21,87 ммоль) в ДХМ (25 мл), а затем по каплям ДИПЭА (3,81 мл, 21,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78 °C в течение 2 ч и гасили нас. водным раствором KH_2PO_4 (100 мл) и давали ей нагреться до температуры окружающей среды при интенсивном перемешивании. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (400 мл), и слои разделяли. Органическую фазу промывали буфером с pH ~ 3 (1 x 50 мл), насыщенным $NaHCO_3$ (2 x 100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя ЭА/ПЭ (5-10%), с получением (R)-(6-хлор-1-(гидроксиметил)изохроман-1-ил)метил-4-бромбензоата (5,1 г, выход 56%). Хиральная ВЭЖХ показала (e.e = 93%): хиральная колонка: AD, 2,5 мкм, 3,0 мм × 150 мм; подвижная фаза A: сверхкритический CO_2, подвижная фаза B: MeOH (с 0,1% DEA), A: B = 50:50;

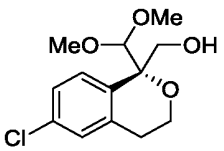
продолжительность хроматографирования: 18 мин; длина волны детектирования: 254 нм, инструмент: Waters Acouity UPC^2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,79 (д, J = 8,4 Гц, 2 H), 7,57 (д, J = 8,4 Гц, 2 H), 7,26-7,16 (м, 3 H), 4,72 (д, J = 12,0 Гц, 1 H), 4,56 (д, J = 12,0 Гц, 1 H), 4,13-3,96 (м, 2 H), 3,98-3,84 (м, 2 H), 2,88-2,78 (м, 2 H).

Стадия 8: (S)-(6-хлор-1-формилизохроман-1-ил)метил-4-бромбензоат (LGY001-100-1)



[00492] К раствору (R)-(6-хлор-1-(гидроксиметил)изохроман-1-ил)метил-4-бромбензоата (2,6 г, 6,32 ммоль) в ДХМ (35 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (3,48 г, 8,21 ммоль) при 10 °C. После добавления охлаждающую баню убирали. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Затем реакционную смесь охлаждали до 0 °C и разбавляли этилацетатом (100 мл), гасили смесью 1:1 10% $Na_2S_2O_3$ и насыщенного раствора $NaHCO_3$ (100 мл) и перемешивали при к. т. в течение еще 0,5 ч. Водную фазу отделяли. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана (10%), с получением [(S)-6-хлор-1-формилизохроман-1-ил]метил-4-бромбензоата (2,00 г, выход 77%) в виде светло-желтого масла. R_f = 0,5 в 10% этилацетате в гексане. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,68 (с, 1 H), 7,81 (д, J = 8,4 Гц, 2 H), 7,56 (д, J = 8,4 Гц, 2 H), 7,26 (м, 2 H), 7,21 (с, 1 H), 4,85 (д, J = 11,6 Гц, 1 H), 4,67 (д, J = 11,6 Гц, 1 H), 4,26-4,12 (м, 1 H), 4,09 (м, 1 H), 2,98-2,78 (м, 2 H).

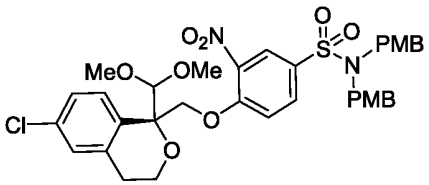
Стадия 9: (S)-(6-хлор-1-(диметоксиметил)изохроман-1-ил)метанол (LGY001-91-1)



[00493] К раствору (S)-(6-хлор-1-формилизохроман-1-ил)метил-4-бромбензоата (700,0 мг, 1,71 ммоль) в безводном метаноле (15 мл) добавляли TsOH (16,25 мг, 0,09 ммоль) и триметилортоформиат (217 мг, 2,05 ммоль), и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Затем реакционную смесь концентрировали до 50% объема, разбавляли ТГФ (12 мл) и добавляли NaOH (273 мг, 6,83 ммоль) в воде (2 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении.

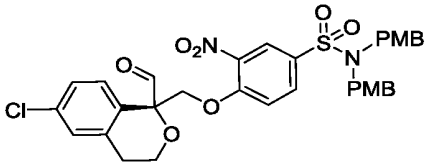
Остаток разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл). Водный слой отделяли, и органический слой промывали 1 н. NaOH (10 мл). Объединенные водные слои экстрагировали диэтиловым эфиром (20 мл). Объединенные органические слои промывали 1 н. NaOH (10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/гексан (20%), с получением (S)-(6-хлор-1-(диметоксиметил)изохроман-1-ил)метанола (320 мг, выход 68%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,40 (д, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,18-7,03 (м, 2 H), 4,16-4,13 (м, 1 H), 3,96-3,93 (м, 2 H), 3,70 (д, J = 11,6 Гц, 1 H), 3,54 (с, 3 H), 3,48 (с, 3 H), 2,90-2,69 (м, 2 H).

Стадия 10: (S)-4-((6-хлор-1-(диметоксиметил)изохроман-1-ил)метокси)-N,N-бис(4-метоксибензил)-3-нитробензолсульфонамид



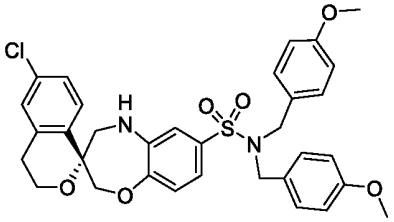
[00494] Раствор трет-бутоксикалия (987,47 мг, 8,8 ммоль) в безводном ТГФ (3 мл) охлаждали до 0 °C и по каплям добавляли раствор (S)-(6-хлор-1-(диметоксиметил)изохроман-1-ил)метанола (2,0 г, 7,33 ммоль) в ТГФ (5 мл). Через 5 мин по каплям с помощью шприца добавляли 4-фтор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-нитробензолсульфонамид (4390 мг, 9,53 ммоль) (1M в ТГФ), и полученную смесь нагревали до к. т. Через 1 ч реакционную смесь охлаждали до 0 °C, гасили насыщенным раствором NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои промывали NH_4Cl (10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/ПЭ (25%) (ТСХ, Rf = 0,5 в 30% этилацетате в гексане), с получением (S)-4-((6-хлор-1-(диметоксиметил)изохроман-1-ил)метокси)-N,N-бис(4-метоксибензил)-3-нитробензолсульфонамида (4,2007 г, выход 80%) в виде желтого полутвердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10 (д, J = 2,4 Гц, 1 H), 7,85 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1 H), 7,50 (д, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,21-7,16 (м, 2 H), 7,09-7,04 (м, 5 H), 6,82-6,76 (м, 4 H), 4,71 (с, 1 H), 4,38 (с, 2 H), 4,27 (с, 4 H), 4,18-4,13 (м, 1 H), 4,02-3,92 (м, 1 H), 3,79 (с, 6 H), 3,54 (д, J = 2,0 Гц, 3 H), 3,50 (с, 3 H), 2,83 (м, 2 H).

Стадия 11: (S)-4-((6-хлор-1-формилизохроман-1-ил)метокси)-N,N-бис(4-метоксибензил)-3-нитробензолсульфонамид



[00495] К раствору (S)-4-((6-хлор-1-(диметоксиметил)изохроман-1-ил)метокси)-N,N-бис(4-метоксибензил)-3-нитробензолсульфонамида (3,5 г, 4,91 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли TsOH (2,53 г, 14,72 ммоль), и суспензию нагревали до 110 °C в течение 18 ч. По завершении смесь охлаждали до к. т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали $NaHCO_3$ (100 мл). Органический слой концентрировали, что давало (S)-4-((6-хлор-1-формилизохроман-1-ил)метокси)-N,N-бис(4-метоксибензил)-3-нитробензолсульфонамид (3,2 г, выход 78,2%), который использовали непосредственно на следующей стадии. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,71 (с, 1 H), 8,06 (д, J = 2,4 Гц, 1 H), 7,85 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1 H), 7,26-7,45 (м, 3 H), 7,10-7,03 (м, 5 H), 6,81-6,77 (м, 4 H), 4,59-4,48 (м, 2 H), 4,26 (с, 4 H), 4,16-4,07 (м, 2 H), 3,79 (с, 6 H), 3,02-2,85 (м, 2 H).

Стадия 12: (R)-6'-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)-4,5-дигидро-2H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-изохроман]-7-сульфонамид



[00496] К раствору (*S*)-4-((6-хлор-1-формилизохроман-1-ил)метокси)-N,N-бис(4-метоксибензил)-3-нитробензолсульфонамида (500 мг, 0,75 ммоль) в уксусной кислоте (8 мл) добавляли порошок железа (3382 мг, 14,9 ммоль), и суспензию нагревали до 40 °C в течение 12 ч. После завершения суспензию охлаждали до к. т. Твердое вещество отфильтровывали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли ДХЭ (10 мл). К раствору добавляли $NaHB(OAc)_3$ (795 мг, 3,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч и добавляли MeOH (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с получением (R)-6'-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)-4,5-дигидро-2H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-изохроман]-7-сульфонамида (70 мг, выход 14%). ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{34}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z =

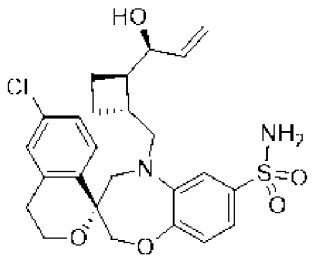
621,18/623,18; найдено: 621,1/623,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,62 (д, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,25-7,21 (м, 2 H), 7,20 (д, J = 2,0 Гц, 1 H), 7,08 (д, J = 2,4 Гц, 1 H), 7,02-6,99 (м, 5 H), 6,80-6,76 (м, 4 H), 4,38 (дд, J = 41,2, 12,6 Гц, 2 H), 4,24 (с, 4 H), 3,99 (т, J = 5,6 Гц, 2 H), 3,78-3,75 (м, 7 H), 3,51 (д, J = 14,0 Гц, 1 H), 2,85 (т, J = 5,2 Гц, 2 H).

Промежуточное соединение 15

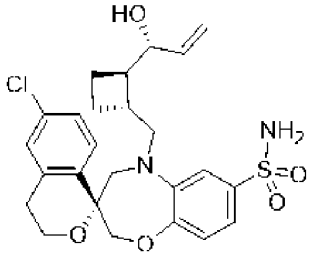
(3R)-6'-Хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-изохроман]-7-сульфонамид и

Промежуточное соединение 16

(3R)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-изохроман]-7-сульфонамид

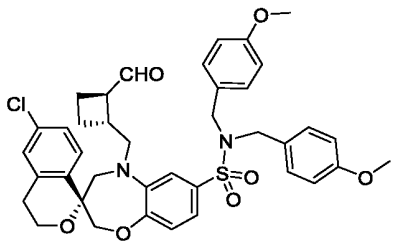


и



Промежуточное соединение 15 **Промежуточное соединение 16**

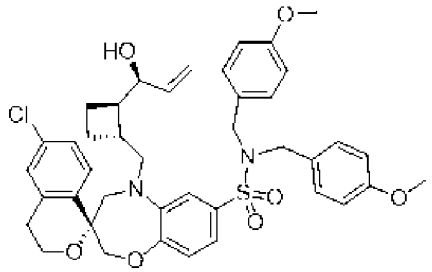
Стадия 1: (3R)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-формилциклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-изохроман]-7-сульфонамид



[00497] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для *Промежуточного соединения 3, Стадии 1-3,* с использованием (R)-6'-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)-4,5-дигидро-2H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-изохроман]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 14) и [(1R,2R)-2-формилциклобутил]метилацетата на Стадии 1. ЖХМС: рассч. для $C_{39}H_{42}ClN_2O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 717,3/719,3; найдено: 717,3/719,3.

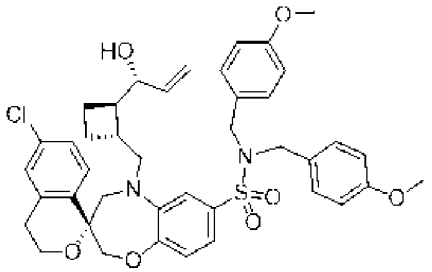
Стадия 2: (3R)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-изохроман]-7-

сульфонамид и (3R)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-изохроман]-7-сульфонамид



P1

и

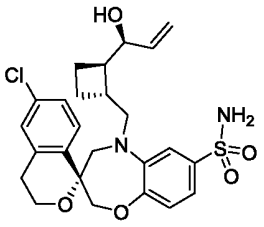


P2

[00498] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для *Промежуточного соединения 3, Стадия 4,* с использованием винилмагнийбромида (1,0 М раствор ТГФ). Реакционную смесь гасили нас. раствором NH_4Cl (300 мл) и экстрагировали (ЭА, 300 мл x 3). Органический слой концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя ЭА/гептан (от 20% до 50%), с получением двух продуктов: P1 (продукт, который элюируется первым) был отнесен к (3R)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-изохроман]-7-сульфонамиду. ЖХМС рассч. для $C_{41}H_{46}ClN_2O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 745,3/747,3; найдено: 745,5/747,4.

[00499] А P2 (продукт, который элюируется вторым) был отнесен к (3R)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-изохроман]-7-сульфонамиду. ЖХМС рассч. для $C_{41}H_{46}ClN_2O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 745,3/747,3; найдено: 745,5/747,4.

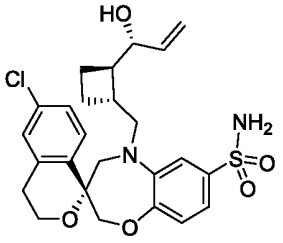
Стадия 3: (3R)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-изохроман]-7-сульфонамид (Промежуточное соединение 15)



[00500] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для *Промежуточного соединения 3, Стадии 5,* с использованием (3R)-6'-хлор-N,N-бис[(4-

метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-изохроман]-7-сульфонамида (P1, Стадия 2). ЖХМС: рассч. для $C_{25}H_{30}ClN_2O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 505,0/507,0; найдено: 505,1/507,0.

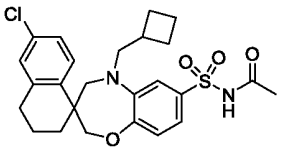
Стадия 4: (3R)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-изохроман]-7-сульфонамид (Промежуточное соединение 16)



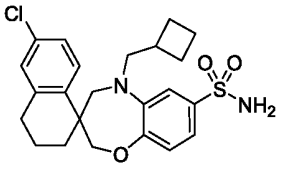
[00501] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для *Промежуточного соединения 3, Стадии 5,* с использованием (3R)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-изохроман]-7-сульфонамида (P2, Стадия 2). ЖХМС: рассч. для $C_{25}H_{30}ClN_2O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 505,0/507,0; найдено: 505,1/507,0.

Пример 1

N-[6'-Хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилацетамид



Стадия 1: 6'-хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид

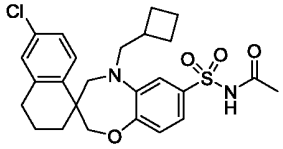


[00502] Во флакон вместимостью 20 мл с септой под N2, содержащий ~ 80% раствор чистого 6'-хлорспиро[4,5-дигидро-2H-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (**Промежуточное соединение 1**, 400 мг, 0,84 ммоль) в ДХМ (9 мл) и 2,2,2-трифторуксусную кислоту (ТФК) (1,5 мл, 19,6 ммоль), добавляли циклобутанкарбоксальдегид (очень загрязненный, 262 мкл, 3,36 ммоль). Раствор перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Затем

реакционный сосуд помещали при 0 °C в баню с ледяной водой и небольшими порциями в течение 2 мин добавляли боргидрид натрия (100 мг, 2,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Реакцию гасили, выливая ее в нас. $NaHCO_3$ (20 мл, осторожно: выделение газа), разбавляя водой (30 мл) и экстрагируя EtOAc (60 мл). Органический слой промывали водой (20 мл) и нас. $NaHCO_3$ (20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением желтой смолы, затем превращали в желтое/белое твердое вещество путем повторного концентрирования после растворения в ДХМ и очищали путем растворения примесей в смеси изомеров гексана. Твердые вещества большей частью растворяли в горячем ДХМ (~ 10 мл), затем добавляли гексан до появления мутной окраски. Полученной суспензии давали остыть до к. т., затем охлаждали до 0 °C. Через 2 ч образовался белый/серый осадок. Надосадочную жидкость декантировали, и осадок еще дважды промывали смесью ДХМ/смесь изомеров гексана (2 × 2 мл, соотношение 2:1). Осадок сушили при пониженном давлении с получением 6'-хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (105 мг, выход 27,9%.) в виде серого твердого вещества.

[00503] Оставшиеся фильтраты объединяли, сушили на целите и очищали с помощью FCC (40 г SiO_2, 0→50% EtOAc в смеси изомеров гексана). Фракции, содержащие чистый целевой продукт по данным ТСХ, объединяли и концентрировали при пониженном давлении и нагревании (~ 50 °C) с получением 6'-хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (93,8 мг, выход 24,8%) в виде белого твердого вещества. Объединенный выход 52,7%. R_f = 0,28 (2:1 смесь изомеров гексана:EtOAc); ЖХМС рассчитано для $C_{23}H_{28}ClN_2O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 447,15/449,15; найдено: 447,0/449,0; ^{1}H ЯМР (500 Мгц, $CDCl_3$) δ 7,67 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,24 (дд, *J* = 2,2, 8,3 Гц, 1H), 7,19-7,14 (м, 2H), 7,09 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6,97 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,11 (ABq, 2H), 3,60 (дд, *J* = 1,2, 14,4 Гц, 1H), 3,40-3,26 (м, 3H), 2,84-2,74 (м, 2H), 2,74-2,64 (м, 1H), 2,14-2,04 (м, 2H), 1,97-1,76 (м, 7H), 1,61-1,53 (м, 1H).

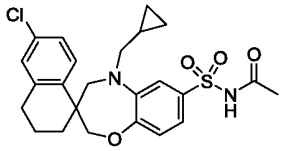
Стадия 2: N-[6'-хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилацетамид



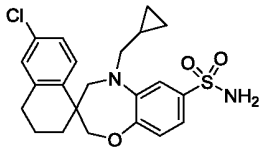
[00504] Во флакон для микроволновой печи с септой вместимостью 2 мл, содержащий смесь твердых 6'-хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (18. мг, 0,04 ммоль), 4-(диметиламино)пиридина (0,74 мг, 0,01 ммоль) и ДХМ (1 мл) в атмосфере N2, добавляли ацетилхлорид (5,75 мкл, 0,08 ммоль), а затем N,N-диизопропилэтиламин (17,54 мкл, 0,10 ммоль) при к. т. (появлялись белые пары). Смесь встряхивали, затем интенсивно перемешивали при 45 °C в течение 30 мин и время от времени встряхивали до растворения всех твердых веществ. Реакционный раствор гасили добавлением нас. NH_4Cl (3 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (3 мл), промывали водой (2 мл) и нас. NH_4Cl (2 мл), нас. водным раствором хлорида натрия (4 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью FCC (12 г SiO_2, 0→35% EtOAc в смеси изомеров гексана, влажная загрузка в ДХМ). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении и нагревании (~ 75°C), что давало 98% чистого N-[6'-хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилацетамида (14,2 мг, выход 70,6%) в виде белого твердого вещества после соскребания. ЖХМС рассчитано для $C_{25}H_{30}ClN_4O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 489,15/491,15; найдено: 489,0/491,0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,88 (с, 1H), 7,67 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,32 (дд, *J* = 2,2, 8,3 Гц, 1H), 7,29 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,17 (дд, *J* = 2,3, 8,5 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6,98 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,60 (д, *J* = 14,7 Гц, 1H), 3,39-3,29 (м, 3H), 2,82-2,74 (м, 2H), 2,70 (дт, *J* = 7,3, 14,0 Гц, 1H), 2,17-2,06 (м, 5H), 1,96-1,71 (м, 8H).

Пример 2

N-[6'-Хлор-5-(циклопропилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилацетамид

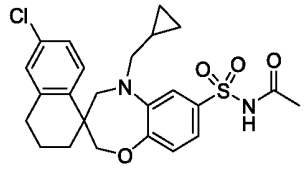


Стадия 1: 6'-хлор-5-(циклопропилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



[00505] К раствору 6'-хлороспиро[4,5-дигидро-2H-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (**промежуточное соединение 1**, 60 мг, 0,16 ммоль) в ТФК (0,18 мл, 2,38 ммоль) и ДХМ (1 мл) добавляли циклопропилкарбоксальдегид (16,65 мг, 0,24 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин, затем смесь охлаждали на бане с ледяной водой и медленно добавляли боргидрид натрия (15 мг, 0,40 ммоль) (в течение 15 мин). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч, затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли AcOEt (5 мл) и промывали нас. раствором NaHCO3 (2 мл x 2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 6'-хлор-5-(циклопропилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (49 мг, 71%), который непосредственно использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для $C_{22}H_{26}ClN_2O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 433,13/435,12; найдено: 433,0/435,0.

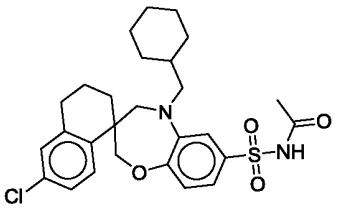
Стадия 2: N-[6'-хлор-5-(циклопропилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилацетамид



[00506] К смеси 6'-хлор-5-(циклопропилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (21 мг, 0,05 ммоль), уксусной кислоты (0,01 мл, 0,10 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (12,2 мг, 0,10 ммоль) в ДХМ (2 мл) при комнатной температуре добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (19,1 мг, 0,10 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью FC на колонке с силикагелем, элюируя EtOAc/гексан (0-60%) (оба содержат 0,3% AcOH), с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для $C_{24}H_{28}ClN_2O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 475,14/476,14; найдено: 475,0/477,0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,90 (с, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,24 (дд, J = 2,4, 8,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 2,2, 8,3 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,56 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 3,45 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 3,28 (с, 1H), 3,21 (дд, J = 5,9, 14,8 Гц, 1H), 3,09 (дд, J = 6,7, 14,8 Гц, 1H), 2,79-2,64 (м, 2H), 2,04-1,91 (м, 1H), 1,90 (с, 3H), 1,76 (д, J = 14,5 Гц, 2H), 1,48 (м, 1H), 1,09-0,99 (м, 1H), 0,51 (дкв, J = 2,1, 8,2 Гц, 2H), 0,33-0,28 (м, 1H), 0,27-0,21 (м, 1H).

Пример 3

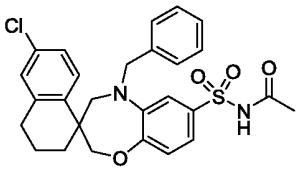
N-[6'-Хлор-5-(циклогексилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилацетамид



[00507] Это соединение было получено с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 2,* с использованием циклогексанкарбоксальдегида вместо циклопропилкарбоксальдегида на *Стадии I.* ЖХМС рассчитано для $C_{27}H_{34}ClN_2O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 517,18/519,18; найдено: 517,1/519,1. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,92 (с, 1H), 7,62 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,23 (дт, *J* = 2,6, 5,8 Гц, 2H), 7,19-7,13 (м, 2H), 7,00 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,08 (кв, *J* = 12,2 Гц, 2H), 3,61 (д, *J* = 14,4 Гц, 1H), 3,34 (д, *J* = 14,2 Гц, 1H), 3,18 (дд, *J* = 6,4, 14,8 Гц, 1H), 3,07 (дд, *J* = 7,4, 14,8 Гц, 1H), 2,81-2,64 (м, 2H), 1,99-1,92 (м, 1H), 1,91 (с, 3H), 1,79 (м, 3H), 1,75-1,63 (м, 4H), 1,63-1,56 (м, 1H), 1,52 (м, 1H), 1,13 (м, 3H), 0,96 (м, 2H).

Пример 4

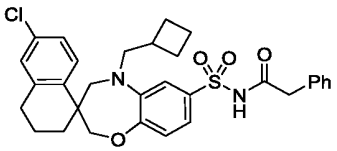
N-(5-Бензил-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил)сульфонилацетамид



[00508] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 2,* с использованием бензальдегида вместо циклопропилкарбоксальдегида на *Стадии I.* ЖХМС рассчитано для $C_{27}H_{28}ClN_2O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 511,14/513,14; найдено: 511,0/513,0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,77 (с, 1H), 7,70 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,31 (дд, *J* = 6,8, 8,5 Гц, 2H), 7,27-7,17 (м, 5H), 7,14 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,09-7,01 (м, 2H), 4,64-4,53 (м, 2H), 4,26-4,14 (м, 2H), 3,75 (д, *J* = 14,5 Гц, 1H), 3,41 (д, *J* = 14,4 Гц, 1H), 2,72-2,64 (м, 2H), 1,95 (м, 1H), 1,77 (с, 3H), 1,66 (м, 2H), 1,51 (т, *J* = 12,3 Гц, 1H), 1,22 (м, 2H).

Пример 5

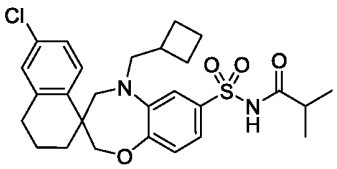
***N*-[6'-Хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонил-2-фенилацетамид**



[00509] Во флакон с септой вместимостью 4 мл, содержащий суспензию 6'-хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Пример 1, стадия 1, 40 мг, 0,09 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (1,5 мг, 0,01 ммоль) в ДХМ (2 мл) и *N*,*N*-диизопропилэтиламин (40 мкл, 0,23 ммоль) в атмосфере N_2, помещали фенилацетилхлорид (18 мкл, 0,14 ммоль). Флакон нагревали при 40 °C в течение 30 мин. В реакционную смесь дополнительно добавляли фенилацетилхлорид (23 мкл, 0,17 ммоль) и *N*,*N*-диизопропилэтиламин (60 мкл, 0,34 ммоль) и нагревали при 40 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (40 мл), промывали нас. NH_4Cl (20 мл), водой (20 мл), и нас. NH_4Cl (20 мл), и нас. водным раствором хлорида натрия (30 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью FCC (30 г C18, 10→100% MeCN в воде, влажная загрузка в ДМСО). Фракцию, содержащую чистый требуемый продукт, лиофилизировали, затем сушили при пониженном давлении и нагревании (60 °C), что давало *N*-[6'-хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонил-2-фенилацетамид (21,5 мг, чистота 97%, выход 41%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для $C_{31}H_{34}ClN_2O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 565,19/567,19; найдено: 565,2/567,1. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,76 (с, 1H), 7,67 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,41-7,30 (м, 3H), 7,30-7,26 (м, 2H), 7,20-7,14 (м, 3H), 7,09 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6,95 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,59 (д, *J* = 14,3 Гц, 1H), 3,38-3,26 (м, 3H), 2,83-2,71 (м, 2H), 2,68 (п, *J* = 7,2 Гц, 1H), 2,13-2,04 (м, 2H), 1,97-1,71 (м, 8H).

Пример 6

***N*-[6'-Хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонил-2-метилпропанамид**

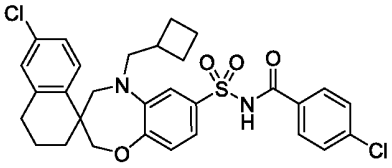


[00510] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 5,* с использованием изобутирилхлорида вместо фенилацетилхлорида. Продукт очищали с помощью FCC (12 г SiO_2, 0→20% EtOAc в смеси изомеров гексана с 0,3% AcOH, влажная загрузка в ДХМ, с получением *N*-[6'-хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-

1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонил-2-метилпропанамида в виде белого твердого вещества. R_f = 0,40 (2:1 смесь изомеров гексана:EtOAc). ЖХМС рассчитано для $C_{27}H_{34}ClN_2O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 517,19/517,19; найдено: 517,1/519,1. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,91 (с, 1H), 7,67 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,33 (дкв, *J* = 2,2, 4,4 Гц, 2H), 7,17 (дд, *J* = 2,4, 8,5 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6,98-6,95 (м, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,60 (д, *J* = 14,3 Гц, 1H), 3,39-3,29 (м, 3H), 2,82-2,66 (м, 3H), 2,43 (гепт, *J* = 6,9 Гц, 1H), 2,16-2,06 (м, 2H), 1,97-1,73 (м, 8H), 1,16 (д, *J* = 6,9 Гц, 6H).

Пример 7

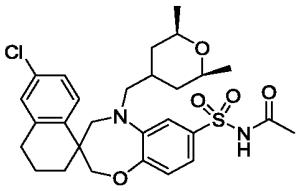
4-Хлор-*N*-[6'-хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилбензамид



[00511] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 5,* с использованием 4-хлорбензоилхлорида вместо фенилацетилхлорида. Продукт очищали с помощью FCC (12 г SiO_2, 0→20% EtOAc в смеси изомеров гексана с 0,3% AcOH, влажная загрузка в ДХМ, с получением 4-хлор-*N*-[6'-хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилбензамида в виде белого твердого вещества. R_f = 0,25 (2:1 смесь изомеров гексана:EtOAc); ЖХМС рассчитано для $C_{30}H_{31}Cl_2N_2O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 585,14/587,13; найдено: 585,1/587,1; ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,72 (с, 1H), 7,74 (дт, *J* = 2,0, 2,4, 8,6 Гц, 2H), 7,66 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,48-7,39 (м, 4H), 7,16 (дд, *J* = 2,3, 8,5 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,01-6,96 (м, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,60 (д, *J* = 14,4 Гц, 1H), 3,42-3,29 (м, 3H), 2,74 (дкв, *J* = 5,5, 6,1, 17,8 Гц, 3H), 2,16-2,06 (м, 2H), 1,98-1,70 (м, 8H).

Пример 8

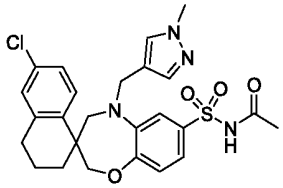
N-[6'-Хлор-5-[[рац-(2S,6R)-2,6-диметилтетрагидропиран-4-ил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилацетамид



[00512] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 2*, с использованием (2R,6S)-2,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-карбальдегида вместо циклопропилкарбоксальдегида на *Стадии I*. ЖХМС рассчитано для $C_{28}H_{36}ClN_2O_5S$ $(M+H)^+$: m/z = 547,2/549,19; найдено: 547,2/549,1. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,91 (с, 1H), 7,62 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,24 (дд, *J* = 2,2, 9,9 Гц, 2H), 7,17 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,15 (дд, *J* = 2,1, 8,3 Гц, 1H), 7,00 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,12-4,04 (м, 2H), 3,64 (д, *J* = 14,4 Гц, 1H), 3,30 (м, 2H) перекрывается с сигналом воды, 3,16 (квд, *J* = 6,8, 14,8 Гц, 2H), 2,81-2,65 (м, 2H), 2,13 (с, 1H), 2,02-1,92 (м, 2H), 1,90 (с, 3H), 1,85-1,73 (м, 2H), 1,62 (т, *J* = 10,6 Гц, 2H), 1,54-1,40 (м, 2H), 1,05 (дд, *J* = 4,4, 6,2 Гц, 6H), 0,90-0,77 (м, 3H).

Пример 9

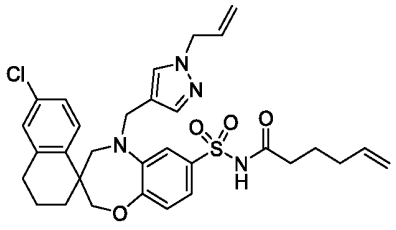
N-[6'-Хлор-5-[(1-метилпиразол-4-ил)метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилацетамид



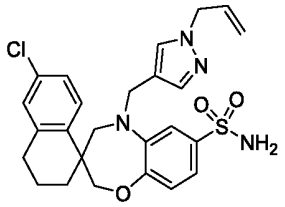
[00513] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 2,* с использованием 1-метил-1H-пиразол-4-карбоксальдегида вместо циклопропилкарбоксальдегида на *Стадии I*. ЖХМС рассчитано для $C_{25}H_{28}ClN_4O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 515,14/517,14; найдено: 515,20/517,1. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,90 (с, 1H), 7,68 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,33 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,23 (дд, *J* = 2,4, 8,6 Гц, 1H), 7,20-7,14 (м, 2H), 7,00 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,32 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,49 (д, *J* = 14,1 Гц, 1H), 3,35 (д, *J* = 14,2 Гц, 1H), 2,69 (д, *J* = 16,0 Гц, 2H), 2,04-1,94 (м, 2H), 1,87 (с, 3H), 1,48 (м, 2H).

Пример 10

N-[5-[(1-Аллилпиразол-4-ил)метил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилгекс-5-енамид

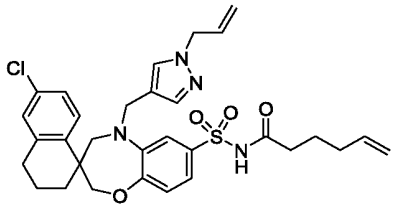


Стадия 1: 5-[(1-аллилпиразол-4-ил)метил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



[00514] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 2,* с использованием 1-аллилпиразол-4-карбальдегида вместо циклопропилкарбоксальдегида на *Стадии I.* ЖХМС рассчитано для $C_{25}H_{28}ClN_4O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 499,15/501,15; найдено: 499,1/501,0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 7,66 (т, J = 4,3 Гц, 2H), 7,42 (с, 1H), 7,34 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,23 (дд, J = 2,4, 8,5 Гц, 1H), 7,19-7,14 (м, 3H), 7,11 (дд, J = 2,1, 8,3 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,94 (ддт, J = 5,7, 10,1, 17,2 Гц, 1H), 5,16-5,02 (м, 2H), 4,66 (дт, J = 1,6, 5,7 Гц, 2H), 4,39-4,28 (м, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,47 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 3,34 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 2,69 (дт, J = 5,7, 10,1 Гц, 2H), 2,02-1,94 (м, 2H), 1,92-1,84 (м, 1H), 1,67 (д, J = 29,4 Гц, 2H), 1,52-1,40 (м, 2H), 1,27 (д, J = 13,9 Гц, 2H), 1,16 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 0,84 (т, J = 6,8 Гц, 1H).

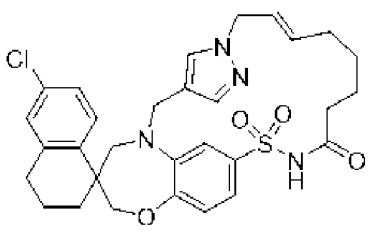
Стадия 2: N-[5-[(1-аллилпиразол-4-ил)метил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилгекс-5-енамид



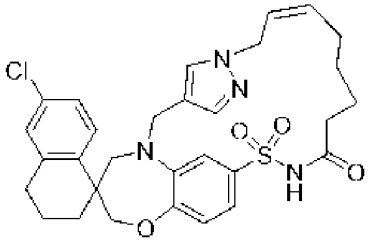
[00515] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 2,* с использованием 5-гексеновой кислоты вместо уксусной кислоты на *Стадии 2.* ЖХМС рассчитано для $C_{31}H_{36}ClN_4O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 595,21/597,20; найдено: 595,3/597,2. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,87 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,67 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,35 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,23 (дд, *J* = 2,3, 8,5 Гц, 1H), 7,18 (дд, *J* = 2,2, 8,2 Гц, 1H), 7,16 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 5,94 (ддт, *J* = 5,7, 10,2, 17,1 Гц, 1H), 5,71 (ддт, *J* = 6,5, 10,1, 16,9 Гц, 1H), 5,12 (дкв, *J* = 1,5, 10,2 Гц, 1H), 5,05 (дкв, *J* = 1,6, 17,0 Гц, 1H), 4,97-4,88 (м, 2H), 4,65 (дт, *J* = 1,6, 5,8 Гц, 2H), 4,33 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,49 (д, *J* = 14,3 Гц, 1H), 3,35 (д, *J* = 14,3 Гц, 1H), 2,69 (м, 2H), 2,17 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,03-1,94 (м, 2H), 1,94-1,83 (м, 2H), 1,50 (п, *J* = 7,4 Гц, 4H).

Пример 11

(4'Z,5'E)-6-Хлор-3,4-дигидро-2H-спиро[нафталин-1,3'-13-тиа-12-аза-1(5,7)-бензо[b][1,4]оксазепин-3(4,1)-пиразолциклотридекафанен]-5'-ен-11'-он-13',13'-диоксид и (4'Z,5'Z)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-спиро[нафталин-1,3'-13-тиа-12-аза-1(5,7)-бензо[b][1,4]оксазепин-3(4,1)-пиразолциклотридекафанен]-5'-ен-11'-он-13',13'-диоксид



и

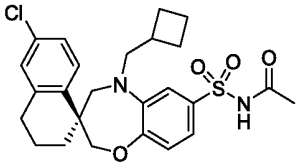


[00516] Раствор N-[5-[(1-аллилпиразол-4-ил)метил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7- ил]сульфонилгекс-5-енамида (Пример 10, Стадия 2, 42 мг, 0,07 ммоль) в толуоле (50 мл) вакуумировали и повторно заполняли азотом в течение трех циклов. К раствору добавляли хлорид (1,3-димезитилимидазолидин-2-илиден)(2-изопропоксибензилиден)рутения (VI) (Hoveyda-Grubbs II, 8,84 мг, 0,01 ммоль) в толуоле (5 мл). Затем смесь нагревали при 105 °C в течение 2 ч. Дополнительно добавляли Ховейды-Граббса II (8,84 мг, 0,01 ммоль). Систему вакуумировали и повторно заполняли азотом в течение трех циклов. Смесь нагревали при 105 °C в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью FC на колонке с силикагелем, элюируя EtOAc/гексан (0-60%) (оба содержат 0,1% AcOH). Требуемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой FC на C18, элюируя смесью MeCN/вода (10-80%) (оба содержат 0,2% AcOH), с получением требуемого продукта в виде слегка коричневого твердого вещества, которое содержало 1 экв. AcOH. Судя по спектру 1H ЯМР, соотношение цис- и транс-изомеров составляет около 1:4. Некоторые сигналы цис-изомера невозможно отличить, и они перекрываются с сигналами транс-изомера. ЖХМС рассчитано для $C_{29}H_{32}ClN_4O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 567,18/569,17; найдено: 567,1/569,1. ^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ 7,78 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 13,9 Гц, 2H), 7,32 (дд, J = 2,2, 8,3 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 2,4, 8,5 Гц, 1H), 7,11 (дд, J = 2,3, 5,0 Гц, 2H), 6,98 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,51 (дт, J = 6,2, 14,9 Гц, 0,81 H для 1H в транс-изомере), 5,42 (дт, J = 6,9, 14,9 Гц, 0,81 H для 1H в транс-изомере), 5,35 (тт, J = 5,0, 1,5 Гц, 0,48H для 2H в цис-изомере), 4,62-4,56 (м, 2H из транс и 4H из цис), 4,51 (д, J = 4,7 Гц, 2H), 4,23 (д, J = 4,2 Гц, 2H), 3,79-3,70 (м, 1H), 3,46 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 2,78 (д, J = 5,8 Гц, 2H, перекрывается с 2H для цис-изомера), 2,21-2,16 (м, 2H, перекрывается с 2H для цис-изомера),

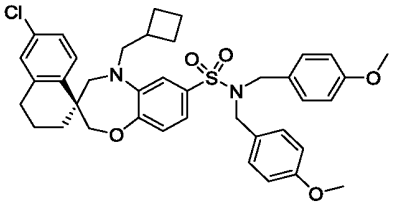
2,03 (м, 2H, перекрывается с 2H для цис-изомера), 1,97 (с, 2H, сигнал AcOH), 1,91-1,85 (м, 2H), 1,68-1,57 (м, 4H).

Пример 12

N-[(3S)-6'-Хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилацетамид

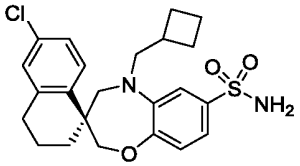


Стадия 1: (3S)-6'-хлор-5-(циклобутилметил)-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



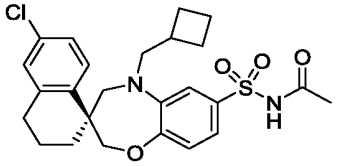
[00517] К раствору рац-(3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]спиро [4,5-дигидро-2H-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (**Промежуточное соединение 2**, 46 мг, 0,07 ммоль) в ТФК (0,06 мл, 0,74 ммоль) и ДХМ (2 мл) добавляли циклобутанкарбоксальдегид (12,5 мг, 0,15 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин, затем смесь охлаждали на бане с ледяной водой и медленно (в течение 15 мин) добавляли боргидрид натрия (8,43 мг, 0,22 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч, затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли AcOEt (5 мл) и промывали нас. раствором NaHCO3 (2 мл x 2) и нас. водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью FC на колонке с силикагелем, используя EtOAc в гексане (0-50%), с получением требуемого продукта (3S)-6'-хлор-5-(циклобутилметил)-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида. ЖХМС рассчитано для $C_{39}H_{44}ClN_2O_5S$ $(M+H)^+$: m/z = 687,26/689,26; найдено: 688,72/689,2.

Стадия 2: (3S)-6'-хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



[00518] К раствору (3S)-6'-хлор-5-(циклобутилметил)-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (48 мкг, 0,07 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (0,8 мл, 10,4 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, разбавляли ДХМ (5 мл) и осторожно нейтрализовали 7,5%-ным раствором $NaHCO_3$ примерно до pH 8. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ (3 мл). Объединенные органические слои промывали 7,5%-ным раствором $NaHCO_3$ (2 мл) и водой (2 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (3S)-6'-хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида, который непосредственно использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для $C_{23}H_{28}ClN_2O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 447,14/449,14; найдено: 447,0/449,0.

Стадия 3: N-[(3S)-6'-хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилацетамид

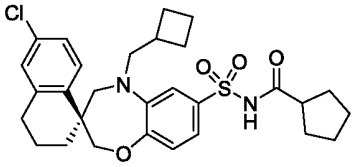


[00519] К смеси (3S)-6'-хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (15 мг, 0,03 ммоль), уксусной кислоты (0,5 мл, 0,07 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (8,2 мг, 0,07 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли гидрохлорид 1-этил-3- (3-диметиламинопропил)карбодиимида (12,8 мг, 0,07 ммоль) при к. т. Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью FC на колонке с силикагелем, элюируя EtOAc/гексан (0-50%). Требуемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли MeCN и водой и лиофилизировали с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для $C_{25}H_{30}ClN_4O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 489,15/491,15; найдено: 489,1/491,1. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,90 (с, 1H), 7,63 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,23 (дд, J = 2,4, 8,5 Гц, 1H), 7,20-7,15 (м, 3H), 7,03-6,98 (м, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,52

(д, *J* = 14,3 Гц, 1H), 3,23-3,36 (м, 3H, перекрытие с водой), 2,80-2,58 (м, 3H), 2,08-1,95 (м, 2H), 1,92 (с, 3H), 1,91-1,84 (м, 1H), 1,77 (м, 6H), 1,51 м, 1H).

Пример 13

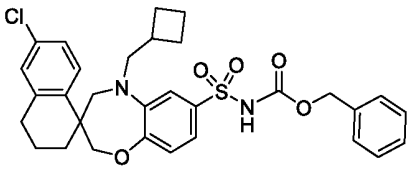
N-[(3S)-6'-Хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилциклопентанкарбоксамид



[00520] К смеси (3S)-6'-хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (15 мг, 0,03 ммоль), 4-(диметиламино)пиридина (8,2 мг, 0,07 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,01 мл, 0,07 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли циклопентанкарбонилхлорид (6,67 мг, 0,05 ммоль) при к. т. Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью FCC на колонке с силикагелем, элюируя EtOAc/гексан (0-50%). Требуемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли MeCN и водой и лиофилизировали с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для $C_{29}H_{36}ClN_4O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 543,2/545,2; найдено: 543,1/545,1. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,87 (с, 1H), 7,63 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,23 (дд, *J* = 2,4, 8,5 Гц, 1H), 7,19-7,13 (м, 3H), 6,98 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,51 (д, *J* = 14,3 Гц, 1H), 3,29-3,21 (м, 3H), 2,81-2,57 (м, 4H), 2,00 (д, *J* = 6,9 Гц, 2H), 1,90 (д, *J* = 13,9 Гц, 1H), 1,84-1,68 (м, 8H), 1,50 (д, *J* = 29,6 Гц, 7H).

Пример 14

Бензил-N-[6'-хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилкарбамат

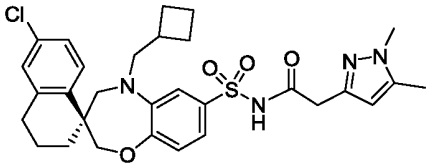


[00521] К смеси 6'-хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (15,0 мг, 0,03 ммоль), бензилхлорформиата (8,2 мг, 0,07 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,01 мл, 0,07 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли бензилхлорформиат (6,67 мг, 0,04 ммоль) при к. т. Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью FC на

колонке с силикагелем, элюируя EtOAc/гексан (0-50%). Требуемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли MeCN и водой и лиофилизировали с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для $C_{31}H_{34}ClN_2O_5S$ $(M+H)^+$: m/z = 581,18/583,18; найдено: 581,3/583,3. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 9,05 (ш. с, 1H), 7,72 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,41-7,32 (м, 3H), 7,32-7,27 (м, 2H), 7,27-7,16 (м, 4H), 6,98 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,64-3,56 (м, 1H), 3,39-3,32 (м, 2H), 3,28 (дд, *J* = 6,1, 14,9 Гц, 1H), 2,86-2,73 (м, 2H), 2,66 (п, *J* = 7,3 Гц, 1H), 2,09-2,02 (м, 3H), 1,92-1,75 (м, 6H), 1,58 м, 1H).

Пример 15

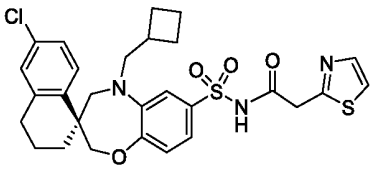
2-(1,5-Диметилпиразол-3-ил)-N-[(3S)-6'-хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилацетамид



[00522] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 12,* с использованием 2-(1,5-диметилпиразол-3-ил)уксусной кислоты вместо уксусной кислоты на *Стадии 3.* ЖХМС рассчитано для $C_{30}H_{36}ClN_4O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 583,21/585,21; найдено: 583,2/585,2. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,67 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 2H), 7,17 (дд, *J* = 2,3, 8,5 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6,95 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,81 (д, *J* = 8,3 Гц, 3H), 3,61 (с, 2H), 3,38-3,30 (м, 2H), 2,80-2,65 (м, 2H), 2,33-2,20 (м, 5H), 2,16-2,05 (м, 3H), 1,99-1,71 (м, 8H).

Пример 16

N-[(3S)-6'-Хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонил-2-тиазол-2-илацетамид

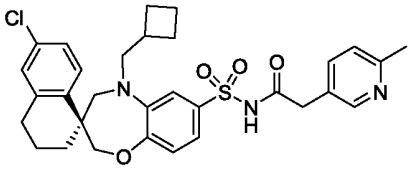


[00523] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 12,* с использованием 2- (4-тиазолил)уксусной кислоты вместо уксусной кислоты на *Стадии 3.* ЖХМС рассчитано для $C_{28}H_{31}ClN_3O_4S_2$ $(M+H)^+$: m/z = 571,14/573,14; найдено: 571,2/573,2. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 12,33 (с, 1H), 9,00 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,68-7,61 (м, 2H), 7,50-7,39 (м, 2H), 7,24 (дд, J = 2,4, 8,5 Гц, 1H), 7,21-7,14 (м, 2H), 6,98 (д, J = 8,8 Гц, 1H),

4,06 (с, 2H), 3,51 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 2,82-2,58 (м, 4H), 2,06-1,67 (м, 12H), 1,52 (дд, J = 7,0, 14,2 Гц, 1H).

Пример 17

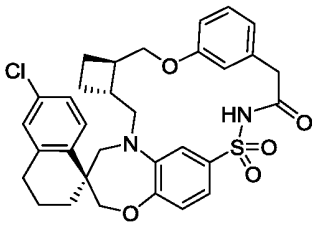
2-(6-Метил-3-пиридил)-N-[(3S)-6'-хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилацетамид



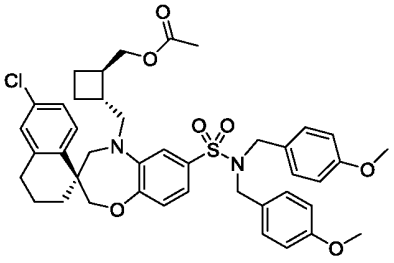
[00524] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 12,* с использованием 2-(6-метилпиридин-3-ил)уксусной кислоты вместо уксусной кислоты на *Стадии 3.* ЖХМС рассчитано для $C_{31}H_{35}ClN_3O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 580,2/582,20; найдено: 580,3/582,3. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,33 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,63 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,29-7,15 (м, 4H), 7,01 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 4,11-4,03 (м, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,51 (д, *J* = 14,3 Гц, 1H), 3,35-3,20 (м, 3H), 2,82-2,67 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,04-1,66 (м, 11H), 1,50 (дд, *J* = 5,5, 12,2 Гц, 1H).

Пример 18

(3*R*,6*R*,24*S*)-6'-Хлор-17,17-диоксоспиро[8,22-диокса-17λ^6-тиа-1,16-диазапентацикло[16.7.2.1^9,13,0^3,6,0^21,26]октакоза-9 (28),10,12,18 (27),19,21(26)-гексаен-24,1'-тетралин]-15-он

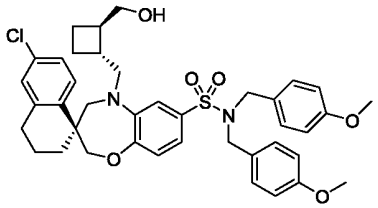


Стадия 1: [(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метилацетат



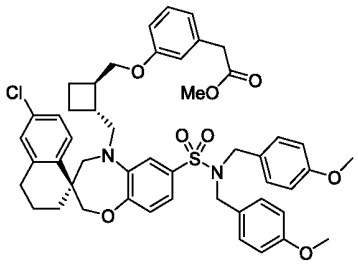
[00525] К раствору (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]спиро[4,5-дигидро-2H-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (**Промежуточное соединение 2**, 1,20 г, 1,94 ммоль) и [(1R,2R)-2-формилциклобутил]метилацетата (0, 333 г, 2,13 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту; ТФК (1,2 мл, 15,68 ммоль, 8 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 мин, а затем охлаждали на бане с ледяной водой. К охлажденному раствору добавляли боргидрид натрия (146,64 мг, 3,88 ммоль) небольшими порциями в течение 15 минут. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1,5 ч и гасили добавлением метанола (1 мл). Затем реакционную смесь осторожно нейтрализовали 7,5%-ым водн. раствором $NaHCO_3$ примерно до pH 8. Органический слой отделяли и промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого неочищенного продукта (1,63 г, чистота 90%) без дополнительной очистки. ЖХМС: m/z = 781,3 $(M+Na)^+$.

Стадия 2: (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



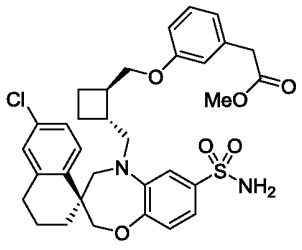
[00526] К раствору [(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5 -бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метилацетата (1635,0 мг, 1,94 ммоль, чистота 90%) в метаноле (5 мл) и ТГФ (5 мл) добавляли раствор гидроксида лития (100 мг, 4,0 ммоль) в воде (5 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали 1 н. водным раствором HCl примерно до pH 7. Смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, используя этилацетат в гексане (0-50%), с получением требуемого продукта (1,21 г, 87%).

Стадия 3: метил-2-[3-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4]-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]фенил]ацетат



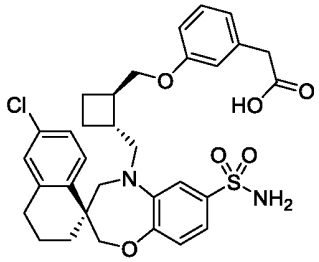
[00527] Во флакон вместимостью 4 мл с септой, содержащий трифенилфосфин (36,0 мг, 0,14 ммоль) и высушенный в вакууме (3*S*)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1*R*,2*R*)-2-(гидроксиметил)циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид (60,9 мг, 0,08 ммоль), помещали метиловый эфир 3-гидроксифенилуксусной кислоты (13,5 мкл, 0,09 ммоль), а затем диизопропилазодикарбоксилат (24,0 мкл, 0,12 ммоль) по каплям в течение 1 мин при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Затем во флакон помещали дополнительное количество трифенилфосфина (16,5 мг, 0,06 ммоль), диизопропилазодикарбоксилата (15,0 мкл, 0,08 ммоль) и метиловый эфир 3-гидроксифенилуксусной кислоты (6,0 мкл, 0,04 ммоль). Раствор перемешивали при к. т. еще 1 ч, затем гасили 2 каплями воды. Раствор сушили при пониженном давлении и очищали с помощью FCC (12 г SiO_2, 0→35% EtOAc в смеси изомеров гексана, влажная загрузка в ДХМ). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении и нагревании (~ 100 °C) с получением метил-2-[3-[[(1*R*,2*R*)-2-[[(3*S*)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]фенил]ацетата (53,6 мг, 0,0619 ммоль, выход 72,9%) в виде слегка белого/мутноватого бесцветного стекла. Rf = 0,30 (2:1 смесь изомеров гексана:EtOAc); ЖХМС рассчитано для $C_{49}H_{54}ClN_2O_8S$ $(M+H)^+$: m/z = 865,33; найдено: 865,2.

Стадия 4: метил-2-[3-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]фенил]ацетат



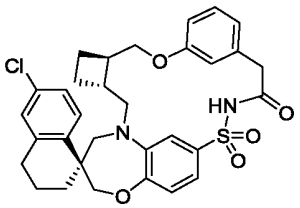
[00528] Во флакон вместимостью 4 мл с септой, содержащий метил-2-[3-[[(1*R*,2*R*)-2-[[(3*S*)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]фенил]ацетат (50,0 мг, 0,06 ммоль) под N_2, помещали ДХМ (1 мл), затем ТФК (1,0 мл, 0,06 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение ночи. Фиолетовую реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, нейтрализовали насыщ. гидрокарбонатом натрия (10 мл), разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл). Органический слой промывали водой (40 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл) и сушили над Na_2SO_4. Органический слой фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и нагревали (~50 °C) с получением метил-2-[3-[[(1*R*,2*R*)-2-[[(3*S*)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]фенил]ацетата (44,1 мг) в виде желтой смолы. ЖХМС рассчитано для $C_{33}H_{38}ClN_2O_6S$ $(M+H)^+$: m/z = 625,21; найдено: 625,4.

Стадия 5: 2-[3-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]фенил]уксусная кислота



[00529] Во флакон вместимостью 20 мл, содержащий метил-2-[3-[[(1*R*,2*R*)-2-[[(3*S*)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]фенил]ацетат (40 мг, 0,06 ммоль) и гидроксид лития (8,2 мг, 0,33 ммоль), помещали ТГФ (900 мкл) и воду (300 мкл). Сосуд продували N_2 и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), дважды промывали 0,1 М HCl (5 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и нагревании (~ 60 °C) с получением неочищенной 2-[3-[[(1*R*,2*R*)-2-[[(3*S*)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]фенил]уксусной кислоты (37 мг 0,061 ммоль, выход 95%) в виде желтовато-белого стекла. ЖХМС рассчитано для $C_{32}H_{36}ClN_2O_5S$ $(M+H)^+$: m/z = 611,20; найдено: 611,3.

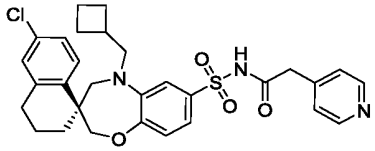
Стадия 6: (3R,6R,24S)-6'-хлор-17,17-диоксоспиро[8,22-диокса-17λ^6-тиа-1,16-диазапентацикло[16.7.2.1^9,13.0^3,6.0^21,26]оксакоза-9(28),10,12,18(27),19,21(26)-гексаен-24,1'-тетралин]-15-он



[00530] Во флакон вместимостью 20 мл с септой, содержащий 2-[3-[[(1*R*,2*R*)-2-[[(3*S*)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]фенил]уксусную кислоту (26 мг, 0,04 ммоль) в ДХМ (3 мл), помещали 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (25 мг, 0,13 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (25 мг, 0,20 ммоль) в виде одной порции. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили 2 каплями воды. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), дважды промывали 0,1 М HCl (3 мл), водой (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью FCC (12 г SiO_2, 0→40% EtOAc в смеси изомеров гексана, влажная загрузка в ДХМ + смесь изомеров гексана). Фракции, содержащие в основном продукт, объединяли и повторно очищали с помощью FCC (15,5 г C18, 40→95% MeCN в H_2O, влажная загрузка в ДМСО). Фракции высокой чистоты объединяли и концентрировали при пониженном давлении и нагревании (~ 60 °C), что давало (3*R*,6*R*,24*S*)-6'-хлор-17,17-диоксоспиро[8,22-диокса-17λ^6-тиа-1,16-диазапентацикло[16.7.2.1^9,13.0^3,6.0^21,26]октакоза-9(28),10,12,18(27),19,21(26)-гексаен-24,1'-тетралин]-15-он (8,1 мг, 0,013 ммоль, выход 30%) в виде желтовато-белого твердого вещества с чистотой 96,3%. R_f = 0,54 (1:2 смесь изомеров гексана:EtOAc). ЖХМС рассчитано для $C_{32}H_{34}ClN_2O_5S$ $(M+H)^+$: m/z = 593,19; найдено: 593,1; ^{1}H ЯМР (500 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 9,40 (с, 1H), 7,66 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,20 (дд, *J* = 2,4, 8,5 Гц, 1H), 7,16 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,13 (дд, *J* = 2,2, 8,3 Гц, 1H), 7,09 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,92 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 6,83 (т, *J* = 2,1 Гц, 1H), 6,78-6,71 (м, 2H), 6,67 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 4,13-4,02 (м, 4H), 3,46 (д, *J* = 14,5 Гц, 1H), 3,41 (с, 2H), 3,32 (дд, *J* = 5,4, 14,7 Гц, 2H), 3,19 (дд, *J* = 9,5, 14,7 Гц, 1H), 2,84-2,70 (м, 2H), 2,64 (гекс, *J* = 7,5, 8,5 Гц, 1H), 2,60-2,51 (м, 1H), 2,03-1,95 (м, 3H), 1,88-1,78 (м, 3H), 1,65-1,55 (м, 2H).

Пример 19

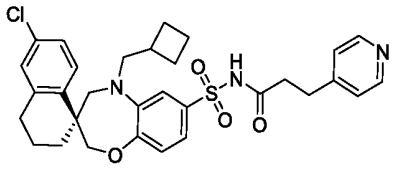
2-Пиридин-4-ил-N-[(3S)-6'-хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилацетамид



[00531] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 12,* с использованием 2-(пиридин-4-ил)уксусной кислоты вместо уксусной кислоты на *Стадии 3.* ЖХМС рассчитано для $C_{30}H_{33}ClN_3O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 566,18; найдено: 566,1. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,20 (с, 1H), 8,55 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,62 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,27-7,13 (м, 2H), 7,00 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,06 (с, 1H), 3,71 (с, 1H), 2,82-2,65 (м, 1H), 2,02-1,86 (м, 2H), 1,84-1,68 (м, 4H), 1,50 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H).

Пример 20

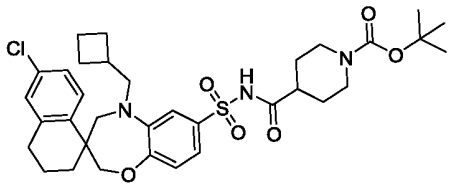
3-Пиридин-4-ил-N-[рац-(3S)-6'-хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилпропанамид



[00532] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 12,* с использованием 2-(пиридин-4-ил)уксусной кислоты вместо уксусной кислоты на *Стадии 3.* ЖХМС рассчитано для $C_{31}H_{35}ClN_3O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 580,2; найдено: 580,2. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,33 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,63 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,29-7,15 (м, 5H), 7,01 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 4,11-4,03 (м, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,51 (д, *J* = 14,3 Гц, 1H), 3,35-3,20 (м, 3H), 2,82-2,67 (м, 2H), 2,58 (с, 4H), 2,04-1,66 (м, 10H), 1,50 (дд, *J* = 5,5, 12,2 Гц, 1H).

Пример 21

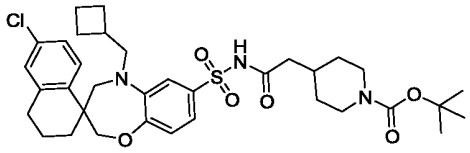
трет-Бутил-4-[[6'-хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилкарбамоил]пиперидин-1-карбоксилат



[00533] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 2,* с использованием N-Boc-изонипекотиновой кислоты вместо уксусной кислоты на *Стадии 2.* ЖХМС рассчитано для $C_{34}H_{45}ClN_3O_6S$ $(M+H)^+$: m/z = 658,26; найдено: 657,9.

Пример 22

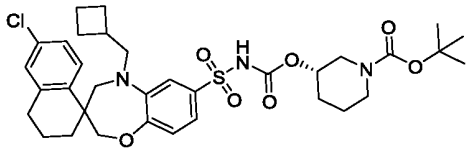
трет-Бутил-4-[2-[[6'-хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфониламино]-2-оксоэтил]пиперидин-1-карбоксилат



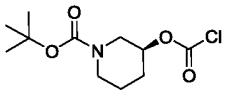
[00534] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 2,* с использованием 2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)уксусной кислоты вместо уксусной кислоты на *Стадии 2.* ЖХМС рассчитано для $C_{35}H_{47}ClN_3O_6S$ $(M+H)^+$: m/z = 672,28; найдено: 671,9.

Пример 23

трет-Бутил-(3S)-3-[[6'-хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилкарбамоилокси]пиперидин -1-карбоксилат



Стадия 1: трет-бутил-(3S)-3-хлоркарбонилоксипиперидин-1-карбоксилат



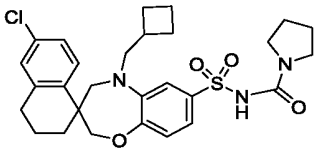
[00535] Раствор трет-бутил-(3S)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (2,01 г, 9,99 ммоль) в ДХМ (20 мл) охлаждали до 0 °C и по каплям в течение 5 минут добавляли свежеприготовленный раствор трифосгена (1,48 г, 4,99 ммоль) в 5 мл ДХМ. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин, затем по каплям добавляли пиридин (0,81 мл, 9,9 ммоль). Смесь продолжали перемешивать при 0 °C в течение 1 ч. К смеси добавляли воду (30 мл), и слои разделяли. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта трет-бутил-(3S)-3-хлоркарбонилоксипиперидин-1-карбоксилата (1,8 г, выход 68%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадии 2: трет-Бутил-(3S)-3-[[6'-хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилкарбамоилокси]пиперидин-1-карбоксилат

[00536] Раствор 6'-хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (**Пример 1**, *Стадия 1*, 15 мг, 0,03 ммоль) и карбоната калия (13,8 мг, 0,10 ммоль) в ацетоне (2 мл) перемешивали в течение 5 мин в герметично закрытой пробирке. Затем добавляли раствор трет-бутил-(3S)-3-хлоркарбонилоксипиперидин-1-карбоксилата (13,3 мг, 0,05 ммоль) в ацетоне. Полученную смесь перемешивали при 60 °C в течение ночи, выливали в воду (5 мл) и экстрагировали ДХМ (5 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 с получением требуемого продукта трет-бутил-(3S)-3-[[6'-хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилкарбамоилокси]пиперидин-1-карбоксилата (12,1 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для $C_{34}H_{45}ClN_3O_7S$ $(M+H)^+$: m/z = 674,26; найдено: 673,9.

Пример 24

N-[6'-Хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилпирролидин-1-карбоксамид

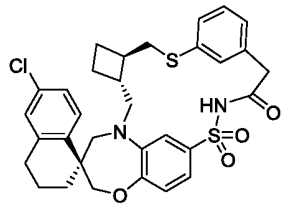


[00537] К раствору пирролидина (23,8 мг, 0,34 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли трифосген (49,7 мг, 0,17 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Затем к раствору добавляли пиридин. Смесь дополнительно перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем весь раствор переносили в раствор 6'-хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (**Пример 1**, *Стадия 1*, 15,0 мг, 0,03 ммоль) и карбоната калия (4,64 мг, 0,03 ммоль) в ацетоне. Смесь продолжали перемешивать при нагревании с обратным холодильником в течение ночи. Смесь выливали в воду (5 мл), и pH водного раствора доводили до 7-8, добавляя насыщенный раствор гидрокарбоната калия. Водный слой экстрагировали ДХМ (5 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 с получением N-[6'-хлор-5-(циклобутилметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-

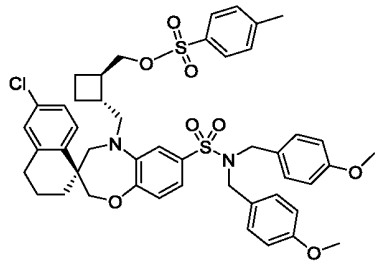
ил]сульфонилпирролидин-1-карбоксамида (9 мг, выход 47%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для $C_{28}H_{35}ClN_3O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 544,20; найдено: 543,8.

Пример 25

(1S,1'R,2'R)-6-Хлор-3,4-дигидро-2H-спиро[нафталин-1,3'-5,10-дитиа-9-аза-1(5,7)-бензо[b][1,4]оксазепин-6(1,3)-бензол-3(1,2)-циклобутанциклодекафан]-8'-он-10',10'-диоксид

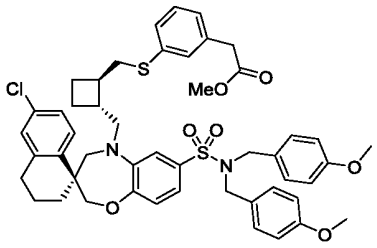


Стадия 1: [(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метил-4-метилбензолсульфонат



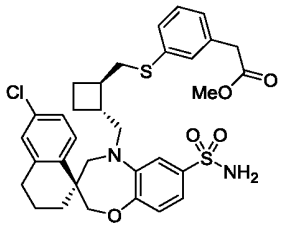
[00538] К смеси (3*S*)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1*R*,2*R*)-2-(гидроксиметил)циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (**Пример 18**, *Стадия 2*, 44,0 мг, 0,06 ммоль), тозилхлорида (16,2 мг, 0,08 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) при к. т. добавляли ТЭА (22 мкл, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 22 ч. Добавляли дополнительное количество тозилхлорида (21,2 мг, 0,11 ммоль) и ТЭА (70 мкл, 0,50 ммоль), и реакционную смесь перемешивали еще 3 дня при к. т. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), промывали нас. NH_4Cl (15 мл) и водой (15 мл), 0,05 н. HCl (30 мл), нас. $NaHCO_3$ (2x 20 мл) и нас. водным раствором хлорида натрия (20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный [(1*R*,2*R*)-2-[[(3*S*)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метил-4-метилбензолсульфонат (65,8 мг), который непосредственно использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Стадия 2: метил-2-[3-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4]-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метилсульфанил]фенил]ацетат



[00539] Смесь [(1*R*,2*R*)-2-[[(3*S*)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метил-4-метилбензолсульфоната (65,8 мг), метил-2-(3-сульфанилфенил)ацетата (26,3 мг, 0,12 ммоль) и карбоната калия (21,5 мг, 0,15 ммоль) продували N_2 и к ней добавляли ДМФА (400 мкл). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Анализ ЖХМС показал, что образовалось два основных продукта. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), промывали 0,1 н. HCl (3 мл) и водой (30 мл), нас. $NaHCO_3$ (30 мл) и нас. водным раствором хлорида натрия (20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенный метил-2-[3-[[(1*R*,2*R*)-2-[[(3*S*)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метилсульфанил]фенил]ацетат (74 мг) в виде коричневого твердого вещества. Rf = 0,34 (2:1 смесь изомеров гексана:EtOAc)

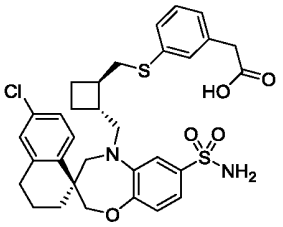
Стадия 3: метил-2-[3-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метилсульфанил]фенил]ацетат



[00540] Раствор метил-2-[3-[[(1*R*,2*R*)-2-[[(3*S*)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метилсульфанил]фенил]ацетата (74 мг) в ДХМ (1,3 мл) и ТФК (1,3 мл) перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток дважды упаривали с ДХМ при пониженном давлении и очищали с помощью FCC (12 г SiO_2, 10→35% EtOAc в смеси изомеров гексана, влажная загрузка в ДХМ), что давало

метил-2-[3-[[(1*R*,2*R*)-2-[[(3*S*)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метилсульфанил]фенил]ацетат (19,3 мг с чистотой ~ 80%) в виде белого твердого вещества. Rf = 0,18 (2:1 смесь изомеров гексана:EtOAc); ЖХМС m/z рассчитано для $C_{33}H_{38}ClN_2O_5S_2$ $(M+H)^+$: m/z = 641,19/643,19; найдено: 641,2/643,1.

Стадия 4: 2-[3-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метилсульфанил]фенил]уксусная кислота



[00541] Метил-2-[3-[[(1*R*,2*R*)-2-[[(3*S*)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро [2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метилсульфанил]фенил]ацетат (19,0 мг, 0,02 ммоль) в ТГФ (400 мкл) обрабатывали гидроксидом лития (6,0 мг, 0,24 ммоль) в воде (130 мкл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Смесь разбавляли EtOAc (20 мл), промывали водой (5 мл), 0,1 н. HCl (4 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл). Водный слой отделяли и снова экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало 2-[3-[[(1*R*,2*R*)-2-[[(3*S*)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метилсульфанил]фенил]уксусную кислоту (29 мг) в виде непрозрачной желтой смолы. ЖХМС m/z рассчитано для $C_{32}H_{36}ClN_2O_5S_2$ $(M+H)^+$: m/z = 627,17/629,17; найдено: 627,1/629,1.

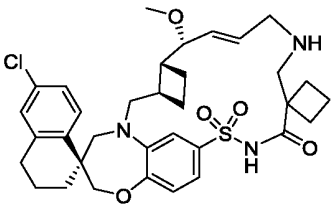
Стадия 5: (1S,1'R,2'R)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-спиро[нафталин-1,3'-5,10-дитиа-9-аза-1(5,7)-бензо[b][1,4]оксазепин-6(1,3)-бензол-3(1,2)-циклобутанциклодекафан]-8'-он-10',10'-диоксид

[00542] К раствору 2-[3-[[(1*R*,2*R*)-2-[[(3*S*)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин- 3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метилсульфанил]фенил]уксусной кислоты (29 мг) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорида (26,0 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) добавляли 4-(диметиламино)пиридин (27,0 мг, 0,22 ммоль). Смесь продували N_2 и перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), дважды промывали 1 н. HCl (3 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Водные слои объединяли и снова экстрагировали ДХМ (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при

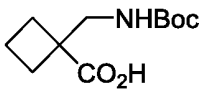
пониженном давлении. Остаток очищали с помощью FCC (15,5 г C18, 20→100% MeCN в H_2O, влажная загрузка в ДМСО). Фракции, содержащие чистый требуемый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении, что давало (1S,1'R,2'R)-6-хлор-3,4-дигидро-2H-спиро[нафталин-1,3'-5,10-дитиа-9-аза-1(5,7)-бензо[b][1,4]оксазепин-6(1,3)-бензол-3(1,2)-циклобутанциклодекафан]-8'-он-10',10'-диоксид (5,5 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z рассчитано для $C_{32}H_{34}ClN_2O_4S_2$ $(M+H)^+$: m/z = 609,16/611,16; найдено: 609,0/611,0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,88 (с, 1H), 7,72 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,45 (дд, *J* = 2,1, 8,4 Гц, 1H), 7,28 (д, *J* = 4,2 Гц, 2H), 7,21 (дд, *J* = 2,3, 8,5 Гц, 1H), 7,12 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,03 (т, *J* = 4,7 Гц, 1H), 6,97 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,86 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 4,23 (д, *J* = 12,1 Гц, 1H), 4,08 (д, *J* = 12,0 Гц, 1H), 3,61 (ABq, 2H, J_{AB} = 14,8 Гц, $\Delta\delta_{AB}$ = 0,017 Гц), 3,46 (д, *J* = 14,4 Гц, 1H), 3,38-3,27 (м, 2H), 3,07 (дт, *J* = 6,8, 13,6 Гц, 2H), 2,84-2,73 (м, 3H), 2,26 (ддд, *J* = 7,7, 15,0, 31,3 Гц, 2H), 2,06 (дтд, *J* = 2,6, 8,0, 10,9 Гц, 1H), 1,98-1,75 (м, 3H), 1,66 (п, *J* = 9,0 Гц, 2H), 1,61-1,48 (м, 2H).

Пример 26

(3R,6R,7R,8E,23S)-6'-Хлор-7-метокси-13,13-(1,3-пропилен)-16,16-диоксоспиро[21-окса-16-тиа-1,11,15-триазатетрацикло[15.7.2.03,6.020,25]гексакоза[8,17(26),18,20(25)]тетраен-23,1'-тетралин]-14-он



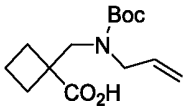
Стадия 1: 1-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]циклобутанкарбоновая кислота



[00543] К суспензии гидрохлоридной соли 1-(аминометил)циклобутанкарбоновой кислоты (500 мг, 3,02 ммоль) и гидрокарбоната натрия (1014 мг, 12,0 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (5 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (790 мг, 3,62 ммоль). Полученную смесь нагревали при 40 °C в течение 3 ч. Реакционную смесь подкисляли 0,5 н. HCl (до pH 4-5) и экстрагировали МТБЭ. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, используя EtOAc/гептан (от 15% до 40%), с получением 1-[(трет-

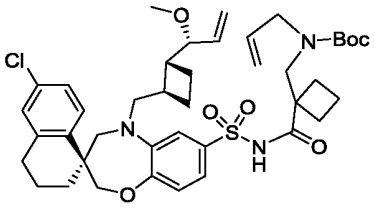
бутоксикарбониламино)метил]циклобутанкарбоновой кислоты (520 мг, выход 75%). ЖХМС: рассч. для $C_{11}H_{18}NO_4$ $(M-H)^-$: m/z = 228,12; найдено: 228,17.

Стадия 2: 1-[[аллил(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]циклобутанкарбоновая кислота



[00544] К раствору 1-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]циклобутанкарбоновой кислоты (520 мг, 2,27 ммоль) в ТГФ (10 мл) медленно при к. т. добавляли гидрид натрия (272 мг, 6,8 ммоль). Через 20 мин одной порцией добавляли аллилбромид (411 мг, 3,4 ммоль). Полученную суспензию нагревали до слабого кипения с обратным холодильником в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., концентрировали при пониженном давлении, добавляли EtOAc и подкисляли 0,5 н. HCl (до pH 4-5). Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, используя EtOAc/гептан (от 10% до 30%), с получением 1-[[аллил(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]циклобутанкарбоновой кислоты (203 мг, выход 33%) в виде желтого масла. ЖХМС: рассч. для $C_{14}H_{22}NO_4$ $(M-H)^-$: m/z = 268,16, найдено: 268,13.

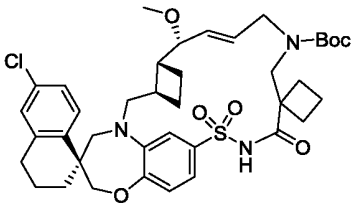
Стадия 3: трет-бутил-N-аллил-N-[[1-[[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилкарбамоил]циклобутил]метил]карбамат



[00545] Смесь (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (120,0 мг, 0,23 ммоль, Промежуточное соединение 8), 1-[[аллил(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]циклобутанкарбоновой кислоты (125 мг, 0,46 ммоль), ДМАП (170 мг, 1,39 ммоль) и EDCI (0,27 мл, 1,39 ммоль) перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 и промывали 0,5 н. HCl. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (12 г), используя EtOAc/смесь изомеров

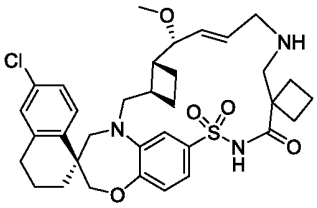
гептана (от 5% до 50%), с получением трет-бутил-N-аллил-N-[[1-[[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилкарбамоил]циклобутил]метил]карбамата (180 мг) в виде бесцветного масла. ЖХМС: рассч. для $C_{41}H_{55}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z =768,34/770,34; найдено: 768,14/770,47.

Стадия 4: (3R,6R,7R,8E,23S)-6'-хлор-7-метокси-11-(трет-бутоксикарбонил)-13,13-(1,3-пропилен)-16,16-диоксоспиро[21-окса-16-тиа-1,11,15-триазатетрацикло[15.7.2.03,6.020,25]гексакоза[8,17(26),18,20(25)]тетраен-23,1'-тетралин]-14-он



[00546] Раствор трет-бутил-N-аллил-N-[[1-[[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилкарбамоил]циклобутил]метил]карбамата (180 мг, 0,23 ммоль) в ДХЭ (90 мл) барботировали N_2 в течение 10 мин. Добавляли (1,3-димезитилимидазолидин-2-илиден)(2-изопропоксибензилиден)рутения (VI) хлорид; Ховейды-Граббса II (29,3 мг, 0,05 ммоль), и полученный зеленоватый раствор дополнительно барботировали N_2 в течение 5 мин и нагревали с обратным холодильником в атмосфере N_2 в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показал завершение реакции. Реакционной смеси давали остыть до к. т. при контакте с воздухом. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (12 г), используя EtOAc/смесь изомеров гептана (от 5% до 60%), с получением (3R,6R,7R,8E,23S)-6'-хлор-7-метокси-11-(трет-бутоксикарбонил)-13,13-(1,3-пропилен)-16,16-диоксоспиро[21-окса-16-тиа-1,11,15-триазатетрацикло[15.7.2.03,6.020,25]гексакоза[8,17(26),18,20(25)]тетраен-23,1'-тетралин]-14-она (140 мг, выход 80%). ЖХМС: $[M+H]^+$ рассч. для $C_{39}H_{51}ClN_3O_7S$: 740,31/742,31; найдено: 739,96/742,29.

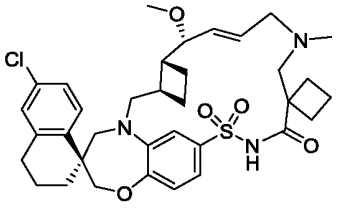
Стадия 5: (3R,6R,7R,8E,23S)-6'-хлор-7-метокси-13,13-(1,3-пропилен)-16,16-диоксоспиро[21-окса-16-тиа-1,11,15-триазатетрацикло[15.7.2.03,6.020,25]гексакоза[8,17(26),18,20(25)]тетраен-23,1'-тетралин]-14-он



[00547] (3R,6R,7R,8E,23S)-6'-Хлор-7-метокси-11-(трет-бутоксикарбонил)-13,13-(1,3-пропилен)-16,16-диоксоспиро[21-окса-16-тиа-1,11,15-триазатетрацикло[15.7.2.03,6.020,25]гексакоза[8,17(26),18,20(25)]тетраен-23,1'-тетралин]-14-он (140,0 мг, 0,19 ммоль) в 2 н. HCl в EtOAc (3 мл) перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (120 мг). 40 мг неочищенного продукта очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (30 x 250 мм, 10 мкм), используя от 20 до 100% ACN/H_2O, с получением требуемого (3R,6R,7R,8E,23S)-6'-хлор-7-метокси-13,13-(1,3-пропилен)-16,16-диоксоспиро[21-окса-16-тиа-1,11,15-триазатетрацикло [15.7.2.03,6.020,25]гексакоза[8,17(26),18,20(25)]тетраен-23,1'-тетралин]-14-она (19 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: рассч. для $C_{34}H_{43}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 640,26/642,26; найдено: 639,96/642,23. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,27 (д, 1H, перекрывалось с CDCl3), 7,17 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,90 (каж. с, 1H), 5,62 (дд, J = 15,6, 8,0 Гц, 1H), 4,07 (т, J = 9,3 Гц, 2H), 3,74 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 3,54 (каж. с, 1H), 3,41 (каж. с, 1H), 3,28 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 3,25 (с, 3H), 3,18-3,10 (м, 1H), 3,02 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 2,89-2,71 (м, 2H), 2,63-2,42 (м, 2H), 2,26 (каж. с, 1H), 2,09-1,77 (м, 8H), 1,62-1,50 (м, 9H).

Пример 27

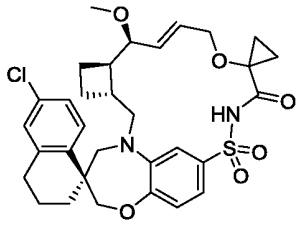
(3R,6R,7R,8E,23S)-6'-Хлор-7-метокси-11-метил-13,13-(1,3-пропилен)-16,16-диоксоспиро[21-окса-16-тиа-1,11,15-триазатетрацикло[15.7.2.03,6.020,25]гексакоза[8,17(26),18,20(25)]тетраен-23,1'-тетралин]-14-он



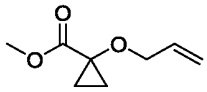
[00548] К раствору (3R,6R,7R,8E,23S)-6'-хлор-7-метокси-13,13-(1,3-пропилен)-16,16-диоксоспиро[21-окса-16 -тиа-1,11,15-триазатетрацикло[15.7.2.03,6.020,25]гексакоза[8,17(26),18,20(25)]тетраен-23,1'-тетралин]-14-она (40,0 мг, 0,06 ммоль, Пример 26) в ДХМ (5 мл) добавляли уксусную кислоту (0,02 мл, 0,31 ммоль) и раствор формальдегида (37% мас., 51 мг, 0,625 ммоль HCHO). Через 2 часа реакционную смесь охлаждали до 0 °C и порциями добавляли боргидрид натрия (47,2 мг, 1,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч и разбавляли ДХМ и водой, фильтровали через слой целита. Органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (30 x 250 мм, 10 мкм), используя от 20 до 100% ACN/H_2O, с получением (3R,6R,7R,8E,23S)-6'-хлор-7-метокси-11-метил-13,13-(1,3-пропилен)-16,16-диоксоспиро[21-окса-16-тиа-1,11,15-триазатетрацикло[15.7.2.03,6.020,25]гексакоза[8,17(26),18,20(25)]тетраен-23,1'-тетралин]-14-она (20 мг, выход 48,9%). ЖХМС: рассч. для $C_{35}H_{45}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 654,28/656,27; найдено: 654,02/656,36. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 13,75 (ш. с, 1H), 7,70 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,95 (ш. с, 1H), 6,12-6,03 (м, 1H), 5,53 (дд, J = 15,8, 8,8 Гц, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,72 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 3,60 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 3,52 (кв, J = 12,8, 11,3 Гц, 1H), 3,31 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,19 (кв, J = 13,4, 9,2 Гц, 1H), 3,09 (т, J = 11,4 Гц, 1H), 2,96 (дд, J = 15,1, 11,2 Гц, 1H), 2,87 (д, J = 13,8 Гц, 1H), 2,83-2,66 (м, 3H), 2,60-2,52 (м, 1H), 2,45 (каж. с, 5H), 2,15-1,58 (м, 13H).

Пример 28

(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-7-метокси-12,12-этилен-15,15-диоксоспиро[[11,20]диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19 (24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

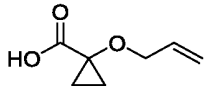


Стадия 1: метил-1-(аллилокси)циклопропан-1-карбоксилат



[00549] NaH (1,03 г, 25,84 ммоль), промытый диэтиловым эфиром (30 мл), добавляли одной порцией к раствору метил-1-гидроксициклопропанкарбоксилата (2,0 г, 17,22 ммоль) в ТГФ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли аллилбромид (2,08 г, 17,2 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 14 ч, затем гасили насыщенным водным NH_4Cl (20 мл). Полученную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали путем перегонки при 0 ^{0}C при пониженном давлении, что давало метил-1-(аллилокси)циклопропан-1-карбоксилат (1,2 г, выход 44%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 5,91-5,83 (м, 1 H), 5,24-5,19 (м, 1 H), 5,12-5,09 (м, 1 H), 4,096-4,06 (м, 2 H), 3,65 (с, 3 H), 1,19-1,17 (м, 4 H).

Стадия 2: 1- (аллилокси)циклопропан-1-карбоновая кислота



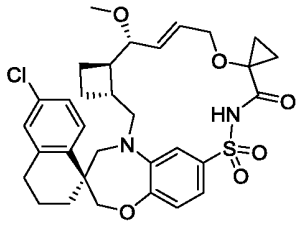
[00550] К раствору метил-1-аллилоксициклопропанкарбоксилата (1,2 г, 7,68 ммоль) в метаноле (5 мл) и воде (5 мл) добавляли NaOH (1,5 г, 37,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 14 ч. К реакционной смеси добавляли 20 мл воды. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3 x 20 мл), затем доводили с помощью HCl (3 М) до pH 2~3, экстрагировали ДХМ (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали, что давало неочищенный продукт 1-аллилоксициклопропанкарбоновую кислоту (369 мг, выход 34%), который использовали непосредственно на следующей стадии реакции без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,54 (ш. с, 1 H), 5,92-5,82 (м, 1 H), 5,20 (ддд, J = 17,3, 3,8, 1,8 Гц, 1 H), 5,09 (ддд, J = 10,5, 3,4, 1,5 Гц, 1 H), 4,07 (дт, J = 5,4, 1,6 Гц, 2 H), 1,15-1,14 (м, 2H), 1,11-1,09 (м, 1 H).

Стадия 3: (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-метокси-12,12-этилен-15,15-диоксоспиро[[11,20]диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

[00551] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадии 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 7) и 1-(аллилокси)циклопропан-1-карбоновой кислоты на *Стадии 3*. ЖХМС рассч. для $C_{32}H_{38}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 613,2/615,2. Найдено: 612,8/615,1. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,73 (с, 1H), 7,58 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 7,27-7,19 (м, 3H), 7,08 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 5,66-5,57 (м, 1H), 5,09-5,01 (м, 1H), 4,14 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 4,09-4,03 (м, 1H), 4,00 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 3,93 (дд, J = 12,7, 9,3 Гц, 1H), 3,52 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 3,33-3,28 (м, 2H), 3,16-3,05 (м, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,84-2,71 (м, 2H), 2,11-2,05 (м, 1H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,88-1,80 (м, 3H), 1,78-1,72 (м, 3H), 1,56 (кв, J = 9,3 Гц, 1H), 1,40-1,37 (м, 1H), 1,27-1,23 (м, 2H), 1,07-1,05 (м, 2H).

Пример 29

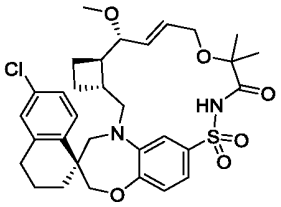
(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-Хлор-7-метокси-12,12-этилен-15,15-диоксоспиро[[11,20]диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



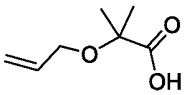
[00552] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадии 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 8) и 1-(аллилокси)циклопропан-1-карбоновой кислоты на *Стадии 3*. ЖХМС рассч. для $C_{32}H_{38}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 613,2/615,2. Найдено: 613,2/615,1. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) 11,79 (с, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,30 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,21-7,20 (м, 2H), 7,05 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,67-5,63 (м, 1H), 5,40 (дд, J = 15,4, 8,5 Гц, 1H), 4,16-4,05 (м, 3H), 3,80 (дд, J = 13,1, 7,2 Гц, 1H), 3,63-3,57 (м, 2H), 3,09-3,05 (м, 4H), 2,83-2,80 (м, 1H), 2,75-2,69 (м, 1H), 2,64-2,59 (м, 1H), 2,29-2,27 (м, 1H), 2,00 (д, J = 13,7 Гц, 1H), 1,88-1,82 (м, 3H), 1,76-1,61 (м, 3H), 1,44-1,41 (м, 1H), 1,26-1,14 (м, 3H), 1,06-1,04 (м, 1H).

Пример 30

(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-Хлор-7-метокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[[11,20]диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло [14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



Стадия 1: 2-аллилокси-2-метилпропановая кислота



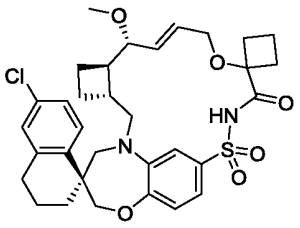
[00553] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 28, Стадии 1-2,* с использованием этил-2-гидрокси-2-метилпропаноата вместо метил-1-гидроксициклопропанкарбоксилата на *Стадии 1.*

Стадия 2: (3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-метокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

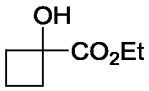
[00554] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадии 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 8) и 1-(аллилокси)циклопропан-1-карбоновой кислоты на *Стадии 3.* ЖХ-МС расч. для $C_{32}H_{40}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 615,22/617,22. Найдено: 614,8/617,1. ^{1}Н ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (с, 1Н), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1Н), 7,51 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 7,17 (д, J = 8,5 Гц, 1Н), 7,08 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 6,99 (дд, J = 8,7, 5,1 Гц, 2Н), 5,83 (д, J = 15,4 Гц, 1Н), 5,53 (дд, J = 15,6, 8,5 Гц, 1Н), 4,11 (дт, J = 21,2, 7,1 Гц, 3Н), 3,77 (д, J = 12,2 Гц, 1Н), 3,72 (д, J = 14,7 Гц, 1Н), 3,59-3,44 (м, 2Н), 3,33 (д, J = 14,7 Гц, 1Н), 3,27 (с, 3Н), 3,07 (дд, J = 15,0, 9,9 Гц, 1Н), 2,84-2,67 (м, 2Н), 2,58-2,44 (м, 1Н), 2,25-2,13 (м, 1Н), 2,04-1,89 (м, 4Н), 1,87-1,77 (м, 1Н), 1,65-1,52 (м, 3Н), 1,42 (с, 3Н), 1,38 (с, 3Н).

Пример 31

(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-Хлор-7-метокси-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

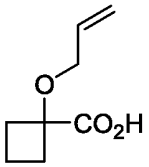


Стадия 1: этил-1-гидроксициклобутанкарбоксилат



[00555] К раствору этил-1-аминоциклобутанкарбоксилата гидрохлорида (501,2 мг, 2,79 ммоль) в водном растворе серной кислоты (11,2 мл, 5,6 ммоль) при 0 °C по каплям добавляли раствор нитрита натрия (980 мг, 14 ммоль) в воде (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч и давали нагреться до к. т. Через 24 ч реакционную смесь экстрагировали МТБЭ. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме, что давало этил-1-гидроксициклобутан-1-карбоксилат в виде бесцветного масла (240 мг). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ТСХ: Rf = 0,38 (3:7 EtOAc/гептан).

Стадия 2: 1-аллилоксициклобутанкарбоновая кислота



[00556] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 28, Стадии 1-2,* с использованием этил-1-гидроксициклобутан-1-карбоксилата вместо метил-1-гидроксициклопропанкарбоксилата на *Стадии 1*. ЖХ-МС расч. для $C_8H_{11}O_3$ $[M-H]^-$: m/z = 155,1; найдено: 155,1.

Стадия 3: (3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-метокси-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

[00557] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадии 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 8) и 1-аллилоксициклобутанкарбоновой кислоты

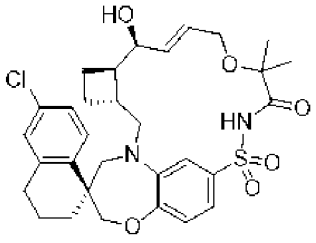
на *Стадии 3*. ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{40}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 627,23/629,23. Найдено: 626,9/629,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,13 (с, 1H), 7,73 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,20 (д, J = 10,1 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,90-5,79 (м, 2H), 4,29-3,63 (м, 8H), 3,33 (с, 3H), 3,27 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 3,00 (дд, J = 15,2, 10,5 Гц, 1H), 2,84-2,72 (м, 2H), 2,70-2,59 (м, 1H), 2,37 (с, 2H), 2,10-1,16 (м, 12H).

Пример 32

(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он и

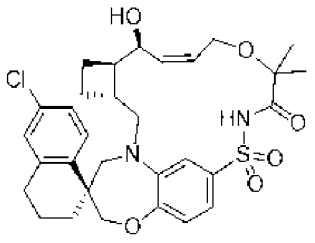
Пример 33

(3R,6R,7S,8Z,22S)-6'-Хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



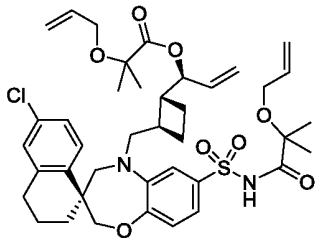
Пример 32

и



Пример 33

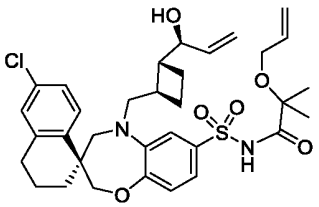
Стадия 1: [(1S)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[(2-аллилокси-2-метилпропаноил)сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]-2-аллилокси-2-метилпропаноат



[00558] Раствор (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (200,0 мг, 0,40 ммоль, Промежуточное соединение 3), 2-аллилокси-2-метилпропановой кислоты (171,96 мг, 1,19 ммоль, Пример 30, Стадия 1), EDCI (0,47 мл, 2,39 ммоль) и ДМАП (291,43 мг, 2,39 ммоль) в ДХМ (4 мл) перемешивали при к. т. в течение 16 ч. ЖХМС показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали 0,5

н. HCl. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (12 г), используя EtOAc/смесь изомеров гептана (от 10% до 20%), с получением [(1S)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[(2-аллилокси-2-метилпропаноил)сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]-2-аллилокси-2-метилпропаноата (300 мг, выход 99,9%). ЖХМС: рассч. для $C_{40}H_{52}ClN_2O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 755,31/757,31; найдено: 755,1/757,4.

Стадия 2: 2-аллилокси-2-метил-N-[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилпропанамид



[00559] Раствор [(1S)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[(2-аллилокси-2-метилпропаноил)сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]-2-аллилокси-2-метилпропаноата (300 мг, 0,40 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (83,3 мг, 1,99 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (по 0,3 мл каждого) нагревали при 45 °C в течение 4 ч. ЖХМС показала завершение реакции. Реакционную смесь доводили с помощью 1 н. HCl до pH 3-4 и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-аллилокси-2-метил-N-[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилпропанамида (175 мг, выход 70%), который использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: рассч. для $C_{33}H_{42}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z =629,24/631,24; найдено: 628,9/631,2.

Стадия 3: (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксо-спиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

[00560] Раствор 2-аллилокси-N-[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-

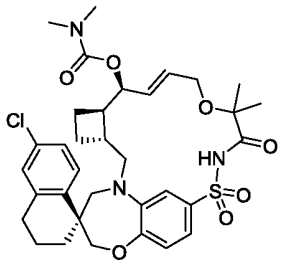
ил]сульфонил-2-метилпропанамида (1,40 г, 2,23 ммоль) в ДХЭ (1230 мл) барботировали N_2 в течение 10 мин. Добавляли 1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-4,5-дигидроимидазол-2-илиден[2-(изопропокси)-5-(N,N-диметиламиносульфонил)фенил]метиленрутения (II) дихлорид (катализатор Жана 1B) (326 мг, 0,45 ммоль), и полученный зеленоватый раствор дополнительно барботировали N_2 в течение 5 мин и нагревали при 40 °C в атмосфере N_2 в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя EtOAc/гептан (от 10% до 70%) с получением двух продуктов: P1 (продукт, который элюируется первым, 160 мг, выход 11%) и P2 (продукт, который элюируется вторым, 647 мг, выход 47%).

[00561] P2 отнесли к (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-ону (Пример 32). ВЭЖХ: основной продукт, колонка C18 (4,6 × 150 мм, 100 Å); скорость потока = 1 мл/мин; подвижная фаза: 90% MeCN/H_2O (с 0,1% HCO_2H) 10 мин λ = 220 нм. tR = 3,2 мин. ЖХМС рассч. для $C_{31}H_{38}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 601,21/603,21; найдено 601,6/603,6; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,15 (с, 1H), 7,69 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,53 (дд, *J* = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,20 (дд, *J* = 8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,06 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,02 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 5,84-5,72 (м, 2H), 4,24 (д, *J* = 3,3 Гц, 1H), 4,13 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4,00 (дд, *J* = 13,2, 4,5 Гц, 1H), 3,88 (д, *J* = 12,5 Гц, 1H), 3,72 (д, *J* = 14,6 Гц, 1H), 3,40-3,24 (м, 3H), 2,84-2,71 (м, 3H), 2,43-2,33 (м, 1H), 2,01 (д, *J* = 15,5 Гц, 2H), 1,94-1,81 (м, 4H), 1,75-1,58 (м, 2H), 1,54 (д, *J* = 14,5 Гц, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,41 (с, 3H).

[00562] И P1 к (3R,6R,7S,8Z,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-ону (Пример 33). P1: неосновной продукт, колонка C18 (4,6 × 150 мм, 100 Å); скорость потока = 1 мл/мин; подвижная фаза: 90% MeCN/H_2O (с 0,1% HCO_2H) 10 мин λ = 220 нм. tR = 4,3 мин. ЖХМС рассч. для $C_{31}H_{38}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 601,21/603,21; найдено 601,6/603,6; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,22 (с, 1H), 7,68 (т, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,55 (дд, *J* = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,20 (дд, *J* = 8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,13 (дд, *J* = 9,6, 2,0 Гц, 2H), 7,03 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,92-5,75 (м, 2H), 4,22-4,14 (м, 1H), 4,00 (дд, *J* = 13,4, 4,9 Гц, 1H), 3,89 (дд, *J* = 13,3, 2,9 Гц, 1H), 3,81-3,61 (м, 4H), 3,33 (д, *J* = 14,5 Гц, 1H), 3,15 (дд, *J* = 15,1, 9,2 Гц, 1H), 2,79 (д, *J* = 9,2 Гц, 2H), 2,53 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 2,33-2,22 (м, 1H), 2,08-1,92 (м, 4H), 1,81 (дд, *J* = 35,4, 6,4 Гц, 2H), 1,71-1,57 (м, 2H), 1,45 (с, 3H), 1,42 (с, 3H).

Пример 34

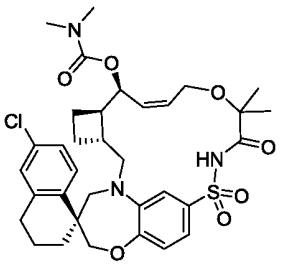
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]N,N-диметилкарбамат



[00563] К раствору (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (13,0 мг, 0,02 ммоль, Пример 32) в ТГФ (0,5 мл) добавляли гидрид натрия (4,3 мг, 0,11 ммоль) при к. т. Через 10 мин добавляли N,N-диметилкарбамоилхлорид (4,6 мг, 0,04 ммоль), а затем ДМАП (5,3 мг, 0,04 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 6 ч, разбавляли ДХМ и подкисляли 0,5 н. HCl до pH 5-6. Органическую фазу отделяли, промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (30 x 250 мм, 10 мкм), используя от 20 до 100% ACN/H_2O, с получением [(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N, N-диметилкарбамата (6 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: рассч. для $C_{34}H_{43}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 672,25/674,25; найдено: 672,45/674,37. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 9,08 (ш. с, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,04-6,95 (м, 2H), 5,86-5,78 (м, 1H), 5,74-5,67 (м, 1H), 5,30 (т, J = 4,5 Гц, 1H), 4,15 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 4,12-4,05 (м, 2H), 3,76-3,72 (м, 1H), 3,70 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 3,43 (дд, J = 15,1, 4,7 Гц, 1H), 3,37 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 3,21 (дд, J = 15,1, 9,3 Гц, 1H), 2,95 (д, J = 14,6 Гц, 6H), 2,83-2,73 (м, 3H), 2,37 (дтд, J = 15,2, 10,2, 9,7, 5,5 Гц, 1H), 2,06-1,90 (м, 3H), 1,88-1,77 (м, 3H), 1,67-1,60 (м, 2H), 1,56 (с, 2H), 1,43 (с, 6H).

Пример 35

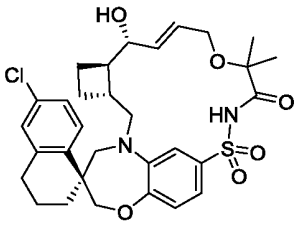
[(3R,6R,7S,8Z,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат



[00564] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 34,* с использованием (3R,6R,7S,8Z,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 33) и N,N-диметилкарбамоилхлорида. ЖХМС рассч. для $C_{34}H_{43}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 672,24/674,24; найдено: 672,6/674,6.

Пример 36

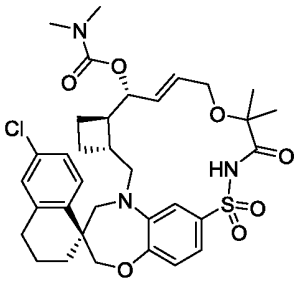
(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-Хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00565] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 32,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 8) вместо (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 7) на *Стадии 2.* ЖХМС рассч. для $C_{31}H_{38}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 601,21/603,21; найдено: 600,9/602,8. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,87 (с, 1H), 7,64 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,26 (дд, J = 14,2, 5,6 Гц, 2H), 7,18 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,83 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 5,49 (дд, J = 15,6, 7,9 Гц, 1H), 4,85 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 4,09 (дд, J = 29,6, 12,2 Гц, 2H), 3,99 (дд, J = 13,4, 7,4 Гц, 1H), 3,74 (дд, J = 11,8, 8,0 Гц, 1H), 3,60 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 3,45 (д, J = 12,5 Гц, 1H), 3,38 (дд, J = 21,8, 9,7 Гц, 2H), 3,08 (дд, J = 14,8, 10,0 Гц, 1H), 2,81 (д, J = 16,9 Гц, 1H), 2,75-2,67 (м, 1H), 2,37-2,30 (м, 1H), 2,03-1,77 (м, 6H), 1,63 (ддд, J = 30,2, 19,2, 10,3 Гц, 2H), 1,44 (дд, J = 19,1, 9,3 Гц, 1H), 1,34 (с, 3H), 1,21 (с, 3H) м.д.

Пример 37

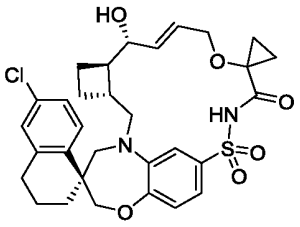
[(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат



[00566] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 34,* с использованием (3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 36) и N,N-диметилкарбамоилхлорида. ЖХМС рассч. для $C_{34}H_{43}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 672,24/674,24; найдено: 672,0/674,2. ^{1}Н ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 9,27 (ш. с, 1Н), 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1Н), 7,52 (дд, J = 8,3, 2,2 Гц, 1Н), 7,18 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1Н), 7,08 (д, J = 2,3 Гц, 1Н), 7,04 (д, J = 2,2 Гц, 1Н), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1Н), 5,85 (дт, J = 15,6, 4,2 Гц, 1Н), 5,80-5,73 (м, 1Н), 5,08 (дд, J = 7,9, 5,0 Гц, 1Н), 4,11 (д, J = 12,1 Гц, 1Н), 4,06 (д, J = 12,1 Гц, 1Н), 4,05-3,96 (м, 2Н), 3,79 (д, J = 14,5 Гц, 1Н), 3,73 (дд, J = 15,2, 3,8 Гц, 1Н), 3,27 (д, J = 14,5 Гц, 1Н), 3,08 (дд, J = 15,3, 9,8 Гц, 1Н), 2,96 (с, 3Н), 2,92 (с, 3Н), 2,77 (дддд, J = 22,3, 16,7, 11,4, 4,6 Гц, 3Н), 2,54 (тд, J = 13,0, 11,6, 6,5 Гц, 1Н), 2,41 (квд, J = 9,4, 4,9 Гц, 1Н), 2,05-1,78 (м, 6Н), 1,66 (ткв, J = 14,6, 7,5, 6,4 Гц, 2Н), 1,55 (квд, J = 10,4, 8,5 Гц, 1Н), 1,40 (с, 3Н), 1,36 (с, 3Н).

Пример 38

(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-Хлор-7-гидрокси-12,12-этилен-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

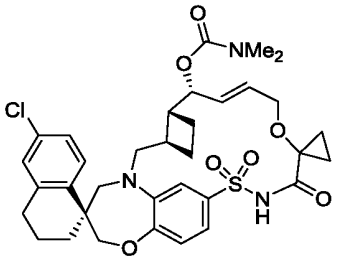


[00567] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 32,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-

гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 4) и 1-аллилоксициклопропанкарбоновой кислоты (Пример 28, Стадия 2) на *Стадии 1*. ЖХМС: рассч. для $C_{31}H_{36}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 599,20/601,19; найдено: 599,4/601,5. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,68 (ш, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,27-7,15 (м, 3H), 7,01 (дд, J = 12,3, 5,6 Гц, 1H), 5,58-5,47 (м, 2H), 4,76 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 4,10 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 4,04-3,95 (м, 2H), 3,84-3,76 (м, 1H), 3,69-3,57 (м, 2H), 3,03 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 2,86-2,77 (м, 1H), 2,70 (дт, J = 16,9, 8,6 Гц, 1H), 2,05-1,95 (м, 2H), 1,87-1,78 (м, 3H), 1,74-1,68 (м, 2H), 1,62-1,58 (м, 1H), 1,49-1,45 (м, 1H), 1,41 (тд, J = 15,3, 8,3 Гц, 1H), 1,32-1,10 (м, 6H).

Пример 39

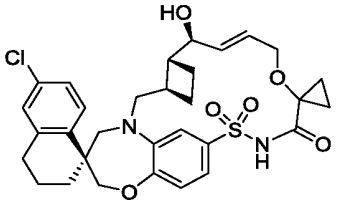
[(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-этилен-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат



[00568] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 34,* с использованием (3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-этилен-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 38) и N,N-диметилкарбамоилхлорида. ЖХМС: рассч. для $C_{34}H_{41}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z =670,24/672,23; найдено: 670,84/672,86. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 9,04 (с, 1H), 7,71 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,71 (каж. кв, J = 2,6 Гц, 2H), 4,88 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 4,13 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 4,05-3,99 (м, 2H), 3,96-3,91 (м, 1H), 3,85 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 3,82-3,76 (м, 1H), 3,18 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 3,06 (дд, J = 15,3, 5,7 Гц, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,84 (с, 3H), 2,76 (дт, J = 11,0, 5,4 Гц, 2H), 2,56 (тт, J = 10,7, 5,2 Гц, 2H), 2,03-1,85 (м, 4H), 1,83-1,63 (м, 2H), 1,72-1,64 (м, 1H), 1,44 (тд, J = 13,6, 13,1, 2,6 Гц, 1H), 1,38 (кв, J = 3,2 Гц, 2H), 1,24-1,19 (м, 1H), 1,18-1,11 (м, 1H).

Пример 40

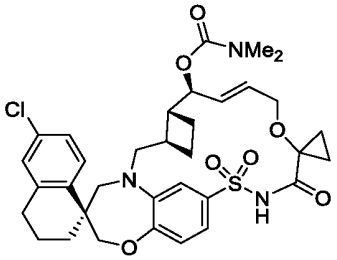
(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-7-гидрокси-12,12-этилен-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00569] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 32,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 3) и 1-аллилоксициклопропанкарбоновой кислоты (Пример 28, Стадия 2) на *Стадии 1.* ЖХМС: рассч. для $C_{31}H_{36}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 599,20/601,19; найдено: 599,7/601,6. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (с, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,18 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,86 (дд, J = 15,5, 4,2 Гц, 1H), 5,69-5,51 (м, 1H), 4,19-4,02 (м, 3H), 3,96 (дд, J = 12,0, 6,7 Гц, 2H), 3,74 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 3,54 (дд, J = 15,0, 8,1 Гц, 1H), 3,33 (дд, J = 17,5, 7,5 Гц, 2H), 2,79 (дд, J = 9,1, 5,2 Гц, 2H), 2,64 (дд, J = 14,6, 8,3 Гц, 1H), 2,55-2,41 (м, 1H), 2,10-1,77 (м, 3H), 1,65 (ддд, J = 35,5, 23,7, 11,9 Гц, 3H), 1,51-1,41 (м, 2H), 1,41-1,31 (м, 2H), 1,23 (ддд, J = 17,1, 9,8, 5,4 Гц, 3H).

Пример 41

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-этилен-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат

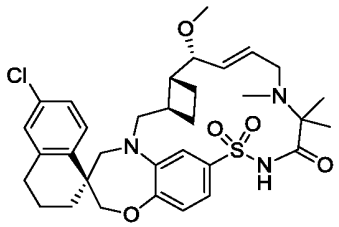


[00570] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 34,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-этилен-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-

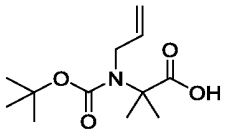
она (Пример 40) и N,N-диметилкарбамоилхлорида. ЖХМС: рассч. для $C_{34}H_{41}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z =670,24/672,23; найдено: 670,84/672,73. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 9,16 (с, 1H), 7,65 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,45 (дд, J = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,16 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,79-5,65 (м, 2H), 5,21-5,17 (м, 1H), 4,15 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 4,10 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 4,06-3,98 (м, 2H), 3,63 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 3,54 (дд, J = 15,3, 7,6 Гц, 1H), 3,31 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 3,22 (дд, J = 15,2, 6,5 Гц, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,82-2,71 (м, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,55 (квд, J = 8,8, 6,2 Гц, 1H), 2,09-1,87 (м, 4H), 1,78 (тдд, J = 20,5, 10,8, 6,3 Гц, 2H), 1,63 (п, J = 9,8 Гц, 1H), 1,50-1,42 (м, 1H), 1,41-1.33 (м, 2H), 1,30-1,23 (м, 1H), 1,20-1,12 (м, 1H).

Пример 42

(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-Хлор-7-метокси-11,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

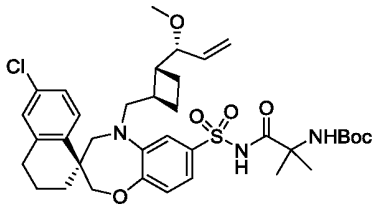


Стадия 1: 2-[аллил(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-метилпропановая кислота



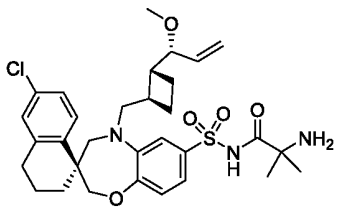
[00571] К раствору 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропановой кислоты (2,0 г, 9,84 ммоль) в ТГФ (40 мл) при перемешивании добавляли гидрид натрия (0,98 г, 24,6 ммоль) порциями на ледяной бане. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 10 минут. Затем добавляли аллилбромид (2,13 мл, 24,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (40 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (40 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (40 г), используя EtOAc/смесь изомеров гептана (от 5% до 80%), с получением 2-[аллил(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-метилпропановой кислоты (1,6 г, выход 66%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{12}H_{20}NO_4$ $[M-H]^-$: m/z = 242,1; найдено: 242,1.

Стадия 2: трет-бутил-N-[1,1-диметил-2-оксо-2-[[(3S)-6'-хлор-5- [[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфониламино]этил]карбамат



[00572] К раствору 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропановой кислоты (176,87 мг, 0,87 ммоль) в ДХМ (5 мл) при перемешивании добавляли ДМАП (212 мг, 1,74 ммоль), а затем EDCI (135 мг, 0,87 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Затем добавляли (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид (150,0 мг, 0,29 ммоль, Промежуточное соединение 8). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 8 ч. ЖХМС показала полное превращение исходного вещества. Реакцию гасили HCl (1 M, 10 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (20 г), используя EtOAc/смесь изомеров гептана (от 10% до 80%), с получением трет-бутил-N-[1,1-диметил-2-оксо-2-[[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфониламино]этил]карбамата (159 мг, выход 78%) в виде желтой жидкости. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{49}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 702,3/704,3; найдено: 702,0/704,3.

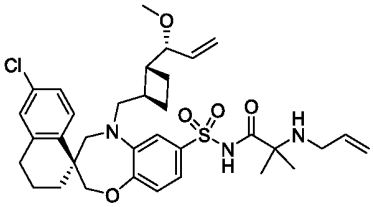
Стадия 3: 2-амино-2-метил-N-[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилпропанамид



[00573] трет-Бутил-N-[1,1-диметил-2-оксо-2-[[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфониламино]этил]карбамат (230 мг, 0,33 ммоль) обрабатывали 2M HCl в ЭА (10,0 мл,

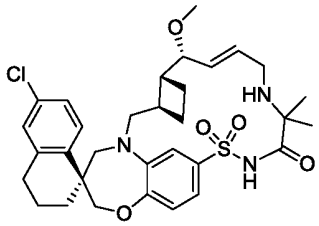
0,33 ммоль) при к. т. в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде соли с HCl, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассч. для $C_{31}H_{41}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 602,2/604,2; найдено: 602,0/604,2.

Стадия 4: 2-(аллиламино)-2-метил-N-[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилпропанамид



[00574] К раствору 2-амино-2-метил-N-[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилпропанамида гидрохлорида (180 мг, 0,28 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли гидрид натрия (45 мг, 1,13 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 мин. Затем добавляли аллилбромид (0,02 мл, 0,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 48 ч. ЖХМС показала наличие непрореагировавшего исходного вещества (~ 15%), требуемого продукта (~ 60%) и продукта диалкилирования (25%). Реакцию гасили добавлением воды (20 мл). Добавляли EtOAc (20 мл), и слои разделяли. Органический слой промывали водой (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (20 г), используя EtOAc/смесь изомеров гептана (от 30% до 100%), с получением 2-(аллиламино)-2-метил-N-[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилпропанамида (57,5 мг, выход 31,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{34}H_{45}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: 642,3/644,3; найдено: 642,5/644,2.

Стадия 5: (3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-метокси-12,12-диметил-15,15-диоксо-спиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



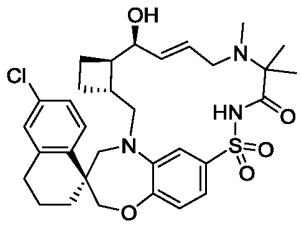
[00575] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для *Примера 26, Стадии 4* с использованием 2-(аллиламино)-2-метил-N-[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилпропанамида. ЖХМС рассч. для $C_{32}H_{41}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: 614,2/616,2; найдено: 614,3/616,3.

Стадия 6: (3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-метокси-11,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

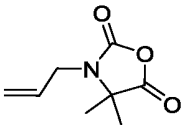
[00576] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 27,* с использованием (3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-метокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она. ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{43}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 628,3/630,3; найдено: 628,0/630,2. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,13 (с, 1H), 7,64 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,25 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,74-6,70 (м, 1H), 6,27 (дд, J = 12,4, 6,4 Гц, 1H), 5,62-5,57 (м, 1H), 4,04-3,95 (м, 2H), 3,56 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 3,53-3,37 (м, 2H), 3,21 (с, 3H), 3,01 (дд, J = 15,2, 11,0 Гц, 1H), 2,80 (дт, J = 17,0, 4,3 Гц, 1H), 2,71 (ддд, J = 16,8, 10,4, 6,5 Гц, 1H), 2,65-2,55 (м, 2H), 2,49-2,25 (м, 3H), 2,03-1,90 (м, 3H), 1,87-1,81 (м, 1H), 1,77-1,70 (м, 2H), 1,54-1,31 (м, 4H), 1,31-1,04 (м, 6H).

Пример 43

(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-7-гидрокси-11,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

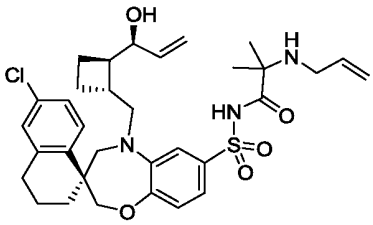


Стадия 1: 3-аллил-4,4-диметилоксазолидин-2,5-дион



[00577] К раствору 2-[аллил(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-метилпропановой кислоты (4,79 г, 19,6 ммоль, Пример 83, Стадия 1) в этилацетате (25 мл) добавляли трет-бутилхлордифенилсилан (3,26 г, 21,6 ммоль) при 0 °C, а затем триэтиламин (ТЭА) (2,74 мл, 19,6 ммоль). Сразу образовался белый осадок. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. Белое твердое вещество отфильтровывали и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (25 мл) с последующим добавлением оксалилхлорида (2,1 мл, 24 ммоль) и ДМФА (10 капель). Выделялся газ, и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. ТСХ показала появление нового пятна (R_f = 0,6, ЭА:гептан = 1:1). Реакционную смесь концентрировали и упаривали совместно с ТГФ 3 раза для удаления избытка оксалилхлорида. Остаток обрабатывали ТГФ (30 мл) и фильтровали, чтобы получить исходный раствор требуемого продукта (около 0,66 М с чистотой 98,6%, что продемонстрировано ГХ при 8,93 мин), который непосредственно использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

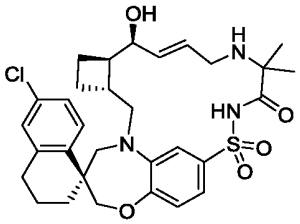
Стадия 2: 2-(аллиламино)-2-метил-N-[(3S)-6'-хлоро-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилпропанамид



[00578] К раствору (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (500,0 мг, 0,99 ммоль, Промежуточное соединение 3) и 3-аллил-4,4-диметилоксазолидин-2,5-диона (3,01 мл, 1,99 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (298 мкл, 1,99 ммоль). Полученную смесь нагревали до 65 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. Добавляли метанол (8 мл) и воду (8 мл), а затем моногидрат гидроксида лития (500 мг, 11,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 45 °C в течение 3 ч. ТГФ удаляли при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в

ДХМ и гасили нас. водн. NH_4Cl (5 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (5 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (20 г), используя EtOAc/смесь изомеров гептана (от 20% до 100%), затем MeOH/EtOAc (от 0% до 50%), с получением 2-(аллиламино)-2-метил-N-[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин -3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилпропанамида (490 мг, выход 78,5%). ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{43}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 628,3/630,3; найдено: 628,8/630,8.

Стадия 3: (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00579] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для *Примера 26, Стадии 4* с использованием 2-(аллиламино)-2-метил-N-[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилпропанамида. ЖХМС рассч. для $C_{31}H_{39}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 600,2/602,2; найдено: 600,7/602,7.

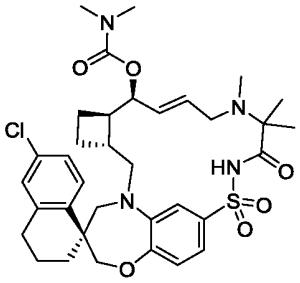
Стадия 4: (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

[00580] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 27,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она и водного раствора формальдегида. ЖХМС рассч. для $C_{32}H_{41}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 614,24/616,24; найдено: 614,8/616,8. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,63 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,25 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,14-7,10 (м, 1H), 7,08 (ш. с, 1H), 6,86-6,84 (м, 2H), 5,79-5,73 (м, 1H), 5,37-5,31 (м, 1H), 4,09 (д, J = 19,1 Гц, 1H), 3,51 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 3,07 (т, J = 12,7 Гц, 1H), 2,84-2,76 (м, 1H), 2,71 (ддд, J = 16,8, 10,8, 6,1 Гц, 1H), 2,64-2,60 (м, 1H), 2,17 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 2,04-2,00 (м, 2H), 1,89-1,82

(м, 3H), 1,67-1,61 (м, 2H), 1,47-1,41 (м, 3H), 1,35-1,33 (м, 2H), 1,27-1,22 (м, 10H), 0,89-0,81 (м, 2H).

Пример 44

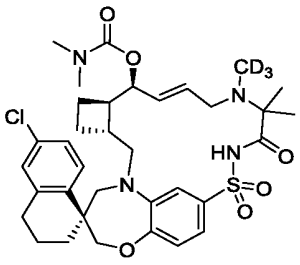
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат



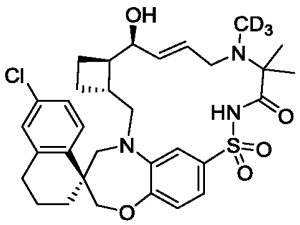
[00581] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 34*, с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 43) и N,N-диметилкарбамоилхлорида. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{46}ClN_4O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 685,3/687,3; найдено: 685,3/687,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,02 (с, 1H), 7,64 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,26 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,10 (дд, J = 8,1, 1,9 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,77-6,73 (м, 1H), 6,62-6,59 (м, 1H), 6,29-6,26 (м, 1H), 5,91-5,83 (м, 1H), 4,15-3,92 (м, 3H), 3,56 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 3,29 (д, J = 14,4 Гц, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,86 (с, 3H), 2,75-2,65 (м, 2H), 2,57-2,51 (м, 4H), 2,43-2,26 (м, 3H), 2,08-1,79 (м, 4H), 1,68 (дт, J = 17,5, 8,3 Гц, 2H), 1,57 (т, J = 9,0 Гц, 2H), 1,36 (с, 3H), 1,18 (с, 3H).

Пример 45

[(3R,6R,7S, 8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксо-11-(тридейтериометил)спиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат



Стадия 1: (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксо-11-(тридейтериометил)спиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00582] К раствору (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (425 мг, 0,71 ммоль, Пример 43) в ДХЭ (10 мл) добавляли раствор формальдегида-d_2 (~ 20 мас.% в D_2O) (113 мг, 3,54 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 ч. Анализ ЖХМС показал, что исходное вещество израсходовано и образовался промежуточный иминий. Затем добавляли цианобородейтерид натрия (233 мг, 3,54 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Анализ ЖХМС показал, что реакция завершилась. Реакцию гасили 1М водн. раствором HCl (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксо-11-(тридейтериометил)спиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (393 мг, выход 89,9%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС: рассч. для $C_{32}H_{38}D_3ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 617,26/619,26; найдено: 617,3/619,1.

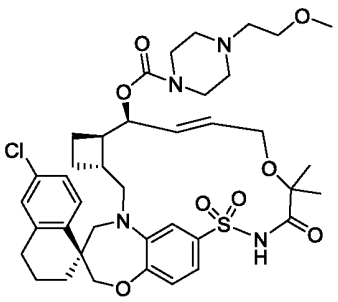
Стадия 2: [(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксо-11-(тридейтериометил)спиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат

[00583] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 34,* используя (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксо-11-(тридейтериометил)спиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он и N,N-диметилкарбамоилхлорид. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{43}ClD_3N_3O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 688,29/690,29; найдено 688,5/690,3. ^{1}H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d6) δ 7,62 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,23 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,09 (дд, J = 8,1, 1,9 Гц, 1H), 6,82 (д, J =

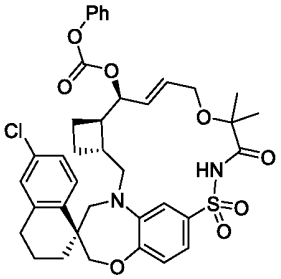
8,2 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,23 (с, 1H), 5,82 (д, J = 15,8 Гц, 1H), 5,22 (с, 1H), 3,98 (кв, J = 12,2 Гц, 2H), 3,54 (д, J = 14,5 Гц, 2H), 3,40 (т, J = 11,6 Гц, 3H), 3,06 (дд, J = 15,1, 10,8 Гц, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,84 (с, 3H), 2,78 (дт, J = 16,8, 4,5 Гц, 1H), 2,69 (ддд, J = 16,4, 10,6, 5,9 Гц, 2H), 2,39-2,28 (м, 1H), 2,02-1,93 (м, 1H), 1,93-1,76 (м, 3H), 1,68 (дт, J = 17,7, 8,4 Гц, 2H), 1,63-1,52 (м, 1H), 1,47-1,36 (м, 1H), 1,34 (с, 3H), 1,16 (с, 3H).

Пример 46

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-карбоксилат



Стадия 1: фенил-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]карбонат



[00584] К раствору (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (2,8 г, 4,66 ммоль, Пример 32) и фенилхлорформиата (3,64 г, 23,2 ммоль) в ACN (60 мл) добавляли пиридин (3,77 мл, 46,5 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. За реакцией наблюдали с помощью ЖХМС. Смесь осторожно нейтрализовали с помощью 0,5 н. HCl (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл x 2). Органический слой промывали насыщенным $NaHCO_3$ (80 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя EtOAc/10%

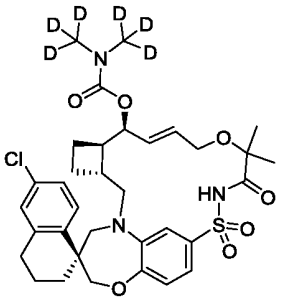
ДХМ в смеси изомеров гептана (5-65%) с получением требуемого продукта фенил-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6.0~19,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]карбоната (1,24 г, выход 36,9%). ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{42}ClN_2O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 721,23.21/723,23; найдено 721,8/723,8.

Стадия 2: [(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-карбоксилат

[00585] К раствору фенил-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]карбоната (20,0 мг, 0,03 ммоль) в MeCN (0,50 мл) добавляли 1-(2-метоксиэтил)пиперазин (12,0 мг, 0,08 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в ДХМ (2 мл) и промывали 0,5 н. водн. HCl (2 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (2 мл) еще раз. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (21,2 x 150 мм, 5 мкм), используя $MeCN/H_2O$ (от 20% до 100% за 18 мин), с получением [(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-карбоксилата (10,6 мг, выход 48,7%). ЖХМС рассч. для $C_{39}H_{52}ClN_4O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 771,32/773,32; найдено: 771,8/773,8. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,02-6,95 (м, 2H), 5,88-5,75 (м, 1H), 5,70 (дд, J = 15,7, 4,9 Гц, 1H), 5,34 (с, 1H), 4,11 (дт, J = 11,6, 9,0 Гц, 3H), 3,81-3,65 (м, 3H), 3,62-3,43 (м, 5H), 3,43-3,31 (м, 4H), 3,22 (дд, J = 15,1, 9,1 Гц, 1H), 2,85-2,67 (м, 2H), 2,60 (т, J = 5,5 Гц, 3H), 2,38 (д, J = 3,8 Гц, 2H), 2,08-1,89 (м, 5H), 1,89-1,71 (м, 4H), 1,63 (т, J = 9,4 Гц, 2H), 1,50 (д, J = 12,5 Гц, 2H), 1,44 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

Пример 47

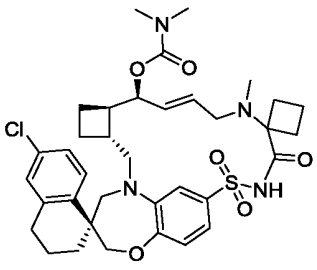
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-бис(тридейтериометил)карбамат



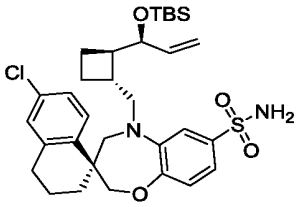
[00586] К раствору ДИПЭА (232 мг, 1,8 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли 1,1,1-тридейтерио-N-(тридейтериометил)метанамина гидрохлорид (0,3 мл, 1,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин при к. т. Затем к реакционной смеси добавляли [(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]фенилкарбонат (260 мг, 0,36 ммоль, Пример 46, Стадия 1), и полученный раствор перемешивали при 65 °C в течение 4 ч. Анализ ЖХМС показал, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Необходимые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением [(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-бис(тридейтериометил)карбамата (202 мг, выход 82,6%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: рассч. для $C_{34}H_{36}D_6ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 678,3/680,3; найдено 678,4/680,4. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,14 (с, 1H), 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,02-6,94 (м, 2H), 5,97-5,58 (м, 2H), 5,30 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 4,17-4,04 (м, 3H), 3,79-3,63 (м, 3H), 3,50-3,32 (м, 2H), 3,19 (дд, J = 14,5, 4,9 Гц, 1H), 2,78 (т, J = 5,5 Гц, 3H), 2,38 (квд, J = 9,0, 3,6 Гц, 1H), 2,06-1,90 (м, 3H), 1,83 (кв, J = 8,9 Гц, 3H), 1,64 (п, J = 9,7 Гц, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

Пример 48

[(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-Хлор-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат

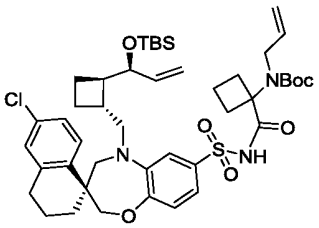


Стадия 1: (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-[трет-бутил(диметил)силил]оксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



[00587] К раствору (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (300 мг, 0,60 ммоль) в ДМФА (3 мл) при перемешивании добавляли TBSCl (269 мг, 1,79 ммоль), а затем имидазол (243 мг, 3,58 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Добавляли HCl (водный, 0,5 М, 10 мл), а затем 10 мл EtOAc. Слои разделяли, и органический слой промывали 10 мл HCl (0,5 М). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (12 г), используя от 2% до 35% EtOAc/смесь изомеров гептана. Требуемые фракции собирали с получением (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-[трет-бутил(диметил)силил]оксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (260 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{32}H_{46}ClN_2O_4SiS[M+H]+$: m/z = 617,3/619,3; найдено: 617,8/619,4.

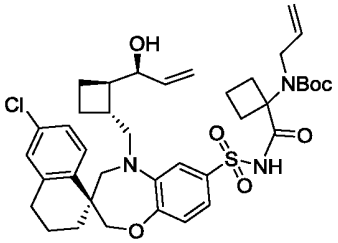
Стадия 2: трет-бутил-N-аллил-N-[1-[[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-[трет-бутил(диметил)силил]оксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилкарбамоил]циклобутил]карбамат



[00588] К раствору (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-[трет-бутил(диметил)силил]оксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (260 мг, 0,42 ммоль) в ДХМ (10 мл) при перемешивании последовательно добавляли 1-[аллил(трет-бутоксикарбонил)амино]циклобутанкарбоновую

кислоту (322 мг, 1,26 ммоль), 4-(диметиламино)пиридин (308 мг, 2,53 ммоль) и EDCI (0,25 мл, 1,26 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 48 часов. Добавляли HCl (1 М, 30 мл), а затем 30 мл ДХМ. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (12 г), используя EtOAc/смесь изомеров гептана (от 5% до 80%). Требуемые фракции собирали с получением трет-бутил-N-аллил-N-[1-[[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-[трет-бутил(диметил)силил]оксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилкарбамоил]циклобутил]карбамата (190 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{45}H_{65}ClN_3O_7SiS$ $[M+H]^+$: m/z = 854,4/856,4; найдено: 855,0/857,1.

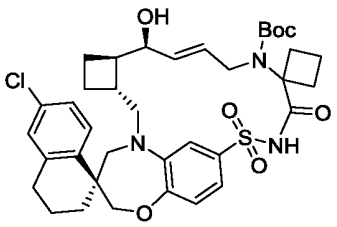
Стадия 3: трет-бутил-N-аллил-N-[1-[[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилкарбамоил]циклобутил]карбамат



[00589] Раствор трет-бутил-N-аллил-N-[1-[[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-[трет-бутил(диметил)силил]оксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилкарбамоил]циклобутил]карбамата (190 мг, 0,22 ммоль) в ТГФ (3 мл) и раствор фторида тетрабутиламмония (3,0 мл, 0,22 ммоль, 1 М в ТГФ) перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакцию гасили добавлением 10 мл насыщенного раствора NH_4Cl, а затем 10 мл EtOAc. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (20 г), используя от 10% до 100% EtOAc/смесь изомеров гептана, затем от 0% до 50% MeOH/EtOAc. Необходимые фракции собирали с получением трет-бутил-N-аллил-N-[1-[[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилкарбамоил]циклобутил]карбамата (101 мг, выход 61%) в виде

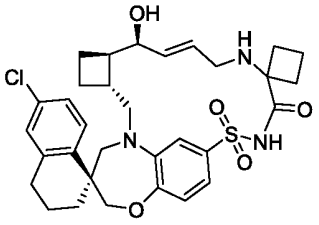
белого твердого вещества. ЖХМС: рассч. для $C_{39}H_{51}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 740,3/742,3; найдено: 740,8/743,0.

Стадия 4: (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11-трет-бутоксикарбонил-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



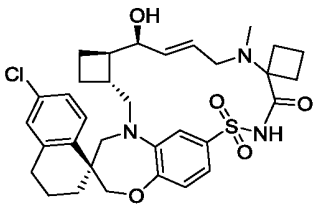
[00590] Раствор трет-бутил-N-аллил-N-[1-[[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилкарбамоил]циклобутил]карбамата (60 мг, 0,08 ммоль) в ДХЭ (80 мл) при перемешивании барботировали азотом в течение 20 минут. Затем в атмосфере азота добавляли 1,3-бис-(2,4,6-триметилфенил)-4,5-дигидроимидазол-2-илиден[2-(изопропокси)-5-(N,N-диметиламиносульфонил)фенил]метиленрутения (II) дихлорид (нанесенный на смолу), катализатор Жана II (11,8 мг, 0,02 ммоль). Полученную смесь дополнительно барботировали азотом в течение 20 минут. Затем реакционную смесь перемешивали при 60 °C в атмосфере азота в течение 3 часов. ЖХМС показала расход исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и перемешивали на воздухе в течение 30 минут для дезактивации катализатора. Раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (12 г), используя от 20% до 100% EtOAc/смесь изомеров гептана. Необходимые фракции собирали с получением (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11-трет-бутоксикарбонил-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (54 мг, выход 93%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{47}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 712,3/714,3; найдено: 712,9/714,6.

Стадия 5: (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетарлин]-13-он



[00591] К раствору (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11-трет-бутоксикарбонил-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (45,0 мг, 0,06 ммоль) в ДХМ (3 мл) при перемешивании добавляли фосфорную кислоту (3,0 мл, 43,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 48 ч. Раствор медленно выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (20 мл) на ледяной бане. Смесь экстрагировали ДХМ (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-он (37 мг, количественный выход) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассч. для $C_{32}H_{39}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 612,2/614,2; найдено: 612,8/614,6.

Стадия 6: (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00592] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 27,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-она. ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{41}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 626,2/628,2; найдено: 626,9/628,8. ^1H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,61 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,23 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,99-6,95 (м, 1H), 6,88 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,64-5,56 (м,

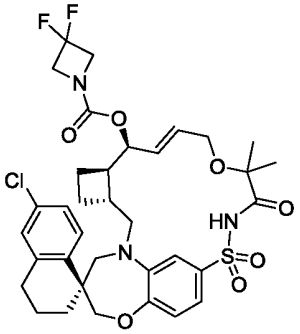
1H), 4,84-4,77 (м, 1H), 4,06 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 4,00-3,84 (м, 2H), 3,49 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 2,89-2,57 (м, 6H), 2,39-2,21 (м, 4H), 2,07-1,96 (м, 2H), 1,86-1,77 (м, 6H), 1,70-1,64 (м, 1H), 1,61-1,54 (м, 2H), 1,47 (кв, J = 7,2 Гц, 1H), 1,30-1,23 (м, 5H), 0,89-0,84 (м, 1H).

Стадия 7: [(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-Хлор-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат

[00593] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 34,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15 -тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-она и N,N-диметилкарбамоилхлорида. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{46}ClN_4O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 697,3/699,3; найдено: 697,9/699,7. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,16 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 5,79-5,59 (м, 2H), 5,28 (с, 1H), 4,29-3,97 (м, 2H), 3,70 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 3,53-3,26 (м, 2H), 3,04 (с, 3H), 2,95 (с, 3H), 2,89-2,57 (м, 6H), 2,40 (с, 3H), 2,27 (ддт, J = 11,9, 8,2, 3,2 Гц, 2H), 2,19-1,90 (м, 7H), 1,87-1,73 (м, 3H), 1,73-1,55 (м, 3H), 1,41 (т, J = 11,8 Гц, 1H).

Пример 49

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-3,3-дифторазетидин-1-карбоксилат

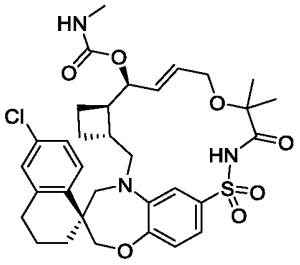


[00594] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием 3,3-дифторазетидина гидрохлорида и N,N-диизопропилэтиламина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на Стадии 2. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{41}ClF_2N_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 720,22/722,22; найдено 720,8/722,89. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J* = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,10 (д, *J*

= 2,1 Гц, 1H), 7,05-6,94 (м, 2H), 5,82 (м, 1H), 5,71 (м, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,32 (м, 2H), 4,18-4,05 (м, 3H), 3,81-3,68 (м, 2H), 3,47-3,32 (м, 2H), 3,23 (м, 1H), 2,85-2,69 (м, 3H), 2,46-2,35 (м, 1H), 2,01 (м, 3H), 1,90-1,76 (м, 4H), 1,71-1,58 (м, 3H), 1,46-1,58 (м, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

Пример 50

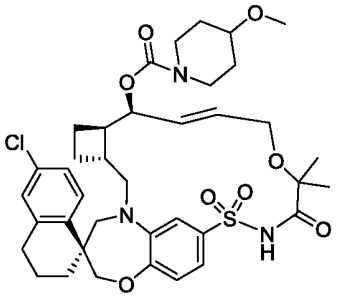
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метилкарбамат



[00595] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием метиламина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на Стадии 2. ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{41}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 658,23/660,23; найдено 658,7/660,7. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,68 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (дд, *J* = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J* = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,10 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,08-7,02 (м, 1H), 7,00 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 5,88-5,65 (м, 2H), 5,24 (с, 1H), 4,86 (с, 1H), 4,20-4,05 (м, 3H), 3,74 (м, 2H), 3,47 (дд, *J* = 15,1, 4,8 Гц, 1H), 3,34 (д, *J* = 14,6 Гц, 1H), 3,17 (м, 1H), 2,80 (м, 6H), 2,42-2,32 (м, 1H), 1,98 (м, 4H), 1,81 (м, 3H), 1,64 (м, 2H), 1,44 (с, 3H), 1,38 (с, 3H).

Пример 51

(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-4-метоксипиперидин-1-карбоксилат

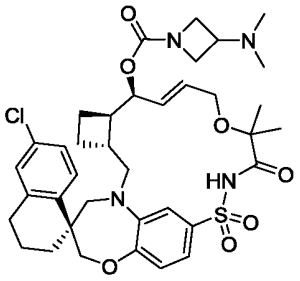


[00596] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием 4-метоксипиперидина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{49}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 742,29/744,29; найдено:

742,7/744,8. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,08 (с, 1H), 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 5,73 (т, J = 20,2 Гц, 2H), 5,32 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 4,22-3,98 (м, 3H), 3,92-3,64 (м, 5H), 3,51-3,29 (м, 6H), 3,22 (дд, J = 14,5, 8,9 Гц, 4H), 2,79 (д, J = 4,1 Гц, 3H), 2,39 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 2,10-1,46 (м, 10H), 1,44 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

Пример 52

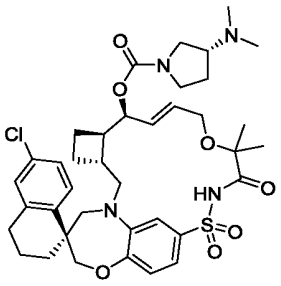
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-3-(диметиламино)азетидин-1-карбоксилат



[00597] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием дигидрохлоридной соли N,N-диметилазетидин-3-амина и основания Хунига вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{48}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 727,3/729,3; найдено: 727,6/729,6. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51-7,40 (м, 1H), 7,18 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,81-5,59 (м, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,11 (кв, J = 11,4, 10,7 Гц, 4H), 3,85 (дд, J = 9,1, 4,9 Гц, 2H), 3,71 (д, J = 14,6 Гц, 2H), 3,40 (т, J = 17,2 Гц, 2H), 2,97 (с, 5H), 2,80 (с, 3H), 2,21 (с, 6H), 1,99 (д, J = 16,0 Гц, 3H), 1,90-1,73 (м, 3H), 1,73-1,58 (м, 2H), 1,46 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

Пример 53

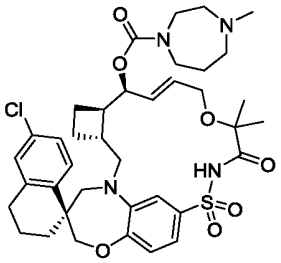
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-(3R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-карбоксилат



[00598] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием (3R)-N,N-диметилпирролидин-3-амина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{50}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 741,3/743,3; найдено: 741,4/743,2. ^{1}H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,27 (дд, J = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,11 (дд, J = 8,1, 1,9 Гц, 1H), 6,92-6,80 (м, 2H), 6,23 (дд, J = 16,5, 7,7 Гц, 1H), 5,54 (дд, J = 16,0, 4,1 Гц, 1H), 5,10 (д, J = 40,1 Гц, 1H), 4,02 (д, J = 7,7 Гц, 3H), 3,88 (дд, J = 13,5, 8,0 Гц, 1H), 3,57 (дт, J = 12,3, 4,5 Гц, 4H), 3,34-3,26 (м, 4H), 3,08 (тд, J = 15,2, 9,8 Гц, 2H), 2,75 (дддд, J = 33,6, 16,8, 11,5, 5,3 Гц, 3H), 2,39 (д, J = 23,1 Гц, 6H), 2,16-1,76 (м, 6H), 1,74-1,56 (м, 3H), 1,49-1,36 (м, 1H), 1,23 (д, J = 2,4 Гц, 3H), 1,12 (с, 3H).

Пример 54

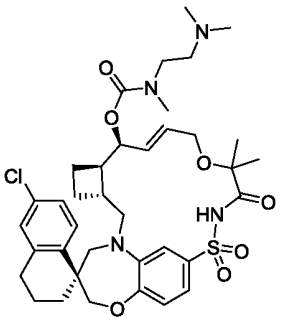
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-4-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00599] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием 1-метил-1,4-диазепана вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{50}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 741,3/743,3; найдено: 741,4/743,2. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (дд, J = 8,5, 3,6 Гц, 1H), 7,54-7,37 (м, 1H), 7,18 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,02-6,84 (м, 2H), 6,26-5,60 (м, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,31 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 4,21-3,96 (м, 4H), 3,72 (д, J = 14,5 Гц, 2H), 3,52-3,01 (м, 10H), 2,92-2,48 (м, 8H), 2,43 (с, 1H), 2,24 (т, J = 9,9 Гц, 1H), 2,06-1,75 (м, 7H), 1,42 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

Пример 55

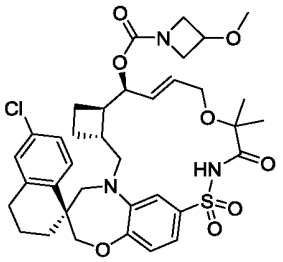
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6.0~19,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-N-метил-карбамат



[00600] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием N,N,N'-триметилэтилендиамина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{50}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 729,31/731,31; найдено: 729,5/731,5. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,62 (с, 1H), 9,39 (с, 1H), 7,64 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,26 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 2H), 7,19 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,59 (д, J = 61,5 Гц, 1H), 5,71 (с, 2H), 5,24 (д, J = 88,7 Гц, 1H), 4,34-3,89 (м, 3H), 3,56 (д, J = 14,4 Гц, 2H), 3,02-2,62 (м, 13H), 2,12-1,44 (м, 10H), 1,39 (с, 3H), 1,24 (с, 6H).

Пример 56

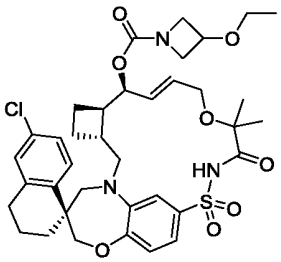
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-3-метоксиазетидин-1-карбоксилат



[00601] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием 3-метоксиазетидина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{45}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 714,25/716,25; найдено: 714,5/716,5. ^{1}H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d6) δ 7,71 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,30 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,12 (дд, J = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,94-6,80 (м, 2H), 6,30 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 5,51 (ддд, J = 16,0, 3,7, 1,7 Гц, 1H), 5,05 (с, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,17-4,10 (м, 1H), 4,08-3,99 (м, 2H), 3,87 (дд, J = 13,5, 7,8 Гц, 1H), 3,78 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 3,65-3,53 (м, 2H), 3,38 (с, 2H), 3,32 (д, J = 14,3 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,10 (дд, J = 14,9, 10,1 Гц, 1H), 2,89-2,67 (м, 3H), 2,33 (тд, J = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,92-1,83 (м, 3H), 1,69 (ддт, J = 17,6, 12,7, 8,1 Гц, 3H), 1,47 (тд, J = 13,2, 12,1, 3,9 Гц, 1H), 1,30 (с, 1H), 1,24 (с, 3H), 1,13 (с, 3H).

Пример 57

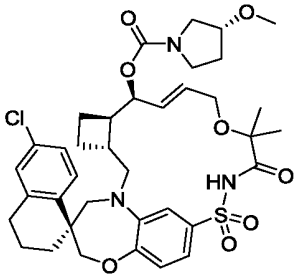
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-3-этоксиазетидин-1-карбоксилат



[00602] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием 3-этоксиазетидина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{47}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 728,27/730,27; найдено: 728,5/730,5. ^{1}H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,66 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,25 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,06 (дд, J = 8,1, 1,9 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,79 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,24 (д, J = 13,1 Гц, 1H), 5,46 (дт, J = 16,1, 2,9 Гц, 1H), 5,00 (с, 1H), 4,28 (кв, J = 5,3 Гц, 1H), 4,09 (дд, J = 9,3, 6,5 Гц, 2H), 4,03-3,93 (м, 2H), 3,85-3,64 (м, 3H), 3,60-3,47 (м, 2H), 3,39 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 3,26 (д, J = 14,3 Гц, 2H), 3,04 (дд, J = 14,8, 10,1 Гц, 1H), 2,86-2,60 (м, 3H), 2,28 (квд, J = 9,2, 3,0 Гц, 1H), 2,03-1,91 (м, 1H), 1,88-1,75 (м, 3H), 1,71-1,56 (м, 3H), 1,41 (тд, J = 13,1, 12,2, 4,3 Гц, 1H), 1,30-1,21 (м, 1H), 1,18 (с, 3H), 1,13 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,08 (с, 3H).

Пример 58

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-(3R)-3-метоксипирролидин-1-карбоксилат

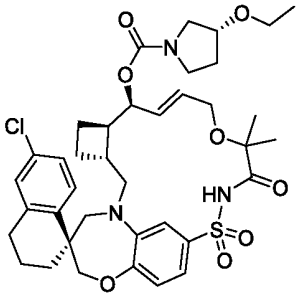


[00603] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием (3R)-3-метоксипирролидина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{47}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 728,27/730,27; найдено: 728,5/730,5. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,37

(дд, J = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,96 (т, J = 3,1 Гц, 1H), 6,87 (дд, J = 8,3, 3,2 Гц, 1H), 6,08 (д, J = 23,0 Гц, 1H), 5,69 (дт, J = 15,3, 6,5 Гц, 1H), 5,19 (д, J = 15,8 Гц, 1H), 4,08-3,92 (м, 3H), 3,82 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 3,69-3,58 (м, 2H), 3,48 (дт, J = 19,4, 8,9 Гц, 3H), 3,35-3,24 (м, 4H), 3,17-3,05 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,56 (кв, J = 7,2 Гц, 1H), 2,31 (т, J = 9,7 Гц, 1H), 2,01-1,89 (м, 3H), 1,78 (с, 3H), 1,60 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 1,39-1,30 (м, 10H).

Пример 59

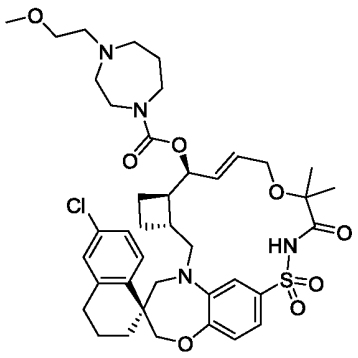
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-(3R)-3-этоксипирролидин-1-карбоксилат



[00604] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием (3R)-3-этоксипирролидина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{49}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 742,29/744,28; найдено: 742,6/744,6. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,37-7,28 (м, 1H), 7,12 (дд, J = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,34-6,07 (м, 1H), 5,70 (дт, J = 15,5, 8,1 Гц, 1H), 5,13 (с, 1H), 4,07-3,86 (м, 4H), 3,67-3,38 (м, 7H), 3,22 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 3,05 (п, J = 8,8 Гц, 1H), 2,76-2,74 (м, 2H), 2,68-2,50 (м, 1H), 2,23-2,19 (м, 6H), 2,02-1,70 (м, 8H), 1,63-1,53 (м, 1H), 1,35-1,25 (м, 8H).

Пример 60

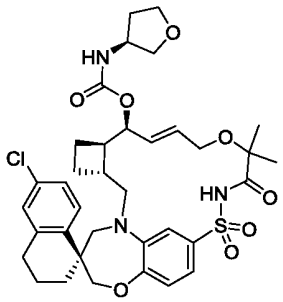
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-4-(2-метоксиэтил)-1,4-диазепан-1-карбоксилат



[00605] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием 1-(2-метоксиэтил)-1,4-диазепана вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{40}H_{54}ClN_4O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 785,33/787,32; найдено: 785,5/787,4; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,29 (с, 1H, NH), 7,68 (дд, *J* = 8,5, 5,1 Гц, 1H), 7,47 (дд, *J* = 7,1, 5,2 Гц, 1H), 7,19 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,10 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,00 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,87 (д, *J* = 10,0 Гц, 1H), 5,90 (с, 2H), 5,27 (с, 1H), 4,13 (м, 4H), 3,75 (м, 9H), 3,47 (д, *J* = 15,0 Гц, 2H), 3,35 (д, *J* = 12,2 Гц, 6H), 3,25-3,16 (м, 2H), 2,79 (д, *J* = 4,2 Гц, 4H), 2,36 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 1,98 (д, *J* = 11,1 Гц, 2H), 1,91-1,76 (м, 4H), 1,76-1,63 (м, 2H), 1,46 (с, 3H), 1,36 (д, *J* = 2,4 Гц, 3H).

Пример 61

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]карбамат

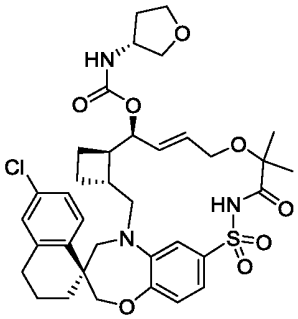


[00606] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием (3S)-тетрагидрофуран-3-амина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{45}ClN_3O_8S$ $[M+H]$+: m/z = 714,2; найдено: 714,4. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,85 (с, 1H), 7,68 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (дд, *J* = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J* = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,00 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,02 (м, 1H), 5,65 (м, 2H), 5,17 (с, 1H), 4,27 (м, 2H), 4,21-4,03 (м, 2H), 3,99 (д, *J* = 9,7 Гц, 1H),

3,81-3,59 (м, 6H), 3,47-3,28 (м, 2H), 3,08 (дд, *J* = 15,0, 10,2 Гц, 1H), 2,96-2,69 (м, 3H), 2,37-2,19 (м, 2H), 1,93 (м, 7H), 1,67-1,54 (м, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

Пример 62

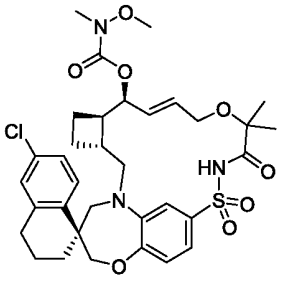
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]карбамат



[00607] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием (3R)-тетрагидрофуран-3-амина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{45}ClN_3O_8S$ [M+H]+: m/z = 714,2; найдено: 714,4. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,08 (с, 1H), 7,68 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (дд, *J* = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J* = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,10 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,07-6,96 (м, 2H), 5,87-5,61 (м, 2H), 5,18 (с, 1H), 4,36-4,01 (м, 6H), 3,97 (м, 1H), 3,91-3,66 (м, 5H), 3,47 (дд, *J* = 15,3, 5,0 Гц, 1H), 3,33 (д, *J* = 14,6 Гц, 1H), 3,18 (дд, *J* = 15,2, 8,5 Гц, 1H), 2,78 (м, 3H), 2,48-2,34 (м, 1H), 2,32-2,19 (м, 1H), 2,09-1,70 (м, 7H), 1,63 (т, *J* = 9,4 Гц, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,38 (с, 3H).

Пример 63

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метокси-N-метилкарбамат



Стадия 1: N-метокси-N-метилкарбамоилхлорид

[00608] К раствору N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (500 мг, 8,19 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли трифосген (2429 мг, 8,19 ммоль), а затем карбонат калия (4525 мг, 32,7

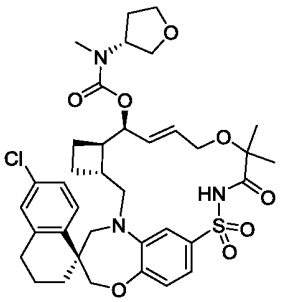
ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. ЯМР показал, что исходное вещество израсходовано. В реакционную смесь добавляли H_2O (15 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл X 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток N-метокси-N-метилкарбамоилхлорид (600 мг, выход 59%) использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: [(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метокси-N-метилкарбамат

[00609] К раствору (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (40,0 мг, 0,07 ммоль, Пример 32) и N-метокси-N-метилкарбамоилхлорида (41 мг, 0,33 ммоль) в толуоле (2 мл) по каплям добавляли KHMDS (0,8 мл, 3,53 ммоль) при -30 °C. Затем смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 4 ч. ЖХМС показала, что большая часть исходного вещества израсходована. Затем к смеси добавляли 1 н. HCl (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 с использованием H_2O/ACN (20-100%) с получением требуемого продукта [(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]N-метокси-N-метилкарбамата (19,7 мг, выход 43%). ЖХМС рассч. для $C_{34}H_{43}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z =688,24/690,24; найдено: 688,4/690,5; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (с, 1H, NH), 7,69 (т, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,51 (дд, *J* = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J* = 8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,10 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,01 (дд, *J* = 8,7, 3,2 Гц, 2H), 5,90-5,79 (м, 1H), 5,70 (дд, *J* = 15,6, 5,6 Гц, 1H), 5,32 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 4,14 (кв, *J* = 12,2 Гц, 2H), 4,04 (дд, *J* = 13,9, 5,6 Гц, 1H), 3,77 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 3,72 (д, *J* = 3,3 Гц, 4H), 3,44-3,34 (м, 2H), 3,28 (дд, *J* = 13,8, 7,7 Гц, 1H), 3,19 (с, 3H), 2,79 (д, *J* = 4,6 Гц, 3H), 2,49-2,39 (м, 1H), 2,00 (дд, *J* = 11,5, 3,6 Гц, 2H), 1,84 (дд, *J* = 16,9, 8,9 Гц, 3H), 1,66-1,60 (м, 3H), 1,45-1,41 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

Пример 64

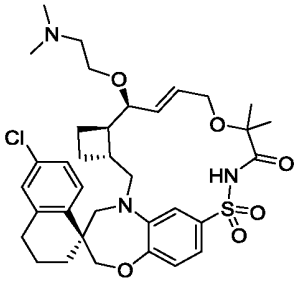
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метил-N-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]карбамат



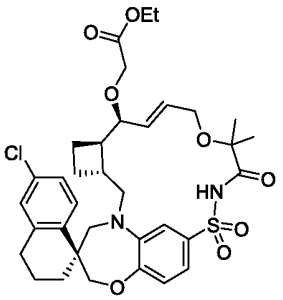
[00610] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 63,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 32) на Стадии 2 и (3R)-N-метилтетрагидрофуран-3-амина гидрохлорида на Стадии 1. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{47}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z =728,27/730,27; найдено: 728,4/730,3. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,11 (с, 1H), 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 5,83 (д, J = 4,3 Гц, 1H), 5,73 (дд, J = 15,8, 5,3 Гц, 1H), 5,35 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 4,93 (с, 1H), 4,14 (д, J = 6,5 Гц, 2H), 4,08 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 3,77 (д, J = 5,1 Гц, 2H), 3,71 (с, 1H), 3,49-3,34 (м, 2H), 3,23 (дд, J = 15,1, 9,4 Гц, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,83-2,75 (м, 3H), 2,44-2,36 (м, 1H), 2,28-2,16 (м, 4H), 2,05-1,95 (м, 3H), 1,89-1,75 (м, 4H), 1,65 (т, J = 9,4 Гц, 2H), 1,44 (д, J = 4,2 Гц, 3H), 1,37 (с, 3H).

Пример 65

(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-7-[2-(диметиламино)этокси]-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

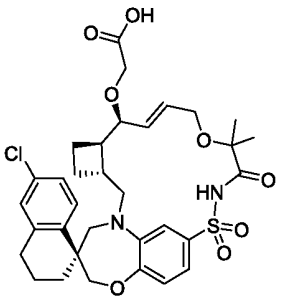


Стадия 1: этил-2-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]оксиацетат



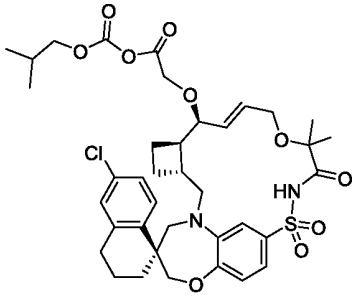
[00611] К охлажденному (ледяная баня) раствору (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (1,0 г, 1,66 ммоль, Пример 32) в ТГФ (10 мл) добавляли гидрид натрия (199 мг, 8,32 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин при к. т. добавляли этилбромацетат (1111 мг, 6,65 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. За реакцией следили с помощью ЖХМС и гасили смесью холодного 1 н. водн. HCl. (50 мл) и ДХМ (50 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (20 г), используя ЭА/гептан (5%-80%), с получением требуемого продукта этил-2-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]оксиацетата (600 мг, выход 52,4%). ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{44}ClN_2O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 687,20; найдено: 687,72.

Стадия 2: 2-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]оксиуксусная кислота



[00612] К раствору этил-2-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]оксиацетата (600 мг, 0,87 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (183,18 мг, 4,37 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем смесь гасили 1 н. HCl (50 мл), экстрагировали ЭА (50 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро [11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]оксиуксусной кислоты (400 мг, выход 70%), которую использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{40}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 659,22; найдено: 659,70. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,24 (с, 1H, NH), 7,64 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,02-6,98 (м, 1H), 5,73-5,59 (м, 2H), 4,15-4,03 (м, 4H), 3,94-3,83 (м, 3H), 3,68 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 3,36 (дд, J = 14,4, 8,5 Гц, 3H), 2,85-2,72 (м, 3H), 2,45-2,35 (м, 1H), 2,02 (т, J = 7,9 Гц, 3H), 1,95-1,75 (м, 3H), 1,64 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 1,54 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 1,46-1,41 (м, 3H), 1,39 (с, 3H).

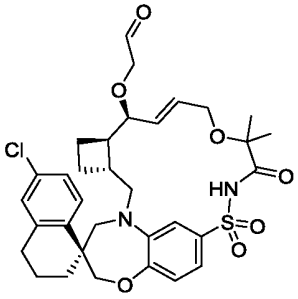
Стадия 3: изобутоксикарбонил-2-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]оксиацетат



[00613] К раствору 2-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]оксиуксусной кислоты (400 мг, 0,60 ммоль) в ТГФ (16 мл), охлажденному на ледяной бане, добавляли триэтиламин (0,33 мл, 2,38 ммоль) и изобутилхлорформиат (0,27 мл, 2,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 60 мин и контролировали с помощью ЖХМС. Когда ЖХМС показывала завершение реакции, неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без

обработки и очистки. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{48}ClN_2O_{10}S$ $[M+H]^+$: m/z = 759,27; найдено: 759,87.

Стадия 4: 2-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]оксиацетальдегид



[00614] К раствору изобутоксикарбонил-2-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]оксиацетата (456,0 мг, 0,60 ммоль) в ТГФ (16 мл) при -78 °C добавляли гидрид диизобутилалюминия (4,0 мл, 6,0 ммоль, 1,5 М в толуоле). Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили 10% водным раствором сегнетовой соли (40 мл), и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали ЭА (2 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]оксиацетальдегида (400 мг, 60%), который непосредственно использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{40}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 643,22; найдено: 643,5.

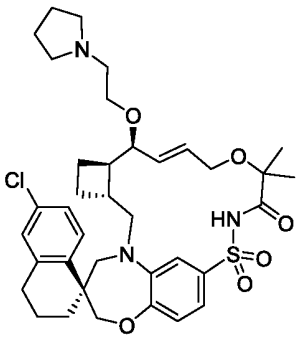
Стадия 5: (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-[2-(диметиламино)этокси]-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

[00615] К раствору 2-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]оксиацетальдегида (235 мг, 0,37 ммоль, 60%) в ДХЭ (5 мл) добавляли диметиламин в ТГФ (750,0 мкл, 1,5 ммоль, 2,0 М раствор ТГФ). Смесь перемешивали при к. т. в течение 5 мин. с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (316 мг, 1,5 ммоль). Затем смесь перемешивали при к. т. в

течение дополнительных 30 мин. ЖХМС показала, что исходное вещество было израсходовано. Реакционную смесь гасили 1 н. HCl (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18, используя H_2O/ACN (20-100%), с получением требуемого продукта (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-[2-(диметиламино)этокси]-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (73 мг, выход 46%). ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{47}ClN_3O_6S$ $[M+H]^+$: m/z =672,28; найдено: 672,4. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,42 (с, 1H, NH), 7,61 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,33-7,16 (м, 3H), 7,03 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 5,59 (дд, J = 15,6, 6,7 Гц, 1H), 5,43 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 4,08 (дд, J = 19,7, 12,1 Гц, 2H), 3,91 (дд, J = 14,3, 6,0 Гц, 1H), 3,67-3,60 (м, 2H), 3,32 (м, 5H), 3,15 (дд, J = 14,5, 7,5 Гц, 2H), 2,79 (с, 9H), 2,43 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 1,97 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 1,86 (т, J = 12,2 Гц, 4H), 1,71 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 1,58 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 1,43-1,31 (м, 3H), 1,24 (с, 3H).

Пример 66

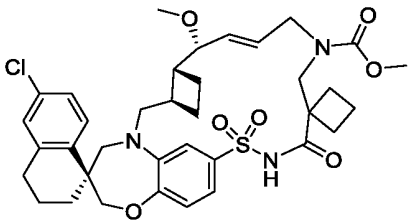
(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-15,15-диоксо-7-(2-пирролидин-1-илэтокси)спиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00616] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 65,* с использованием пирролидина вместо диметиламина в ТГФ (2,0 М) на Стадии 5. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{49}ClN_3O_6S$ $[M+H]^+$: m/z =698,30/700,29; найдено: 698,5/700,7; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,56 (с, 1H, NH), 7,66-7,56 (м, 1H), 7,25 (м, 3H), 7,03 (дд, *J* = 9,5, 6,1 Гц, 2H), 5,58 (дд, *J* = 15,5, 6,9 Гц, 1H), 5,40 (д, *J* = 13,6 Гц, 1H), 4,08 (дд, *J* = 19,3, 12,1 Гц, 2H), 3,88 (дд, *J* = 14,4, 6,0 Гц, 1H), 3,66-3,58 (м, 2H), 3,32 (д, *J* = 14,9 Гц, 8H), 3,15 (дд, *J* = 14,5, 7,9 Гц, 2H), 3,04 (с, 3H), 2,79-2,62 (м, 3H), 1,97 (д, *J* = 5,4 Гц, 3H), 1,87 (дд, *J* = 18,6, 5,1 Гц, 6H), 1,72 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 1,63-1,52 (м, 2H), 1,43-1,30 (м, 3H), 1,24 (с, 3H).

Пример 67

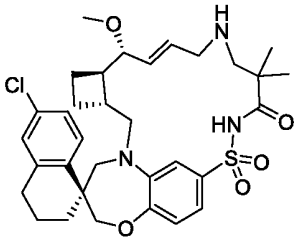
(3R,6R,7R,8E,23S)-6'-Хлор-7-метокси-11-метоксикарбонил-13,13-(1,3-пропилен)-16,16-диоксоспиро[21-окса-16-тиа-1,11,15-триазатетрацикло[15.7.2.03,6.020,25]гексакоза[8,17(26),18,20(25)]тетраен-23,1'-тетралин]-14-он



[00617] К раствору (3R,6R,7R,8E,23S)-6'-хлор-7-метокси-13,13-(1,3-пропилен)-16,16-диоксоспиро[21-окса-16-тиа-1,11,15-триазатетрацикло[15.7.2.03,6.020,25]гексакоза[8,17(26),18,20(25)]тетраен-23,1'-тетралин]-14-она (8,0 мг, 0,01 ммоль, Пример 26) и триэтиламина (0,01 мл, 0,06 ммоль) в ДХМ (1 мл) при к. т. одной порцией добавляли метилхлорформиат (4,72 мг, 0,05 ммоль). Через 10 мин ЖХМС показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта (3R,6R,7R,8E,23S)-6'-хлор-7-метокси-11-метоксикарбонил-13,13- (1,3-пропилен)-16,16-диоксоспиро[21-окса-16-тиа-1,11,15-триазатетрацикло[15.7.2.03,6.020,25]гексакоза[8,17(26),18,20(25)]тетраен-23,1'-тетралин]-14-она (8 мг, выход 89,9%). ЖХМС: рассч. для $C_{36}H_{45}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 698,27/700,26; найдено: 697,97/700,24. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,16 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,40-5,32 (м, 1H), 5,12 (каж. с, 1H), 4,18 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 4,04 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 3,94-3,81 (м, 2H), 3,67 (каж. с, 6H), 3,58-3,49 (м, 2H), 3,43-3,21 (м, 4H), 3,15 (м, 1H), 2,84-2,68 (м, 3H), 2,54-2,30 (м, 3H), 2,12-1,77 (м, 9H), 1,63 (ддт, J = 26,9, 18,3, 9,5 Гц, 2H), 1,47 (т, J = 12,8 Гц, 1H). NH сульфонамида не наблюдался из-за замены растворителя.

Пример 68

(3R,6R,7R,8E,23S)-6'-Хлор-7-метокси-13,13-диметил-16,16-диоксоспиро[21-окса-16-тиа-1,11,15-триазатетрацикло[15.7.2.03,6.020,25]гексакоза[8,17(26),18,20(25)]тетраен-23,1'-тетралин]-14-он



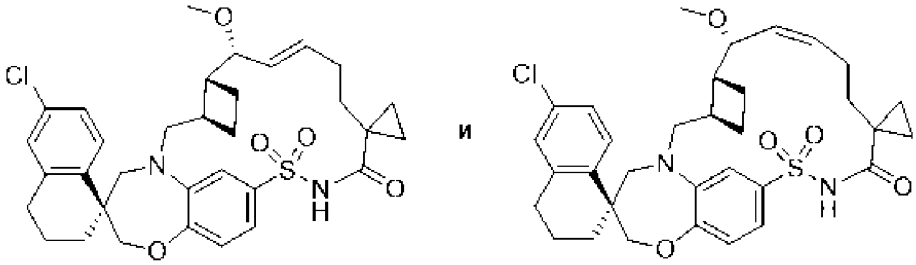
[00618] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26,* с использованием 3-[(трет-бутоксикарбониламино)-2,2-диметилпропановой кислоты вместо 1-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]циклобутанкарбоновой кислоты на *Стадии 2*. ЖХМС: рассч. для $C_{33}H_{43}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 628,25/630,25; найдено: 628,0/630,2. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,07 (с, 1H), 7,72 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 8,3, 1,7 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 2H), 6,94 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,99 (дт, J = 15,6, 5,5 Гц, 1H), 5,64 (дд, J = 15,6, 7,7 Гц, 1H), 4,12-3,99 (м, 2H), 3,81-3,61 (м, 3H), 3,57 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 3,46 (дд, J = 14,8, 4,5 Гц, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,01 (дд, J = 15,0, 10,3 Гц, 1H), 2,81 (дд, J = 24,0, 11,2 Гц, 3H), 2,72-2,52 (м, 2H), 2,32-2,15 (м, 1H), 1,90 (ддд, J = 33,7, 25,8, 12,0 Гц, 5H), 1,77-1,54 (м, 4H), 1,40 (т, J = 12,1 Гц, 1H), 1,16 (с, 3H), 1,11 (с, 3H).

Пример 69

(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-Хлор-7-метокси-12,12-этилен-15,15-диоксоспиро[[20]окса[15]тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24~]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-он и

Пример 70

(3R,6R,7R,8Z,22S)-6'-хлор-7-метокси-12,12-этилен-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



Пример 69 и Пример 70

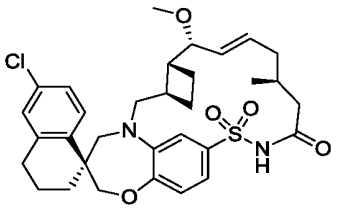
[00619] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадии 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 8) и 1-бут-3-енилциклопропанкарбоновой

кислоты на Стадии 3. Основной продукт был отнесен к Примеру 69 (3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-метокси-12,12-этилен-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-ону. ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{40}ClN_2O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 611,23/613,23; найдено: 611,0/612,8. Аналитическая ВЭЖХ: колонка C18 (4,6 × 150 мм, 100 Å); скорость потока = 1 мл/мин; подвижная фаза: 5% MeCN/H_2O (с 0,1% HCO_2H) 1 мин, от 5% до 95% 7 мин, 95% 5 мин. λ = 230 нм. t_R = 4,6 мин. ^{1}H ЯМР: (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,18 (ш. с, 1H), 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,30 (ддд, J = 14,9, 9,9, 4,7 Гц, 1H), 5,08 (дд, J = 15,2, 9,0 Гц, 1H), 4,18-4,07 (м, 2H), 3,68-3,56 (м, 2H), 3,32 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 3,15-3,11 (м, 1H), 3,09 (с, 3H), 2,97 (дд, J = 8,8, 2,7 Гц, 1H), 2,82-2,69 (м, 3H), 2,46-2,36 (м, 1H), 2,24-2,14 (м, 1H), 2,09-1,98 (м, 2H), 1,93-1,53 (м, 9H), 1,43 (т, J = 13,1 Гц, 1H), 1,39-1,19 (м, 3H).

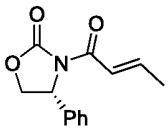
[00620] И второстепенный пик был отнесен к Примеру 70 (3R,6R,7R,8Z,22S)-6'-хлор-7-метокси-12,12-этилен-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-ону. ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{40}ClN_2O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 611,23/613,23; найдено: 611,0/613,1. Аналитическая ВЭЖХ: колонка C18 (4,6 × 150 мм, 100 Å); скорость потока = 1 мл/мин; подвижная фаза: 5% MeCN/H_2O (с 0,1% HCO_2H) 1 мин, от 5% до 95% 7 мин, 95% 5 мин. λ = 230 нм. t_R = 4,1 мин (второстепенный продукт). ^{1}H ЯМР: (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,14 (ш. с, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,47-7,45 (м, 1H), 7,33 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,40 (тд, J = 10,7, 3,9 Гц, 1H), 5,07 (т, J = 10,4 Гц, 1H), 4,15-4,05 (м, 2H), 3,74-3,58 (м, 3H), 3,40 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 3,28 (дд, J = 14,8, 5,3 Гц, 1H), 3,15 (с, 3H), 2,77 (дддд, J = 22,5, 16,6, 11,0, 4,9 Гц, 3H), 2,35 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 2,26-2,18 (м, 1H), 2,10-1,75 (м, 8H), 1,68-1,52 (м, 3H), 1,48 (т, J = 12,8 Гц, 1H), 1,34 (дт, J = 10,3, 5,7 Гц, 2H), 1,15 (ддд, J = 9,7, 6,5, 4,3 Гц, 1H).

Пример 71

(3R,6R,7R,8E,11S,22S)-6'-Хлор-7-метокси-11-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

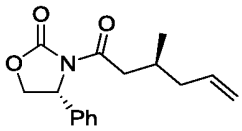


Стадия 1: (R,E)-3-(бут-2-еноил)-4-фенилоксазолидин-2-он



[00621] К раствору (*R*)-(+)-4-фенил-1,3-оксазолидин-2-она (20,0 г, 122 ммоль) в ТГФ (400 мл) медленно при -78 °C добавляли н-BuLi (53,9 мл, 134 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при -78 °C в течение 20 мин. Затем медленно добавляли *(E)*-бут-2-еноилхлорид (14,09 г, 134 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при -78 °C в течение 0,5 ч, а затем при 0 °C в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (20 мл), экстрагировали ЭА (200 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, что давало неочищенную смесь, которую очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя ПЭ/ЭА = 10/1, что давало (4*R*)-4-фенил-3-[(*E*)-бут-2-еноил]оксазолидин-2-он (33 г, выход 58%). ЖХМС рассч. для $C_{13}H_{14}NO_3$ $[M+H]^+$ m/z = 232,09; найдено: 232,0. ^{1}H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,43-7,28 (м, 6 H), 7,16-7,07 (м, 1 H), 5,51 (дд, *J* = 8,8, 4,0 Гц, 1 H), 4,72 (т, *J* = 8,8 Гц, 1 H), 4,30 (дд, *J* = 8,8, 4,0 Гц, 1 H), 1,96 (дд, *J* = 6,8, 1,6 Гц, 3 H).

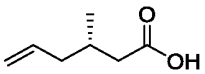
Стадия 2: (4*R*)-4-фенил-3-[(3S)-3-метилгекс-5-еноил]оксазолидин-2-он



[00622] К раствору (4*R*)-4-фенил-3-[(*E*)-бут-2-еноил]оксазолидин-2-она (11,5 г, 49,73 ммоль) в ДХМ (400 мл) добавляли $TiCl_4$ (28,3 г, 149,19 ммоль) при -78 °C в атмосфере N_2. Раствор перемешивали при -78 °C в течение 20 мин. Затем медленно добавляли аллилтриметилсилан (17,0 г, 149 ммоль) при -78 °C. После добавления реакционный раствор перемешивали при -78 °C в течение 4 ч и гасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали ЭА (200 мл X 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя ПЭ/ЭА = 10/1, что давало (4*R*)-4-фенил-3-[(3*S*)-3-метилгекс-5-

еноил]оксазолидин-2-он (5,33 г, выход 39%). Продукт очищали перекристаллизацией (н-пентан/Et_2O = 60/1 со следовыми количествами CH_2Cl_2 при 0 °C), что давало (*R*)-3-((*S*)-3-метилгекс-5-еноил)-4-фенилоксазолидин-2-он (3 г с dr = 97/3). ЖХМС рассч. для $C_{16}H_{20}NO_3$ $[M+H]^+$ m/z = 2734,14; найдено: 274,0. ^{1}H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,41-7,27 (м, 5 H), 5,79-5,69 (м, 1 H), 5,43 (дд, *J* = 8,4, 3,6 Гц, 1 H), 5,01-4,95 (м, 2 H), 4,71-4,66 (м, 1 H), 4,29-4,25 (м, 1 H), 3,03-2,68 (м, 2 H), 2,15-1,91 (м, 3 H), 0,92 (д, *J* = 6,4 Гц, 3 H).

Стадия 3: (S)-3-метилгекс-5-еновая кислота



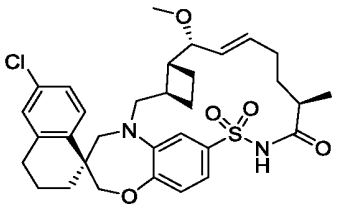
[00623] К раствору (4*R*)-4-фенил-3-[(3*S*)-3-метилгекс-5-еноил]оксазолидин-2-она (1,6 г, 5,85 ммоль) в ТГФ (25 мл) и воде (5 мл) добавляли перекись водорода (2,35 мл, 23 ммоль) и $LiOH{\cdot}H_2O$ (0,49 г, 11 ммоль) при 0 °C. Реакционный раствор перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток экстрагировали ДХМ. pH водного раствора доводили до 1 с помощью HCl (2 н.) и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, что давало (3*S*)-3-метилгекс-5-еновую кислоту (600 мг, выход 80,0%). $[\alpha]^{20}_D$ = - 4,5 (*c* = 0,79, $CHCl_3$) {лит. $[\alpha]^{22}_D$ = - 2,8 (*c* = 1,00, $CHCl_3$), источник: Angew. Chem., 2009, 48, 8780-8783}. ^{1}H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,74-5,83 (м, 1 H), 5,04-5,08 (м, 2 H), 2,40-2,44 (м, 1 H), 2,03-2,20 (м, 4 H), 1,01 (д, *J* = 6,4 Гц, 3 H).

Стадия 4: (3R,6R,7R,8E,11S,22S)-6'-хлор-7-метокси-11-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

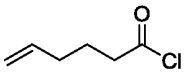
[00624] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 30, стадии 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 8) и (3S)-3-метилгекс-5-еновой кислоты на Стадии 3. ЖХМС рассч. для $C_{32}H_{40}ClN_2O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 599,2/601,2; найдено 598,9/600,5. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) 11,76 (с, 1H), 7,58 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,16 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,13-5,06 (м, 1H), 4,78 (дд, J = 15,3, 9,0 Гц, 1H), 4,93-3,96 (м, 2H), 3,43 (д, J = 14,3 Гц, 2H), 3,01 (дд, J = 15,0, 5,3 Гц, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,71-2,68 (м, 2H), 2,64-2,56 (м, 2H), 2,21-2,19 (м, 1H), 2,05-1,87 (м, 5H), 1,76-1,64 (м, 4H), 1,54-1,44 (м, 3H), 1,38-1,31 (м, 1H), 0,80 (д, J = 6,3 Гц, 3H).

Пример 72

(3R,6R,7R,8E,12R,22S)-6'-Хлор-7-метокси-12-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

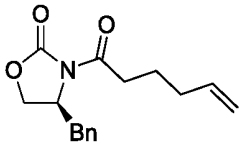


Стадия 1: гекс-5-еноилхлорид



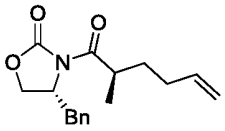
[00625] К раствору гекс-5-еновой кислоты (1,0 г, 8,76 ммоль) в ДХМ (10 мл) одной порцией добавляли оксалилхлорид (0,62 мл, 8,76 ммоль) и ДМФА (0,10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч и концентрировали с получением гекс-5-еноилхлорида (1,16 г, выход 94,7%), который непосредственно использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Стадия 2: (S)-4-бензил-3-(гекс-5-еноил)оксазолидин-2-он



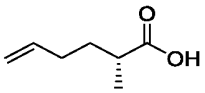
[00626] К раствору (4*R*)-4-бензилоксазолидин-2-она (1,55 г, 8,75 ммоль) в ТГФ (10 мл) медленно при 0 °C добавляли LiCl (370 мг, 8,75 ммоль) и триэтиламин (2,65 г, 26,25 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 0 °C в течение 20 мин. Затем медленно добавляли гекс-5-еноилхлорид (1,16 г, 8,75 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционный раствор гасили водой (20 мл) и экстрагировали ЭА (40 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенной смеси, которую очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя ПЭ/ЭА = 10/1, что давало (4*R*)-4-бензил-3-гекс-5-еноилоксазолидин-2-он (500 мг, выход 21%) в виде белого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,37-7,27 (м, 3 H), 7,24-7,17 (м, 2 H), 5,83 (ддт, J = 16,9, 10,2, 6,7 Гц, 1 H), 5,13-4,95 (м, 2 H), 4,68 (ддд, J = 10,6, 6,9, 3,3 Гц, 1 H), 4,27-4,07 (м, 2 H), 3,30 (дд, J = 13,4, 3,3 Гц, 1 H), 3,07-2,85 (м, 2 H), 2,76 (дт, J = 18,7, 9,3 Гц, 1 H), 2,16 (кв, J = 7,3 Гц, 2 H), 1,89-1,74 (м, 2 H).

Стадия 3: (R)-4-бензил-3-((R)-2-метилгекс-5-еноил)оксазолидин-2-он



[00627] К раствору (4*R*)-4-бензил-3-гекс-5-еноилоксазолидин-2-она (500,0 мг, 1,83 ммоль) в ТГФ (5 мл) медленно при -78 °C добавляли NaHMDS (2,5 мл, 1,0 М раствор ТГФ, 2,5 ммоль). После перемешивания при -78 °C в течение 1 ч медленно добавляли йодметан (778 мг, 5,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение еще 3 ч. Смесь гасили CH_3COOH (0,1 мл) и нагревали до к. т. Затем добавляли воду (15 мл) и экстрагировали ЭА (2 × 20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя ПЭ/ЭА = 10/1, что давало (4*R*)-4-бензил-3-[(2*R*)-2-метилгекс-5-еноил]оксазолидин-2-он (200 мг, выход 38%) в виде белого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) *δ* 7,36-7,27 (м, 3 H), 7,23-7,20 (м, 2 H), 5,84-5,74 (м, 1 H), 4,70-4,64 (м, 1 H), 4,22-4,13 (м, 2 H), 3,76-3,71 (м, 1 H), 3,26 (дд, *J* = 13,4, 3,3 Гц, 1 H), 2,77 (дд, *J* = 13,3, 9,6 Гц, 1 H), 2,12-2,06 (м, 2 H), 1,93-1,84 (м, 1 H), 1,55-1,48 (м, 1 H), 1,24 (д, *J* = 6,9 Гц, 3 H).

Стадия 4: (R)-2-метилгекс-5-еновая кислота



[00628] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 41,* с использованием (4*R*)-4-бензил-3-[(2*R*)-2-метилгекс-5-еноил]оксазолидин-2-она вместо (4*R*)-4-фенил-3-[(3*S*)-3-метилгекс-5-еноил]оксазолидин-2-она на *Стадии 3*. $[\alpha]_D^{20}$ - 23,5 (*c* 0,79, $CHCl_3$) (лит. $[\alpha]_D^{23}$ - 25,0 (*c* 1,07, $CHCl_3$)). (Источник: Tetrahedron 2007 vol. 63 # 26 p. 5754 - 5767). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) *δ* 5,79 (ддт, *J* = 16,9, 10,2, 6,6 Гц, 1 H), 5,14-4,86 (м, 2 H), 2,58-2,44 (м, 1 H), 2,16-2,02 (м, 2 H), 1,89-1,71 (м, 1 H), 1,53 (дт, *J* = 13,9, 7,6 Гц, 1 H), 1,25-1,12 (м, 3 H). ^{13}C ЯМР: (100 МГц, $CDCl_3$) δ 183,2, 137,7, 115,2, 38,7, 32,5, 31,2, 16,8.

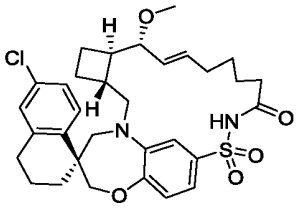
Стадия 5: (3R,6R,7R,8E,12R,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

[00629] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 30, Стадии 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 8) и с использованием (R)-2-метилгекс-5-еновой кислоты на *Стадии 3*. ЖХМС рассч. для $C_{32}H_{40}ClN_2O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 599,2/601,2; найдено:

599,0/600,9. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,82 (с, 1H), 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,31-7,23 (м, 3H), 7,20 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,26-5,11 (м, 1H), 5,01-4,91 (м, 1H), 4,16 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 4,01 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 3,57-3,46 (м, 2H), 3,29 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 3,05-2,99 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,83-2,78 (м, 1H), 2,74-2,68 (м, 1H), 2,22-2,17 (м, 1H), 2,11-2,07 (м, 1H), 2,00 (дт, J = 18,9, 6,8 Гц, 1H), 1,93 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 1,86-1,67 (м, 6H), 1,59-1,51 (м, 2H), 1,44 (тд, J = 14,9, 6,6 Гц, 2H), 1,34 (дд, J = 7,9, 4,4 Гц, 2H), 1,00 (д, J = 6,5 Гц, 3H).

Пример 73

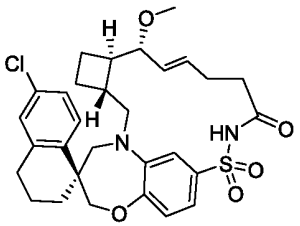
(3R,6R,7R,8E,23S)-6'-Хлор-7-метокси-16,16-диоксоспиро[21-окса-16-тиа-1,15-диазатетрацикло[15.7.2.03,6.020,25]гексакоза-8,17,19,25-тетраен-23,1'-тетралин]-14-он



[00630] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадии 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 8) и гепт-6-еновой кислоты на *Стадии 3*. ЖХМС рассч. для $C_{32}H_{40}ClN_2O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 599,23/601,22; найдено: 599,0/600,8. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,96 (с, 1H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,29-7,24 (м, 2H), 7,21 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,60 (дт, J = 15,6, 6,3 Гц, 1H), 5,09 (дд, J = 15,6, 8,2 Гц, 1H), 4,21 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 4,12 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,34-3,30 (м, 1H), 3,27-3,18 (м, 2H), 3,08 (с, 3H), 2,81-2,66 (м, 3H), 2,41 (кв, J = 7,8 Гц, 1H), 2,29-2,08 (м, 4H), 2,03-1,91 (м, 3H), 1,88-1,92 (м, 4H), 1,61-1,45 (м, 4H), 1,45-1,37 (м, 1H), 1,25-1,20 (м, 3H), 1,15-1,06 (м, 1H).

Пример 74

(3R,6R,7R,8E,21S)-6'-Хлор-7-метокси-14,14-диоксоспиро[19-окса-14-тиа-1,13-диазатетрацикло[13.7.2.03,6.018,23]тетракоза-8,15,17,23-тетраен-21,1'-тетралин]-12-он

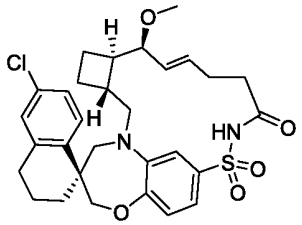


[00631] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 30, Стадии 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-

метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 8) и пент-4-еновой кислоты на *Стадии 3*. ЖХМС рассч. для $C_{30}H_{36}ClN_2O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 571,20/573,19; найдено: 570,9/572,7. ^{1}Н ЯМР (600 МГц, MeOH-d_4) δ 7,63 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,27-7,21 (м, 1H), 7,13 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,09-7,06 (м, 1H), 7,02 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,05 (с, 1H), 4,91 (дд, J = 15,6, 8,2 Гц, 1H), 4,33-4,28 (м, 1H), 3,99-3,96 (м, 1H), 3,66-3,61 (м, 1H), 3,56-3,50 (м, 1H), 3,34-3,27 (м, 3H), 3,02 (с, 3H), 2,78-2,71 (м, 4H), 2,31-2,28 (м, 2H), 2,15-2,02 (м, 3H), 1,85-1,78 (м, 6H), 1,61 (дт, J = 10,9, 9,0 Гц, 1H), 1,54-1,43 (м, 3H).

Пример 75

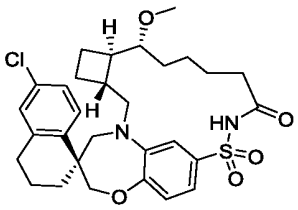
(3R,6R,7S,8E,21S)-6'-Хлор-7-метокси-14,14-диоксоспиро [19-окса-14-тиа-1,13-диазатетрацикло[13.7.2.0~3,6.0~18,23]тетракоза-8,15,17,23-тетраен-21,1'-тетралин]-12-он



[00632] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадии 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 7) и пент-4-еновой кислоты на *Стадии 3*. ЖХМС рассч. для $C_{30}H_{36}ClN_2O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 571,20/573,19; найдено: 570,9/572,8. ^{1}Н ЯМР (600 МГц, метанол-d_4) δ 7,49 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,04 (ддд, J = 12,3, 7,4, 2,3 Гц, 3H), 6,95 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,28 (дд, J = 15,6, 8,6 Гц, 1H), 4,54 (т, J = 11,8 Гц, 1H), 4,15 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 3,95 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 3,60 (дд, J = 14,1, 3,3 Гц, 1H), 3,46 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 3,27 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 3,04 (с, 3H), 2,88 (дд, J = 14,2, 11,1 Гц, 1H), 2,79-2,61 (м, 2H), 2,50 (квд, J = 8,3, 4,0 Гц, 2H), 2,41 (дт, J = 14,7, 4,4 Гц, 1H), 2,34-2,22 (м, 1H), 2,19-2,03 (м, 3H), 1,92-1,78 (м, 3H), 1,74-1,59 (м, 3H), 1,47 (дкв, J = 13,0, 9,9, 9,5 Гц, 1H), 1,25-1,17 (м, 1H).

Пример 76

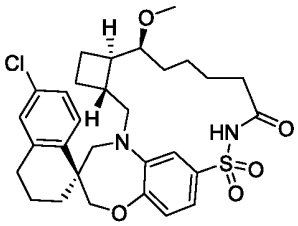
(3R,6R,7R,21S)-6'-Хлор-7-метокси-14,14-диоксоспиро[19-окса-14-тиа-1,13-диазатетрацикло[13.7.2.03,6.018,23]тетракоза-15,17,23-триен-21,1'-тетралин]-12-он



[00633] К раствору (3R,6R,7R,8E,21S)-6'-хлор-7-метокси-14,14-диоксоспиро [19-окса-14-тиа-1,13-диазатетрацикло[13.7.2.03,6.018,23]тетракоза-8,15,17,23-тетраен-21,1'-тетралин]-12-она (Пример 74, 7,9 мг, 0,01 ммоль) добавляли безводный оксид платины (IV) (0,63 мг). Реакционную колбу заполняли водородом, и реакционную смесь перемешивали при 20 °C с шаром с водородом. ЖХМС показала полное превращение исходного вещества через 3 ч. Раствор фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (3R,6R,7R,21S)-6'-хлор-7-метокси-14,14-диоксоспиро[19-окса-14-тиа-1,13-диазатетрацикло[13.7.2.03,6.018,23]тетракоза-15,17,23-триен-21,1'-тетралин]-12-она (2,9 мг, выход 28,2%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{30}H_{38}ClN_2O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 573,21/575,20; найдено: 572,8/574,6.

Пример 77

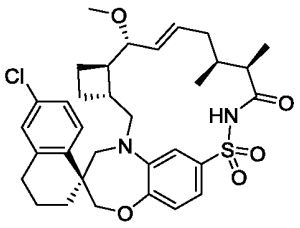
(3R,6R,7S,21S)-6'-Хлор-7-метокси-14,14-диоксоспиро[19-окса-14-тиа-1,13-диазатетрацикло[13.7.2.03,6.018,23]тетракоза-15,17,23-триен-21,1'-тетралин]-12-он



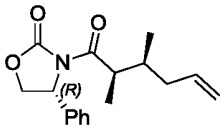
[00634] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием (3R,6R,7S,8E,21S)-6'-хлор-7-метокси-14,14-диоксоспиро[19-окса-14-тиа -1,13-диазатетрацикло[13.7.2.03,6.018,23]тетракоза-8,15,17,23-тетраен-21,1'-тетралин]-12-она (Пример 51). ЖХМС рассч. для $C_{30}H_{38}ClN_2O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 573,21/575,20; найдено: 572,8/574,8.

Пример 78

(3R,6R,7R,8E,11S,12R,22S)-6'-Хлор-7-метокси-11,12-диметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

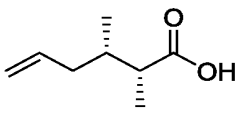


Стадия 1: (R)-3-((2R,3S)-2,3-диметилгекс-5-еноил)-4-фенилоксазолидин-2-он



[00635] К раствору LiHMDS, 1 М в ТГФ (30,7 мл, 39,9 ммоль) в ТГФ (10 мл) медленно добавляли (*R*)-3-((*S*)-3-метилгекс-5-еноил)-4-фенилоксазолидин- 2-он (5,46 г, 19,9 ммоль, Пример 71, Стадия 2) в ТГФ (1 мл) при -78 °С. Смесь перемешивали при -78 °С в течение 1 ч. Медленно добавляли йодметан (2,5 мл, 39 ммоль). Смесь перемешивали при -78 °С в течение 3 ч. Затем смесь перемешивали при -35 °С в течение ночи. Смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали ЭА (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, что давало неочищенное твердое вещество. Неочищенное твердое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя ПЭ/ЭА = 10/1, что давало (*R*)-3-((2*R*,3*S*)-2,3-диметилгекс-5-еноил)-4-фенилоксазолидин-2-он (1,4 г, выход 24%) в виде белого твердого вещества. ^{1}Н ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,40-7,27 (м, 1 Н), 5,82-5,75 (м, 1 Н), 5,41 (дд, J = 3,6 Гц, 8,8 Гц, 1 Н), 5,02 (т, J = 6,8 Гц, 2 Н), 4,66 (д, J = 8,8 Гц, 1 Н), 4,24 (дд, J = 3,6 Гц, 8,8 Гц, 1 Н), 3,74-3,69 (м, 1 Н), 2,14-2,09 (м, 1 Н), 2,01-1,95 (м, 2 Н), 1,03 (д, J = 6,8 Гц, 3 Н), 0,88 (д, J = 6,4 Гц, 3 Н). ^{13}С ЯМР: (100 МГц, $CDCl_3$) δ 176,3, 153,4, 139,4, 137,1, 129,2, 128,6, 125,7, 116,1, 69,7, 57,8, 41,9, 40,0, 34,5, 15,5, 13,3.

Стадия 2: (2R,3S)-2,3-диметилгекс-5-еновая кислота



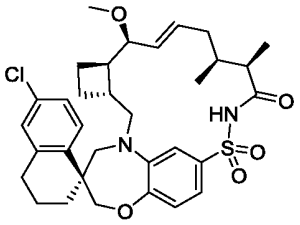
[00636] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 71,* с использованием (*R*)-3-((2*R*,3*S*)-2,3-диметилгекс-5-еноил)-4-фенилоксазолидин-2-она вместо (4*R*)-4-фенил-3-[(3*S*)-3-метилгекс-5-еноил]оксазолидин-2-она на *Стадии 3*. dr = 97:3. $[a]^{22}_D$ = –33,8 (*c* = 0,94, $CHCl_3$). ^{1}Н ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,2 (ш. с, 1 Н), 5,82-5,73 (м, 1 Н), 5,06-5,01 (м, 2 Н), 2,49-2,42 (м, 1 Н), 2,14-2,09 (м, 1 Н), 2,04-1,96 (м, 2 Н), 1,10 (д, J = 6,8 Гц, 3 Н), 0,90 (д, J = 6,4 Гц, 3 Н).

Стадия 3: (3R,6R,7R,8E,11S,12R,22S)-6'-хлор-7-метокси-11,12-диметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

[00637] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных методикам, описанным в *Примере 26, Стадии 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 8) и (2R,3S)-2,3-диметилгекс-5-еновой кислоты на *Стадии 3*. ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{42}ClN_2O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 613,25/615,25; найдено: 612,9/615,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,78 (с, 1H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,28 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,27-7,18 (м, 2H), 7,16 (с, 1H), 7,03 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,60-5,51 (м, 1H), 5,08-4,97 (м, 1H), 4,20 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 4,04 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 3,27 (д, J = 14,0 Гц, 2H), 3,03 (с, 3H), 2,86-2,62 (м, 4H), 2,24-1,98 (м, 4H), 1,95-1,72 (м, 6H), 1,65-1,40 (м, 5H), 1,24 (д, J = 3,0 Гц, 3H), 0,84 (д, J = 4,2 Гц, 3H).

Пример 79

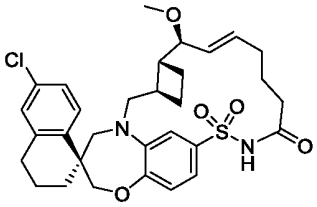
(3R,6R,7S,8E,11S,12R,22S)-6'-Хлор-7-метокси-11,12-диметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00638] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадии 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 7) и (2R,3S)-2,3-диметилгекс-5-еновой кислоты (Пример 47, Стадия 2) на *Стадии 3*. ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{42}ClN_2O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 613,25/615,25; найдено: 613,0/615,0. ^{1}H ЯМР (600 МГц, MeOH-d_4) δ 7,61 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,46-7,41 (м, 2H), 7,19-7,14 (м, 2H), 7,05 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,41-5,33 (м, 2H), 5,17 (с, 1H), 4,23 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 4,07 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 3,60 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 3,53 (д, J = 14,3 Гц, 2H), 3,17 (с, 3H), 2,86-2,79 (м, 3H), 2,25-2,18 (м, 3H), 2,05 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,94 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 1,80 (д, J = 15,9 Гц, 2H), 1,63 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 1,34-1,28 (м, 6H), 1,16 (д, J = 6,9 Гц, 3H).

Пример 80

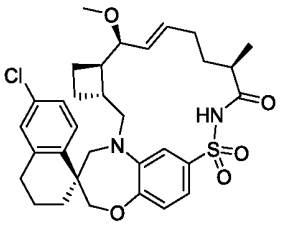
(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-7-метокси-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00639] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадии 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 7) и гекс-5-еновой кислоты на *Стадии 3*. ЖХМС рассч. для $C_{31}H_{38}ClN_2O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 585,21/587,21; найдено: 585,0/586,9. ^{1}Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) 11,76 (с, 1Н), 7,58 (д, J = 8,5 Гц, 1Н), 7,16 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1Н), 7,13 (д, J = 2,2 Гц, 1Н), 7,11 (д, J = 2,4 Гц, 1Н), 6,94 (д, J = 8,3 Гц, 1Н), 5,13-5,06 (м, 1Н), 4,78 (дд, J = 15,3, 9,0 Гц, 1Н), 4,93-3,96 (м, 2Н), 3,43 (д, J = 14,3 Гц, 2Н), 3,01 (дд, J = 15,0, 5,3 Гц, 1Н), 2,87 (с, 3Н), 2,71-2,68 (м, 2Н), 2,64-2,56 (м, 2Н), 2,21-2,19 (м, 1Н), 2,05-1,87 (м, 5Н), 1,76-1,64 (м, 4Н), 1,54-1,44 (м, 3Н), 1,38-1,31 (м, 1Н), 0,80 (д, J = 6,3 Гц, 3Н).

Пример 81

(3R,6R,7S,8E,12R,22S)-6'-Хлор-7-метокси-12-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

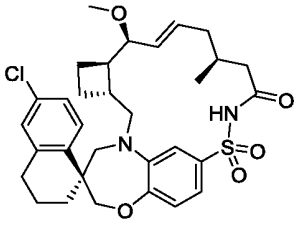


[00640] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для *Примера 30, Стадия 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 7) и (R)-2-метилгекс-5-еновой кислоты (Пример 72, Стадия 4) на *Стадии 3*. ЖХМС рассч. для $C_{32}H_{40}ClN_2O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 599,2/601,2; найдено: 599,4/601,5. ^{1}Н ЯМР (600 МГц, MeOH-d_4) δ 7,58 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 7,51 (д, J = 2,3 Гц, 1Н), 7,44 (дд, J = 8,4, 2,2 Гц, 1Н), 7,20-7,13 (м, 2Н), 7,08 (д, J = 8,3 Гц, 1Н), 5,12 (дд, J = 15,4,

8,3 Гц, 1H), 4,99-4,89 (м, 1H), 4,25 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 4,04 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 3,68 (дд, J = 14,6, 4,3 Гц, 1H), 3,53 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 3,29 (дд, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 3,13 (с, 3H), 2,88-2,80 (м, 3H), 2,57 (тт, J = 9,0, 4,5 Гц, 1H), 2,35 (ддд, J = 10,5, 6,7, 3,0 Гц, 1H), 2,21 (дт, J = 9,6, 3,3 Гц, 1H), 2,09-1,98 (м, 2H), 1,99-1,90 (м, 2H), 1,88-1,73 (м, 5H), 1,64-1,53 (м, 3H), 1,17 (д, J = 7,0 Гц, 3H).

Пример 82

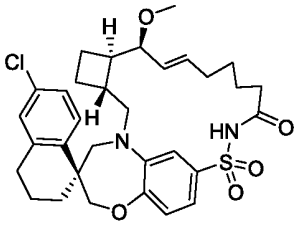
(3R,6R,7S,8E,11S,22S)-6'-Хлор-7-метокси-11-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00641] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для *Примера 30, Стадия 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 7) и (S)-3-метилгекс-5-еновой кислоты (Пример 71, Стадия 3) на *Стадии 3*. ЖХМС рассч. для $C_{32}H_{40}ClN_2O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 599,2/601,2; найдено: 599,3/601,1. ^{1}H ЯМР (600 МГц, MeOH-d_4) δ 7,59 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,48-7,41 (м, 2H), 7,18-7,14 (м, 2H), 7,08 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,17 (дд, J = 15,4, 7,9 Гц, 1H), 5,09-5,02 (м, 1H), 4,27 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 4,03 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 3,74-3,67 (м, 1H), 3,36 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 3,14 (с, 3H), 3,06 (дд, J = 14,1, 11,4 Гц, 1H), 2,87-2,74 (м, 3H), 2,63-2,58 (м, 1H), 2,39 (дд, J = 14,7, 2,6 Гц, 1H), 2,25-2,19 (м, 1H), 2,13-1,92 (м, 7H), 1,87-1,67 (м, 5H), 1,62-1,57 (м, 2H), 1,01 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

Пример 83

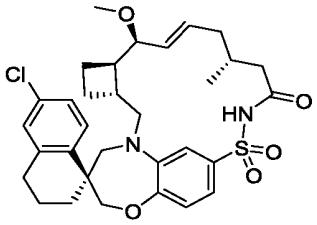
(3R,6R,7S,8E,23S)-6'-Хлор-7-метокси-16,16-диоксоспиро[21-окса-16-тиа-1,15-диазатетрацикло[15.7.2.03,6.020,25]гексакоза-8,17,19,25-тетраен-23,1'-тетралин]-14-он



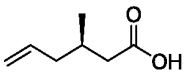
[00642] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для *Примера 30, Стадия 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 7) и гепт-6-еновой кислоты на Стадии 3. ЖХМС рассч. для $C_{32}H_{40}ClN_2O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 599,23/601,23; найдено: 598,8/601,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,00 (с, 1H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,36 (дд, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,24-7,20 (м, 2H), 7,11 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,13 (дд, J = 15,6, 8,0 Гц, 1H), 4,85 (ддд, J = 14,9, 8,2, 5,2 Гц, 1H), 4,20 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 3,99 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 3,61 (дд, J = 8,0, 3,5 Гц, 1H), 3,55 (дд, J = 14,0, 2,9 Гц, 1H), 3,34-3,24 (м, 2H), 3,10 (с, 3H), 3,04-2,98 (м, 1H), 2,79-2,72 (м, 2H), 2,45 (дт, J = 8,6, 4,4 Гц, 1H), 2,40-2,33 (м, 1H), 2,26 (ддд, J = 12,4, 8,0, 3,9 Гц, 1H), 2,11 (ддд, J = 13,0, 6,3, 3,0 Гц, 1H), 2,06-1,98 (м, 1H), 1,94-1,91 (м, 1H), 1,88-1,70 (м, 5H), 1,70-1,62 (м, 2H), 1,58-1,47 (м, 3H), 1,39 (тд, J = 9,1, 4,8 Гц, 1H), 1,17-1,10 (м, 1H).

Пример 84

(3R,6R,7S,8E,11R,22S)-6'-Хлор-7-метокси-11-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



Стадия 1: (R)-3-метилгекс-5-еновая кислота



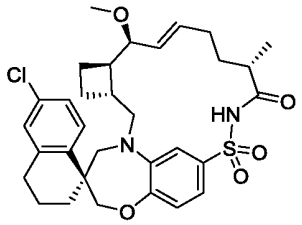
[00643] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 71, Стадии 1-3,* с использованием (*S*)-(+)-4-фенил-1,3-оксазолидин-2-она вместо (*R*)-(+)-4-фенил-1,3-оксазолидин-2-она на *Стадии 1*. $[\alpha]^{20}_D$ = + 3,6 (*c* = 0,74, $CHCl_3$). ^{1}H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) *δ* 5,83-5,74 (м, 1 H), 5,10-5,04 (м, 2 H), 2,44-2,40 (м, 1 H), 2,23-2,03 (м, 4 H), 1,01 (д, *J* = 6,0 Гц, 3 H).

Стадия 2: (3R,6R,7S,8E,11R,22S)-6'-хлор-7-метокси-11-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

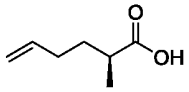
[00644] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадии 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 7) и (R)-3-метилгекс-5-еновой кислоты на *Стадии 3*. ЖХМС рассч. для $C_{32}H_{40}ClN_2O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 599,2/601,2; найдено: 599,0/601,0. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,94 (с, 1H), 7,61 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,27 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,23 (дд, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,14-5,06 (м, 2H), 4,13 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 4,04 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,52 (дд, J = 14,5, 6,4 Гц, 2H), 3,43-3,37 (м, 1H), 3,22-3,13 (м, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,80-2,71 (м, 3H), 2,45-2,41 (м, 1H), 2,21 (дд, J = 16,7, 7,8 Гц, 1H), 2,18-2,12 (м, 2H), 2,02-1,94 (m, 4H), 1,89-1,82 (м, 3H), 1,78-1,71 (м, 2H), 1,66 (т, J = 11,2 Гц, 1H), 1,55 (п, J = 9,2 Гц, 1H), 0,89 (д, J = 6,9 Гц, 3H).

Пример 85

(3R,6R,7S,8E,12S,22S)-6'-Хлор-7-метокси-12-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



Стадии 1: (2S)-2-метилгекс-5-еновая кислота



[00645] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 72, Стадии 2-4,* с использованием (4*S*)-4-бензил-3-гекс-5-еноилоксазолидин-2-она вместо (4*R*)-4-бензил -3-гекс-5-еноилоксазолидин-2-она на *Стадии 2*. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 5,76-5,86 (м, 1 H), 4,99-5,09 (м, 2 H), 2,50-2,55 (м, 1 H), 2,11-2,16 (м, 2 H), 1,79-1,88 (м, 1 H), 1,51-1,59 (м, 1 H), 1,22 (д, *J* = 7,2 Гц, 3 H).

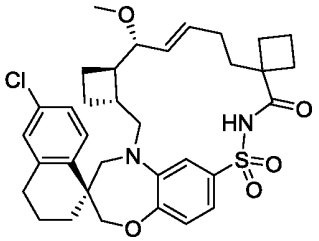
Стадия 2: (3R,6R,7S,8E,12S,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

[00646] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадии 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-

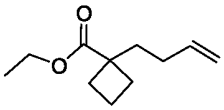
метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 7) и (2S)-2-метилгекс-5-еновой кислоты на *Стадии 3*. ЖХМС рассч. для $C_{32}H_{40}ClN_2O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 599,2/601,2; найдено: 598,9/600,9. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,94 (с, 1H), 7,62 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,06 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 5,18-5,07 (м, 2H), 4,16 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 4,04 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 3,54-3,43 (м, 3H), 3,07 (с, 3H), 2,82-2,74 (м, 2H), 2,01 (дд, J = 14,4, 6,7 Гц, 2H), 1,93-1,79 (м, 5H), 1,73-1,65 (м, 4H), 1,54-1,45 (м, 3H), 1,33-1,17 (м, 4H), 0,96 (д, J = 6,8 Гц, 3H).

Пример 86

(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-Хлор-7-метокси-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[[20]окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

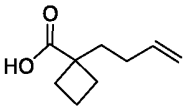


Стадия 1: этил-1-бут-3-енилциклобутанкарбоксилат



[00647] К раствору диизопропиламина (4,86 г, 48 ммоль) в ТГФ (25 мл) медленно при -65 °C добавляли н-бутиллитий (18,3 мл, 45 ммоль, 2,5 М в гексане). После добавления реакционной смеси давали медленно нагреться до -10 °C, а затем снова охлаждали до -65 °C. По каплям добавляли этилциклобутанкарбоксилат (5,6 г, 43 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -65 °C в течение 1 ч, а затем добавляли 4-бромбут-1-ен (7,08 г, 52 ммоль) в N-[бис(диметиламино)фосфорил]-N-метилметанамине (10 мл, 43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Смесь гасили водой при 0 °C и экстрагировали МТБЭ (2 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с получением этил-1-бут-3-енилциклобутанкарбоксилата (7,78 г, выход 97%).

Стадия 2: 1-(бут-3-ен-1-ил)циклобутан-1-карбоновая кислота



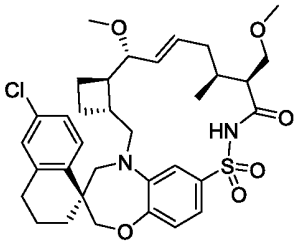
[00648] Этил-1-бут-3-енилциклобутанкарбоксилат (240,0 мг, 1,32 ммоль) в метаноле (2 мл) и воде (2 мл) обрабатывали моногидратом гидроксида лития (226 мг, 5,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали и перемешивали при 50 °C в течение выходных. После охлаждения реакционную смесь доводили 1 н. HCl до pH около 2. Смесь экстрагировали ЭА (2 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с получением чистой 1-бут-3-енилциклобутанкарбоновой кислоты (128,7 мг, выход 63%). ЖХМС рассч. для $C_8H_{13}O_2$ $[M-H]^-$: m/z = 153,1; найдено: 153,0.

Стадия 3: (3R,6R,7R,8E,22S)-6'-Хлор-7-метокси-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

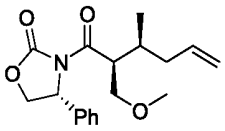
[00649] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадии 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 8) и *1-(бут-3-ен-1-ил)циклобутан-1-карбоновой кислоты* на *Стадии 3*. ЖХМС рассч. для $C_{34}H_{42}ClN_2O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 625,24/627,24; найдено: 625,0/627,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,71 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,58 (дд, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,27-5,15 (м, 1H), 4,86 (дд, J = 15,1, 9,1 Гц, 1H), 4,26 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 4,15 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 3,58 (д, J = 14,4 Гц, 2H), 3,31 (ддд, J = 35,6, 22,1, 11,1 Гц, 3H), 3,11 (д, J = 13,4 Гц, 2H), 3,01 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 2,84-2,70 (м, 2H), 2,63 (д, J = 22,6 Гц, 1H), 2,51 (дт, J = 16,4, 9,1 Гц, 2H), 2,41-2,29 (м, 2H), 2,13-1,74 (м, 10H), 1,56 (ддд, J = 27,7, 19,1, 11,5 Гц, 5H).

Пример 87

(3R,6R,7R,8E,11S,12S,22S)-6'-Хлор-7-метокси-12-(метоксиметил)-11-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

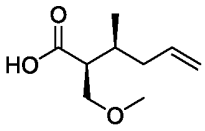


Стадия 1: (R)-3-((2S,3S)-2-(метоксиметил)-3-метилгекс-5-еноил)-4-фенилоксазолидин-2-он



[00650] К раствору LiHMDS, 1M в ТГФ (179 мл, 179 ммоль) медленно добавляли (4*R*)-4-фенил-3-[(3*S*)-3-метилгекс-5-еноил]оксазолидин-2-он (27,3 г, 99 ммоль, Пример 41, Стадия 2) в ТГФ (30 мл) при -78 °C. После перемешивания при -78 °C в течение 2 ч медленно добавляли бром(метокси)метан (11 мл, 179 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение еще 3 часов, а затем перемешивали при -30 °C в течение ночи. Смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали ЭА (50 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Твердый остаток очищали с помощью силикагеля с использованием ПЭ/ЭА = 10/1, что давало (*R*)-3-((2*S*,3*S*)-2-(метоксиметил)-3-метилгекс-5-еноил)-4-фенилоксазолидин-2-он (11,6 г, выход 36%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38-7,27 (м, 5 H), 5,80-5,70 (м, 1 H), 5,48 (дд, J = 8,8, 4,1 Гц, 1 H), 5,04-4,99 (м, 2 H), 4,65 (т, J = 8,8 Гц, 1 H), 4,22-4,15 (м, 2 H), 3,60-3,50 (м, 2 H), 3,16 (с, 3 H), 2,20-2,12 (м, 1 H), 2,05-1,95 (м, 2 H), 0,92 (д, J = 8,4 Гц, 3 H).

Стадия 2: (2S,3S)-2-(метоксиметил)-3-метилгекс-5-еновая кислота



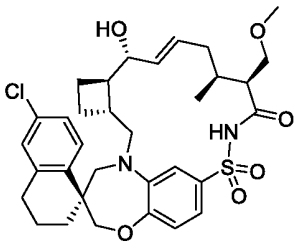
[00651] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для *Примера 71, Стадия 3,* с использованием (4*R*)-4-фенил-3-[(2*S*,3*S*)-2-(метоксиметил)-3-метилгекс-5-еноил]оксазолидин-2-она. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 5,81-5,71 (м, 1 H), 5,07-5,03 (м, 2 H), 3,65 (т, J = 9,2 Гц, 1 H), 3,57-3,54 (м, 1 H), 3,12 (с, 3 H), 2,64-2,59 (м, 1 H), 2,22-2,18 (м, 1 H), 2,18-1,97 (м, 1 H), 2,06-1,95 (м, 2 H), 0,95 (д, J = 6,6 Гц, 3 H).

Стадия 3: (3R,6R,7R,8E,11S,12S,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-(метоксиметил)-11-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

[00652] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадии 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 8) и *(2S,3S)-2-(метоксиметил)-3-метилгекс-5-еновой кислоты* на *Стадии 3*. ЖХМС рассч. для $C_{34}H_{44}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 643,25/645,25; найдено: 642,9/645,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,89 (с, 1H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,28 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 2,3 Гц, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,03 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,60-5,52 (м, 1H), 5,08-4,99 (м, 1H), 4,19-4,12 (м, 4H), 3,45 (т, J = 9,2 Гц, 2H), 3,33-3,25 (м, 2H), 3,19-3,11 (м, 3H), 3,04 (с, 3H), 2,86-2,65 (м, 4H), 2,55 (с, 3H), 2,09 (кв, J = 6,2, 5,2 Гц, 2H), 2,01 (кв, J = 6,8, 6,1 Гц, 1H), 1,88-1,80 (м, 5H), 1,64-1,36 (м, 5H).

Пример 88

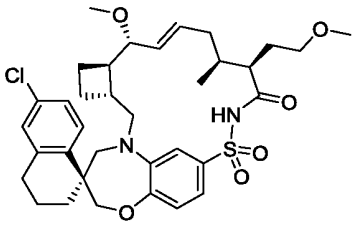
(3R,6R,7R,8E,11S,12S,22S)-6'-Хлор-7-гидрокси-12-(метоксиметил)-11-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



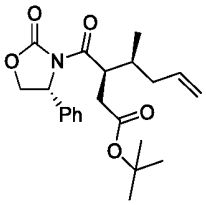
[00653] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадии 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 4) и (2S,3S)-2-(метоксиметил)-3-метилгекс-5-еновой кислоты на Стадии 3. ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{42}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 629,2/631,2; найдено: 628,9/631,1. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (с, 1H), 7,65 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,32-7,19 (м, 4H), 7,15 (с, 1H), 7,00 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,52 (с, 1H), 5,27 (с, 1H), 4,53 (д, *J* = 3,4 Гц, 1H), 4,27-3,93 (м, 3H), 3,55 (с, 2H), 3,43 (т, *J* = 9,2 Гц, 2H), 3,34 (с, 12H), 3,21 (дд, *J* = 32,9, 8,9 Гц, 5H), 2,94 (д, *J* = 11,3 Гц, 1H), 2,85-2,68 (м, 3H), 2,11-1,97 (м, 3H), 1,90 (д, *J* = 13,2 Гц, 2H), 1,79 (д, *J* = 19,7 Гц, 5H), 1,66-1,36 (м, 5H), 0,60 (с, 4H).

Пример 89

(3R,6R,7R,8E,11S,12R,22S)-6'-Хлор-7-метокси-12-(2-метоксиэтил)-11-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

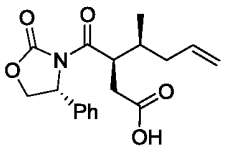


Стадия 1: трет-бутил-(3R,4S)-4-метил-3-((R)-2-оксо-4-фенилоксазолидин-3-карбонил)гепт-6-еноат



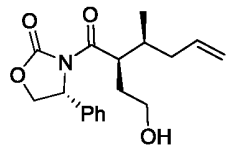
[00654] К смеси (4*R*)-4-фенил-3-[(3S)-3-метилгекс-5-еноил]оксазолидин-2-она (Пример 71, стадия 2, 20,0 г, 73,2 ммоль) в ТГФ (150 мл) при -78 °С по каплям добавляли раствор NaHMDS (2 М в ТГФ) (54,8 мл, 109 ммоль). Смесь перемешивали при -78 °С в течение 3,5 ч. Затем по каплям добавляли *трет*-бутилбромацетат (21,4 г, 109 ммоль). Смесь перемешивали при -78 °С в течение 30 мин, а затем давали нагреться до -40 °С и перемешивали при -40 °С в течение 1 ч. Смесь гасили 50 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl, экстрагировали этилацетатом (3 х 200 мл). Органический слой сушили и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с использованием ПЭ/ЭА = 10:1, чтобы получить *трет*-бутил-(3*R*,4*S*)-4-метил-3-[-(4*R*)-2-оксо-4-фенилоксазолидин-3-карбонил]гепт-6-еноат (8 г, выход 27,2%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,41-7,27 (м, 5 Н), 5,89-5,70 (м, 1 Н), 5,45-5,35 (м, 1 Н), 5,09-4,96 (м, 2 Н), 4,75-4,61 (м, 1 Н), 4,29-4,20 (м, 2 Н), 2,67 (дд, *J* = 16,9, 11,7 Гц, 1 Н), 2,30 (дд, *J* = 16,9, 3,4 Гц, 1 Н), 2,18 (дд, *J* = 15,5, 8,6 Гц, 1 Н), 2,08-1,93 (м, 2 Н), 1,32-1,19 (м, 9 Н), 0,87 (дд, *J* = 19,0, 6,6 Гц, 3 Н).

Стадия 2: (3R,4S)-4-метил-3-((4R)-2-оксо-4-фенилоксазолидин-3-карбонил)гепт-6-еновая кислота



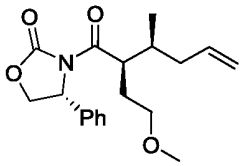
[00655] К смеси *трет*-бутил-(3*R*,4*S*)-4-метил-3-[(4*R*)-2-оксо-4-фенилоксазолидин-3-карбонил]гепт-6-еноата (9,6 г, 24,7 ммоль) в 50 мл ДХМ добавляли трифторуксусную кислоту (73 мл, 991 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 12 ч. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (60 мл). Смесь доводили до pH ~ 7 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой сушили и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с использованием ПЭ/ЭА = 2:1, чтобы получить (3*R*,4*S*)-4-метил-3-[(4*R*)-2-оксо-4-фенил-оксазолидин-3-карбонил]гепт-6-еновую кислоту (6,6 г, выход 79%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{18}H_{22}NO_5$ $[M+H]^+$: m/z = 332,14; найдено: 332,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,17 (с, 1 H), 7,26-7,36 (м, 5 H), 5,74-5,84 (м, 1 H), 5,49 (дд, J = 2,8, 8,4 Гц, 1 H), 5,01-5,08 (м, 2 H), 4,76 (т, J = 8,4 Гц, 1 H), 4,17 (дт, J = 3,2, 11,6 Гц, 1 H), 4,10 (дд, J = 2,8, 8,8 Гц, 1 H), 2,54 (дд, J = 12,0, 17,2 Гц, 1 H), 2,34 (дд, J = 3,2, 17,2 Гц, 1 H), 1,99-2,13 (м, 3 H), 0,76 (д, J = 6,4 Гц, 3 H).

Стадия 3: (4R)-4-фенил-3-[(2R,3S)-2-(2-гидроксиэтил)-3-метил-гекс-5-еноил]оксазолидин-2-он



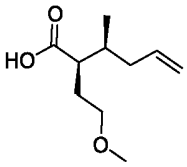
[00656] К смеси (3*R*,4*S*)-4-метил-3-[(4*R*)-2-оксо-4-фенилоксазолидин-3-карбонил]гепт-6-еновой кислоты (3,0 г, 9,05 ммоль) и триэтиламина (3,7 г, 36 ммоль) в 100 мл сухого ТГФ при -40 °C добавляли изобутилхлорформиат (2,47 г, 18,11 ммоль). Смесь перемешивали при -40 °C в течение 1 ч. Затем добавляли боргидрид натрия (1,37 г, 36,21 ммоль) в 30 мл воды. Смесь перемешивали при -40 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь обрабатывали 3 н. HCl (80 мл) и давали ей нагреться до к. т. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении, и водный раствор экстрагировали ДХМ (100 мл). Органический слой сушили и концентрировали с получением неочищенного продукта (4*R*)-4-фенил-3-[(2*R*,3*S*)-2-(2-гидроксиэтил)-3-метил-гекс-5-еноил]оксазолидин-2-она (5,6 г), который непосредственно использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки. ЖХМС рассч. для $C_{18}H_{24}NO_4$ $[M+H]^+$: m/z = 318,16; найдено: 318,2.

Стадия 4: (4R)-4-фенил-3-[(2R,3S)-2-(2-метоксиэтил)-3-метил-гекс-5-еноил]оксазолидин-2-он



[00657] К смеси (4*R*)-4-фенил-3-[(2*R*,3*S*)-2-(2-гидроксиэтил)-3-метил-гекс-5-еноил]оксазолидин-2-она (600 мг 1,89 ммоль) в 20 мл сухого ДХМ добавляли тетрафторборат триметилоксония (279 мг, 1,89 ммоль) и протонную губку (1,8-бис(диметиламино)нафталин) (405 мг, 1,89 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 дней. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли в этилацетате (50 мл). Смесь промывали 3 М HCl (30 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с использованием ПЭ/ЭА = 10:1, чтобы получить (4*R*)-4-фенил-3-[(2 *R*,3*S*)-2-(2-метоксиэтил)-3-метил-гекс-5-еноил]оксазолидин-2-он (320 мг, выход 50%) в виде бесцветного масла. ЖХМС рассч. для $C_{19}H_{26}NO_4$ $[M+H]^+$: m/z = 332,18; найдено: 332,2

Стадия 5: (2R,3S)-2-(2-метоксиэтил)-3-метилгекс-5-еновая кислота (HHC001-80-1)



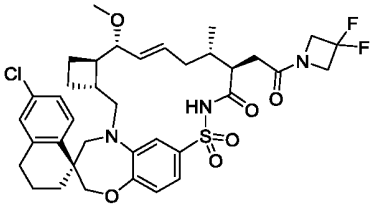
[00658] К смеси (4*R*)-4-фенил-3-[(2R,3S)-2-(2-метоксиэтил)-3-метил-гекс-5-еноил]оксазолидин-2-она (320 мг, 0,97 ммоль) в 15 мл ТГФ и 3 мл воды при 0 °C добавляли перекись водорода (30% в воде) (0,39 мл, 3,8 ммоль) и гидроксид лития (46 мг, 1,9 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч, а затем давали нагреться до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 12 ч. Органический растворитель удаляли, и к водному раствору добавляли 10 мл воды, pH доводили до 3,0 с помощью конц. HCl, экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органический слой сушили и концентрировали с получением (2*R*,3*S*)-2-(2-метоксиэтил)-3-метил-гекс-5-еновой кислоты (90 мг, выход 47%) в виде бесцветного масла. ЖХМС рассч. для $C_{10}H_{19}O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 187,13; найдено: 169,2 ($[M-H_2O+H]^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,94 (д, J = 6,4 Гц, 3 H), 1,71-1,79 (м, 1 H), 1,85-1,92 (м, 1 H), 1,93-2,01 (м, 2 H), 2,13-2,21 (м, 1 H), 2,44-2,49 (м, 1 H), 3,33 (с, 3 H), 3,37-3,47 (м, 2 H), 5,02 (с, 1 H), 5,05-5,06 (м, 1 H), 5,71-5,82 (м, 1 H).

Стадия 6: (3R,6R,7R,8E,11S,12R,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-(2-метоксиэтил)-11-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

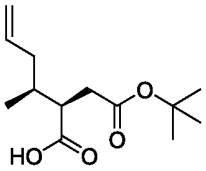
[00659] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадии 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 8) и (2R,3S)-2-(2-метоксиэтил)-3-метил-гекс-5-еновой кислоты на *Стадии 3*. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{46}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 657,28/659,28; найдено: 657,1/658,8.

Пример 90

(3R,6R,7R,8E,11S,12R,22S)-6'-Хлор-12-[2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-оксоэтил]-7-метокси-11-метил-15,15-диоксо-спиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

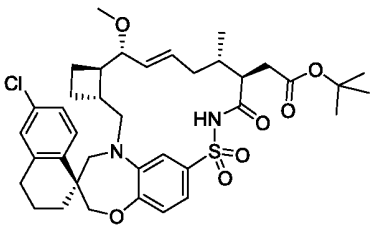


Стадия 1: (2R,3S)-2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-3-метилгекс-5-еновая кислота



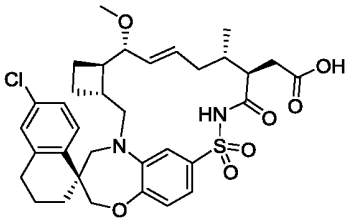
[00660] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для *Примера 71, Стадия 3,* с использованием трет-бутил-(3R,4S)-4-метил-3-((R)-2-оксо-4-фенилоксазолидин-3-карбонил)гепт-6-еноата (Пример 89, Стадия 1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,91 (д, *J* = 6,4 Гц, 3 H), 1,44 (с, 9 H), 1,94-2,08 (м, 2 H), 2,10-2,16 (м, 1 H), 2,31 (дд, *J* = 4,0 Гц, 16,8 Гц, 1 H), 2,61 (м, *J* = 11,2 Гц, 16,8 Гц, 1 H), 2,88 (м, *J* = 4,0 Гц, 11,2 Гц, 1 H), 5,02-5,03 (м, 1 H), 5,06 (м, *J* = 1,2 Гц, 1 H), 5,71-5,81 (м, 1 H).

Стадия 2: трет-бутил-2-[(3R,6R,7R,8E,11S,12R,22S)-6'-хлор-7-метокси-11-метил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14 диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-12-ил]ацетат



[00661] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадии 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 8) и (2R,3S)-2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-3-метилгекс-5-еновой кислоты на Стадии 3. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{50}ClN_2O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 713,3/715,3; найдено: 712,9/715,2.

Стадия 3: 2-[(3R,6R,7R,8E,11S,12R,22S)-6'-хлор-7-метокси-11-метил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15 -тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-12-ил]уксусная кислота



[00662] Раствор *трет*-бутил-2-[(3R,6R,7R,8E,11S,12R,22S)-6'-хлор-7-метокси-11-метил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-12-ил]ацетата (25,0 мг, 0,04 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) при 0 °C по каплям обрабатывали 2,2,2-трифторуксусной кислотой (ТФК) (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Летучие компоненты удаляли в вакууме, получая неочищенный продукт 2-[(3R,6R,7R,8E,11S,12R,22S)-6'-хлор-7-метокси-11-метил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-12-ил]уксусную кислоту (21 мг), которую использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: рассч. для $C_{34}H_{42}ClN_2O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 657,2/659,2; найдено: 657,0/659,3.

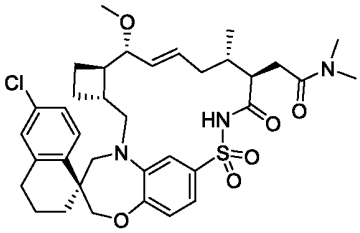
Стадия 4: (3R,6R,7R,8E,11S,12R,22S)-6'-хлор-12-[2-(3,3-дифторазетидин-1-ил-2-оксоэтил]-7-метокси-11-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

[00663] Смесь 2-[(3R,6R,7R,8E,11S,12R,22S)-6'-хлор-7-метокси-11-метил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-12-ил]уксусной кислоты (20,0 мг, 0,03 ммоль), 3,3-дифторазетидина гидрохлорида (7,94 мг, 0,06 ммоль) и HATU (34,71 мг, 0,09 ммоль) в ДХМ (1 мл) перемешивали при 0 °C в течение 1 ч, а затем добавляли диизопропилэтиламин (11,78 мг, 0,09 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Анализ ЖХМС показал полное

превращение. Реакционную смесь гасили 0,5 М HCl (1,0 мл), и летучие компоненты удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 с использованием ACN и воды, чтобы получить (3R,6R,7R,8E,11S,12R,22S)-6'-хлор-12-[2-(3,3-дифторазетидин)-1-ил)-2-оксоэтил]-7-метокси-11-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он (2 мг, выход 9,0%). ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{45}ClF_2N_3O_6S$ $[M+H]^+$: m/z =732,2/734,2; найдено: 732,0/734,3.

Пример 91

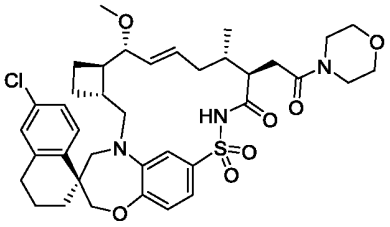
2-[(3R,6R,7R,8E,11S,12R,22S)-6'-Хлор-7-метокси-11-метил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-12-ил]-N,N-диметилацетамид



[00664] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 149, стадия 4, с использованием соли HCl диметиламина. ЖХМС: рассч. для $C_{36}H_{47}ClN_3O_6S$ $[M+H]^+$ = 684,2/686,2; найдено: 684,0/686,3.

Пример 92

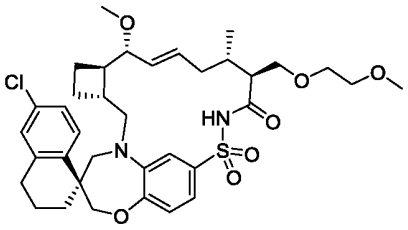
(3R,6R,7R,8E,11S,12R,22S)-6'-Хлор-7-метокси-11-метил-12-(2-морфолино-2-оксоэтил)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



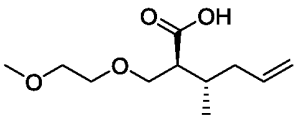
[00665] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 149, Стадия 4,* с использованием морфолина. ЖХМС: рассч. для $C_{38}H_{49}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$ = 726,3/728,3; найдено: 726,7/728,1.

Пример 93

(3R,6R,7R,8E,11S,12S,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-(2-метоксиэтоксиметил)-11-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



Стадия 1: (2S,3S)-2-(2-метоксиэтоксиметил)-3-метил-гекс-5-еновая кислота



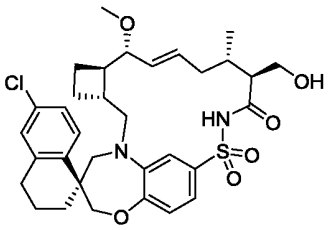
[00666] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для *Примера 88, Стадии 1-2,* с использованием (4*R*)-4-фенил-3-[(3*S*)-3-метилгекс-5-еноил]оксазолидин-2-она (Пример 86 Стадия 2) и 1-(хлорметокси)-2-метоксиэтана на Стадии 1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,81-5,72 (м, 1 H), 5,06-5,03 (м, 2 H), 3,74 (т, J = 9,2 Гц 1 H), 3,67-3,60 (м, 3 H), 3,56-3,52 (м, 2 H), 3,38 (с, 3 H), 2,67-2,65 (м, 1 H), 2,21-2,19 (м, 1 H), 2,03-1,96 (м, 2 H), 0,96 (д, J = 6,4 Гц, 3 H).

Стадия 2: (3R,6R,7R,8E,11S,12S,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-(2-метоксиэтоксиметил)-11-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

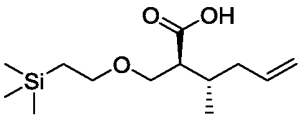
[00667] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадии 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 8) и (2S,3S)-2-(2-метоксиэтоксиметил)-3-метил-гекс-5-еновой кислоты на Стадии 3. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{47}ClN_2O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 687,28/689,28; найдено:

Пример 94

(3R,6R,7R,8E,11S,12S,22S)-6'-Хлор-12-(гидроксиметил)-7-метокси-11-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

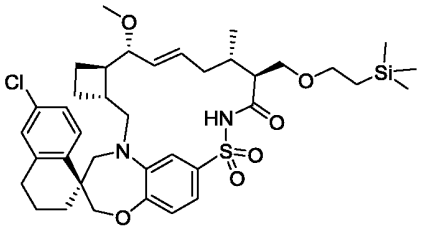


Стадия 1: (2S,3S)-3-метил-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)гекс-5-еновая кислота



[00668] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для *Примера 88, Стадии 1-2,* с использованием (4*R*)-4-фенил-3-[(3*S*)-3-метилгекс-5-еноил]оксазолидин-2-она (Пример 86, Стадия 2) и (2-(хлорметокси)этил)триметилсилана на Стадии 1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,78-5,71 (м, 1 H), 5,06-5,02 (м, 2 H), 3,66-3,51 (м, 4 H), 2,60-2,57 (м, 1 H), 2,30-2,11 (м, 1 H), 2,03-1,96 (м, 2 H), 1,01-0,85 (м, 5 H), 0,01 (с, 9 H).

Стадия 2: (3R,6R,7R,8E,11S,12S,22S)-6'-хлор-7-метокси-11-метил-15,15-диоксо-12-(2-триметилсилилэтоксиметил)спиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00669] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадии 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 8) и (2S,3S)-3-метил-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)гекс-5-еновой кислоты на Стадии 3. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{54}ClN_2O_6SiS$ $[M+H]^+$: m/z = 729,31; найдено: 729,7.

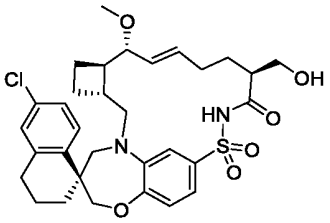
Стадия 3: (3R,6R,7R,8E,11S,12S,22S)-6'-хлор-12-(гидроксиметил)-7-метокси-11-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

[00670] К раствору (3R,6R,7R,8E,11S,12S,22S)-6'-хлор-7-метокси-11-метил-15,15-диоксо-12-(2-триметилсилилэтоксиметил)спиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (10

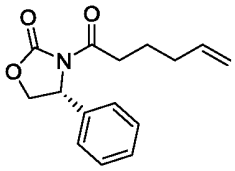
мг) в ДХМ (1 мл) добавляли 50% ТФК (1 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке C18 с использованием MeCN/H_2O (30-100%), чтобы получить необходимый продукт (5 мг). ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{42}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 629,24; найдено: 629,0.

Пример 95

(3R,6R,7R,8E,12S,22S)-6'-Хлор-12-(гидроксиметил)-7-метокси-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

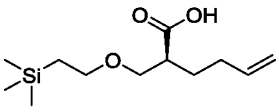


Стадия 1: (4R)-3-гекс-5-еноил-4-фенилоксазолидин-2-он



[00671] К раствору (R)-(-)-фенил-2-оксазолидинона (15,0 г, 93 ммоль) в ТГФ (500 мл) медленно добавляли н-BuLi (80,9 мл, 202 ммоль) при -78 °C. Реакционный раствор перемешивали при -78 °C в течение 20 мин. Затем медленно добавляли гекс-5-еноилхлорид (26,8 г, 202 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 0,5 ч и оставляли нагреваться до температуры окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали ЭА (100 мл x 2). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенную смесь, которую очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с использованием ПЭ/ЭА (10/1), что давало (4R)-3-гекс-5-еноил-4-фенилоксазолидин-2-он (15 г, выход 31%). ^{1}H ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) 7,29-7,43 (м, 5 H), 5,73-5,83 (м, 1 H), 5,43-5,46 (м, 1 H), 4,96-5,04 (м, 2 H), 4,71 (т, *J* = 8,8 Гц, 1 H), 4,28-4,31 (м, 1 H), 2,95-2,99 (м, 2 H), 2,06-2,12 (м, 2 H), 1,70-1,77 (м, 2 H).

Стадия 2: (S)-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)гекс-5-еновая кислота



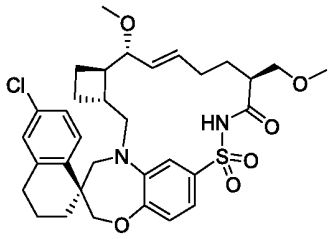
[00672] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 88, Стадии 1-2,* с использованием (4R)-3-гекс-5-еноил-4-фенилоксазолидин-2-она и (2- (хлорметокси)этил)триметилсилана на Стадии 1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,78 (ддт, *J* = 16,9, 10,2, 6,6 Гц, 1 H), 5,09-4,88 (м, 2 H), 3,58-3,39 (м, 4 H), 2,67 (ддд, *J* = 15,5, 7,8, 5,6 Гц, 1 H), 2,23-2,07 (м, 2 H), 1,81 (ддд, J = 21,5, 11,5, 5,8 Гц, 1 H), 1,68-1,52 (м, 1 H), 0,99-0,81 (м, 2 H), 0,04 – -0,01 (м, 9 H).

Стадия 3: (3R,6R,7R,8E,12S,22S)-6'-хлор-12-(гидроксиметил)-7-метокси-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

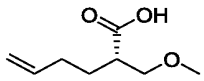
[00673] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 94, Стадии 2-3,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 8) и (S)-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)гекс-5-еновой кислоты. ЖХМС рассч. для $C_{32}H_{40}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 615,22; найдено: 615,0.

Пример 96

(3R,6R,7R,8E,12S,22S)-6'-Хлор-12-(метоксиметил)-7-метокси-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



Стадия 1: (S)-2-(метоксиметил)гекс-5-еновая кислота



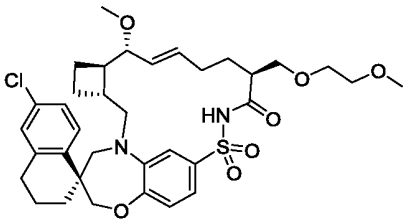
[00674] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 88, Стадии 1-2,* с использованием (4R)-3-гекс-5-еноил-4-фенилоксазолидин-2-она и бром(метокси)метана на Стадии 1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) *δ* 5,84-5,74 (м, 1 H), 5,08-4,98 (м, 2 H), 3,59 (дд, J = 9,2, 8,0 Гц, 1 H), 3,52 (дд, J = 9,2, 5,2 Гц, 1 H), 3,37 (с, 3 H), 2,74-2,67 (м, 2 H), 2,17-2,10 (м, 2H), 1,85-1,74 (м, 1 H), 1,66-1,57 (м, 1 H).

Стадия 2: (3R,6R,7R,8E,12S,22S)-6'-хлор-12-(метоксиметил)-7-метокси-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

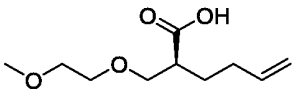
[00675] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадии 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 8) и (S)-2-(метоксиметил)гекс-5-еновой кислоты на Стадии 3. ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{42}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 629,24/631,24; найдено:

Пример 97

(3R,6R,7R,8E,12S,22S)-6'-Хлор-12-((2-метоксиэтокси)метил)-7-метокси-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



Стадия 1: (S)-2-((2-метоксиэтокси)метил)гекс-5-еновая кислота



[00676] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 88, Стадии 1-2,* с использованием (4R)-3-гекс-5-еноил-4-фенилоксазолидин-2-она и 1-(хлорметокси)-2-метоксиэтана на Стадии 1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,85-5,75 (м, 1 H), 5,09-4,98 (м, 2 H), 3,72-3,69 (м, 1 H), 3,67-3,60 (м, 3 H), 3,56-3,52 (м, 2 H), 3,36 (с, 3 H), 2,78-2,71 (м, 1 H), 2,19-2,09 (м, 2 H), 1,81-1,71 (м, 1 H), 1,69-1,59 (м, 1 H).

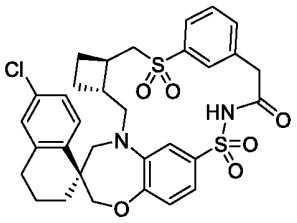
Стадия 2: (3R,6R,7R,8E,12S,22S)-6'-хлор-12-((2-метоксиэтокси)метил)-7-метокси-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

[00677] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадии 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 8) и *(S)-2-((2-метоксиэтокси)метил)гекс-5-*

еновой кислоты на Стадии 3. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{46}ClN_2O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 673,26/675,26; найдено:

Пример 98

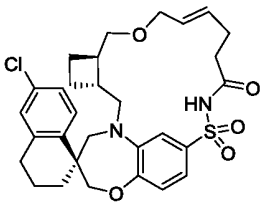
(3*R*,6*R*,24*S*)-6'-Хлор-8,8,17,17-тетраоксоспиро[22-окса-8,17-дитиа-1,16-диазапентацикло[16.7.2.19,13.03,6.021,26]октакоза-9(28),10,12,18(27),19,21(26)-гексаен-24,1'-тетралин]-15-он



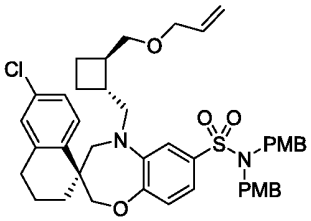
[00678] К раствору (3R,6R,24S)-6'-хлор-17,17-диоксоспиро[22-окса-8,17-дитиа-1,16-диазапентацикло[16.7.2.19,13.03,6.021,26]октакоза-9(28),10,12,18(27),19,21(26)-гексаен-24,1'-тетралин]-15-она (3,5 мг, пример 25) в ДХМ (0,50 мл) добавляли м-CPBA (77 % мас.) (2,0 мг, 0,01 ммоль) в атмосфере N_2 и перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток (белое твердое вещество) очищали с помощью FCC (15,5 г C18, 20→100% MeCN в H_2O, влажная загрузка в ДМСО). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением (3*R*,6*R*,24*S*)-6'-хлор-8,8,17,17-тетраоксоспиро[22-окса-8,17-дитиа-1,16-диазапентацикло[16.7.2.19,13.03,6.021,26]октакоза-9(28),10,12,18(27),19,21(26)-гексаен-24,1'-тетралин]-15-она (1,66 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z рассч. для $C_{32}H_{34}ClN_2O_6S_2$ $[M+H]^+$: m/z = 641,15/643,15; найдено: 641,1/643,1.

Пример 99

(3*R*,6*R*,10*E*,23*S*)-6'-Хлор-16,16-диоксоспиро[8,21-диокса-16-тиа-1,15-диазатетрацикло[15.7.2.03,6.020,25]гексакоза-10,17(26),18,20(25)-тетраен-23,1'-тетралин]-14-он

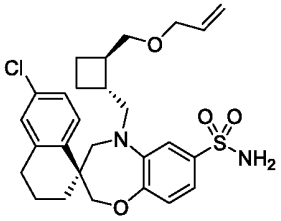


Стадия 1: (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-(аллилоксиметил)циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



[00679] В раствор (3*S*)-6'-хлор-*N*,*N*-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1*R*,2*R*)-2-(гидроксиметил)циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (56,8 мг, 0,08 ммоль, Пример 18, Стадия 2) в ДМФА (0,5 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 14 мг, 0,36 ммоль) (осторожно: выделяется H_2) при к. т., и его продували N_2. Через 1 мин в смесь добавляли аллилбромид (27 мкл, 0,32 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 22 ч. Реакционную смесь гасили водой (1 мл) (осторожно: выделяется H_2), разбавляли насыщ. NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (2 × 20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением (3*S*)-6'-хлор-*N*,*N*-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1*R*,2*R*)-2-(аллилоксиметил)циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (67 мг) без дополнительной очистки.

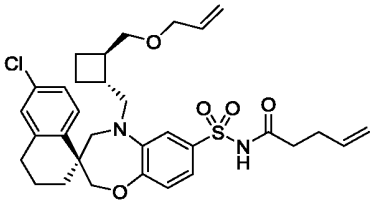
Стадия 2: (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-(аллилоксиметил)циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



[00680] Неочищенный (3*S*)-6'-хлор-*N*,*N*-бис[(4-метоксифенил)метил]-5 -[[(1*R*,2*R*)-2-(аллилоксиметил)циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид (67 мг) растворяли в ДХМ (800 мкл). Колбу продували N_2, затем помещали ТФК (800 мкл) и перемешивали при к. т. в течение 22 ч. Реакционную смесь дважды упаривали совместно с ДХМ при пониженном давлении и разбавляли EtOAc (30 мл), промывали насыщ. $NaHCO_3$ (20 мл), водой (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением (3*S*)-6'-хлор-5-[[(1*R*,2*R*)-2-(аллилоксиметил)циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-

сульфонамида (62,1 мг) в виде желто-белого твердого вещества. ЖХМС m/z рассч. для $C_{27}H_{34}ClN_2O_4S$ $[M+H]^+$: m/z = 517,19/519,19; найдено: 517,1/519,2.

Стадия 3: N-[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-(аллилоксиметил)циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилпент-4-енамид



[00681] Смесь (3*S*)-6'-хлор-5-[[(1*R*,2*R*)-2-(аллилоксиметил)циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (40,95 мг, 0,08 ммоль), 4-(диметиламино)пиридина (DMAP) (48,38 мг, 0,40 ммоль) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорида (EDCI) (53,14 мг, 0,28 ммоль) в атмосфере N_2 растворяли в ДХМ (1 мл). К раствору добавляли 4-пентеновую кислоту (24 мкл, 0,24 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2,5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), дважды промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл) и 0,1 н. HCl (5 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-[(3*S*)-6'-хлор-5-[[(1*R*,2*R*)-2-(аллилоксиметил)циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилпент-4-енамида (36 мг, выход 76%) в виде прозрачного желтого стекла (36 мг). R_f = 0,44 (2:1 смесь изомеров гексана:EtOAc); ЖХМС m/z рассч. для $C_{32}H_{40}ClN_2O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 599,23/601,23; найдено: 599,3/601,2

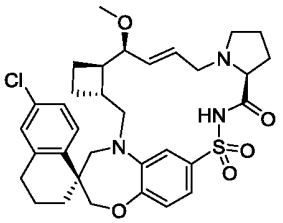
Стадия 4: (3R,6R,10E,23S)-6'-хлор-16,16-диоксоспиро[8,21-диокса-16-тиа-1,15-диазатетрацикло[15.7.2.03,6.020,25]гексакоза-10,17(26),18,20(25)-тетраен-23,1'-тетралин]-14-он

[00682] Раствор *N* -[(3*S*)-6'-хлор-5-[[(1*R*,2*R*)-2-(аллилоксиметил)циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин]-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилпент-4-енамида (28,0 мг, 0,05 ммоль) в ДХМ (2 мл) продували N_2 и к нему добавляли раствор (1,3-димезитилимидазолидин-2-илиден)(2-изопропоксибензилиден)рутения (VI) хлорида (Ховейда-Граббс II) (2,9 мг) в ДХМ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 дня. К реакционной смеси добавляли 3 капли ДМСО, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью FCC (15,5 г C18, 40→100% MeCN в H_2O, влажная загрузка в ДМСО). Фракции, содержащие

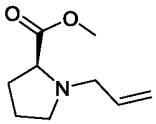
чистый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении и нагревании (~ 50 °C) с получением требуемого (3*R*,6*R*,10*E*,23*S*)-6'-хлор-16,16-диоксоспиро[8,21-диокса-16-тиа-1,15-диазатетрацикло[15.7.2.03,6.020,25]гексакоза-10,17(26),18,20(25)-тетраен-23,1'-тетралин]-14-она (14,4 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z рассч. для $C_{30}H_{35}ClN_2O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 571,20/573,20; найдено: 571,1/573,0; ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeCN-d_3) δ 9,31 (с, 1H), 7,66 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,36 (дд, *J* = 2,2, 8,4 Гц, 1H), 7,20 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,19-7,13 (м, 2H), 6,98 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,48-5,38 (м, 1H), 4,95 (дт, *J* = 5,5, 15,8 Гц, 1H), 4,35 (д, *J* = 11,9 Гц, 1H), 4,02 (д, *J* = 11,9 Гц, 1H), 3,64 (дд, *J* = 5,9, 13,0 Гц, 1H), 3,59 (дд, *J* = 4,6, 14,4 Гц, 1H), 3,54 (дт, *J* = 1,5, 5,0, 12,7 Гц, 1H), 3,50 (д, *J* = 14,6 Гц, 1H), 3,35 (д, *J* = 14,4 Гц, 1H), 3,29 (дд, *J* = 6,3, 9,8 Гц, 1H), 3,19 (дд, *J* = 4,1, 9,8 Гц, 1H), 3,08 (дд, *J* = 10,5, 14,5 Гц, 1H), 2,85 (тд, *J* = 4,3, 9,4 Гц, 1H), 2,77 (кв, *J* = 6,6, 7,8 Гц, 2H), 2,46-2,40 (м, 1H), 2,40-2,34 (м, 1H), 2,27-2,18 (м, 3H), 2,08-2,04 (м, 1H), 2,01-1,96 (м, 1H), 1,88-1,82 (м, 3H), 1,71-1,52 (м, 3H).

Пример 100

(3R,6R,7S,8E,15S,24S)-6'-Хлор-7-метокси-17,17-диоксоспиро[22-окса-17-тиа-1,11-диазапентацикло[16.7.2.03,6.011,15.021,26]гептакоза-8,18,20,26-тетраен-24,1'-тетралин]-16-он



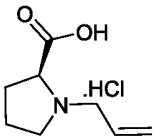
Стадия 1: метилаллил-L-пролинат



[00683] К раствору гидрохлорида метилового эфира L-пролина (6,64 г, 40,0 ммоль) в ДМФА (80 мл) добавляли Et_3N (223 мл, 160 ммоль) и аллилбромид (9,7 г, 80 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (EtOAc/гексан = 1:3), что давало метил-(2S)-1-аллилпирролидин-2-карбоксилат (5,4 г, выход 79%) в виде бесцветной жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) *δ* 6,04-5,94 (м, 1 H), 5,20 (дд, *J* = 16,8, 1,6 Гц, 1 H), 5,16 (д, *J* = 10,0 Гц, 1 H),

3,71 (с, 3 Н), 3,33-3,28 (м, 1 Н), 3,16-3,11 (м, 3 Н), 2,39-2,37 (м, 1 Н), 2,17-2,04 (м, 1 Н), 1,95-1,90 (м, 2 Н), 1,82-1,79 (м, 1 Н).

Стадия 2: (2S)-1-аллилпирролидин-2-карбоновая кислота, соль HCl



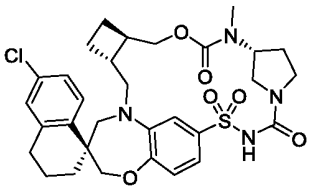
[00684] К раствору метил-(2S)-1-аллилпирролидин-2-карбоксилата (2,0 г, 11 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воде (5 мл) добавляли NaOH (945 мг, 23 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч при к. т. к реакционной смеси добавляли воду (10 мл) и промывали этилацетатом (2 × 20 мл). Водный слой подкисляли 1 н. HCl (10 мл) и промывали этилацетатом (10 мл). Водный слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ/MeOH (1:1, 20 мл). Соль удаляли фильтрованием, и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением соли HCl (2S)-1-аллилпирролидин-2-карбоновой кислоты (1,9 г, выход 84%) в виде белого твердого вещества. $[a]_D^{20}$ = –74,0 (*c* = 1,0, MeOH). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ 5,98-5,94 (м, 1 Н), 5,60 (дд, *J* = 17,2, 1,2 Гц, 1 Н), 5,51 (д, *J* = 10,0 Гц, 1 Н), 4,09-4,05 (м, 1 Н), 3,95-3,90 (м, 1 Н), 3,86-3,81 (м, 1 Н), 3,74-3,68 (м, 1 Н), 3,23-3,18 (м, 1 Н), 2,54-2,48 (м, 1 Н), 2,20-2,11 (м, 2 Н), 2,03-1,96 (м, 1 Н).

Стадия 3: (3R,6R,7S,8E,15S,24S)-6'-хлор-7-метокси-17,17-диоксоспиро[22-окса-17-тиа-1,11-диазапентацикло[16.7.2.03,6.011,15.021,26]гептакоза-8,18,20,26-тетраен-24,1'-тетралин]-16-он

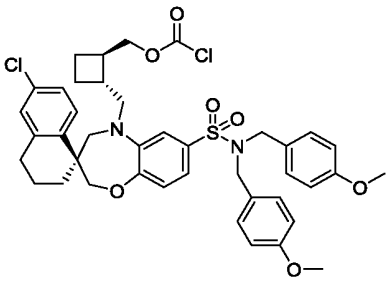
[00685] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадии 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 7) и аллилпирролидин-2-карбоновой кислоты на Стадии 3. ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{41}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 626,24/628,24; найдено: 626,0/628,0. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,85 (с, 1Н), 7,61 (д, J = 8,5 Гц, 1Н), 7,27 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,24 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1Н), 7,19 (д, J = 2,4 Гц, 1Н), 7,12 (дд, J = 8,2, 1,9 Гц, 1Н), 6,86 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 5,71 (дд, J = 15,4, 6,5 Гц, 1Н), 5,14-5,00 (м, 1Н), 4,02 (д, J = 12,0 Гц, 1Н), 3,97 (д, J = 12,1 Гц, 1Н), 3,77 (д, J = 8,7 Гц, 2Н), 3,59 (д, J = 18,3 Гц, 2Н), 3,54 (д, J = 14,2 Гц, 1Н), 3,39 (дд, J = 14,4, 5,4 Гц, 1Н), 3,26 (д, J = 14,4 Гц, 2Н), 3,03 (с, 3Н), 2,86-2,78 (м, 1Н), 2,77-2,70 (м, 2Н), 2,45-2,38 (м, 1Н), 2,34-2,30 (м, 1Н), 2,08-1,93 (м, 5Н), 1,88-1,80 (м, 3Н), 1,79-1,71 (м, 2Н), 1,63-1,44 (м, 3Н).

Пример 101

(3R,6R,11R,24S)-6'-Хлор-10-метил-17,17-диоксоспиро[8,22-диокса-17-тиа-1,10,14,16-тетразапентацикло[16.7.2.111,14.03,6.021,26]октакоза-18(27),19,21(26)-триен-24,1'-тетралин]-9,15-дион

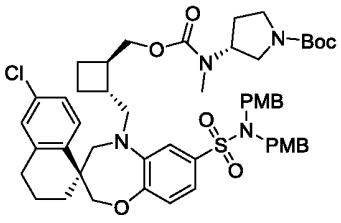


Стадия 1: [(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]хлорформиат



[00686] К раствору (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (300,0 мг, 0,42 ммоль, **Промежуточное соединение 3,** Стадия 2) в ДХМ (5 мл) добавляли трифосген (62 мг, 0,21 ммоль) и пиридин (0,03 мл, 0,42 ммоль) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли воду и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток использовали непосредственно без дополнительной очистки.

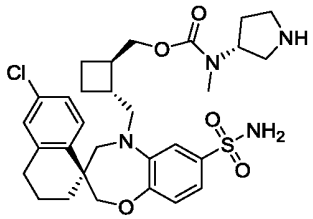
Стадия 2: трет-бутил-(3R)-3-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метоксикарбониламино]пирролидин-1-карбоксилат



[00687] К раствору [(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метилхлорформиата (161 мг, 0,21 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли

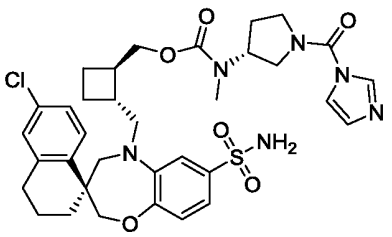
карбонат калия (285 мг, 2,07 ммоль) и трет-бутил-(3R)-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксилат (124 мг, 0,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 дней. После завершения реакции добавляли воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя EtOAc в гексане (0-50%), с получением трет-бутил-(3R)-3-[[(1R,2R)-2-[[рац-(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метоксикарбониламино]пирролидин-1-карбоксилата (105 мг, выход 54%)

Стадия 3: [(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5 -ил]метил]циклобутил]метил-N-метил-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]карбамат



[00688] К раствору трет-бутил-(3R)-3-[метил-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метоксикарбонил]амино]пирролидин-1-карбоксилата (105,0 мг, 0,11 ммоль) в ДХМ (0,50 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1,0 мл, 13,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь нейтрализовали нас. водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, используя $MeCN/H_2O$, с получением [(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метил-N-метил-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]карбамата (47,5 мг, выход 70,78%).

Стадия 4: [(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метил-N-метил-N-[(3R)-1-(пиррол-1-карбонил)пирролидин-3-ил]карбамат



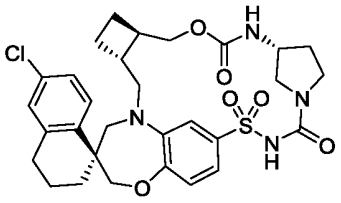
[00689] К раствору [(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метил-N-метил-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]карбамата (47,4 мг, 0,08 ммоль) в ТГФ (0,50 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (14,0 мг, 0,09 ммоль). Реакцию нагревали до 55 °C в течение 30 мин. Полученную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5: (3R,6R,11R,24S)-6'-хлор-10-метил-17,17-диоксоспиро[8,22-диокса-17-тиа-1,10,14,16-тетраазапентацикло[16.7.2.111,14.03,6.021,26]октакоза-18(27),19,21(26)-триен-24,1'-тетралин]-9,15-дион

[00690] К раствору [(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метил-N-метил-N-[(3R)-1-(пиррол-1-карбонил)пирролидин-3-ил]карбамата (52,2 мг, 0,07 ммоль) в MeCN (0,50 мл) добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) (34,24 мг, 0,22 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85 °C в течение ночи. Реакцию гасили водой (2 мл), и смесь экстрагировали ДХМ (2 × 2 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (30 x 250 мм, 10 мкм), используя MeCN/H2O (от 20% до 100%), с получением (3R,6R,11R,24S)-6'-хлор-10-метил-17,17-диоксоспиро [8,22-диокса-17-тиа-1,10,14,16-тетразапентацикло[16.7.2.111,14.03,6.021,26]октакоза-18(27),19,21(26)-триен-24,1'-тетралин]-9,15-диона (7 мг, выход 14%). ЖХМС: рассч. для $C_{31}H_{38}ClN_4O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 629,21/631,21; найдено: 628,9/631,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,30-7,21 (м, 1H), 7,19 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 18,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,21-3,90 (м, 4H), 3,88-3,29 (м, 10H), 3,23 (дд, J = 25,3, 21,5 Гц, 3H), 2,87-2,56 (м, 4H), 2,40-1,74 (м, 6H), 1,58 (д, J = 47,6 Гц, 3H).

Пример 102

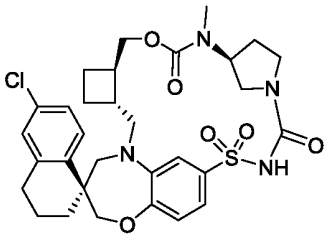
(3R,6R,11R,24S)-6'-Хлор-17,17-диоксоспиро[8,22-диокса-17-тиа-1,10,14,16-тетразапентацикло[16.7.2.111,14.03,6.021,26]октакоза-18(27),19,21(26)-триен-24,1'-тетралин]-9,15-дион



[00691] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в Примере 101, Стадии 2-5, с использованием трет-бутил-(3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо (3R)-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксилата на Стадии 2. ЖХМС рассч. для $C_{30}H_{36}ClN_4O_6S$ $[M+H]^+$: 615,22/617,22; найдено: 614,9/616,7. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,65 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,97 (дд, J = 16,3, 8,5 Гц, 1H), 6,82 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,22 (с, 1H), 4,05 (с, 1H), 3,80 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 3,71 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 3,12 (с, 2H), 2,84-2,62 (м, 2H), 2,37-2,27 (м, 1H), 1,68 (ддд, J = 134,6, 64,0, 36,5 Гц, 10H).

Пример 103

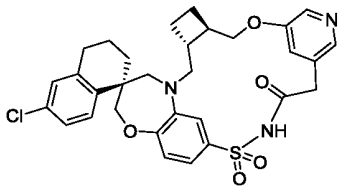
(3R,6R,11S,24S)-6'-Хлор-10-метил-17,17-диоксоспиро[8,22-диокса-17λ^6-тиа-1,10,14,16-тетразапентацикло[16.7.2.1^11,14,0^3,6.0^21,26]октакоза-18,20,26-триен-24,1'-тетралин]-9,15-дион



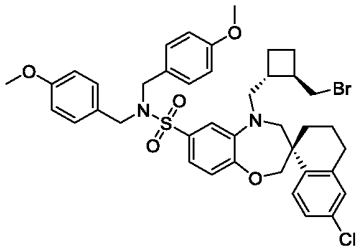
[00692] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в Примере 101, Стадии 2-5, с использованием (3S)-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксилата вместо (3R)-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксилата на Стадии 2. ЖХМС: рассч. для $C_{31}H_{38}ClN_4O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 629,2/631,2; найдено: 628,9/631,1. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d6) δ 7,72 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,21-7,18 (м, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,96 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,24-4,03 (м, 6H), 3,71 (с, 2H), 3,62-3,36 (м, 3H), 2,94 (с, 2H), 2,81 (дт, J = 16,9, 13,1 Гц, 3H), 2,70 (с, 1H), 2,46 (с, 1H), 2,22-2,09 (м, 3H), 2,00 (с, 2H), 1,91 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,67 (д, J = 28,3 Гц, 3H), 1,33 (д, J = 27,8 Гц, 2H).

Пример 104

(3R,6R,24S)-6'-Хлор-17,17-диоксоспиро[8,22-диокса-17-тиа-1,11,16-триазапентацикло[16.7.2.19,13.03,6.021,26]октакоза-9(28),10,12,18(27),19,21(26)-гексаен-24,1'-тетралин]-15-он (PRT1001203)

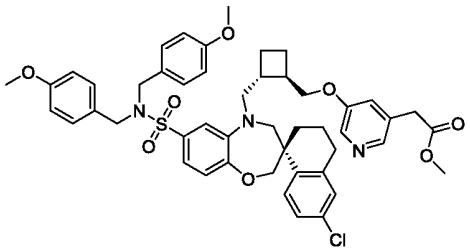


Стадия 1: (3S)-5-[[2-(бромметил)циклобутил]метил]-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



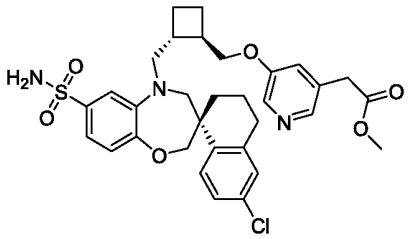
[00693] К раствору CBr_4 (388,35 мг, 1,17 ммоль) в ДХМ (25 мл) в атмосфере азота добавляли трифенилфосфин (307 мг, 1,17 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли (3S)-6'-хлор-5-[[2-(гидроксиметил)циклобутил]метил]-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид (**Пример 18**, *Стадия 2*, 420 мг, 0,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя 0-30% EtOAc в гексане, что давало (3S)-5- [[2-(бромметил)циклобутил]метил]-6'-хлор-N,N-бис-[(4-метоксифенил)метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид (300 мг, выход 65%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,67 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,24-7,08 (м, 3H), 7,06-6,96 (м, 6H), 6,84-6,75 (м, 4H), 4,29 (д, *J* = 5,7 Гц, 4H), 4,11 (д, *J* = 1,7 Гц, 2H), 3,79 (д, *J* = 7,5 Гц, 8H), 3,70-3,55 (м, 2H), 3,40-3,19 (м, 4H), 2,78 (д, *J* = 12,2 Гц, 2H), 2,46-2,29 (м, 2H), 2,05-1,80 (м, 4H), 1,70-1,48 (м, 2H).

Стадия 2: Метил-2-[5-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]-3-пиридил]ацетат



[00694] К (3S)-5-[[2-(бромметил)циклобутил]метил]-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамиду (300,0 мг, 0,38 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли карбонат калия (215 мг, 1,54 ммоль) и метил-2-(5-гидрокси-3-пиридил)ацетат (128 мг, 0,77 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение ночи, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя 0-40% EtOAc в гексане, что давало метил-2-[5-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]-3-пиридил]ацетат (170 мг, выход 51%). ЖХМС рассч. для $C_{48}H_{53}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 866,3; найдено 866,5. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,13 (с, 2H), 7,68 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,19 (дд, *J* = 2,3, 8,5 Гц, 1H), 7,15-7,10 (м, 2H), 7,05 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 6,98 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,93 (д, *J* = 8,7 Гц, 4H), 6,76 (д, *J* = 8,6 Гц, 4H), 4,13 (д, *J* = 15,2 Гц, 8H), 3,99-3,90 (м, 2H), 3,78 (с, 7H), 3,71 (с, 4H), 3,64 (с, 4H), 3,34-3,19 (м, 2H), 2,79 (с, 2H), 2,49 (с, 2H).

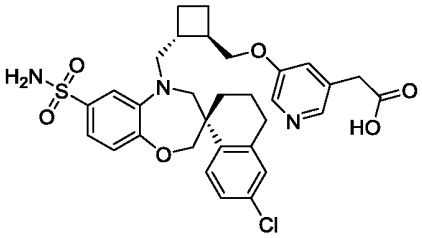
Стадия 3: метил-2-[5-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]-3-пиридил]ацетат



[00695] К метил-2-[5-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]-3-пиридил]ацетату (170 мг, 0,20 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (ТФК) (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, экстрагировали ДХМ, органический слой промывали водой, насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и сушили над сульфатом натрия. Слой ДХМ фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и

очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя 0-10% метанола в ДХМ, что давало метил-2-[5-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]-3-пиридил]ацетат (99 мг, выход 80,6%).

Стадия 4: 2-[5-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]-3-пиридил]уксусная кислота



[00696] К метил-2-[5-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]-3-пиридил]ацетату (99,0 мг, 0,16 ммоль) в ТГФ (3 мл) и воде (3 мл) добавляли гидроксид лития (18,0 мг, 0,72 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток нейтрализовали 0,25 н. HCl, экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, что давало 2-[5-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]-3-пиридил]уксусную кислоту (92 мг, выход 80%). ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{35}ClF_3N_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 612,2; найдено 612,4.

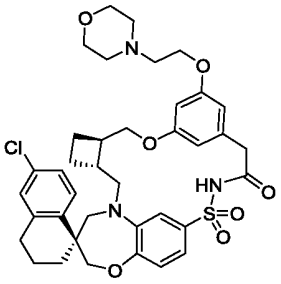
Стадия 5: (3R,6R,24S)-6'-хлор-17,17-диоксоспиро[8,22-диокса-17-тиа-1,11,16-триазапентацикло[16.7.2.19,13.03,6.021,26]октакоза-9(28),10,12,18(27),19,21(26)-гексаен-24,1'-тетралин]-15-он

[00697] К 2-[5-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]-3-пиридил]уксусной кислоте (72,0 мг, 0,12 ммоль) в ДХМ (9 мл) и ДМФА (1 мл) добавляли EDCI (67 мг, 0,35 ммоль) и ДМАП (67 мг, 0,55 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом. Слой этилацетата промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя 0-15% MeOH в ДХМ, что давало (3R,6R,24S)-6'-хлор-17,17-диоксоспиро[8,22-диокса-17-тиа-1,11,16-

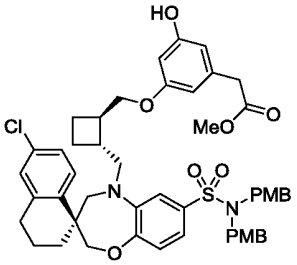
триазапентацикло[16.7.2.19,13.03,6.021,26]октакоза-9(28),10,12,18(27),19,21(26)-гексаен-24,1'-тетралин]-15-он (20 мг, выход 28%). ЖХМС рассч. для $C_{31}H_{33}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 594,2; найдено 594,3. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeCN-d_3) δ 8,04 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,90 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,68 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,30 (т, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,23-7,07 (м, 3H), 6,98 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 6,75 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,17-3,98 (м, 4H), 3,53 (д, *J* = 14,5 Гц, 1H), 3,45-3,20 (м, 7H), 2,84-2,69 (м, 3H), 2,55 (д, *J* = 12,0 Гц, 3H), 1,90-1,47 (м, 5H).

Пример 105

(3R,6R,24S)-6'-Хлор-11-(2-морфолиноэтокси)-17,17-диоксоспиро[8,22-диокса-17-тиа-1,16-диазапентацикло[16.7.2.19,13.03,6.021,26]октакоза-9(28),10,12,18(27),19,21(26)-гексаен-24,1'-тетралин]-15-он

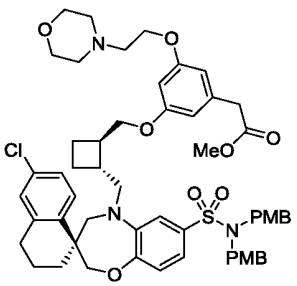


Стадия 1: метил-2-[3-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4]-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]-5-гидроксифенил]ацетат



[00698] Это соединение получали с использованием методики, аналогичной описанной в *Примере 18, Стадии 3,* с использованием метил-2-(3,5-дигидроксифенил)ацетата вместо метил-3-гидроксифенилацетата. R_f = 0,73 (смесь изомеров гексана:EtOAc, 1:1).

Стадия 2: метил-2-[3-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4]-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]-5-(2-морфолиноэтокси)фени]ацетат



[00699] Смесь метил-2-[3-гидрокси-5-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]фенил]ацетата (72 мг, 0,08 ммоль) и трифенилфосфина (37,0 мг, 0,14 ммоль) вакуумировали и повторно заполняли N_2 (x2). Затем добавляли N-(2-гидроксиэтил)морфолин (15,0 мкл, 0,12 ммоль) в ДХМ (3 мл). К смеси добавляли раствор ди-трет-бутилазодикарбоксилата (25,0 мг, 0,11 ммоль) в ДХМ (850 мкл) по каплям в течение 2 мин при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли еще трифенилфосфин (9,0 мг, 0,03 ммоль), а затем диизопропилазодикарбоксилат (9,0 мкл, 0,05 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя EtOAc в смеси изомеров гексана (10-100%), а затем MeOH в ДХМ (2%) (с 0,2% NH_4OH), с получением метил-2-[3-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]-5-(2-морфолиноэтокси)фенил]ацетата (44 мг, выход 54%). ЖХМС m/z рассч. для $C_{55}H_{65}ClN_3O_{10}S$ $[M+H]^+$: m/z = 994,41; найдено: 994,5.

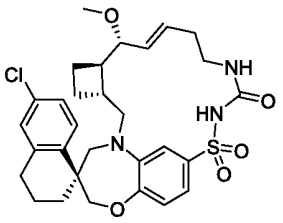
Стадия 3: (3R,6R,24S)-6'-хлор-11-(2-морфолиноэтокси)-17,17-диоксоспиро[8,22-диокса-17-тиа-1,16-диазапентацикло[16.7.2.19,13.03,6.021,26]октакоза-9(28),10,12,18(27),19,21(26)-гексаен-24,1'-тетралин]-15-он

[00700] Это соединение получали в виде соли ТФК с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 18, Стадии 4-6,* с использованием метил-2-[3-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]-5-(2-морфолиноэтокси)фенил]ацетата. ЖХМС m/z рассч. для $C_{38}H_{45}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 722,27; найдено: 722,5. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,05 (с, 1H), 9,94 (с, 1H), 7,60 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,27 (дд, *J* = 2,4, 8,5 Гц, 1H), 7,21 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,07 (дд, *J* = 2,1, 8,3 Гц, 1H), 6,92-6,86 (м, 1H), 6,82 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,51 (ш., 2H), 6,35 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 4,21 (кв, *J* = 5,0, 6,2 Гц, 2H), 4,11-4,03 (м, 2H), 4,03-3,95 (м, 4H), 3,74-3,65 (м, 2H), 3,48 (д,

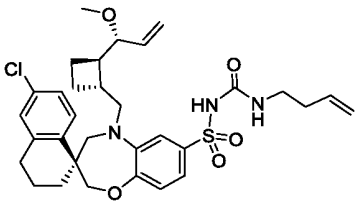
J = 7,8 Гц, 1H), 3,41 (т, *J* = 13,7 Гц, 1H), 3,39-3,25 (м, 4H), 3,20 (кв, *J* = 11,5, 14,9 Гц, 3H), 2,83-2,69 (м, 2H), 2,63 (с, 1H), 2,01-1,86 (м, 3H), 1,83-1,73 (м, 3H), 1,60 (кв, *J* = 10,4 Гц, 1H), 1,56-1,49 (м, 1H).

Пример 106

(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-Хлор-7-метокси-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,12,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



Стадия 1: 1-бут-3-енил-3-[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилмочевина



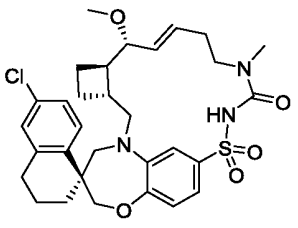
[00701] К раствору (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5 -бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (100 мг, 0,19 ммоль, Промежуточное соединение 8) в MeCN (3 мл) при перемешивании добавляли ТЭА (0,1 мл, 0,58 ммоль) и фенилхлорформиат (0,07 мл, 0,58 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин. ЖХМС показала, что исходное вещество израсходовано. Затем к реакционной смеси добавляли бут-3-ен-1-амин (16,5 мг, 0,23 ммоль), и полученный раствор перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили водой (5 мл), экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (12 г), используя EtOAc/смесь изомеров гептана (от 2% до 60%), с получением 1-бут-3-енил-3-[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилмочевины (91 мг, выход 76%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{32}H_{41}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 614,25/616,25. Найдено: 613,9/615,4.

Стадия 2: (3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-метокси-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,12,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

[00702] Раствор 1-бут-3-енил-3-[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилмочевины (91,0 мг, 0,15 ммоль) в ДХЭ (100 мл) барботировали N_2 в течение 30 мин. Добавляли катализатор Ховейды-Граббса II (18,5 мг, 0,03 ммоль), и реакционную смесь дополнительно барботировали N_2 в течение 30 мин и перемешивали при 80 °C в атмосфере N_2 в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (12 г), используя EtOAc/смесь изомеров гептана (от 2% до 60%). Необходимые фракции собирали, концентрировали при пониженном давлении и дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (30 x 250 мм, 10 мкм), используя 20-100% CH_3CN/H_2O (t_R = 23 мин), чтобы получить (3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-метокси-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,12,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он (38 мг, выход 43%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{30}H_{37}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 586,21/588,21; найдено 586,1/587,9. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,68 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,18 (дт, *J* = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,08 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,96 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 5,88 (дт, *J* = 14,2, 6,5 Гц, 1H), 5,48 (дд, *J* = 15,7, 8,3 Гц, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,80 (д, *J* = 14,6 Гц, 1H), 3,67 (д, *J* = 15,0 Гц, 1H), 3,49 (т, *J* = 8,2 Гц, 2H), 3,42-3,30 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,02 (дд, *J* = 15,1, 10,7 Гц, 1H), 2,89-2,67 (м, 2H), 2,57 (д, *J* = 10,2 Гц, 1H), 2,38 (с, 2H), 2,29-2,12 (м, 1H), 2,10-1,91 (м, 3H), 1,84 (д, *J* = 12,9 Гц, 1H), 1,67 (п, *J* = 9,5 Гц, 3H), 1,42 (т, *J* = 13,1 Гц, 1H), 1,39-1,21 (м, 2H).

Пример 107

(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-Хлор-7-метокси-12-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,12,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

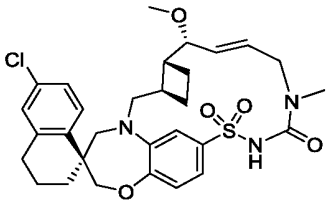


[00703] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 106,* с использованием N-метилбут-3-ен-1-амина гидрохлорида вместо бут-3-ен-1-

амина на *Стадии 1*. ЖХМС рассч. для $C_{31}H_{39}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 600,22/602,22; найдено 600,1/602,0. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,52-7,30 (м, 2H), 7,19 (дд, *J* = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,08 (т, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,97 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 5,53-5,11 (м, 2H), 4,13 (д, *J* = 12,2 Гц, 1H), 4,03 (д, *J* = 12,1 Гц, 1H), 3,76-3,58 (м, 3H), 3,31 (д, *J* = 14,6 Гц, 1H), 3,17-3,00 (м, 5H), 2,85 (с, 3H), 2,82-2,68 (м, 3H), 2,43-2,15 (м, 3H), 2,02-1,94 (м, 1H), 1,91-1,69 (м, 5H), 1,43 (кв, *J* = 16,1, 11,8 Гц, 2H), 1,36-1,18 (м, 1H).

Пример 108

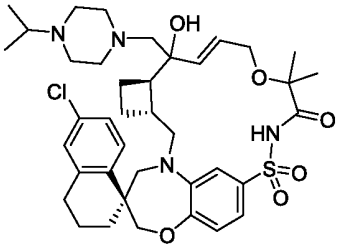
(3R,6R,7R,8E,21S)-6'-Хлор-7-метокси-11-метил-14,14-диоксоспиро[19-окса-14-тиа-1,11,13-триазатетрацикло[13.7.2.03,6.018,23]тетракоза-8,15,17,23-тетраен-21,1'-тетралин]-12-он



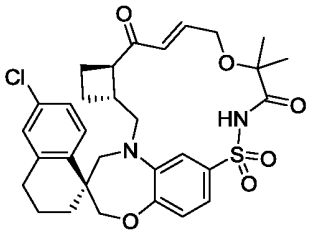
[00704] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 106,* с использованием N-метилпроп-2-ен-1-амина гидрохлорида вместо бут-3-ен-1-амина на *Стадии 1*. ЖХМС: рассч. для $C_{30}H_{37}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 586,2/588,2; найдено: 586,0/587,8. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,48-7,32 (м, 1H), 7,22-7,13 (м, 1H), 7,07 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,85 (д, *J* = 16,0 Гц, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,25 (д, *J* = 18,4 Гц, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,76 (д, *J* = 14,4 Гц, 3H), 3,61 (т, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,32-3,22 (м, 4H), 3,13-2,95 (м, 3H), 2,85-2,67 (м, 2H), 2,52 (т, *J* = 8,9 Гц, 1H), 2,09-1,97 (м, 2H), 1,91 (с, 2H), 1,87-1,76 (м, 1H), 1,66 (п, *J* = 9,4 Гц, 2H), 1,57-1,46 (м, 1H), 1,40 (т, *J* = 13,0 Гц, 1H), 1,28-1,22 (м, 1H).

Пример 109

(3R,6R,8E,22S)-6'-Хлор-7-гидрокси-7-[(4-изопропилпиперазин-1-ил)метил]-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

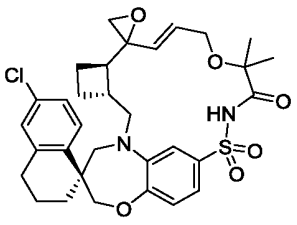


Стадия 1: (3R,6R,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7,13-дион



[00705] К раствору (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (175 мг, 0,29 ммоль, Пример 32) в ДХМ (17 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (144 мг, 0,34 ммоль) при 0 °C (баня со льдом). Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин, а затем гасили 10% тиосульфатом натрия (5 мл) и перемешивали еще 30 мин. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (10 мл × 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным $NaHCO_3$ (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя EtOAc/смесь изомеров гептана (5-90%), с получением требуемого продукта (3R,6R,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7,13-диона (100 мг, выход 57%). ЖХМС рассч. для $C_{31}H_{36}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 599,19/601,19; найдено 599,5/601,5.

Стадия 2: (3R,6R,8E,22S)-6'-хлор-7,7-(1-оксаэтилен)-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00706] К раствору (3R,6R,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7,13-диона (100 мг, 0,17 ммоль) в ДМСО (8 мл) и ТГФ (2 мл) добавляли йодид триметилсульфония (51 мг, 0,25 ммоль), а затем трет-бутоксид калия (1,0 М в ТГФ) (46 мг,

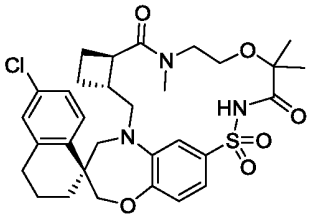
0,42 ммоль) при 0 °C на бане со льдом и водой. Затем смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. За реакцией наблюдали с помощью ЖХМС. Реакцию гасили 1 каплей уксусной кислоты и перемешивали в течение 1 мин. Смесь выливали в этилацетат (20 мл) и промывали водой (20 мл). Водный слой экстрагировали ЭА (20 мл X 2). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя EtOAc/смесь изомеров гептана (5-90%), с получением необходимого продукта (3R,6R,8E,22S)-6'-хлор-7,7-(1-оксаэтилен)-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18, 24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (50 мг, выход 48%). ЖХМС рассч. для $C_{32}H_{38}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 613,21/615,20; найдено 613,7/615,7.

Стадия 3: (3R,6R,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-7-[(4-изопропилпиперазин-1-ил)метил]-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

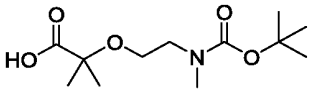
[00707] К раствору (3R,6R,8E,22S)-6'-хлор-7,7-(1-оксаэтилен)-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (10,0 мг, 0,02 ммоль) и 1-изопропилпиперазина (3,1 мг, 0,02 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли трет-бутоксид калия (1,0 М в ТГФ) (3,6 мг, 0,03 ммоль). Смесь перемешивали при 65 °C в течение 3 дней и наблюдали с помощью ЖХМС. Реакционную смесь нейтрализовали 1-2 каплями 2 н. HCl в этилацетате. Затем удаляли растворитель и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 с получением (3R,6R,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-7-[(4-изопропилпиперазин-1-ил)метил]-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (2,8 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{39}H_{54}ClN_4O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 741,34/743,33; найдено 741,8/743,8.

Пример 110

(3R,6R,22S)-6'-Хлор-8,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диоксатиа-1,8,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-16(25),17,19(24)-триен-22,1'-тетралин]-7,13-дион

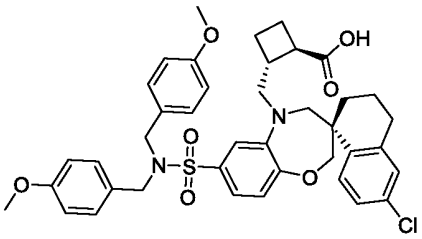


Стадия 1: 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]этокси]-2-метилпропановая кислота



[00708] К раствору 2-бром-2-метилпропановой кислоты (500 мг, 2,99 ммоль) в MeCN (3 мл) при перемешивании добавляли трет-бутил-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилкарбамат (786 мг, 4,49 ммоль) и ДИПЭА (1,15 мл, 6,59 ммоль) при 40 °C. Полученный раствор перемешивали при 40 °C в течение 3 ч. Анализ ЖХМС показал, что реакция завершилась. Реакционную смесь доводили 1 н. HCl до pH 1~2, а затем экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]этокси]-2-метилпропановой кислоты (160 мг, выход 20%) в виде бесцветного масла. ЖХМС рассч. для C12H22NO5 $[M-H]^-$: m/z = 260,3; найдено: 260,2.

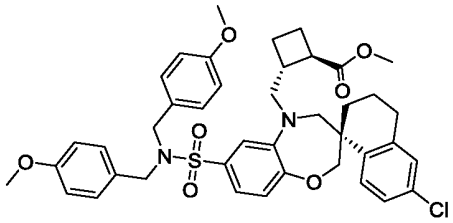
Стадия 2: (1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин]-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутанкарбоновая кислота



[00709] К суспензии (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-формилциклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (1450,0 мг, 2,03 ммоль, **Промежуточное соединение 3,** Стадия 3) в 1-бутаноле (5 мл) и 2-метилбут-2-ене (5,0 мл, 47,2 ммоль) добавляли хлорит натрия (458 мг, 4,05 ммоль) и раствор моногидрата одноосновного фосфата натрия (559 мг, 4,05 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакцию гасили с помощью 10% водн. $Na_2S_2O_3$ (5 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (2 × 2 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (500 мг),

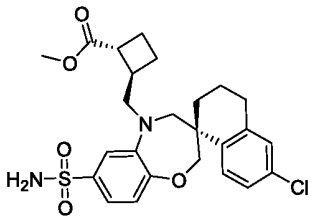
который использовали непосредственно на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Стадия 3: метил-(1R,2R)-2-[[рац-(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутанкарбоксилат



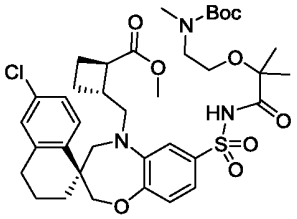
[00710] К раствору (1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутанкарбоновой кислоты (500 мг, 0,68 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли йодметан (116 мг, 0,82 ммоль) и карбонат калия (141 мг, 1,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, а затем гасили водой (20 мл) и экстрагировали МТБЭ (2 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который использовали без дополнительной очистки.

Стадия 4: метил-(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутанкарбоксилат



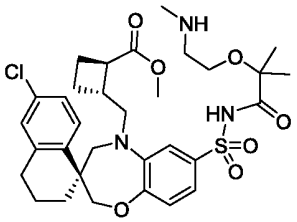
[00711] К раствору метил-(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутанкарбоксилата (850 мг, 1,14 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли анизол (0,5 мл, 4,6 ммоль) и 2,2,2-трифторуксусную кислоту (ТФК) (2,0 мл, 26,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. По завершении реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в ДХМ и промывали нас. водн. Na_2CO_3. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который использовали без дополнительной очистки.

Стадия 5: метил-(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]этокси]-2-метилпропаноил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутанкарбоксилат



[00712] К раствору метил-(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метила] (50 мг, 0,10 ммоль) в ДХМ (1 мл) при перемешивании при 20 °C добавляли ДМАП (48 мг, 0,40 ммоль) и EDCI (38 мг, 0,20 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 20 °C в течение 3 ч. Анализ ЖХМС показал, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили 1 н. раствором HCl и экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя EtOAc/смесь изомеров гептана (5-90%), с получением метил-(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]этокси]-2-метилпропаноил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутанкарбоксилата (37 мг, выход 50%) в виде светло-оранжевого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{51}ClN_3O_9S$ $[M+H]^+$: m/z = 748,3/750,3; найдено: 748,5/750,3.

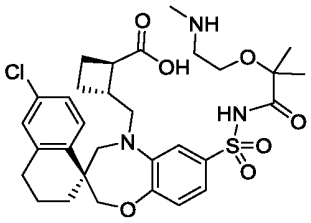
Стадия 6: метил-(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-[[2-метил-2-[2-(метиламино)этокси]пропаноил]сульфамоил]спиро[2,4]-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутанкарбоксилат



[00713] К раствору метил-(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[[2-[2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]этокси]-2-метилпропаноил]сульфамоил]-6'-хлороспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутанкарбоксилата (40 мг, 0,05 ммоль) в ДХМ (0,50 мл) добавляли фосфорную кислоту (0,67 мл, 11 ммоль). Полученный раствор интенсивно перемешивали при 40 °C в течение 3 ч. Анализ ЖХМС показал, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили 1 М водным раствором NaOH до pH 8 и

экстрагировали 2 x 4 мл ДХМ. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением метил-(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-[[2-метил-2-[2-(метиламино)этокси]пропаноил]сульфамоил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутанкарбоксилата (19 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{32}H_{43}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 648,2/650,2; найдено: 648,3/650,3

Стадия 7: (1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-[[2-метил-2-[2-(метиламино)этокси]пропаноил]сульфамоил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутанкарбоновая кислота



[00714] К раствору метил-(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-[[2-метил-2-[2-(метиламино)этокси]пропаноил]сульфамоил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутанкарбоксилата (19,0 мг, 0,03 ммоль) в метаноле (0,50 мл) и ТГФ (0,50 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (3,7 мг, 0,09 ммоль) в воде (0,50 мл). Полученный раствор перемешивали при 40 °C в течение 2 ч. Анализ ЖХМС показал, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили 1 М водным раствором HCl до pH 5~6 и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-[[2-метил-2-[2-(метиламино)этокси]пропаноил]сульфамоил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутанкарбоновой кислоты (16 мг, выход 86%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{31}H_{41}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 634,2/636,2; найдено: 634,6/636,7.

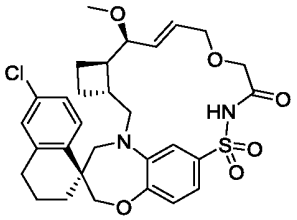
Стадия 8: (3R,6R,22S)-6'-хлор-8,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диоксатиа-1,8,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-16(25),17,19(24)-триен-22,1'-тетралин]-7,13-дион

[00715] К раствору (1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-[[2-метил-2-[2-(метиламино)этокси]пропаноил]сульфамоил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутанкарбоновой кислоты (16 мг, 0,03 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли HATU (2,1 мг, 0,05 ммоль) и ДИПЭА (0,01 мл, 0,05 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 20 °C в течение 1 ч. Анализ ЖХМС показал, что реакция

завершилась. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (30 x 250 мм, 10 мкм) с использованием MeCN/H_2O (от 20 до 100%) с получением (3R,6R,22S)-6'-хлор-8,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-тиа-1,8,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-16(25),17,19(24)-триен-22,1'-тетралин]-7,13-диона (4 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{31}H_{39}ClN_3O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 616,2/618,2; найдено 616,6/618,6. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,74 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51-7,31 (м, 2H), 7,22-7,04 (м, 2H), 6,94 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 4,03-3,89 (м, 1H), 3,89-3,77 (м, 1H), 3,73-3,63 (м, 1H), 3,56 (т, J = 6,5 Гц, 1H), 3,29 (д, J = 14,5 Гц, 2H), 3,11 (с, 5H), 2,77 (кв, J = 5,5, 5,0 Гц, 2H), 2,30-2,15 (м, 1H), 2,06-1,67 (м, 9H), 1,41 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

Пример 111

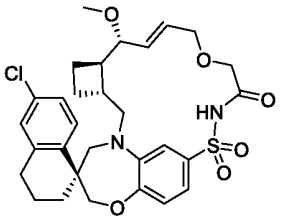
(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-7-метокси-15,15-диоксоспиро[[11,20]диокса[15]тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24~]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00716] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадии 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 7) и 2-(аллилокси)уксусной кислоты на *Стадии 3*. ЖХМС рассч. для $C_{30}H_{36}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 587,19/589,19; найдено: 586,8/588,9. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,01 (с, 1H), 7,62 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,24 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,43 (ддт, J = 15,6, 7,6, 1,4 Гц, 1H), 5,20-5,09 (м, 1H), 4,13 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 4,06 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 4,01-3,90 (м, 4H), 3,55-3,47 (м, 2H), 3,39 (дд, J = 7,5, 3,1 Гц, 1H), 3,20-3,12 (м, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,80-2,73 (м, 2H), 2,02 (ддд, J = 14,2, 6,4, 2,8 Гц, 1H), 1,91 (ддт, J = 11,2, 7,6, 3,8 Гц, 1H), 1,89-1,80 (м, 2H), 1,79-1,71 (м, 2H), 1,66 (ддд, J = 13,8, 10,3, 3,2 Гц, 1H), 1,58-1,50 (м, 1H), 1,30-1,20 (м, 3H).

Пример 112

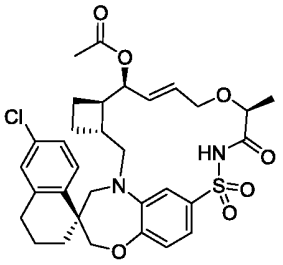
(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-Хлор-7-метокси-15,15-диоксоспиро[[11,20]диокса[15]тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24~]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



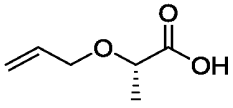
[00717] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадии 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 8) и 2-(аллилокси)уксусной кислоты на *Стадии 3*. ЖХМС рассч. для $C_{30}H_{36}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 587,19/589,19; найдено: 586,8/589,0. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 1H), 7,13 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,83 (д, *J* = 63,8 Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 5,34 (квд, *J* = 11,1, 6,0 Гц, 1H), 5,17 (дд, *J* = 99,9, 13,5 Гц, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,19-3,88 (м, 4H), 3,78 (дт, *J* = 31,6, 15,8 Гц, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,28 (д, *J* = 14,7 Гц, 1H), 3,00 (дд, *J* = 29,7, 15,2 Гц, 1H), 2,83-2,68 (м, 2H), 2,64 (с, 1H), 2,33 (д, *J* = 31,7 Гц, 2H), 2,08-1,95 (м, 3H), 1,74-1,54 (м, 3H), 1,34 (дд, *J* = 28,1, 12,4 Гц, 3H).

Пример 113

[(3R,6R,7S,8E,12S,22S)-6'-Хлор-12-метил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]ацетат



Стадия 1: (2S)-2-аллилоксипропановая кислота



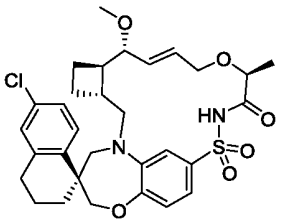
[00718] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 28, Стадии 1-2,* с использованием этил-(2S)-2-гидроксипропаноата вместо метил-1-гидроксициклопропанкарбоксилата на *Стадии 1.* ТСХ R_f = 0,25 (ЭА:гептан = 2:1).

Стадии 2: [(3R,6R,7S,8E,12S,22S)-6'-хлор-12-метил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14 -диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]ацетат

[00719] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадии 3-4,* с использованием [(1S)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]ацетата (Промежуточное соединение 5) и (2S)-2-аллилоксипропановой кислоты на Стадии 3. ЖХМС рассч. для $C_{32}H_{38}ClN_2O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 629,20/631,20; найдено: 629,0/630,8. ^{1}Н ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,95 (с, 1Н), 7,66 (д, *J* = 8,5 Гц, 1Н), 7,55-7,48 (м, 1Н), 7,17 (дд, *J* = 8,5, 2,3 Гц, 1Н), 7,12 (д, *J* = 2,2 Гц, 1Н), 7,09 (д, *J* = 2,3 Гц, 1Н), 6,99 (д, *J* = 8,3 Гц, 1Н), 5,59 (кв, *J* = 3,7 Гц, 2Н), 5,41-5,28 (м, 1Н), 5,21 (т, *J* = 4,3 Гц, 1Н), 4,39-4,29 (м, 1Н), 4,24 (д, *J* = 12,2 Гц, 1Н), 4,13 (д, *J* = 12,2 Гц, 1Н), 3,83-3,70 (м, 2Н), 3,66 (д, *J* = 14,6 Гц, 1Н), 3,48-3,31 (м, 2Н), 3,23 (дд, *J* = 15,0, 8,1 Гц, 1Н), 2,87-2,72 (м, 3Н), 2,53 (дт, *J* = 13,7, 8,8 Гц, 1Н), 2,07 (с, 3Н), 2,07-1,72 (м, 5Н), 1,60 (тд, *J* = 18,9, 17,8, 11,1 Гц, 2Н), 1,41 (д, *J* = 6,8 Гц, 3Н).

Пример 114

(3R,6R,7R,8E,12S,22S)-6'-Хлор-7-метокси-12-метил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

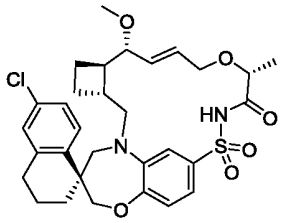


[00720] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадии 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 8) и (2S)-2-аллилоксипропановой кислоты (Пример 113, Стадия 1) на Стадии 3. ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{38}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 601,2/603,2; найдено: 601,0/602,8. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,00 (с, 1Н), 7,63 (дд, *J* =

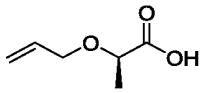
30,8, 26,0 Гц, 1H), 7,29 (дд, *J* = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 3H), 7,05 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 5,38-5,20 (м, 1H), 4,21 (д, *J* = 12,9 Гц, 1H), 4,11 (д, *J* = 12,2 Гц, 1H), 4,01 (д, *J* = 12,3 Гц, 1H), 3,80-3,52 (м, 4H), 3,07-2,94 (м, 3H), 2,87-2,65 (м, 3H), 2,33 (дд, *J* = 11,1, 9,2 Гц, 1H), 2,05-1,92 (м, 1H), 1,88-1,54 (м, 6H), 1,42 (дд, *J* = 22,3, 11,3 Гц, 1H), 1,30-1,21 (м, 5H), м.д.

Пример 115

(3R,6R,7R,8E,12R,22S)-6'-Хлор-7-метокси-12-метил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



Стадия 1: (2R)-2-аллилоксипропановая кислота



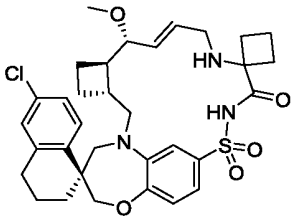
[00721] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 28, Стадии 1-2,* с использованием этил-(2R)-2-гидроксипропаноата вместо метил-1-гидроксициклопропанкарбоксилата на *Стадии 1.* ТСХ R_f = 0,3 (50% ЭА в гептане).

Стадия 2: (3R,6R,7R,8E,12R,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-метил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

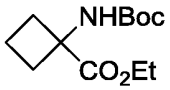
[00722] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадии 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 8) и (2R)-2-аллилоксипропановой кислоты на Стадии 3. ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{38}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 601,2/603,2; найдено: 600,8/603,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,09 (с, 1H), 7,67 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,30-7,23 (м, 2H), 7,19 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,02 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H), 5,70-5,61 (м, 1H), 5,13 (дд, *J* = 15,6, 8,0 Гц, 1H), 4,25 (д, *J* = 12,1 Гц, 1H), 4,06 (д, *J* = 12,1 Гц, 1H), 3,97 (дд, *J* = 12,8, 6,2 Гц, 2H), 3,78 (дд, *J* = 14,4, 6,8 Гц, 1H), 3,52 (д, *J* = 14,4 Гц, 1H), 3,39 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 3,30 (д, *J* = 7,3 Гц, 2H), 3,09 (с, 2H), 2,84-2,65 (м, 3H), 2,30 (дд, *J* = 16,0, 10,6 Гц, 2H), 2,06-1,96 (м, 2H), 1,95-1,76 (м, 4H), 1,62-1,42 (м, 4H), 1,24 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H).

Пример 116

(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-Хлор-7-метокси-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[[20]окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

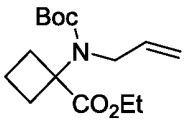


Стадия 1: этил-1-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутанкарбоксилат



[00723] К раствору этил-1-аминоциклобутанкарбоксилата гидрохлорида (1,00 г, 5,57 ммоль) и гидрокарбоната натрия (1,43 г, 16,7 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (5 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,46 г, 6,68 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин и кратковременно нагревали на бане с горячей водой при 50 °C в течение 10 мин, разбавляли водой и экстрагировали МТБЭ. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который использовали без дополнительной очистки. ЖХМС рассч. для $C_{12}H_{22}NO_4$ $[M+H]^+$: m/z = 244,15; найдено 244,0.

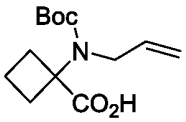
Стадия 2: этил-1-[аллил(трет-бутоксикарбонил)амино]циклобутанкарбоксилат



[00724] К суспензии гидрида натрия (60%, 446 мг, 11,5 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли этил-1-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутанкарбоксилат (1,35 г, 5,57 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0 °C. Через 20 мин одной порцией добавляли аллилбромид (1,01 г, 8,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, гасили насыщенным водным NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (от 3% до 8% EtOAc/гептан) с

получением этил-1-[аллил(трет-бутоксикарбонил)амино]циклобутанкарбоксилата (1,42 г, выход 90%) в виде бесцветного масла. ТСХ (10% EtOAc/гептан), R_f = 0,48.

Стадия 3: 1-[аллил(трет-бутоксикарбонил)амино]циклобутанкарбоновая кислота



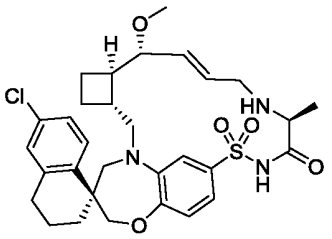
[00725] Раствор этил-1-[аллил(трет-бутоксикарбонил)амино]циклобутанкарбоксилата (1,40 г, 4,94 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (1,03 г, 24,7 ммоль) в MeOH/ТГФ/H_2O (5 мл, 5 мл, 8 мл) нагревали при 45 °C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C, подкисляли 2 н. HCl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фракции промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (от 10% до 30% EtOAc/гептан) с получением 1-[аллил(трет-бутоксикарбонил)амино]циклобутанкарбоновой кислоты (0,790 г, выход 62,6%). ЖХМС рассч. для $C_{13}H_{20}NO_4$ $[M-H]^-$: m/z = 254,14; найдено 254,1.

Стадия 4: (3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-метокси-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

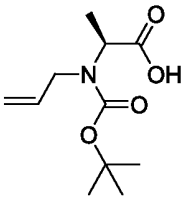
[00726] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для *Примера 26, Стадии 3-5,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 8) и 1-[аллил(трет-бутоксикарбонил)амино]циклобутанкарбоновой кислоты на Стадии 3. ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{41}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 626,24/628,24; найдено: 626,0/628,2. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 8,6, 2,1 Гц, 1H), 7,26 (каж. с, 1H, перекрывается с CHCl3), 7,17 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,37-5,24 (м, 2H), 4,11 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 4,06 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 3,70 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 3,65 (дд, J = 14,4, 7,0 Гц, 1H), 3,40 (дд, J = 14,7, 4,3 Гц, 1H), 3,31 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 3,13 (с, 3H), 3,09 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 3,02 (дд, J = 15,1, 7,1 Гц, 1H), 2,94 (д, J = 13,1 Гц, 1H), 2,82-2,71 (м, 2H), 2,59 (дквд, J = 16,2, 8,8, 8,2, 2,6 Гц, 2H), 2,45 (тт, J = 8,4, 3,3 Гц, 1H), 2,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 2,08-1,77 (м, 10H), 1,76-1,69 (м, 1H), 1,68-1,60 (м, 1H), 1,44-1,37 (м, 1H).

Пример 117

(3R,6R,7R,8E,12S,22S)-6'-Хлор-7-метокси-12-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

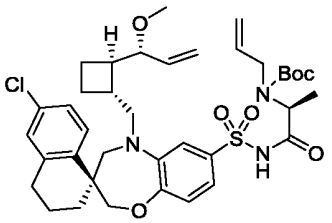


Стадия 1: (2S)-2-[аллил(трет-бутоксикарбонил)амино]пропановая кислота



[00727] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 116, Стадии 2-3,* с использованием метил-(2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропаноата вместо этил-1-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутанкарбоксилата на Стадии 2.

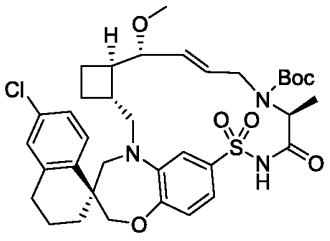
Стадия 2: трет-бутил-N-аллил-N-[(1S)-1-метил-2-оксо-2-[[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфониламино]этил]карбамат



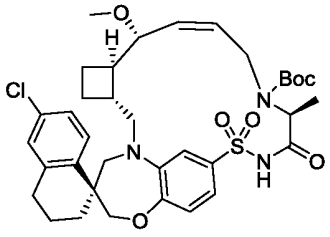
[00728] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадия 3,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 8) и (2S)-2-[аллил(трет-бутоксикарбонил)амино]пропановой кислоты.

Стадия 3: трет-бутил-(3R,6R,7R,8E,12S,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-метил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-11-карбоксилат и

трет-бутил-(3R,6R,7R,8Z,12S,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-метил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-11-карбоксилат



и



[00729] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадия 4,* с использованием трет-бутил-N-аллил-N-[(1S)-1-метил-2-оксо-2-[[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфониламино]этил]карбамата (81,3 мг, 0,11 ммоль) в ДХЭ (110 мл) при 80 °C в течение ночи и очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (12 г) с использованием EtOAc/смесь изомеров гептана (от 2% до 50%) с получением двух продуктов: P1 (продукт, который элюируется первым, 29,8 мг, выход 38,1%) и P2 (продукт, который элюируется вторым, 21,7 мг, выход 27%).

[00730] P1 был отнесен к трет-бутил-(3R,6R,7R,8Z,12S,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-метил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-11-карбоксилату, и P2 был отнесен к трет-бутил-(3R,6R,7R,8E,12S,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-метил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-11-карбоксилату.

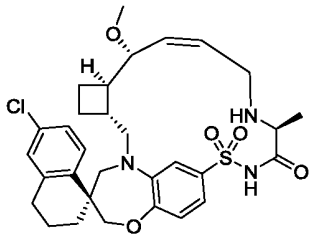
Стадия 5: (3R,6R,7R,8E,12S,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

[00731] трет-Бутил-(3R,6R,7R,8E,12S,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-метил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-11-карбоксилат (21,7 мг, 0,03 ммоль, P2, Стадия 4) обрабатывали 2 н. HCl в ЭА (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи и гасили насыщ. водн. раствором $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали ДХМ (2 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (30 x 250 мм, 10 мкм), используя MeCN/H_2O (от 20% до 100%), с получением

(3R,6R,7R,8E,12S,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (9,4 мг, выход 48,7%). ЖХМС рассч. для $C_{31}H_{39}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 600,22/602,22; найдено = 599,9/601,7. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,71 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,10 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,45 (дд, J = 15,3, 8,8 Гц, 2H), 5,39-5,24 (м, 2H), 4,13 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 4,01 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 3,87-3,65 (м, 2H), 3,65-3,48 (м, 2H), 3,48-3,38 (м, 1H), 3,32 (д, J = 14,6 Гц, 2H), 3,23 (с, 1H), 3,13 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 3,03 (дд, J = 15,2, 6,0 Гц, 2H), 2,87-2,68 (м, 1H), 2,64 (с, 4H), 2,31 (д, J = 3,4 Гц, 2H), 2,02 (д, J = 13,6 Гц, 2H), 1,97-1,53 (м, 3H), 1,53-1,22 (м, 2H), 1,16 (дд, J = 6,0, 3,4 Гц, 2H).

Пример 118

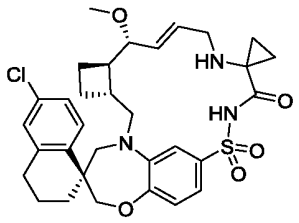
(3R,6R,7R,8Z,12S,22S)-6'-Хлор-7-метокси-12-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



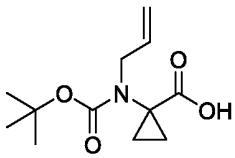
[00732] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 117,* с использованием трет-бутил-(3R,6R,7R,8Z,12S,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-метил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-11-карбоксилата (P1, Пример 117, Стадия 4) на *Стадии 5*. ЖХМС рассч. для $C_{31}H_{39}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 600,22/602,22; найдено: 600,9/602,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 8,3, 1,7 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 2H), 7,08 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,58 (д, J = 5,1 Гц, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,78-3,55 (м, 3H), 3,48-3,25 (м, 4H), 3,22 (с, 2H), 3,07 (дд, J = 15,2, 8,0 Гц, 1H), 2,85-2,65 (м, 2H), 2,65-2,50 (м, 5H), 2,40-2,30 (м, 1H), 2,01 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 1,87 (ддд, J = 32,6, 16,9, 6,0 Гц, 4H), 1,65-1,49 (м, 2H), 1,49-1,34 (м, 3H).

Пример 119

(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-Хлор-7-метокси-12,12-этилен-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



Стадия 1: 1-(аллил(трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропан-1-карбоновая кислота



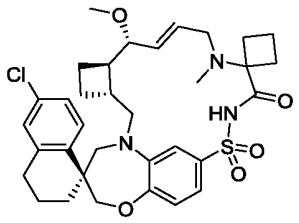
[00733] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 116, Стадии 2-3,* с использованием этил-1-(трет-бутоксикарбониламино)циклопропанкарбоксилата вместо этил-1-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутанкарбоксилата на *Стадии 2.*

Стадия 2: (3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-метокси-12,12-этилен-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

[00734] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадии 3-5,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 8) и 1-(аллил(трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропан-1-карбоновой кислоты на *Стадии 3.* ЖХМС рассч. для $C_{32}H_{39}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 612,22/614,22; найдено: 611,9/614,2. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,18 (дд, J = 8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,40 (д, J = 4,0 Гц, 2H), 4,08 (дд, J = 37,7, 12,1 Гц, 2H), 3,79-3,67 (м, 2H), 3,29 (дд, J = 34,7, 13,2 Гц, 2H), 3,20-3,07 (м, 5H), 3,04 (дд, J = 15,2, 6,4 Гц, 1H), 2,84-2,63 (м, 3H), 2,37 (с, 1H), 2,00 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 1,95-1,72 (м, 4H), 1,69-1,49 (м, 4H), 1,44-1,35 (м, 2H), 1,17-1,11 (м, 1H), 1,08 (дд, J = 12,8, 8,7 Гц, 1H), 0,95 (тдд, J = 15,5, 9,4, 6,0 Гц, 1H).

Пример 120

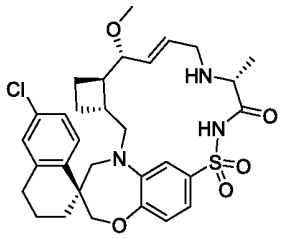
(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-Хлор-7-метокси-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



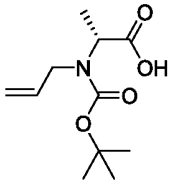
[00735] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 27,* с использованием (3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-метокси-12,12- (1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 116) и водного раствора формальдегида (37%). ЖХМС рассч. для $C_{34}H_{43}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 640,25/642,25; найдено: 640,0/642,2. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 16,9 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,08 (т, J = 4,6 Гц, 1H), 6,90 (с, 2H), 5,41 (дд, J = 14,8, 9,0 Гц, 1H), 4,07 (дд, J = 33,9, 11,7 Гц, 2H), 3,71 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 3,48 (с, 1H), 3,34 (д, J = 15,0 Гц, 1H), 3,26 (с, 3H), 2,97 (дд, J = 34,6, 21,1 Гц, 1H), 2,85-2,66 (м, 2H), 2,49 (с, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,29 (с, 1H), 2,17 (с, 1H), 2,11-1,88 (м, 6H), 1,83 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 1,65 (с, 9H), 1,40 (т, J = 12,9 Гц, 1H), 0,95-0,73 (м, 1H).

Пример 121

(3R,6R,7R,8E,12R,22S)-6'-Хлор-7-метокси-12-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

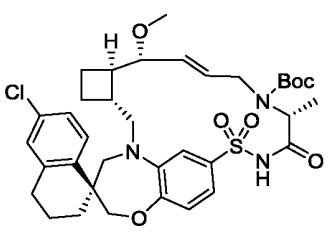


Стадия 1: (2R)-2-[аллил(трет-бутоксикарбонил)амино]пропановая кислота

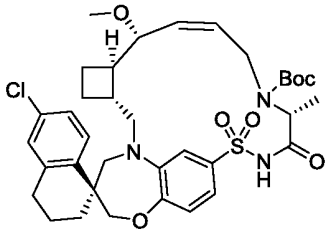


[00736] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 116, Стадии 2-3,* с использованием метил-(2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропаноата вместо этил-1-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутанкарбоксилата на Стадии 2.

Стадия 2: трет-бутил-(3R,6R,7R,8E,12R,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-метил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-11-карбоксилат и трет-бутил-(3R,6R,7R,8Z,12R,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-метил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-11-карбоксилат



и



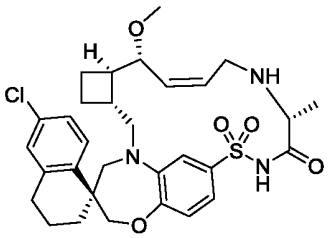
[00737] Эти два соединения были получены с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 117, Стадии 2-3,* с использованием (2R)-2-[аллил(трет-бутоксикарбонил)амино]пропановой кислоты вместо (2S)-2-[аллил(трет-бутоксикарбонил)амино]пропановой кислоты на Стадии 2. P1 (продукт, который элюируется первым) был отнесен к цис-изомеру, а P2 (продукт, который элюируется вторым) был отнесен к транс-изомеру.

Стадия 3: (3R,6R,7R,8E,12R,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

[00738] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 117, Стадия 5,* с использованием трет-бутил-(3R,6R,7R,8E,12R,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-метил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-11-карбоксилата (P2). ЖХМС рассч. для $C_{31}H_{39}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 600,22/602,22; найдено: 599,9/602,0. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,16 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,95 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,42-5,26 (м, 2H), 4,12 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 4,04 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,77-3,63 (м, 3H), 3,31 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 3,16 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 3,12 (с, 3H), 3,03 (дд, J = 15,1, 6,4 Гц, 3H), 2,85-2,71 (м, 2H), 2,71-2,59 (м, 1H), 2,28 (тд, J = 14,0, 9,1 Гц, 1H), 2,00 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 1,94-1,69 (м, 7H), 1,64 (дд, J = 19,0, 9,5 Гц, 2H), 1,40 (д, J = 7,0 Гц, 2H).

Пример 122

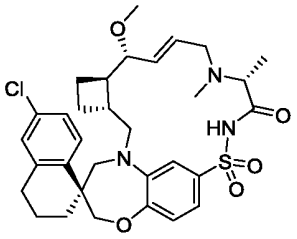
(3R,6R,7R,8Z,12R,22S)-6'-Хлор-7-метокси-12-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00739] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 117, Стадии 5,* с использованием трет-бутил-(3R,6R,7R,8Z,12R,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-метил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-11-карбоксилата (P1, Пример 121, Стадия 2). ЖХМС рассч. для $C_{31}H_{39}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 600,22/602,22; найдено: 599,9/602,0. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 7,08 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 4,11-4,03 (м, 2H), 3,75 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 3,69 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 3,53 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 3,33 (дд, J = 42,0, 19,1 Гц, 4H), 3,21 (с, 3H), 3,06 (дд, J = 14,8, 7,7 Гц, 1H), 2,82-2,69 (м, 2H), 2,60-2,51 (м, 1H), 2,40-2,32 (м, 1H), 2,01 (дд, J = 15,3, 8,8 Гц, 1H), 1,86 (ддд, J = 42,9, 24,7, 5,6 Гц, 5H), 1,65-1,53 (м, 2H), 1,41 (т, J = 9,9 Гц, 4H), 1,27 (д, J = 18,2 Гц, 1H).

Пример 123

(3R,6R,7R,8E,12R,22S)-6'-Хлор-7-метокси-11,12-диметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

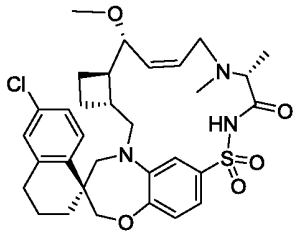


[00740] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 27,* с использованием (3R,6R,7R,8E,12R,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 121). ЖХМС рассч. для $C_{32}H_{41}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 614,24/616,24; найдено: 614,0/615,8. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$)

δ 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,74-5,67 (м, 1H), 5,44 (дд, J = 15,7, 8,7 Гц, 1H), 4,09 (дд, J = 24,3, 12,1 Гц, 2H), 3,71 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 3,50 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 3,44-3,37 (м, 1H), 3,35 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 3,23 (д, J = 15,4 Гц, 2H), 3,09-3,02 (м, 2H), 2,97 (дд, J = 14,9, 7,3 Гц, 1H), 2,87 (дд, J = 14,9, 4,3 Гц, 1H), 2,81 (с, 1H), 2,80-2,72 (м, 2H), 2,55-2,46 (м, 2H), 2,37 (д, J = 10,0 Гц, 2H), 2,15 (дд, J = 15,0, 7,4 Гц, 1H), 2,06-1,89 (м, 4H), 1,83 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 1,72-1,36 (м, 2H), 1,35-1,19 (м, 2H), 0,97-0,76 (м, 2H).

Пример 124

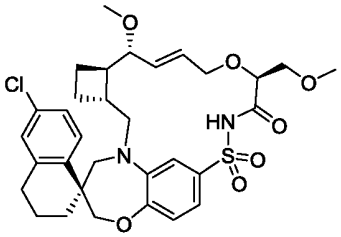
(3R,6R,7R,8Z,12R,22S)-6'-Хлор-7-метокси-11,12-диметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



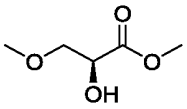
[00741] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 27,* с использованием (3R,6R,7R,8Z,12R,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 122). ЖХМС рассч. для $C_{32}H_{41}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 614,24/616,24; найдено: 614,0/615,8. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,93 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,45 (дд, J = 15,8, 7,4 Гц, 2H), 7,35 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 27,6, 9,5 Гц, 3H), 7,06 (дд, J = 16,6, 8,7 Гц, 3H), 6,97 (с, 2H), 6,77 (дд, J = 28,8, 20,2 Гц, 4H), 6,61 (с, 1H), 6,05 (с, 1H), 5,80-5,61 (м, 3H), 5,46 (с, 1H), 5,31 (дд, J = 15,4, 8,3 Гц, 1H), 5,19 (с, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,29 (д, J = 11,2 Гц, 2H), 4,06 (д, J = 10,7 Гц, 3H), 3,85-3,71 (м, 3H), 3,71-3,18 (м, 20H), 2,87 (ддт, J = 92,3, 76,4, 36,2 Гц, 20H), 2,47 (д, J = 30,6 Гц, 4H), 2,23 (т, J = 38,8 Гц, 10H), 2,11-1,74 (м, 20H), 1,74-1,45 (м, 10H), 1,45-1,18 (м, 12H), 1,18-0,95 (м, 10H), 0,89 (ддд, J = 29,8, 15,5, 8,0 Гц, 4H).

Пример 125

(3R,6R,7R,8E,12S,22S)-6'-Хлор-7-метокси-12-(метоксиметил)-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

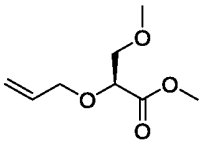


Стадия 1: метил-(2S)-2-гидрокси-3-метоксипропаноат



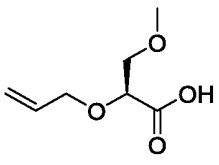
[00742] При интенсивном перемешивании к метил-(2S)-оксиран-2-карбоксилату (1,5 г, 14,69 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли $Mg(ClO_4)_2$ (819 мг, 3,67 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80 °C в течение 20 ч. После завершения реакции (наблюдали с помощью ГХ, ГХ: Rt исх. вещества = 4,68 мин, Rt продукта = 6,0 мин) смесь охлаждали до к. т., фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в гептане, снова фильтровали и концентрировали для полного удаления MeOH. Остаток (1,97 г) использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2: метил-(2S)-2-аллилокси-3-метоксипропаноат



[00743] К метил-(2S)-2-гидрокси-3-метоксипропаноату (1,97 г, 14 ммоль) в трет-бутилметиловом эфире (40 мл) добавляли аллилбромид (3,55 г, 29 ммоль), а затем оксид серебра (I) (6,8 г, 29 ммоль) в течение 3 дней. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (20 г), используя EtOAc/смесь изомеров гептана (от 2% до 30%), с получением метил-(2S)-2-аллилокси-3-метоксипропаноата (810,9 мг, выход 31,7%).

Стадия 3: (2S)-2-аллилокси-3-метоксипропановая кислота



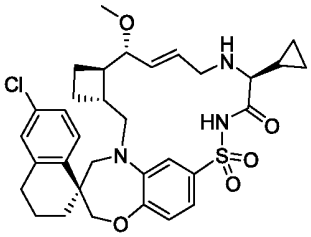
[00744] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примера 86, Стадии 2,* с использованием метил (2S)-2-аллилокси-3-метоксипропаноата и LiOH.

Стадия 3: (3R,6R,7R,8E,12S,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-(метоксиметил)-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

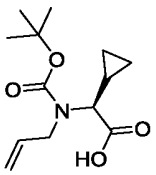
[00745] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, стадии 3-4,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида и (2S)-2-аллилокси-3-метоксипропановой кислоты. ЖХМС рассч. для $C_{32}H_{40}ClN_2O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 631,22/633,21; найдено: 631,0/632,8. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,18 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,46 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 5,39 (дд, J = 15,6, 8,3 Гц, 1H), 4,51-4,43 (м, 1H), 4,12 (дд, J = 23,8, 11,9 Гц, 2H), 3,84-3,75 (м, 2H), 3,69 (д, J = 13,8 Гц, 2H), 3,60 (дд, J = 10,3, 5,6 Гц, 1H), 3,56-3,46 (м, 1H), 3,40 (с, 3H), 3,35 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 3,23-3,13 (м, 2H), 3,11 (с, 3H), 2,83-2,63 (м, 3H), 2,35-2,25 (м, 1H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,97-1,77 (м, 4H), 1,77-1,66 (м, 1H), 1,63 (дт, J = 18,8, 9,5 Гц, 2H), 1,45 (т, J = 12,5 Гц, 1H).

Пример 126

(3R,6R,7R,8E,12S,22S)-6'-Хлор-7-метокси-12-циклопропил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



Стадия 1: (S)-2-(аллил(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклопропилаксусная кислота



[00746] К суспензии (2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-циклопропилуксусной кислоты (1500 мг, 6,97 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли гидрид натрия (60% в масле) (351 мг, 14,6

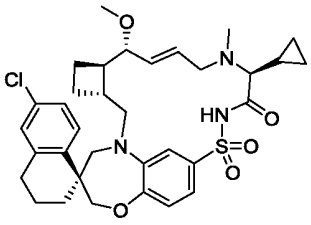
ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 мин. По каплям добавляли аллилбромид (927 мг, 7,67 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение ночи. Реакцию гасили 10 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя EtOAc/гептан (от 3% до 8%), с получением (2S)-2-[аллил(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-циклопропилауксусной кислоты (840 мг, выход 47%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2: (3R,6R,7R,8E,12S,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-циклопропил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

[00747] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадии 3-5,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 8) и (S)-2-(аллил(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклопропилуксусной кислоты на *Стадии 3*. ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{41}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 626,24/628,23; найдено: 626,0/628,2. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,68 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,37 (дд, *J* = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,17 (дд, *J* = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,11-7,06 (м, 1H), 6,97 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 5,39-5,32 (м, 1H), 5,28 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,14-4,01 (м, 2H), 3,71 (д, *J* = 14,6 Гц, 1H), 3,69-3,59 (м, 2H), 3,31 (д, *J* = 14,6 Гц, 1H), 3,12 (с, 3H), 3,02 (дд, *J* = 14,9, 6,7 Гц, 2H), 2,88 (д, *J* = 13,5 Гц, 1H), 2,83-2,70 (м, 2H), 2,65 (кв, *J* = 8,3 Гц, 1H), 2,32-2,18 (м, 2H), 2,00 (д, *J* = 13,5 Гц, 2H), 1,94-1,78 (м, 4H), 1,80-1,69 (м, 2H), 1,64 (п, *J* = 11,1, 10,4 Гц, 2H), 1,46-1,37 (м, 1H), 1,02 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 0,73-0,54 (м, 3H).

Пример 127

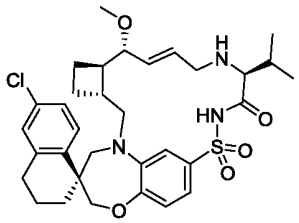
(3R,6R,7R,8E,12S,22S)-6'-Хлор-12-циклопропил-7-метокси-11-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6.0~19,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



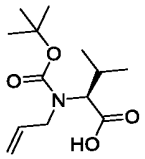
[00748] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 27,* с использованием (3R,6R,7R,8E,12S,22S)-6'-хлор-12-циклопропил-7-метокси-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6.0~19,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 126). ЖХМС рассч. для $C_{34}H_{42}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 640,3/642,3; найдено: 640,0/642,2. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,65 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,26 (дд, *J* = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,17 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,13 (дд, *J* = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,85 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,82 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,08 (дд, *J* = 13,4, 6,9 Гц, 1H), 5,70-5,58 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,55 (т, *J* = 12,7 Гц, 2H), 3,33 (с, 6H), 3,19 (с, 3H), 3,04 (дд, *J* = 15,2, 10,0 Гц, 1H), 2,78 (с, 4H), 2,13-2,04 (м, 1H), 2,04-1,94 (м, 2H), 1,94-1,87 (м, 2H), 1,84 (дкв, *J* = 10,2, 5,5, 4,7 Гц, 2H), 1,69 (п, *J* = 10,2 Гц, 2H), 1,39 (кв, *J* = 6,9 Гц, 1H), 1,04 (ддт, *J* = 13,4, 9,2, 4,5 Гц, 1H), 0,89-0,83 (м, 1H), 0,70 (тд, *J* = 8,6, 7,5, 4,0 Гц, 1H), 0,60 (тт, *J* = 8,8, 3,4 Гц, 1H), 0,56-0,47 (м, 2H).

Пример 128

(3R,6R,7R,8E,12S,22S)-6'-Хлор-7-метокси-12-изопропил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



Стадия 1: (S)-2-(аллил(трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутановая кислота



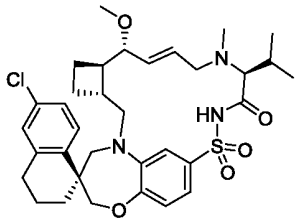
[00749] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 116, Стадии 2-3,* с использованием метил-(2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-метилбутаноата вместо этил-1-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутанкарбоксилата на *Стадии 2.*

Стадия 2: (3R,6R,7R,8E,12S,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-изопропил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

[00750] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадии 3-5,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 8) и (S)-2-(аллил(трет-бутоксикарбонил)амино)бутановой кислоты на *Стадии 3*. ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{43}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 628,25/630,25; найдено: 628,1/629,8. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,68 (дд, *J* = 8,6, 3,9 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,16 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,11-7,01 (м, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,58-5,17 (м, 2H), 4,19-3,92 (м, 2H), 3,77-3,60 (м, 2H), 3,32 (д, *J* = 14,6 Гц, 1H), 3,15 (д, *J* = 25,0 Гц, 3H), 3,02 (дд, *J* = 15,0, 6,7 Гц, 1H), 2,94 (с, 1H), 2,86-2,69 (м, 2H), 2,65 (с, 1H), 2,23 (дд, *J* = 18,4, 10,8 Гц, 1H), 2,11-1,95 (м, 2H), 1,95-1,69 (м, 4H), 1,62 (дкв, *J* = 28,8, 9,6 Гц, 2H), 1,45-1,35 (м, 1H), 1,35-1,21 (м, 3H), 1,09-0,97 (м, 4H), 0,94 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 0,88 (т, *J* = 6,9 Гц, 1H).

Пример 129

(3R,6R,7R,8E,12S,22S)-6'-Хлор-7-метокси-11-метил-12-изопропил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

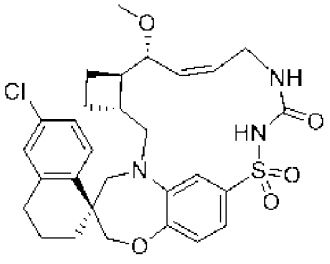


[00751] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 27,* с использованием (3R,6R,7R,8E,12S,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-изопропил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 128). ЖХМС рассч. для $C_{34}H_{45}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 642,27/644,27; найдено: 642,0/643,8. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,20 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,05-6,93 (м, 1H), 6,07-5,16 (м, 2H), 4,28-3,97 (м, 2H), 3,82-3,68 (м, 1H), 3,53-3,26 (м, 4H), 3,20-2,91 (м, 2H), 2,91-2,66 (м, 3H), 2,58-2,14 (м, 4H), 2,14-1,90 (м, 5H), 1,91-1,54 (м, 5H), 1,54-1,37 (м, 3H), 1,32-1,20 (м, 6H).

Пример 130

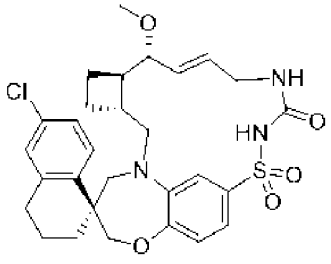
(3R,6R,7R,8Z,21S)-6'-Хлор-7-метокси-14,14-диоксоспиро[19-окса-14-тиа-1,11,13-триазатетрацикло[13.7.2.03,6.018,23]тетракоза-8,15,17,23-тетраен-21,1'-тетралин]-12-он и Пример 131

(3R,6R,7R,8E,21S)-6'-хлор-7-метокси-14,14-диоксоспиро[19-окса-14-тиа-1,11,13-триазатетрацикло[13.7.2.03,6.018,23]тетракоза-8,15,17,23-тетраен-21,1'-тетралин]-12-он



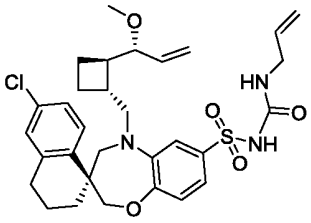
Пример 130

и



Пример 131

Стадия 1: 1-аллил-3-[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилмочевина



[00752] К раствору (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5 -бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (120,0 мг, 0,23 ммоль, **Промежуточное соединение 8**) в MeCN (5 мл) добавляли триэтиламин (0,19 мл, 1,39 ммоль), а затем фенилхлорформиат (0,09 мл, 0,70 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 мин. ЖХМС показала, что исходное вещество израсходовано. Добавляли аллиламин (0,35 мл, 4,6 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (12 г), используя EtOAc/смесь изомеров гептана (от 20% до 100%), с получением 1-аллил-3-[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилмочевины (127 мг, выход 91%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{31}H_{39}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 600,2/602,2; найдено: 599,9/602,0.

Стадия 2: (3R,6R,7R,8Z,21S)-6'-хлор-7-метокси-14,14-диоксоспиро[19-окса-14-тиа-1,11,13-триазатетрацикло[13.7.2.03,6.018,23]тетракоза-8,15,17,23-тетраен-21,1'-тетралин]-12-он

и (3R,6R,7R,8E,21S)-6'-хлор-7-метокси-14,14-диоксоспиро[19-окса-14-тиа-1,11,13-триазатетрацикло[13.7.2.03,6.018,23]тетракоза-8,15,17,23-тетраен-21,1'-тетралин]-12-он

[00753] Раствор 1-аллил-3-[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилмочевины (108,0 мг, 0,18 ммоль) в ДХЭ (180 мл) при перемешивании барботировали азотом в течение 20 мин. Затем в атмосфере азота добавляли катализатор Ховейды-Граббса II (22,5 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь дополнительно барботировали азотом в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и барботировали воздухом в течение 30 мин, чтобы деактивировать катализатор. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (12 г), используя EtOAc/смесь изомеров гептана (от 20% до 100%). Необходимые фракции собирали, концентрировали и повторно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (30 x 250 мм, 10 мкм) с использованием MeCN/H_2O (от 20% до 100%) с получением двух продуктов: P1 в виде белого твердого вещества (продукт, который элюируется первым, 7,4 мг, 7,2%) и P2 в виде белого твердого вещества (продукт, который элюируется вторым, 32,4 мг, выход 31%).

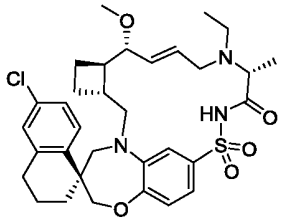
[00754] P1 был отнесен к цис-изомеру Примера 130 (3R,6R,7R,8Z,21S)-6'-хлор-7-метокси-14,14-диоксоспиро[19-окса-14-тиа-1,11, 13-триазатетрацикло[13.7.2.03,6.018,23]тетракоза-8,15,17,23-тетраен-21,1'-тетралин]-12-ону. ЖХМС рассч. для $C_{29}H_{35}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 572,2/574,2; найдено: 572,0/573,8. ВЭЖХ (цис-изомер): колонка C18 (4,6 × 150 мм, 5 мкм); скорость потока = 1 мл/мин; подвижная фаза: 60% MeCN/H_2O (с 0,1% ТФК) 1 мин, от 60% до 95% 7 мин, 95% 7 мин; λ = 220 нм. tR = 6,7 мин. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,58 (с, 1H), 7,63 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,29-7,24 (м, 1H), 7,19 (дд, J = 8,5, 2,7 Гц, 1H), 7,12-7,05 (м, 1H), 7,02-6,94 (м, 2H), 5,76-5,71 (м, 1H), 5,42 (дд, J = 15,9, 7,8 Гц, 1H), 4,22 (кв, J = 11,5, 11,0 Гц, 1H), 4,14-3,96 (м, 3H), 3,67 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 3,54-3,47 (м, 1H), 3,47-3,39 (м, 2H), 3,11 (с, 3H), 2,80 (дкв, J = 16,4, 6,6, 5,5 Гц, 1H), 2,72 (ддт, J = 16,6, 10,9, 4,9 Гц, 2H), 2,07-1,95 (м, 3H), 1,95-1,82 (м, 4H), 1,73-1,59 (м, 2H), 1,46 (т, J = 12,1 Гц, 2H).

[00755] P2 был отнесен к транс-изомеру Примера 131 и (3R,6R,7R,8E,21S)-6'-хлор-7-метокси-14,14-диоксоспиро[19-окса-14-тиа-1,11,13-триазатетрацикло[13.7.2.03,6.018,23]тетракоза-8,15,17,23-тетраен-21,1'-тетралин]-12-ону. ЖХМС рассч. для $C_{29}H_{35}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 572,2/574,2; найдено: 571,9/573,7. ВЭЖХ (транс-изомер): колонка C18 (4,6 × 150 мм, 5 мкм); скорость потока = 1 мл/мин; подвижная фаза: 60% MeCN/H_2O (с 0,1% ТФК) 1 мин, от 60% до 95% 7 мин, 95% 7 мин; λ = 220 нм. tR =

9,6 мин. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,54 (с, 1H), 7,68 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,27 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,21-7,11 (м, 3H), 7,05 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,66 (дт, J = 15,8, 3,9 Гц, 1H), 5,40 (ддт, J = 15,7, 7,5, 1,9 Гц, 1H), 4,20 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 4,07 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,88-3,73 (м, 2H), 3,63 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 3,52 (дд, J = 7,4, 5,1 Гц, 1H), 3,42-3,30 (м, 3H), 3,25 (дд, J = 14,9, 9,2 Гц, 1H), 3,11 (с, 3H), 2,85-2,77 (м, 1H), 2,73 (кв, J = 8,3 Гц, 1H), 2,22 (дкв, J = 8,8, 3,6 Гц, 1H), 2,03 (дт, J = 13,5, 4,2 Гц, 1H), 1,92-1,83 (м, 4H), 1,71-1,60 (м, 1H), 1,56-1,42 (м, 2H).

Пример 132

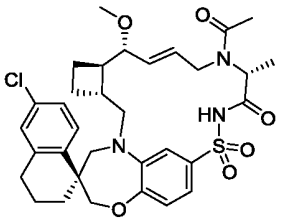
(3R,6R,7R,8E,12R,22S)-6'-Хлор-7-метокси-11-этил-12-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00756] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 27,* с использованием (3R,6R,7R,8E,12R,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 121) и ацетальдегида. ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{43}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 628,25/630,25; найдено: 628,0/630,2. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,99 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,84-5,68 (м, 1H), 5,48 (дд, J = 15,4, 8,5 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,81-3,67 (м, 1H), 3,59 (д, J = 14,6 Гц, 2H), 3,48-3,37 (м, 1H), 3,37-3,28 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,23-3,13 (м, 1H), 3,05 (дд, J = 15,2, 9,3 Гц, 1H), 2,88 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 2,85-2,64 (м, 4H), 2,51 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 2,30-2,14 (м, 1H), 1,90 (ддд, J = 16,7, 13,7, 6,3 Гц, 4H), 1,74-1,53 (м, 2H), 1,48-1,36 (м, 1H), 1,28 (д, J = 7,0 Гц, 4H), 1,10 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Пример 133

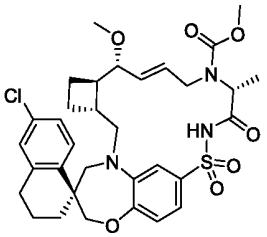
(3R,6R,7R,8E,12R,22S)-6'-Хлор-7-метокси-11-ацетил-12-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00757] К раствору (3R,6R,7R,8E,12R,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 87) (32,4 мг, 0,04 ммоль) в ДХМ (0,50 мл) добавляли ацетилхлорид (10,0 мкл, 0,14 ммоль) при к. т. Смесь перемешивали 10 мин., и ЖХМС показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (30 x 250 мм, 10 мкм) с MeCN/H_2O (от 20% до 100%) (0,1% мас. ТФК) с получением целевого продукта (9,9 мг, выход 35%). ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{41}ClN_3O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 642,23/644,23; найдено: 642,0/644,2. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,62 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,44 (дд, J = 15,3, 7,2 Гц, 1H), 5,20 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 5,00 (с, 1H), 4,14 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 3,84 (ддд, J = 23,1, 15,6, 9,4 Гц, 3H), 3,66 (т, J = 14,1 Гц, 2H), 3,40-3,19 (м, 3H), 3,19-3,04 (м, 4H), 2,89-2,50 (м, 4H), 2,36 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 2,15 (д, J = 20,1 Гц, 3H), 2,08-1,54 (м, 4H), 1,45 (т, J = 11,1 Гц, 4H).

Пример 134

Метил-(3R,6R,7R,8E,12R,22S)-6'-Хлор-7-метокси-12-метил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-11-карбоксилат

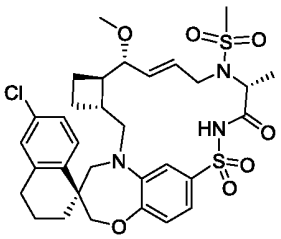


[00758] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 133,* с использованием (3R,6R,7R,8E,12R,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 121) и метилхлорформиата. ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{41}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 658,23/660,23; найдено: 658,4/660,3. ^{1}H ЯМР

(600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,29 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,48 (с, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,09 (дд, J = 30,4, 11,9 Гц, 2H), 3,90-3,80 (м, 1H), 3,80-3,60 (м, 6H), 3,25 (дд, J = 27,0, 13,3 Гц, 2H), 3,19-3,09 (м, 2H), 3,07 (с, 1H), 2,84-2,69 (м, 2H), 2,65 (с, 1H), 2,35 (д, J = 21,3 Гц, 1H), 1,99 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 1,97-1,86 (м, 2H), 1,80 (ддд, J = 19,4, 16,4, 9,7 Гц, 2H), 1,64 (ддд, J = 36,5, 19,0, 9,2 Гц, 5H), 1,45-1,36 (м, 3H), 1,35-1,28 (м, 1H).

Пример 135

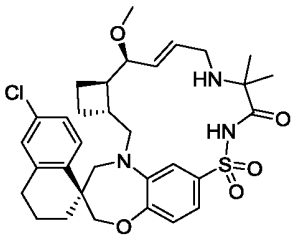
(3R,6R,7R,8E,12R,22S)-6'-Хлор-7-метокси-12-метил-11-метилсульфонил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



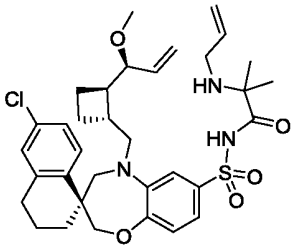
[00759] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 133,* с использованием (3R,6R,7R,8E,12R,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 121) и метансульфонилхлорида. ЖХМС рассч. для $C_{32}H_{41}ClN_3O_7S_2$ $[M+H]^+$: m/z = 678,2/680,2; найдено: 678,4/680,3.

Пример 136

(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-7-метокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



Стадия 1: 2-(аллиламино)-N-[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонил-2-метилпропанамид



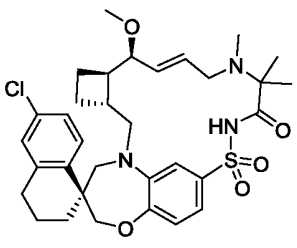
[00760] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 43, Стадия 2,* с использованием (3R)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 7) и 3-аллил-4,4-диметилоксазолидин-2,5-диона (Пример 43, Стадия 1). ЖХМС рассч. для $C_{34}H_{45}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 642,28/644,28; найдено: 642,9/644,8.

Стадия 2: (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-метокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

[00761] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадия 4,* с использованием 2-(аллиламино)-N-[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-метоксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонил-2-метилпропанамида. ЖХМС рассч. для $C_{32}H_{41}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 614,24/616,24; найдено: 614,8/616,7. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,60 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,22 (дд, *J* = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,17 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,16 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,85 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 5,74 (с, 1H), 5,58 (дд, *J* = 15,8, 6,0 Гц, 1H), 4,08-3,85 (м, 3H), 3,48 (д, *J* = 14,3 Гц, 2H), 3,38 (дд, *J* = 14,6, 7,9 Гц, 1H), 3,29-3,24 (м, 2H), 3,20 (с, 3H), 3,15 (дт, *J* = 14,5, 5,0 Гц, 1H), 2,83-2,76 (м, 1H), 2,75-2,68 (м, 1H), 2,64-2,56 (м, 1H), 2,41-2,29 (м, 1H), 2,01 (ддт, *J* = 13,7, 9,0, 4,5 Гц, 2H), 1,91-1,77 (м, 3H), 1,75-1,41 (м, 4H), 1,32 (с, 3H), 1,23 (с, 3H).

Пример 137

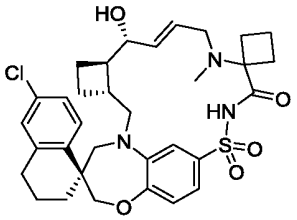
(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-7-метокси-11,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



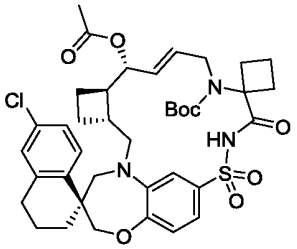
[00762] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 27,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-метокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 136) и водного раствора формальдегида (37%). ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{43}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 628,25/630,25; найдено: 628,7/630,5. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,53-7,43 (м, 1H), 7,16 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,92-6,85 (м, 1H), 5,83 (с, 1H), 5,54 (дд, J = 15,6, 5,3 Гц, 1H), 5,45-5,19 (м, 1H), 4,07 (кв, J = 11,9 Гц, 2H), 3,71 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 3,63 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 3,35 (с, 4H), 3,07 (дд, J = 15,1, 10,3 Гц, 1H), 2,78 (дквт, J = 22,2, 10,8, 5,1 Гц, 5H), 2,28 (с, 3H), 2,22 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 2,03-1,89 (м, 6H), 1,89-1,80 (м, 2H), 1,76 (кв, J = 8,9 Гц, 2H), 1,63 (ддд, J = 18,1, 11,7, 5,4 Гц, 2H), 1,49-1,39 (м, 2H).

Пример 138

(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-Хлор-7-гидрокси-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



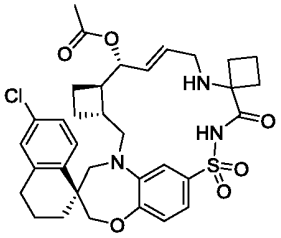
Стадия 1: (3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-ацетокси-11-трет-бутоксикарбонил-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24~]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00763] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, стадии 3-4,* с использованием [(1R)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-

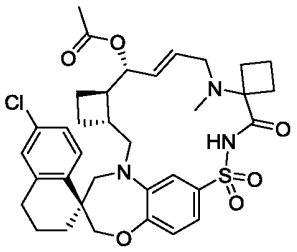
ил]метил]циклобутил]аллил]ацетата (Промежуточное соединение 6) и 1-[аллил(трет-бутоксикарбонил)амино]циклобутанкарбоновой кислоты (Пример 116, Стадия 3) на Стадии 3. ЖХМС рассч. для $C_{39}H_{49}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 754,29/756,28; найдено: 754,0/756,4.

Стадия 2: (3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-ацетокси-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00764] (3R,6R,7R,8E,22S)-6'-Хлор-7-ацетокси-11-трет-бутоксикарбонил-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-он (40 мг, 0,05 ммоль) перемешивали в 2 н. HCl в EtOAc (3 мл) при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-ацетокси-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (35 мг, выход 100%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассч. для $C_{34}H_{41}ClN_3O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 654,23/656,23; найдено 654,0/656,2.

Стадия 3: (3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-ацетокси-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00765] К раствору (3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-ацетокси-12,12- (1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (35 мг, 0,05 ммоль) в ДХЭ (2 мл) добавляли две капли водного раствора формальдегида (37% масс., прибл. 22 мг, 0,26 ммоль HCHO). Через 30 мин одной порцией добавляли цианоборгидрид натрия (16,8 мг, 0,27 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и водой и фильтровали через слой целита. Органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (30 x 250 мм, 10 мкм) с использованием от 20 до 100% ACN/H_2O (t_R = 24 мин), чтобы получить (3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-ацетокси-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-он (14 мг, выход 39%) в виде белого продукта. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{43}ClN_3O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 668,26/670,25; найдено: 668,0/670,3.

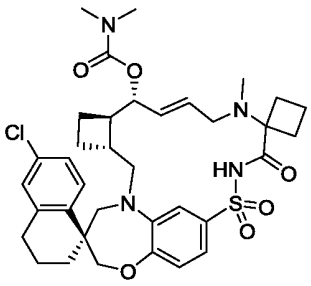
Стадия 4: (3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

[00766] К раствору (3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-ацетокси-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (14,0 мг, 0,02 ммоль) в MeOH (0,5 мл) и ТГФ (0,2 мл) добавляли раствор карбоната калия (28,95 мг, 0,21 ммоль) в воде (0,5 мл) при к. т. Через 16 ч ЖХМС показала завершение реакции. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (10 мг, выход 76%), который был достаточно чистым без дополнительных очисток. ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{41}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 626,25/628,24; найдено: 626,0/628,2. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 8,4, 2,2 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 8,5, 2,4

Гц, 1H), 7,08 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,98 (каж. д, J = 8,3 Гц, 2H), 5,70 (каж. с, 1H), 5,64-5,55 (м, 1H), 4,12 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 4,07 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 4,00 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 3,73 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 3,51 (каж. с, 1H), 3,33 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 3,05 (дд, J = 15,2, 10,0 Гц, 1H), 2,90-2,64 (м, 4H), 2,49 (с, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,31-2,23 (м, 1H), 2,18-2,09 (м, 3H), 2,04-1,91 (м, 5H), 1,88-1,78 (м, 1H), 1,75-1,60 (м, 3H), 1,49-1,39 (м, 1H).

Пример 139

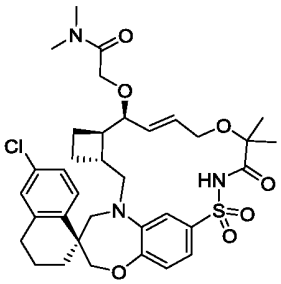
[(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-Хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат



[00767] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 34,* с использованием (3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 138) и N,N-диметилкарбамоилхлорида. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{46}ClN_4O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 697,27/699,27; найдено 697,9/699,7. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,75 (с, 1H), 5,57 (с, 1H), 5,38-5,31 (м, 1H), 5,01 (с, 1H), 4,12-4,02 (м, 2H), 3,78 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 3,67 (с, 1H), 3,26 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 3,02 (дд, J = 15,2, 9,9 Гц, 2H), 2,92 (д, J = 13,5 Гц, 5H), 2,80-2,71 (м, 2H), 2,52 (с, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,27 (с, 1H), 2,22 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 2,15 (д, J = 20,7 Гц, 1H), 2,07-1,98 (м, 4H), 1,98-1,90 (м, 3H), 1,90-1,76 (м, 4H), 1,41 (т, J = 12,7 Гц, 2H).

Пример 140

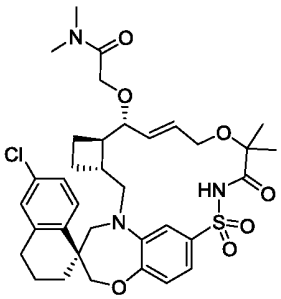
2-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]окси-N,N-диметилацетамид



[00768] К раствору (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (20 мг, 0,03 ммоль, Пример 32) в ТГФ (0,25 мл) добавляли NaH (5,3 мг, 0,13 ммоль, 60% суспензия на минеральном масле). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин и добавляли 2-бром-N,N-диметилацетамид (33 мг, 0,20 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным NH_4Cl и разбавляли EtOAc (3,0 мл). Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 с H_2O:MeCN (от 20% до 100%), чтобы получить 2-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]окси-N,N-диметилацетамид (12 мг, выход 52%). ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{45}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 686,2/688,2; найдено: 686,8/688,8.

Пример 141

2-[(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]окси-N,N-диметилацетамид

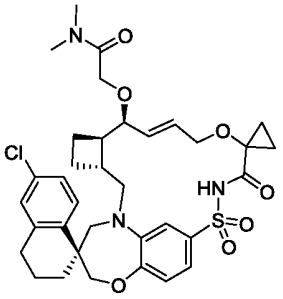


[00769] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 140,* с использованием (3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-

8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 36). ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{45}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 686,2/688,2; найдено: 686,7/688,8.

Пример 142

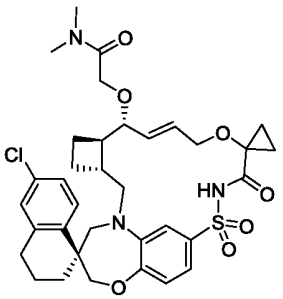
2-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-этилен-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]окси-N,N-диметилацетамид



[00770] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 140,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-этилен-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 40). ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{43}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 684,2/686,2; найдено: 684,7/686,9.

Пример 143

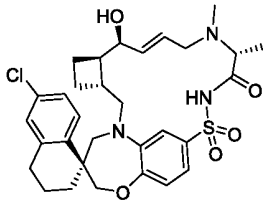
2-[(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-этилен-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]окси-N,N-диметилацетамид



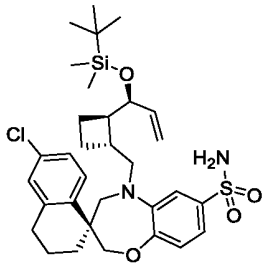
[00771] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 140,* с использованием (3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-этилен-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 38). ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{43}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 684,2/686,2; найдено: 684,7/687,0.

Пример 144

(3R,6R,7S,8E,12R,22S)-6'-Хлор-7-гидрокси-11,12-диметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

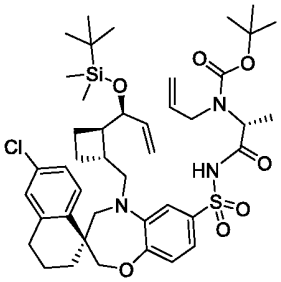


Стадия 1: *(3S)-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-[трет-бутил(диметил)силил]оксиаллил]циклобутил]метил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид*



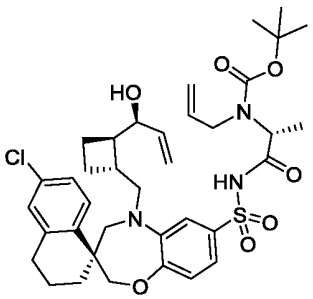
[00772] К раствору (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (300 мг, 0,60 ммоль, **Промежуточное соединение 3**) в ДМФА (5 мл) при перемешивании добавляли TBSCl (224 мг, 1,49 ммоль) и имидазол (203 мг, 2,98 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 20 °C в течение ночи. Реакцию гасили водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (12 г), используя EtOAc/смесь изомеров гептана (от 2% до 75%), с получением (3S)-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-[трет-бутил(диметил)силил]оксиаллил]циклобутил]метил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (315 мг, выход 85%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{32}H_{46}ClN_2O_4SiS$ $[M+H]^+$: m/z = 617,3/619,3; найдено 617,5/619,8.

Стадия 2: трет-бутил-N-аллил-N-[(1R)-2-[[(3S)-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-[трет-бутил(диметил)силил]оксиаллил]циклобутил]метил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфониламино]-1-метил-2-оксоэтил]карбамат



[00773] К раствору (3S)-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-[трет-бутил(диметил)силил]оксиаллил]циклобутил]метил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (315 мг, 0,51 ммоль), (2R)-2-[аллил(трет-бутоксикарбонил)амино]пропановой кислоты (233 мг 1,02 ммоль, Пример 121, Стадия 1) в ДХМ (3 мл) добавляли ДМАП (206 мг, 2,04 ммоль) и EDCI (195 мг, 1,02 ммоль) при к. т. Смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (10 мл), промывали 1 н. HCl (3 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (12 г), используя EtOAc/смесь изомеров гептана (от 2% до 50%), с получением трет-бутил-N-аллил-N-[(1R)-2-[[(3S)-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-[трет-бутил(диметил)силил]оксиаллил]циклобутил]метил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7 -ил]сульфониламино]-1-метил-2-оксоэтил]карбамата (264 мг, выход 62%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{43}H_{63}ClN_3O_7SiS$ $[M+H]^+$: m/z = 828,4/830,4; найдено 828,9/830,9.

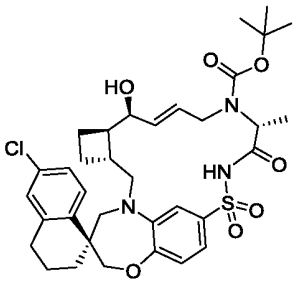
Стадия 3: трет-бутил-N-аллил-N-[(1R)-2-[[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфониламино]-1-метил-2-оксоэтил]карбамат



[00774] К раствору трет-бутил-N-аллил-N-[(1R)-2-[[(3S)-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-[трет-бутил(диметил)силил]оксиаллил]циклобутил]метил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфониламино]-1-метил-2-оксоэтил]карбамата (230 мг, 0,28 ммоль) в ТГФ (10 мл) при перемешивании добавляли TBAF (725 мг, 2,78 ммоль, 1 М в

ТГФ, предварительно обработанный с помощью молекулярных сит). Полученный раствор перемешивали при 20 °C в течение ночи. Реакционную смесь гасили нас. водн. NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (12 г), используя EtOAc/смесь изомеров гептана (от 2% до 60%), с получением трет-бутил-N-аллил-N-[(1R)-2-[[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфониламино]-1-метил-2-оксоэтил]карбамата (190 мг, выход 95%). ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{49}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 714,3/716,3; найдено 714,8/717,0.

Стадия 4: трет-бутил-(3R,6R,7S,8E,12R,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12-метил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-11-карбоксилат



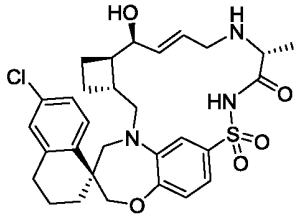
[00775] Раствор трет-бутил-N-аллил-N-[(1R)-2-[[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфониламино]-1-метил-2-оксоэтил]карбамата (260 мг, 0,36 ммоль) в ДХЭ (200 мл) барботировали N_2 в течение 30 мин. Добавляли 1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-4,5-дигидроимидазол-2-илиден[2-(изопропокси)-5-(N,N-диметиламиносульфонил)фенил]метиленрутения (II) дихлорид (катализатор Жана 1B) (53,42 мг, 0,07 ммоль), и реакционную смесь дополнительно барботировали N_2 в течение 30 мин и нагревали до 40 °C в атмосфере N_2 в течение 3 ч. Анализ ЖХМС показал завершение реакции. Реакционную смесь охлаждали до к. т. при контакте с воздухом. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (12 г), используя EtOAc/смесь изомеров гептана (от 2% до 50%), с получением двух продуктов: P1 (продукт, который элюируется первым, 110 мг, выход 44,0%) в виде твердого светло-коричневого вещества и P2 (продукт, который

элюируется вторым, 90 мг, 0,13 ммоль, выход 36%) в виде твердого светло-коричневого вещества.

[00776] P1 был отнесен к транс-изомеру трет-бутил-(3R,6R,7S,8E,12R,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12-метил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-11-карбоксилату. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{45}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 686,3/688,3; найдено: 686,8/688,3.

[00777] A P2 был отнесен к цис-изомеру трет-бутил-(3R,6R,7S,8Z,12R,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12-метил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-11-карбоксилату. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{45}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 686,3/688,3; найдено: 686,8/688,3.

Стадия 5: (3R,6R,7S,8E,12R,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



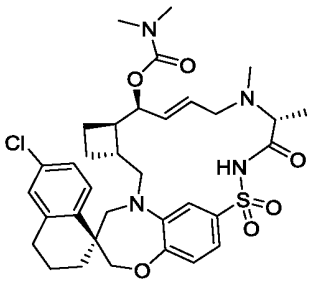
[00778] В раствор трет-бутил-(3R,6R,7S,8E,12R,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12-метил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-11-карбоксилата (110,0 мг, 0,16 ммоль, P1 со Стадии 4) в ДХЭ (2 мл) добавляли фосфорную кислоту (3,0 мл, 51 ммоль), и полученный раствор перемешивали при 20 °C в течение ночи. Анализ ЖХМС показал завершение реакции. Реакционную смесь гасили 1M водн. раствором NaOH (20 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл x 2). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением (3R,6R,7S,8E,12R,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6.0~19,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (87 мг, выход 92%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{30}H_{37}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 586,2/588,2; найдено: 586,7/588,6.

Стадия 6: (3R,6R,7S,8E,12R,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11,12-диметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

[00779] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 27,* с использованием (3R,6R,7S,8E,12R,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она и водного раствора формальдегида (37%). ЖХМС рассч. для $C_{31}H_{39}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 600,2/602,2; найдено: 600,6/602,8. ^{1}Н ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (с, 1Н), 7,01 (д, J = 28,3 Гц, 2Н), 6,69 (д, J = 141,3 Гц, 2Н), 6,20 (с, 1Н), 5,63 (д, J = 15,5 Гц, 1Н), 5,43-5,24 (м, 1Н), 4,11 (с, 1Н), 4,05-3,69 (м, 3Н), 3,59-3,46 (м, 1Н), 3,25-3,06 (м, 2Н), 2,79 (д, J = 83,6 Гц, 5Н), 2,31 (с, 3Н), 2,24-2,19 (м, 1Н), 2,08-1,93 (м, 3Н), 1,83 (с, 3Н), 1,59 (д, J = 56,9 Гц, 4Н), 1,44 (д, J = 7,6 Гц, 2Н).

Пример 145

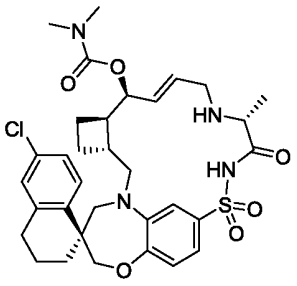
[(3R,6R,7S,8E,12R,22S)-6'-Хлор-11,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат



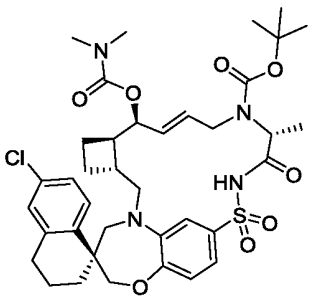
[00780] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 34,* с использованием (3R,6R,7S,8E,12R,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11,12-диметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она и N,N-диметилкарбамоилхлорида. ЖХМС рассч. для $C_{34}H_{44}ClN_4O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 671,3/673,3; найдено: 671,7/673,9. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,65 (д, J = 8,6 Гц, 1Н), 7,51 (д, J = 8,3 Гц, 1Н), 7,18 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1Н), 7,13-6,88 (м, 3Н), 5,84-5,46 (м, 2Н), 5,30 (д, J = 4,3 Гц, 1Н), 4,32-3,97 (м, 3Н), 3,67 (д, J = 14,5 Гц, 2Н), 3,42-3,28 (м, 2Н), 2,95 (д, J = 6,1 Гц, 6Н), 2,79 (п, J = 6,2, 4,7 Гц, 3Н), 2,64 (с, 3Н), 2,54-2,36 (м, 2Н), 2,16-1,73 (м, 7Н), 1,68-1,48 (м, 3Н), 1,35 (с, 3Н).

Пример 146

[(3R,6R,7S,8E,12R,22S)-6'-Хлор-12-метил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат



Стадия 1: трет-бутил-(3R,6R,7S,8E,12R,22S)-6'-хлор-7-(диметилкарбамоилокси)-12-метил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6.0~19,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-11-



[00781] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 34,* с использованием трет-бутил-(3R,6R,7S, 8E,12R,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12-метил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-11-карбоксилата (P1, **Пример 144,** Стадия 4) и N,N-диметилкарбамоилхлорида. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{50}ClN_4O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 757,30/759,30; найдено: 758,04/760,12.

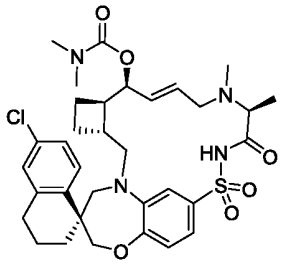
Стадия 2: [(3R,6R,7S,8E,12R,22S)-6'-хлор-12-метил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6.0~19,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат

[00782] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 144, Стадия 5,* с использованием трет-бутил-(3R,6R,7S,8E,12R,22S)-6'-хлор-7-(диметилкарбамоилокси)-12-метил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-11-карбоксилата и фосфорной кислоты. ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{42}ClN_4O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 657,24/659,24; найдено: 657,73/659,70. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,67 (дд, J = 8,6, 4,5 Гц,

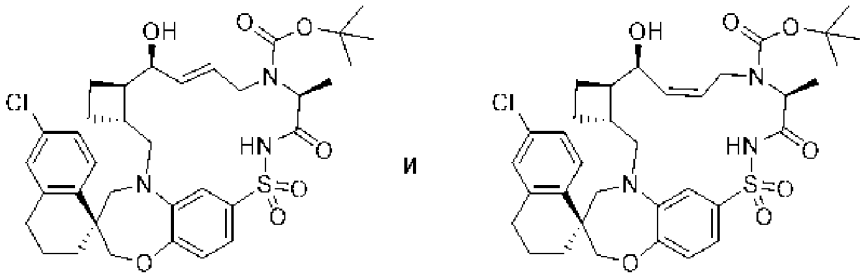
1H), 7,43-7,33 (м, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,20-7,06 (м, 3H), 6,94 (дд, J = 8,4, 4,6 Гц, 1H), 5,76-5,52 (м, 2H), 5,15 (т, J = 4,6 Гц, 1H), 4,23-3,97 (м, 2H), 3,63 (дд, J = 14,5, 9,7 Гц, 2H), 3,54-3,25 (м, 5H), 2,86 (с, 3H), 2,80-2,72 (м, 4H), 2,67-2,47 (м, 3H), 2,23 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,02-1,75 (м, 6H), 1,47 (д, J = 6,7 Гц, 4H).

Пример 147

[(3R,6R,7S,8E,12S,22S)-6'-Хлор-11,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат



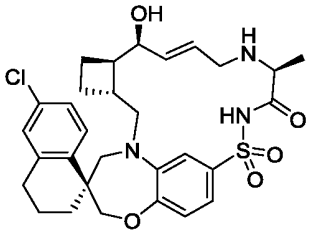
Стадия 1: трет-бутил-(3R,6R,7S,8E,12S,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12-метил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-11-карбоксилат и трет-бутил-(3R,6R,7S,8Z,12S,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12-метил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-11-карбоксилат



[00783] Соединения получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 32, Стадии 1-3,* с использованием (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 3) и (2S)-2-[аллил(трет-бутоксикарбонил)амино]пропановой кислоты (Пример 85, Стадии 1) на Стадии 1. Реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя EtOAc/смесь изомеров гептана (от 3% до 50%), с получением двух продуктов: P1 (продукт, который элюируется первым) был отнесен к Z-изомеру *трет*-бутил-

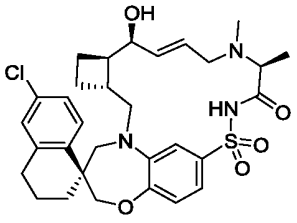
(3R,6R,7S,8Z,12S,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12-метил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-11-карбоксилату, и P2 (продукт, который элюируется вторым) был отнесен к E-изомеру *трет*-бутил-(3R,6R,7S,8E,12S,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12-метил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-11-карбоксилату. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{45}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 686,2/688,2; найдено: 686,7/688,1.

Стадия 2: (3R,6R,7S,8E,12S,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00784] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 144,* Стадия 5, с использованием трет-бутил-(3R,6R,7S,8E,12S,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12-метил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-11-карбоксилата (P2, стадия 1) и фосфорной кислоты (85% раствор в воде). ЖХМС рассч. для $C_{30}H_{37}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 586,2/588,2; найдено: 586,6/588,6.

Стадия 3: (3R,6R,7S,8E,12S,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11,12-диметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00785] Соединения получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 27,* с использованием (3R,6R,7S,8E,12S,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12-метил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-

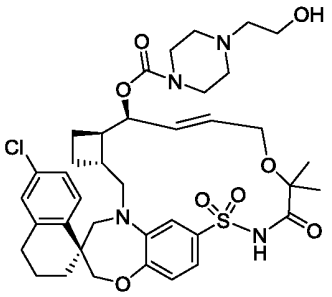
8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она и водного раствора формальдегида (37%). ЖХМС рассч. для $C_{31}H_{39}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 600,2/602,2; найдено: 600,8/602,6.

Стадия 4: [(3R,6R,7S,8E,12S,22S)-6'-хлор-11,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат

[00786] Соединения получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 34,* с использованием (3R,6R,7S,8E,12S,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11,12-диметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она и N,N-диметилкарбамоилхлорида. ЖХМС рассч. для $C_{34}H_{44}ClN_4O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 671,26/673,26; найдено: 671,7/673,8.

Пример 148

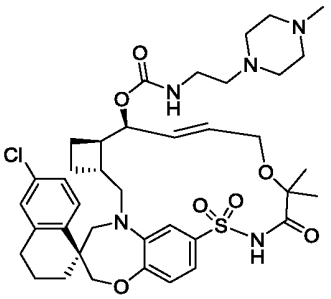
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилат



[00787] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (2,8 г, 4,66 ммоль, Пример 32) на *Стадии 1* и 2-пиперазин-1-илэтанола на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{50}ClN_4O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 757,30/759,30; найдено: 757,7/759,7. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,98 (дд, J = 7,6, 5,2 Гц, 2H), 5,91-5,78 (м, 1H), 5,71 (дд, J = 15,7, 4,9 Гц, 1H), 5,33 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 4,12 (дт, J = 13,9, 9,6 Гц, 4H), 3,80-3,67 (м, 2H), 3,67-3,61 (м, 2H), 3,47 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 3,41 (с, 1H), 3,37 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 3,21 (дд, J = 15,0, 9,3 Гц, 2H), 2,87-2,67 (м, 5H), 2,61-2,55 (м, 3H), 2,45-2,33 (м, 3H), 1,99 (дд, J = 24,2, 8,9 Гц, 4H), 1,89-1,72 (м, 4H), 1,64 (т, J = 9,4 Гц, 2H), 1,50 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

Пример 149

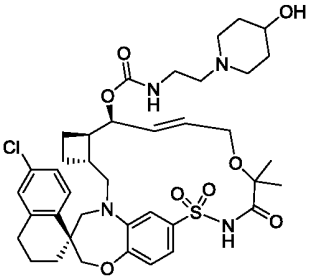
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]карбамат



[00788] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанамина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{39}H_{53}ClN_5O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 770,34/772,34; найдено: 770,7/772,7. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,71 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,09 (с, 2H), 6,93 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,82 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,49 (с, 1H), 6,18 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 5,58 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 5,18 (с, 1H), 4,20-4,02 (м, 4H), 3,66 (дд, J = 34,7, 13,8 Гц, 3H), 3,30 (дд, J = 17,0, 9,0 Гц, 2H), 3,01 (д, J = 14,9 Гц, 5H), 2,80 (д, J = 12,3 Гц, 7H), 2,39 (с, 3H), 2,32-2,18 (м, 2H), 1,88 (ддд, J = 27,1, 21,1, 12,4 Гц, 6H), 1,59 (дд, J = 18,3, 8,8 Гц, 3H), 1,39 (д, J = 2,5 Гц, 6H).

Пример 150

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-[2-(4-гидрокси-1-пиперидил)этил]карбамат

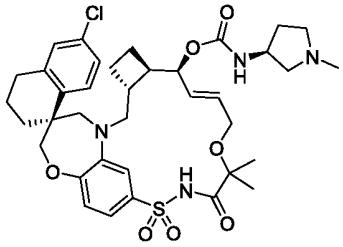


[00789] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием 1-(2-аминоэтил)пиперидин-4-ола вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{39}H_{52}ClN_4O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 771,32/773,32; найдено: 771,8/773,8. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,73 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,30

(д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 8,4, 2,1 Гц, 2H), 7,14-7,06 (м, 2H), 6,88 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,82 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,41-6,26 (м, 1H), 5,50 (д, J = 15,8 Гц, 1H), 5,14 (с, 1H), 4,30 (дд, J = 14,9, 4,9 Гц, 1H), 4,23-4,08 (м, 2H), 4,04 (д, J = 12,6 Гц, 2H), 3,84 (дд, J = 15,6, 10,5 Гц, 2H), 3,77-3,63 (м, 3H), 3,30 (дд, J = 39,0, 12,7 Гц, 3H), 2,97 (дт, J = 25,5, 13,4 Гц, 5H), 2,85-2,32 (м, 4H), 2,19 (дд, J = 17,7, 8,8 Гц, 2H), 1,94 (дт, J = 22,0, 14,6 Гц, 6H), 1,85-1,68 (м, 4H), 1,67-1,48 (м, 3H), 1,37 (д, J = 8,6 Гц, 6H).

Пример 151

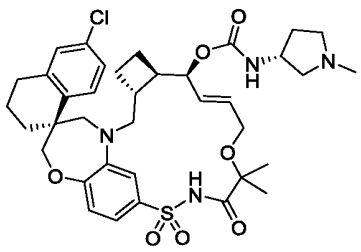
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]карбамат



[00790] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием (3S)-1-метилпирролидин-3-амина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{48}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 727,3/729,3; найдено: 727,5/729,2. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,71 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,31 (дд, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,07 (дд, J = 4,2, 2,2 Гц, 2H), 6,87 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,42-6,12 (м, 1H), 5,47 (дд, J = 15,8, 2,6 Гц, 1H), 5,08 (с, 1H), 4,47-4,28 (м, 2H), 4,13-4,00 (м, 3H), 3,87 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,77-3,59 (м, 2H), 3,21 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 3,07-2,85 (м, 6H), 2,80-2,66 (м, 7H), 2,48 (ддд, J = 14,3, 7,1, 3,1 Гц, 1H), 2,21-2,13 (м, 2H), 2,05-1,85 (м, 3H), 1,77 (тд, J = 9,3, 8,9, 3,0 Гц, 2H), 1,59-1,48 (м, 1H), 1,36 (с, 3H), 1,33 (с, 3H).

Пример 152

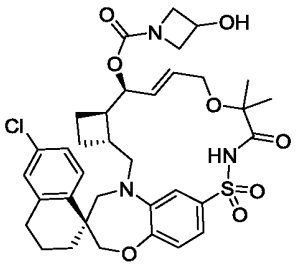
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]карбамат



[00791] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием (3R)-1-метилпирролидин-3-амина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{48}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 727,3/729,3; найдено: 727,6/729,3. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,71 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,32 (дд, J = 8,1, 2,1 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,11-7,03 (м, 2H), 6,87 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,27 (дд, J = 14,3, 6,9 Гц, 1H), 5,63-5,38 (м, 1H), 5,06 (с, 1H), 4,31 (тд, J = 13,4, 12,5, 5,2 Гц, 2H), 4,19-3,97 (м, 3H), 3,81-3,57 (м, 3H), 3,22 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 3,03-2,33 (м, 17H), 2,18 (кв, J = 8,9, 7,3 Гц, 1H), 2,04-1,72 (м, 5H), 1,54 (п, J = 9,2 Гц, 1H), 1,37 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

Пример 153

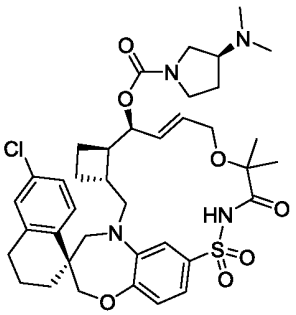
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]карбамат



[00792] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием 3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{43}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 700,24/702,24; найдено: 700,3/702,0. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,48-7,31 (м, 1H), 7,20-7,02 (м, 2H), 6,99-6,75 (м, 2H), 6,26 (с, 1H), 5,64 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 5,09 (с, 1H), 4,55 (с, 1H), 4,43-4,16 (м, 2H), 4,10-4,00 (м, 4H), 3,81 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,70 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 3,62-3,44 (м, 1H), 3,41-3,34 (м, 2H), 3,01 (кв, J = 7,4 Гц, 2H), 2,75 (д, J = 10,5 Гц, 4H), 2,20 (кв, J = 7,3, 5,5 Гц, 1H), 1,99-1,75 (м, 4H), 1,61 (кв, J = 9,3 Гц, 1H), 1,40-1,27 (м, 9H).

Пример 154

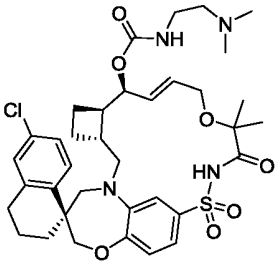
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-(3S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-карбоксилат



[00793] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием (3S)-N,N-диметилпирролидин-3-амина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{50}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 741,3/743,3; найдено: 741,4/743,2. ^{1}H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,67 (дд, J = 8,6, 3,4 Гц, 1H), 7,27 (дт, J = 8,6, 2,0 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,10 (дд, J = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 6,92-6,79 (м, 2H), 6,22 (с, 1H), 5,71-5,21 (м, 2H), 5,10 (д, J = 32,3 Гц, 1H), 4,02 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,87 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 3,57 (д, J = 13,5 Гц, 6H), 3,13-2,99 (м, 2H), 2,86-2,64 (м, 4H), 2,29 (д, J = 35,6 Гц, 5H), 2,13-1,91 (м, 4H), 1,86 (д, J = 7,5 Гц, 4H), 1,67 (дд, J = 21,5, 12,4 Гц, 3H), 1,45 (кв, J = 12,9, 10,8 Гц, 2H), 1,22 (с, 3H), 1,12 (с, 3H).

Пример 155

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]карбамат

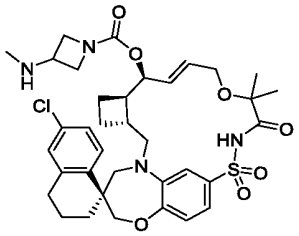


[00794] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием N',N'-диметилэтан-1,2-диамина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{48}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 715,29/717,29; найдено: 715,4/717,2. 1H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,67 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,28 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,15-7,00 (м, 2H), 6,95 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,48 (дд, J = 16,1, 3,7 Гц, 1H), 4,92 (с, 1H), 4,10-3,95 (м, 2H), 3,89 (дд, J = 14,0, 7,7 Гц, 1H), 3,77 (с, 1H), 3,55 (д, J = 14,2 Гц, 2H), 3,27-3,12 (м, 4H), 3,12-3,00 (м, 2H), 2,86-2,56 (м, 7H), 2,44-2,24 (м, 2H), 2,15-1,90 (м, 2H), 1,84 (дд, J = 14,0, 7,6 Гц,

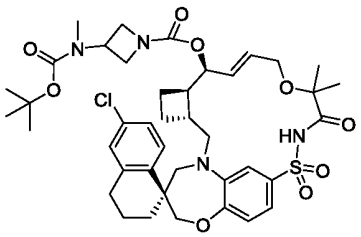
3H), 1,67 (ддд, J = 43,0, 21,1, 12,2 Гц, 3H), 1,45 (дт, J = 26,0, 9,4 Гц, 2H), 1,21 (с, 3H), 1,13 (с, 3H).

Пример 156

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-3-(метиламино)азетидин-1-карбоксилат



Стадия 1: [(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-3-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]азетидин-1-карбоксилат



[00795] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием трет-бутил-N-(азетидин-3-ил)-N-метилкарбамата вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХМС: рассч. для $C_{41}H_{54}ClN_4O_9S$ $[M+H]^+$: m/z = 813,3/815,3; найдено: 813,7/815,5.

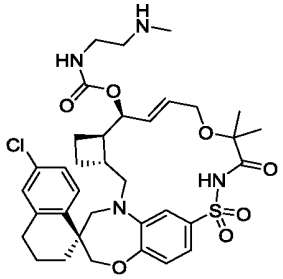
Стадия 2: [(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-3-(метиламино)азетидин-1-карбоксилат

[00796] К раствору [(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6.0~19,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-3-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]азетидин-1-карбоксилата (30,0 мг, 0,04 ммоль) в ИПС (1 мл) и ДХМ (0,10 мл) добавляли фосфорную кислоту (0,5 мл, 8,6 ммоль). Полученный раствор интенсивно перемешивали при 20 °C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили 1М водным раствором NaOH и экстрагировали ДХМ (2 × 2 мл).

Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (30 x 250 мм, 10 мкм), используя MeOH/H_2O (от 15% до 100%), с получением [(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-3-(метиламино)азетидин-1-карбоксилата (16,8 мг, выход 63,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{46}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 713,28/715,28; найдено: 713,4/715,3. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,53-7,37 (м, 1H), 7,22-7,05 (м, 3H), 7,00-6,78 (м, 2H), 5,67 (дд, J = 15,9, 4,2 Гц, 1H), 5,11 (с, 1H), 4,32-4,00 (м, 6H), 3,85-3,66 (м, 3H), 3,59 (с, 2H), 3,39 (т, J = 17,0 Гц, 3H), 3,22-3,07 (м, 3H), 2,79 (с, 3H), 2,56-2,35 (м, 3H), 2,23 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 2,09-1,72 (м, 6H), 1,45 (с, 3H), 1,33 (с, 3H).

Пример 157

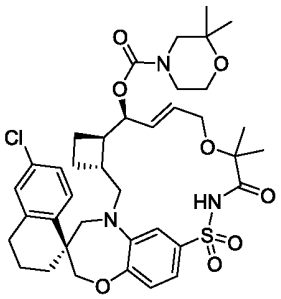
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-[2-(метиламино)этил]карбамат



[00797] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 156,* с использованием трет-бутил-N-(2-аминоэтил)-N-метилкарбамата вместо 4-амино-1-boc-пиперидина на Стадии 1. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{46}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 701,28/703,28; найдено 701,4/703,3. ^{1}H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,65 (дд, J = 8,8, 4,1 Гц, 1H), 7,27 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,06 (дд, J = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,02-6,87 (м, 2H), 6,84 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,55-6,15 (м, 1H), 5,65-4,77 (м, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,89 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,66-3,50 (м, 2H), 3,19 (дд, J = 24,7, 13,1 Гц, 3H), 3,11-2,93 (м, 3H), 2,80 (д, J = 18,4 Гц, 2H), 2,76-2,59 (м, 4H), 2,29 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 2,00 (ддд, J = 21,8, 12,3, 6,1 Гц, 2H), 1,90-1,76 (м, 3H), 1,76-1,56 (м, 3H), 1,49-1,34 (м, 2H), 1,23-1,18 (м, 3H), 1,12 (с, 3H).

Пример 185

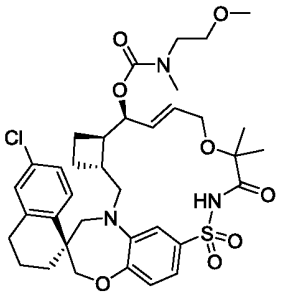
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-2,2-диметилморфолин-4-карбоксилат



[00798] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием 2,2-диметилморфолина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{45}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 742,29/744,29; найдено: 742,6/744,6. 1H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,64 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,25 (ддд, J = 8,5, 6,1, 2,3 Гц, 2H), 7,18 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,06-6,92 (м, 2H), 6,51 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 5,33 (тд, J = 4,5, 2,2 Гц, 1H), 5,18 (с, 1H), 4,18-4,03 (м, 3H), 4,01-3,86 (м, 1H), 3,64-3,49 (м, 4H), 3,31-3,15 (м, 2H), 2,83-2,62 (м, 3H), 2,41-2,14 (м, 1H), 2,05-1,94 (м, 4H), 1,83 (д, J = 4,7 Гц, 3H), 1,68 (ддт, J = 44,8, 18,3, 8,4 Гц, 3H), 1,55-1,43 (м, 3H), 1,39 (с, 2H), 1,22 (с, 3H), 1,14-1,07 (м, 5H).

Пример 159

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-(2-метоксиэтил)-N-метилкарбамат

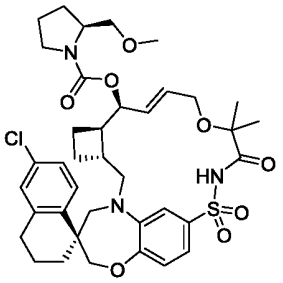


[00799] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием 2-метокси-N-метилэтанамина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{47}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 716,27/718,27; найдено: 716,6/718,6. ^{1}H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,69-7,62 (м, 1H), 7,33-7,23 (м, 2H), 7,20 (дд, J = 5,6, 2,4 Гц, 2H), 6,94 (с, 2H), 5,73 (д, J = 39,4 Гц, 1H), 5,39-5,05 (м, 1H), 4,23-3,83 (м, 3H), 3,66-3,52 (м, 2H), 3,46 (с, 3H), 3,25 (д, J = 12,2 Гц, 4H), 3,16-3,07 (м,

1H), 2,97 (д, J = 21,7 Гц, 1H), 2,91-2,63 (м, 5H), 2,60 (с, 1H), 2,47-2,20 (м, 2H), 2,01 (дт, J = 18,3, 7,8 Гц, 3H), 1,86 (с, 3H), 1,78-1,59 (м, 3H), 1,57-1,42 (м, 2H), 1,42-1,33 (м, 2H), 1,20-1,12 (м, 2H).

Пример 160

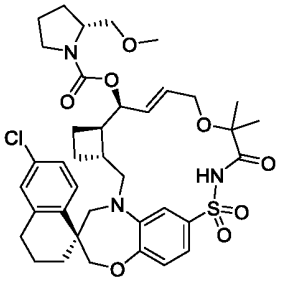
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-(2S)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат



[00800] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием (2S)-2-(метоксиметил)пирролидина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{49}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 742,29/744,28; найдено: 742,5/744,5. ^{1}H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,64 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,28-7,21 (м, 2H), 7,19-7,16 (м, 1H), 7,02 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,98-6,94 (м, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,72-5,67 (м, 1H), 5,21-5,15 (м, 1H), 4,09 (т, J = 15,3 Гц, 2H), 3,94 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 3,86-3,83 (м, 1H), 3,56 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 3,28-3,15 (м, 7H), 2,80-2,72 (м, 2H), 2,04-1,94 (м, 5H), 1,83-1,77 (м, 6H), 1,49-1,46 (м, 2H), 1,42-1,38 (м, 2H), 1,28-1,22 (м, 10H).

Пример 161

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-(2R)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат

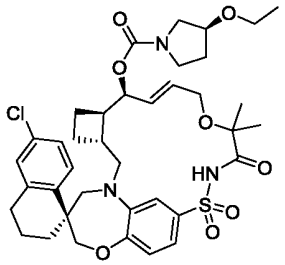


[00801] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием (2R)-2-(метоксиметил)пирролидина вместо 1-(2-

метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{49}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 742,29/744,28; найдено: 742,5/744,5.

Пример 162

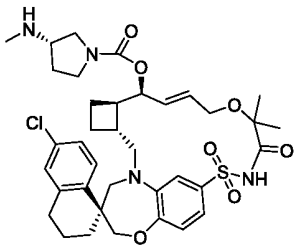
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-(3S)-3-этоксипирролидин-1-карбоксилат



[00802] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием (3S)-3-этоксипирролидина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{49}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 742,29/744,28; найдено: 742,6/744,6. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,34 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 7,13 (дт, J = 8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,84 (дд, J = 8,3, 4,0 Гц, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,70 (дт, J = 14,7, 6,4 Гц, 1H), 5,17 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 4,08-3,93 (м, 4H), 3,84 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 3,67 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 3,50-3,42 (м, 7H), 3,25 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 3,15-3,01 (м, 1H), 2,75 (кв, J = 5,2 Гц, 2H), 2,37-2,30 (м, 1H), 2,21 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 2,02-1,86 (м, 5H), 1,81-1,75 (м, 3H), 1,62-1,54 (м, 1H), 1,34-1,15 (м, 11H).

Пример 163

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-(3S)-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксилат

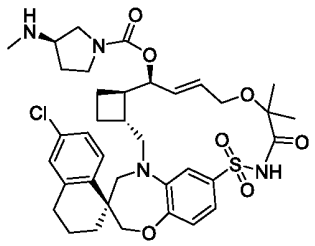


[00803] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 156,* с использованием трет-бутил-N-метил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата вместо 4-амино-1-boc-пиперидина на Стадии 1. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{48}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$:

m/z = 727,3/729,3; найдено: 727,5/729,3. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,16 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,29 (тд, J = 10,4, 9,0, 4,9 Гц, 1H), 5,64 (дт, J = 15,9, 2,7 Гц, 1H), 5,09 (с, 1H), 4,36 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 4,17-3,97 (м, 3H), 3,84 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 3,76-3,07 (м, 14H), 2,98-2,89 (м, 1H), 2,78 (д, J = 8,6 Гц, 3H), 2,34-2,11 (м, 3H), 1,92-1,85 (м, 5H), 1,61 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 1,38 (с, 3H), 1,32 (с, 3H).

Пример 164

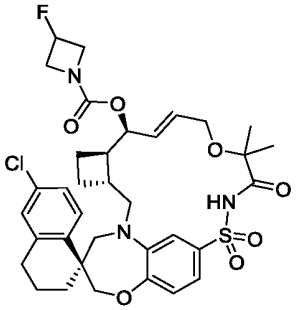
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-(3R)-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксилат



[00804] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 156,* с использованием трет-бутил-N-метил-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]карбамата вместо 4-амино-1-boc-пиперидина на Стадии 1. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{48}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 727,3/729,3/; найдено: 727,3/729,1. ^{1}H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,65 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,26 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,20-7,13 (м, 1H), 7,10-6,99 (м, 1H), 6,91-6,73 (м, 2H), 6,22-6,17 (м, 1H), 5,54-5,46 (м, 1H), 4,91 (с, 1H), 4,11-3,94 (м, 3H), 3,90-3,78 (м, 2H), 3,70-3,65 (м, 4H), 3,01 (дд, J = 16,0, 10,5 Гц, 2H), 2,88-2,67 (м, 4H), 2,67-2,55 (м, 3H), 2,29 (дкв, J = 15,3, 7,5, 6,3 Гц, 1H), 2,22-2,07 (м, 2H), 2,03-1,92 (м, 2H), 1,89-1,81 (м, 3H), 1,70-1,63 (м, 3H), 1,47-1,34 (м, 1H), 1,24 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 1,08 (д, J = 8,4 Гц, 2H), м.д.

Пример 165

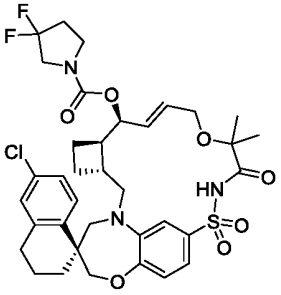
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-3-фторазетидин-1-карбоксилат



[00805] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием 3-фторазетидина гидрохлорида и основания Хунига вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{42}ClFN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 702,23/704,23; найдено: 702,7/704,7. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,13 (с, 1H, NH), 7,69 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (дд, *J* = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J* = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,10 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,02-6,98 (м, 1H), 6,96 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 5,88-5,79 (м, 1H), 5,70 (дд, *J* = 15,6, 4,9 Гц, 1H), 5,38 (м, 1H), 5,23 (м, 2H), 4,14 (м, 4H), 3,74 (дд, *J* = 14,1, 8,3 Гц, 2H), 3,37 (д, *J* = 14,5 Гц, 2H), 3,22 (дд, *J* = 15,0, 9,3 Гц, 1H), 2,79 (д, *J* = 4,1 Гц, 3H), 2,41-2,33 (м, 1H), 2,16 (с, 4H), 2,01 (дд, *J* = 16,7, 9,0 Гц, 3H), 1,83 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 1,64 (дт, *J* = 18,8, 9,3 Гц, 2H), 1,46 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

Пример 166

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилат

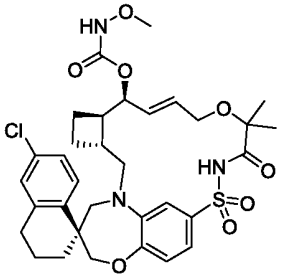


[00806] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием 3,3-дифторпирролидина гидрохлорида и основания Хунига вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{43}ClF_2N_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 734,24/736,24; найдено: 734,7/735,7. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,64 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,25 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H), 7,18 (с, 1H), 7,05-6,99 (м, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,69-6,48 (м, 1H), 5,92-5,62 (м, 2H), 4,15-3,98 (м, 4H), 3,81 (м, 2H), 2,80 (д, *J* = 16,8 Гц, 2H), 2,75-2,64 (м,

6H), 2,44 (с, 2H), 2,06-1,93 (м, 3H), 1,84 (д, *J* = 4,0 Гц, 2H), 1,72 (с, 1H), 1,65 (с, 2H), 1,52-1,44 (м, 2H), 1,38 (с, 3H), 1,22 (с, 3H).

Пример 167

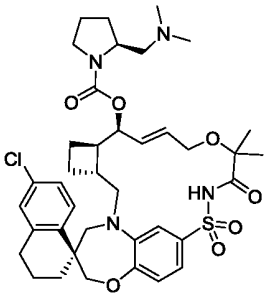
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метоксикарбамат



[00807] К раствору (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (30,0 мг, 0,10 ммоль, Пример 32) в MeCN (3 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (24,23 мг, 0,30 ммоль). Смесь перемешивали при 45 °C в течение 3 ч. ЖХМС показала, что исходное вещество израсходовано. Смесь концентрировали, и остаток повторно растворяли в MeCN (1 мл) и воде (1 мл). К раствору добавляли метоксиамин, который образовывался in situ из метоксиамина гидрохлорида (10,15 мг, 0,22 ммоль) обработкой 2 каплями 2 н. раствора NaOH. Смесь перемешивали при 45 °C в течение ночи. Смесь охлаждали до к. т., добавляли 2 капли 2 н. HCl в ЭА и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18, используя H_2O/ACN (20-100%), с получением необходимого продукта [(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метоксикарбамата (7,8 мг, выход 26,8%). ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{41}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 674,22/675,23; найдено: 674,3/674,2; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,13 (с, 1H, NH), 7,68 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (дт, *J* = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,19 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,10 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,07-6,97 (м, 2H), 5,78 (т, *J* = 5,8 Гц, 1H), 4,15 (м, 3H), 4,02-3,83 (м, 2H), 3,75 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 3,50-3,23 (м, 3H), 2,88-2,70 (м, 3H), 2,45-2,33 (м, 1H), 2,10-1,95 (м, 3H), 1,91 (дд, *J* = 12,9, 6,4 Гц, 2H), 1,87-1,80 (м, 3H), 1,69-1,59 (м, 2H), 1,58-1,49 (м, 2H), 1,44 (д, *J* = 3,4 Гц, 3H), 1,38 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H).

Пример 168

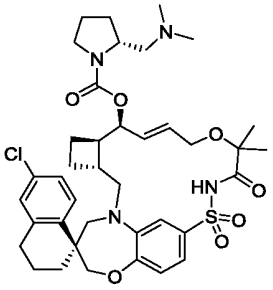
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-(2S)-2-[(диметиламино)метил]пирролидин-1-карбоксилат



[00808] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием N,N-диметил-1-[(2S)-пирролидин-2-ил]метанамина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{39}H_{52}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 755,32/757,31; найдено: 755,5/757,4. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,11 (с, 1H, NH), 7,70 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,32 (тд, *J* = 8,0, 2,1 Гц, 2H), 7,25 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,08 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,01 (д, *J* = 19,4 Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 5,24 (с, 1H), 4,17 (дд, *J* = 27,1, 12,1 Гц, 3H), 3,99 (д, *J* = 13,3 Гц, 1H), 3,59 (м, 3H), 3,36-3,22 (м, 5H), 3,15 (с, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,87 (с, 3H), 2,85-2,71 (м, 4H), 2,05 (дт, *J* = 12,0, 7,2 Гц, 2H), 1,93 (м, 4H), 1,80 (дд, *J* = 24,4, 7,6 Гц, 2H), 1,69 (м, 2H), 1,62-1,49 (м, 2H), 1,43 (с, 3H), 1,28 (с, 3H).

Пример 169

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-(2R)-2-[(диметиламино)метил]пирролидин-1-карбоксилат

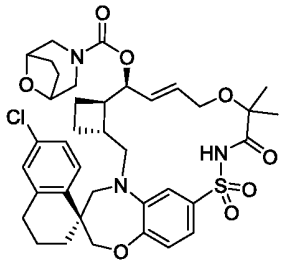


[00809] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием N,N-диметил-1-[(2R)-пирролидин-2-ил]метанамина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{39}H_{52}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 755,32/757,31; найдено: 755,6/757,5. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,14 (с, 1H, NH), 7,65 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,26 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,19 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,02 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,92 (с,

1H), 5,84-5,66 (м, 2H), 5,12 (с, 1H), 4,10 (дд, *J* = 23,8, 12,3 Гц, 3H), 3,96 (дт, *J* = 28,1, 14,1 Гц, 1H), 3,62-3,53 (м, 2H), 3,32-3,20 (м, 6H), 3,14-3,10 (м, 1H), 2,88 (т, *J* = 8,8 Гц, 3H), 2,86-2,82 (м, 3H), 2,80 (дд, *J* = 12,3, 4,1 Гц, 2H), 2,76-2,69 (м, 2H), 2,05-1,96 (м, 2H), 1,86 (м, 6H), 1,76-1,69 (м, 2H), 1,65 (дд, *J* = 18,7, 9,5 Гц, 1H), 1,52-1,46 (м, 1H), 1,38 (д, *J* = 8,7 Гц, 3H), 1,23 (с, 3H).

Пример 170

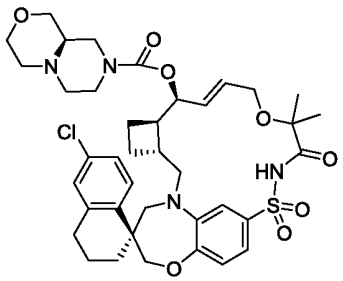
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат



[00810] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием (1R,5S)-3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорида и N,N-диизопропилэтиламина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{47}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 740,27/742,27; найдено: 740,5/742,3. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,63 (т, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,25 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,19 (с, 1H), 6,98 (м, 2H), 6,60 (д, *J* = 77,3 Гц, 1H), 5,84-5,51 (м, 2H), 4,26 (м, 2H), 4,09 (дд, *J* = 38,2, 12,5 Гц, 2H), 4,03-3,85 (м, 1H), 3,71-3,46 (м, 4H), 3,25 (с, 3H), 3,06-2,96 (м, 1H), 2,80 (д, *J* = 16,6 Гц, 1H), 2,76-2,64 (м, 2H), 2,05-1,94 (м, 3H), 1,83 (с, 3H), 1,75 (т, *J* = 20,1 Гц, 2H), 1,68-1,57 (м, 4H), 1,52-1,44 (м, 2H), 1,24 (с, 6H).

Пример 171

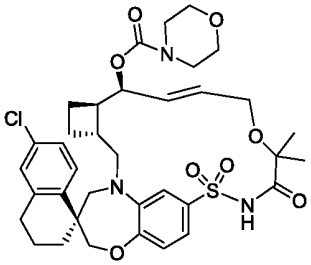
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15λ6-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-(9aS)-3,4,6,7,9,9a-гексагидро-1H-пиразино[2,1-c][1,4]оксазин-8-карбоксилат



[00811] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием (9aS)-1,3,4,6,7,8,9,9a-октагидропиразино[2,1-c][1,4]оксазина дигидрохлорида и диизопропилэтиламина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{39}H_{50}ClN_4O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 769,3/771,3; найдено 769,5/771,5. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,4, 2,2 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,90-5,62 (м, 2H), 5,43-5,27 (м, 1H), 4,16-4,00 (м, 4H), 3,95-3,63 (м, 6H), 3,40 (дд, J = 22,9, 15,5 Гц, 2H), 3,21 (дд, J = 15,4, 9,0 Гц, 2H), 3,06 (т, J = 12,7 Гц, 1H), 2,84-2,62 (м, 6H), 2,38 (квд, J = 8,9, 3,4 Гц, 2H), 2,25 (кв, J = 9,2, 7,1 Гц, 2H), 1,99 (тдд, J = 14,5, 11,1, 6,4 Гц, 3H), 1,89-1,78 (м, 3H), 1,65 (кв, J = 9,1 Гц, 2H), 1,44 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

Пример 172

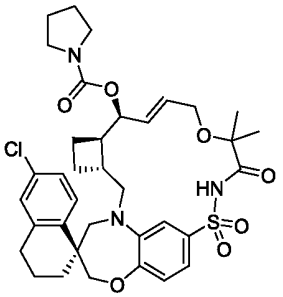
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]морфолин-4-карбоксилат



[00812] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием морфолина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{45}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 714,26/716,26; найдено: 714,7/716,7. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 9,03 (с, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,97 (дд, J = 17,3, 5,2 Гц, 2H), 5,91-5,63 (м, 2H), 5,35 (с, 1H), 4,27-4,03 (м, 3H), 3,87-3,11 (м, 12H), 2,77 (дд, J = 11,1, 5,2 Гц, 3H), 2,39 (дд, J = 8,7, 3,3 Гц, 1H), 2,09-1,91 (м, 3H), 1,81 (ддд, J = 29,9, 18,4, 9,7 Гц, 3H), 1,70-1,58 (м, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,36 (с, 3H).

Пример 173

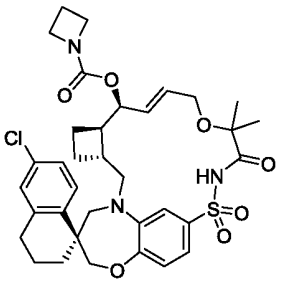
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]пирролидин-1-карбоксилат



[00813] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием пирролидина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{45}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 698,26/700,26; найдено: 698,4/700,4. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (с, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,52-7,44 (м, 1H), 7,17 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,98 (дд, J = 5,3, 3,0 Гц, 2H), 5,77 (ддд, J = 20,5, 16,0, 8,3 Гц, 2H), 5,37-5,33 (м, 2H), 5,30 (с, 1H), 4,07 (дд, J = 13,7, 5,9 Гц, 1H), 3,84-3,65 (м, 2H), 3,51-3,44 (м, 2H), 3,37 (д, J = 14,9 Гц, 2H), 3,21 (дд, J = 14,9, 9,3 Гц, 1H), 2,85-2,71 (м, 3H), 2,36 (дд, J = 9,0, 3,7 Гц, 1H), 2,26-2,17 (м, 2H), 2,01 (д, J = 6,5 Гц, 4H), 1,89-1,80 (м, 6H), 1,65 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 1,43 (с, 3H), 1,35 (с, 3H).

Пример 174

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]азетидин-1-карбоксилат

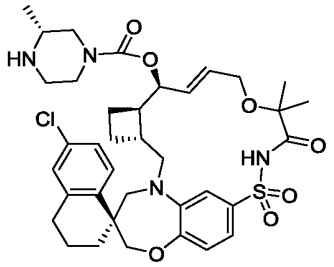


[00814] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием азетидина гидрохлорида и основания Хунига вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{41}ClN_3O_7S$ $[M-H]^+$: m/z = 682,24/684,24; найдено: 682,7/684,7. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 28,7 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,02 (с, 1H), 5,69 (дд, J = 15,6, 5,6 Гц, 1H), 5,34 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,02 (ддд, J = 21,9, 18,8, 7,6 Гц, 6H), 3,82 (с, 1H), 3,68 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 3,49 (с, 1H), 3,39-2,96 (м, 2H),

2,81-2,72 (м, 2H), 2,63 (д, J = 10,3 Гц, 1H), 2,34 (квд, J = 9,5, 3,2 Гц, 1H), 2,26-2,18 (м, 2H), 2,03-1,96 (м, 4H), 1,91 (дд, J = 8,8, 4,0 Гц, 2H), 1,82-1,74 (м, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,25 (с, 3H).

Пример 175

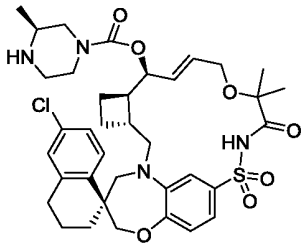
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-(3R)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат



[00815] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием (2R)-2-метилпиперазина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{48}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 727,29/729,28; найдено: 727,5/729,5. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 9,65 (с, 1H), 7,63 (дд, J = 34,1, 7,2 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 25,4 Гц, 1H), 7,19-7,04 (м, 2H), 6,93 (д, J = 35,6 Гц, 2H), 5,85 (дд, J = 202,2, 33,8 Гц, 1H), 5,48-5,05 (м, 1H), 4,31-3,64 (м, 7H), 3,61-3,41 (м, 1H), 3,31 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 3,19-2,98 (м, 2H), 2,76 (ддд, J = 22,2, 17,3, 4,6 Гц, 5H), 2,34 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 2,27-2,18 (м, 1H), 2,03-1,88 (м, 4H), 1,84-1,70 (м, 4H), 1,63 (д, J = 9,9 Гц, 2H), 1,38 (с, 3H), 1,26 (д, J = 8,7 Гц, 3H), 1,10 (с, 3H).

Пример 176

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-(3S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат

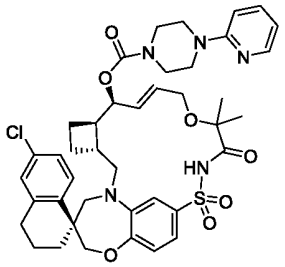


[00816] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием (2S)-2-метилпиперазина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{48}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 727,29/729,28; найдено: 727,5/729,5. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,16

(д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,09 (дд, J = 6,9, 2,2 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 5,71 (с, 2H), 5,35 (дд, J = 5,7, 3,9 Гц, 2H), 4,13 (т, J = 11,9 Гц, 2H), 4,03 (дд, J = 22,2, 8,6 Гц, 2H), 3,83-3,64 (м, 2H), 3,44 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 3,35 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 3,26-3,12 (м, 1H), 3,00 (д, J = 15,0 Гц, 1H), 2,82-2,72 (м, 4H), 2,54 (с, 1H), 2,38 (с, 1H), 2,26-2,15 (м, 1H), 1,97 (дд, J = 42,5, 8,6 Гц, 4H), 1,86-1,74 (м, 4H), 1,63 (дд, J = 19,1, 9,7 Гц, 2H), 1,48 (т, J = 12,2 Гц, 1H), 1,42 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,07 (с, 3H).

Пример 177

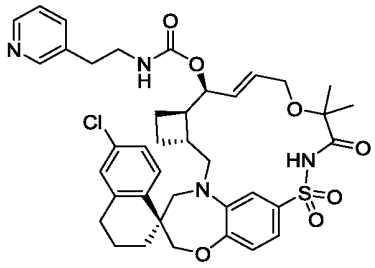
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-4-(2-пиридил)пиперазин-1-карбоксилат



[00817] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием 1-(2-пиридил)пиперазина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{41}H_{49}ClN_5O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 790,3/792,3; найдено: 790,3/792,3. ^{1}H ЯМР (600 МГц, CDCl3) δ 9,13 (с, 1H), 8,28 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,82-7,73 (м, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,90-6,77 (м, 2H), 6,01-5,67 (м, 2H), 5,56-5,21 (м, 2H), 4,29-4,02 (м, 3H), 3,83-3,70 (м, 6H), 3,51-3,31 (м, 2H), 3,21 (дд, J = 15,1, 9,7 Гц, 1H), 2,84-2,73 (м, 4H), 2,48-2,31 (м, 1H), 2,28-2,19 (м, 1H), 2,10-1,91 (м, 4H), 1,83 (ддд, J = 25,5, 18,9, 9,2 Гц, 3H), 1,72-1,59 (м, 2H), 1,44 (с, 3H), 1,36 (с, 3H).

Пример 178

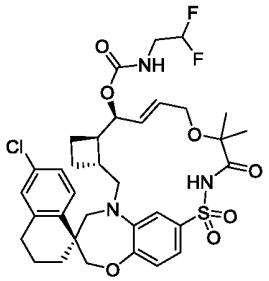
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15λ^6-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.0^3,6.0^19,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-[2-(3-пиридил)этил]карбамат



[00818] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием 3-(2-аминоэтил)пиридина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{39}H_{46}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 749,28/751,28; найдено: 749,5/751,4. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58 (с, 2H), 7,96 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 22,2, 7,3 Гц, 2H), 7,33-7,23 (м, 2H), 7,19 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,12 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,06-6,96 (м, 2H), 6,92 (с, 1H), 5,81-5,26 (м, 2H), 5,01 (д, J = 91,1 Гц, 1H), 4,11 (дд, J = 43,7, 12,2 Гц, 3H), 3,90 (дд, J = 14,3, 5,9 Гц, 2H), 2,95-2,60 (м, 6H), 2,17-1,45 (м, 10H), 1,40 (с, 3H), 1,24 (с, 6H).

Пример 179

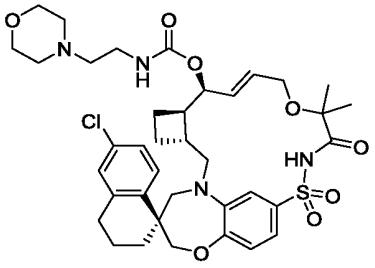
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-(2,2-дифторэтил)карбамат



[00819] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием 2,2-дифторэтанамина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{34}H_{41}ClF_2N_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 708,23/710,23; найдено: 708,4/710,3. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,66 (с, 1H), 7,65 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,35-7,13 (м, 4H), 7,05 (т, J = 19,8 Гц, 2H), 6,51 (с, 1H), 6,27-5,57 (м, 2H), 5,33 (т, J = 4,7 Гц, 1H), 5,04 (с, 1H), 4,33-3,72 (м, 3H), 2,85-2,64 (м, 3H), 2,15-1,44 (м, 10H), 1,39 (с, 2H), 1,24 (с, 8H).

Пример 180

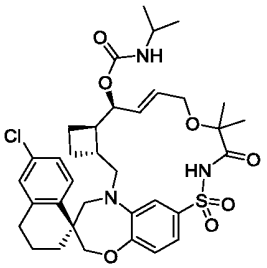
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-(2-морфолиноэтил)карбамат



[00820] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием 4-(2-аминоэтил)морфолина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{50}ClN_4O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 757,31/759,30; найдено: 757,5/759,2.

Пример 181

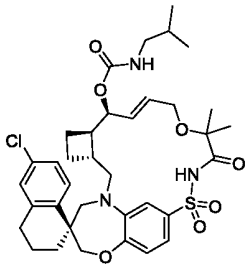
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-изопропилкарбамат



[00821] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием изопропиламина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{45}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 686,26/688,26; найдено: 686,8/688,8. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,97 (с, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (дд, *J* = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,17 (дд, *J* = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,08 (д, *J* = 1,7 Гц, 2H), 6,99 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 5,82-5,60 (м, 2H), 5,15 (с, 1H), 4,64 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 4,13 (дд, *J* = 26,0, 12,2 Гц, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,52-3,07 (м, 3H), 2,86-2,63 (м, 3H), 2,35 (д, *J* = 40,1 Гц, 1H), 2,07-1,71 (м, 7H), 1,64 (д, *J* = 10,1 Гц, 1H), 1,42 (с, 3H), 1,37 (с, 3H), 1,17 (д, *J* = 6,3 Гц, 6H).

Пример 182

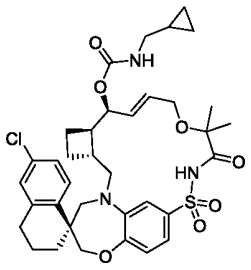
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-изобутилкарбамат



[00822] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием изобутиламина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{47}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 700,27/702,27; найдено: 700,8/702,6. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 9,00 (с, 1H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,07 (дд, J = 10,3, 1,9 Гц, 2H), 6,99 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,88-5,57 (м, 2H), 5,20 (с, 1H), 4,91 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,27-4,04 (м, 3H), 3,85-3,64 (м, 2H), 3,52-3,28 (м, 2H), 3,23-3,12 (м, 1H), 3,01 (дд, J = 13,5, 6,9 Гц, 2H), 2,77 (дд, J = 10,5, 5,2 Гц, 3H), 2,37 (дд, J = 8,7, 3,9 Гц, 1H), 2,08-1,70 (м, 7H), 1,62 (д, J = 9,6 Гц, 2H), 1,42 (с, 3H), 1,37 (с, 3H), 0,92 (д, J = 6,7 Гц, 6H).

Пример 183

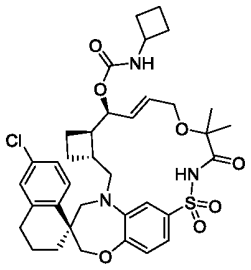
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-(циклопропилметил)карбамат



[00823] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием циклопропилметиламина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{45}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 698,27/700,27; найдено: 698,3/700,1.

Пример 184

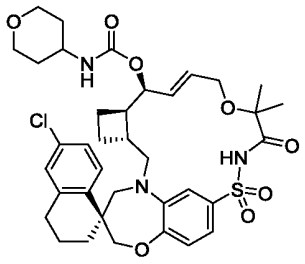
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-циклобутилкарбамат



[00824] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием циклобутиламина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{45}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 698,27/700,27; найдено: 698,4/700,3. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 9,00 (с, 1H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,07 (дд, J = 10,3, 1,9 Гц, 2H), 6,99 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,88-5,57 (м, 2H), 5,20 (с, 1H), 4,91 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,27-4,04 (м, 3H), 3,85-3,64 (м, 2H), 3,52-3,28 (м, 2H), 3,23-3,12 (м, 1H), 3,01 (дд, J = 13,5, 6,9 Гц, 2H), 2,77 (дд, J = 10,5, 5,2 Гц, 3H), 2,37 (дд, J = 8,7, 3,9 Гц, 1H), 2,08-1,70 (м, 7H), 1,62 (д, J = 9,6 Гц, 2H), 1,42 (с, 3H), 1,37 (с, 3H), 0,92 (д, J = 6,7 Гц, 6H).

Пример 185

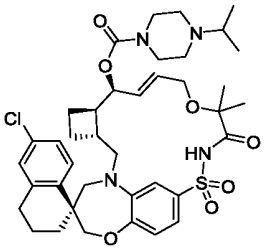
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-тетрагидропиран-4-илкарбамат



[00825] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием 4-аминотетрагидропирана вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{47}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 728,28/730,28; найдено: 728,3/730,0. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,66 (с, 1H), 7,65 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,40-6,73 (м, 7H), 6,53 (с, 1H), 5,51 (дд, *J* = 178,9, 11,3 Гц, 2H), 5,02 (с, 1H), 4,28-3,72 (м, 6H), 3,55 (с, 1H), 2,73 (дд, *J* = 24,8, 16,6 Гц, 3H), 2,12-1,49 (м, 12H), 1,43-1,09 (м, 11H).

Пример 186

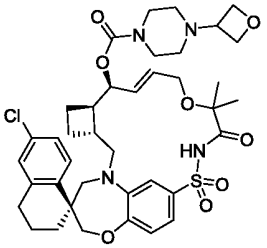
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-4-изопропилпиперазин-1-карбоксилат



[00826] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием 1-изопропилпиперазина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{39}H_{52}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 755,32/757,31; найдено: 755,5/757,4. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 12,87 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 7,67 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,47 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,18 (дд, *J* = 8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,00 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,90 (т, *J* = 20,4 Гц, 2H), 5,43-5,18 (м, 1H), 4,47-4,01 (м, 5H), 3,89-3,28 (м, 9H), 3,25-2,59 (м, 6H), 2,29 (дт, *J* = 15,3, 8,3 Гц, 2H), 2,17-1,91 (м, 4H), 1,89-1,80 (м, 4H), 1,35 (с, 10H).

Пример 187

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат

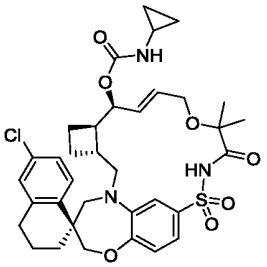


[00827] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием 1-(оксетан-3-ил)пиперазина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{39}H_{50}ClN_4O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 769,30/71,29; найдено: 769,7/771,6. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 9,13 (с, 1H), 7,67 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,52-7,40 (м, 1H), 7,18 (дд, *J* = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6,99 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,88 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,01-5,74 (м, 2H), 5,54-5,25 (м, 4H), 4,77 (ддд, *J* = 42,9, 9,0, 4,2 Гц,

3H), 4,31-4,07 (м, 4H), 3,93 (дд, *J* = 33,3, 27,0 Гц, 3H), 3,82-3,29 (м, 7H), 3,19 (дд, *J* = 15,2, 10,0 Гц, 1H), 3,03-2,57 (м, 7H), 2,44-2,18 (м, 5H), 1,45 (с, 6H).

Пример 188

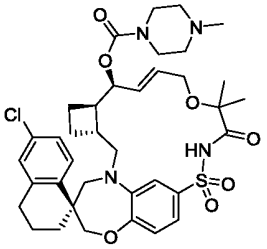
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-циклопропилкарбамат



[00828] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием циклопропиламина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{43}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 684,24/686,24; найдено: 684,4/686,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,04 (с, 1H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,11-6,89 (м, 3H), 5,67 (дд, J = 16,0, 3,5 Гц, 2H), 5,10 (д, J = 55,9 Гц, 1H), 4,32-3,97 (м, 3H), 3,90-3,01 (м, 6H), 2,93-2,16 (м, 5H), 2,08-1,72 (м, 7H), 1,64 (с, 1H), 1,43 (с, 3H), 1,36 (с, 3H), 0,72 (дд, J = 6,7, 5,0 Гц, 2H), 0,54 (с, 2H).

Пример 189

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-4-метилпиперазин-1-карбоксилат

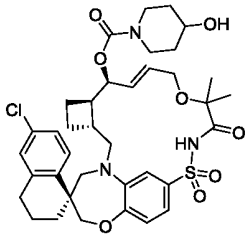


[00829] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием метилпиперазина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{48}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 727,30/729,29; найдено: 727,6/729,2. ^{1}H ЯМР (499 МГц, $CDCl_3$) δ 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54-7,41 (м, 1H), 7,17 (дд, *J* = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,13-7,04 (м, 1H), 6,98 (т, *J* = 6,1 Гц, 2H), 6,17-5,55 (м, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,12

(дд, *J* = 25,4, 12,1 Гц, 3H), 3,85-3,08 (м, 9H), 2,93-2,64 (м, 3H), 2,60-2,14 (м, 9H), 2,09-1,92 (м, 5H), 1,82 (с, 2H), 1,43 (с, 3H), 1,36 (с, 3H).

Пример 190

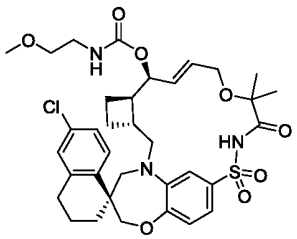
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат



[00830] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием пиперидин-4-ола вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{47}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 728,28/730,28; найдено: 728,4/729,9. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (с, 1H), 7,70 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,20 (ддд, J = 109,1, 20,0, 12,8 Гц, 6H), 6,57 (с, 1H), 5,74 (с, 2H), 5,20 (с, 1H), 4,77 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 3,92 (ддд, J = 188,7, 35,2, 15,1 Гц, 8H), 2,96-2,68 (м, 4H), 1,84 (дд, J = 111,2, 52,7 Гц, 11H), 1,31 (т, J = 57,5 Гц, 10H).

Пример 191

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-(2-метоксиэтил)карбамат

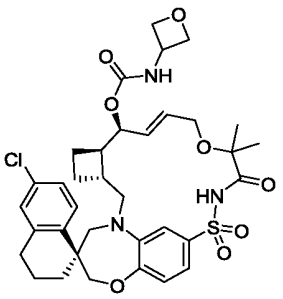


[00831] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием 2-метоксиэтиламина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{45}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 702,26/704,26; найдено: 702,4/704,3. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,72 (с, 1H), 7,70 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,40-7,19 (м, 3H), 7,05 (д, J = 48,1 Гц, 3H), 6,57 (с, 1H), 5,95-5,33 (м, 2H), 5,07 (с, 1H), 4,39-3,76 (м, 4H), 3,59

(д, J = 14,9 Гц, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,16 (с, 2H), 2,96-2,64 (м, 3H), 2,16-1,50 (м, 9H), 1,44 (с, 2H), 1,25 (д, J = 43,6 Гц, 7H).

Пример 192

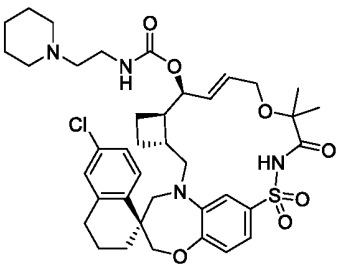
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-(оксетан-3-ил)карбамат



[00832] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием оксетан-3-амина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{43}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 700,24/702,24; найдено: 700,3/702,3. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,97 (с, 1H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 26,7, 25,2 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 13,5 Гц, 2H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,94-5,64 (м, 2H), 5,56-5,12 (м, 4H), 4,98-4,79 (м, 3H), 4,56 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,13 (дд, J = 27,7, 12,2 Гц, 3H), 3,75 (дд, J = 53,1, 12,3 Гц, 2H), 3,53-3,10 (м, 2H), 2,90-2,65 (м, 3H), 2,49-2,28 (м, 1H), 2,29-2,14 (м, 2H), 2,01 (д, J = 5,4 Гц, 4H), 1,86 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 1,43 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

Пример 193

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-[2-(1-пиперидил)этил]карбамат

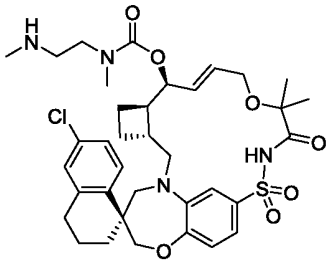


[00833] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием 1-(2-аминоэтил)пиперидина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{39}H_{52}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z =

755,33/757,32; найдено: 755,5/757,4. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 12,22 (с, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,03-6,86 (м, 2H), 5,81 (с, 1H), 5,63 (дд, J = 15,4, 4,6 Гц, 1H), 5,42-5,24 (м, 2H), 5,18 (с, 1H), 4,12 (дд, J = 24,6, 12,2 Гц, 3H), 4,04-3,79 (м, 2H), 3,78-3,55 (м, 5H), 3,50-2,98 (м, 5H), 2,93-2,53 (м, 6H), 2,49-2,28 (м, 1H), 2,28-2,12 (м, 2H), 2,08-1,96 (м, 6H), 1,40 (с, 4H), 1,36 (с, 5H).

Пример 194

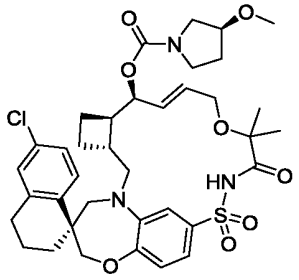
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метил-N-[2-(метиламино)этил]карбамат



[00834] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием N^1,N^2-диметилэтан-1,2-диамина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{48}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 715,30/717,29; найдено: 715,5/717,5. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,61 (с, 1H), 8,42 (с, 2H), 7,65 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,26 (дд, J = 8,4, 2,3 Гц, 2H), 7,19 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,69 (с, 2H), 5,29 (дд, J = 49,6, 44,7 Гц, 1H), 4,32-3,87 (м, 3H), 3,56 (д, J = 14,5 Гц, 2H), 2,82 (ддд, J = 56,1, 35,7, 24,1 Гц, 9H), 2,59 (с, 3H), 2,16-1,57 (м, 8H), 1,39 (с, 4H), 1,23 (д, J = 10,5 Гц, 6H).

Пример 195

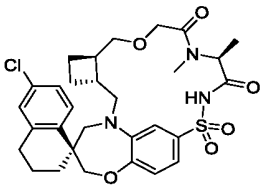
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-(3S)-3-метоксипирролидин-1-карбоксилат



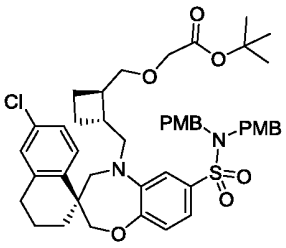
[00835] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием (3S)-3-метоксипирролидина вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на *Стадии 2*. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{47}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 728,27/730,27; найдено: 728,5/730,5. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,68 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,36 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,13 (дд, *J* = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,06 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 6,97 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 6,85 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,10 (ш., 1H), 5,70 (ддд, *J* = 15,8, 10,4, 5,4 Гц, 1H), 5,22-5,14 (м, 1H), 4,12-3,92 (м, 4H), 3,86 (д, *J* = 16,1 Гц, 2H), 3,66 (т, *J* = 13,7 Гц, 2H), 3,52-3,40 (м, 4H), 3,34 (с, 3H), 3,28 (с, 2H), 3,09 (кв, *J* = 12,3 Гц, 2H), 2,78-2,70 (м, 4H), 2,31 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 2,01-1,92 (м, 4H), 1,80-1,72 (м, 3H), 1,36 (с, 3H), 1,31 (с, 3H).

Пример 196

(3R,6R,12S,22S)-6'-Хлор-11,12-диметил-15,15-диоксоспиро[8,20-диокса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-16,18,24-триен-22,1'-тетралин]-10,13-дион



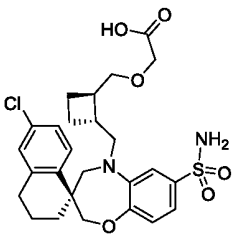
Стадия 1: трет-бутил-2-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]ацетат



[00836] К раствору (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклобутил]метил]-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (300,0 мг, 0,42 ммоль, **Промежуточное соединение 3,** стадия 2) в ТГФ (15 мл) добавляли трет-бутоксид калия (93,86 мг, 0,84 ммоль) при 20 °C. Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин, а затем добавляли трет-бутилбромацетат (163,15 мг, 0,84 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. ЖХМС показала полное превращение исходного вещества. Реакционную смесь гасили водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью

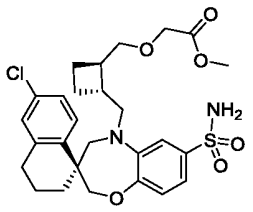
флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (12 г), используя EtOAc/смесь изомеров гептана (от 3% до 40%), с получением трет-бутил-2-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]ацетата (280 мг, выход 80,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{46}H_{56}ClN_2O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 831,34/833,34; найдено: 831,06/832,45.

Стадия 2: 2-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]уксусная кислота



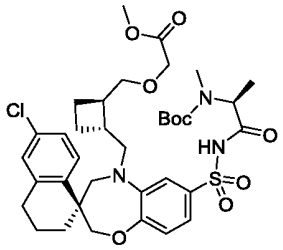
[00837] К раствору трет-бутил-2-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]ацетата (280,0 мг, 0,34 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФК (3,0 мл, 39,2 ммоль) при 40 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Анализ ЖХМС показал завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и доводили до pH 7~8 насыщенным водным раствором Na_2CO_3. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью системы флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (12 г), используя EtOAc/смесь изомеров гептана (от 3% до 60%), с получением 2-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]уксусной кислоты (152 мг, выход 84,4%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{26}H_{32}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 535,16/537,16; найдено: 534,8/536,6.

Стадия 3: метил-2-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]ацетат



[00838] К раствору 2-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]уксусной кислоты (195,0 мг, 0,36 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли K_2CO_3 (100,59 мг, 0,73 ммоль) и йодметан (103,46 мг, 0,73 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. ЖХМС показала полное превращение исходного вещества. Добавляли EtOAc (10 мл), и слои разделяли, затем водный слой доводили до pH 1~2 водн. HCl (1 н.) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (12 г), используя EtOAc/смесь изомеров гептана (от 2% до 50%), с получением метил-2-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]ацетата (159 мг, выход 79,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{27}H_{34}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 549,17/551,17; найдено: 548,9/550,6.

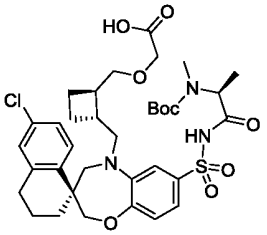
Стадия 4: метил-2-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[[(2S)-2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]пропаноил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]ацетат



[00839] Смесь (2S)-2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]пропановой кислоты (77,73 мг, 0,38 ммоль), метил-2-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]ацетата (70,0 мг, 0,13 ммоль), EDCI (73,32 мг, 0,38 ммоль) и ДМАП (77,4 мг, 0,76 ммоль) в ДХМ (3 мл) перемешивали при к. т. в течение ночи. Анализ ЖХМС показал завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (10 мл), промывали 1 н. HCl (2 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном

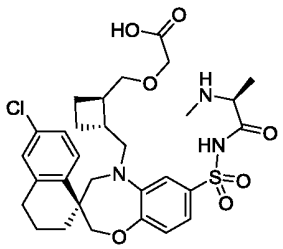
давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (12 г), используя EtOAc/смесь изомеров гептана (от 3% до 60%), с получением метил-2-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[[(2S)-2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]пропаноил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]ацетата (75 мг, выход 80,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{49}ClN_3O_9S$ $[M+H]^+$: m/z = 734,28/736,28; найдено: 733,9/736,3.

Стадия 5: 2-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[[(2S)-2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]пропаноил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]уксусная кислота



[00840] К раствору метил-2-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[[(2S)-2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]пропаноил]сульфамоил]-6-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]ацетата (75,0 мг, 0,10 ммоль) в ТГФ (0,50 мл) и метаноле (0,50 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (12,87 мг, 0,31 ммоль) в воде (0,50 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. ЖХМС показала полное превращение исходного вещества. ТГФ и MeOH частично удаляли на роторном испарителе, и водный слой доводили до pH 1~2 с помощью водн. HCl (1 н.) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[[(2S)-2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]пропаноил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]уксусной кислоты (64 мг, выход 87%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{47}ClN_3O_9S$ $[M+H]^+$: m/z = 720,26/722,26; найдено: 720,0/721,6.

Стадия 6: 2-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-[[(2S)-2-(метиламино)пропаноил]сульфамоил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]уксусная кислота



[00841] 2-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[[(2S)-2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]пропаноил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]уксусную кислоту (64,0 мг, 0,09 ммоль) растворяли в 2 н. растворе HCl в EtOAc (0,0 мл, 0,09 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и к остатку добавляли моногидрат гидроксида лития (3,73 мг, 0,09 ммоль) в ТГФ (0,50 мл), воде (0,50 мл) и метаноле (0,50 мл). Через 2 ч анализ ЖХМС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-[[(2S)-2-(метиламино)пропаноил]сульфамоил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]уксусной кислоты (51 мг, выход 92,6%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{30}H_{39}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 620,22/622,22; найдено: 619,9/622,1.

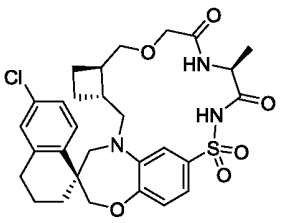
Стадия 7: (3R,6R,12S,22S)-6'-хлор-11,12-диметил-15,15-диоксоспиро[8,20-диокса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-16,18,24-триен-22,1'-тетралин]-10,13-дион

[00842] К раствору 2-[[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-[[(2S)-2-(метиламино)пропаноил]сульфамоил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метокси]уксусной кислоты (26,0 мг, 0,04 ммоль) в ДМФА (2 мл) при перемешивании добавляли HATU (31,88 мг, 0,08 ммоль) и ДИПЭА (0,01 мл, 0,08 ммоль) при 20 °C. Через 1 ч анализ ЖХМС показал полное превращение исходного вещества в необходимый продукт. Реакцию гасили водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (12 г), используя EtOAc/смесь изомеров гептана (от 2% до 60%). Необходимые фракции собирали и дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (30 x 250 мм, 10 мкм), используя MeCN/H_2O (от 20 до 100%), с получением (3R,6R,12S,22S)-6'-хлор-11,12-диметил-15,15-диоксоспиро[8,20-диокса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло-[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-16,18,24-триен-22,1'-

тетралин]-10,13-диона (6,2 мг, 0,0103 ммоль, выход 24,56%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. 602,20/604,20; найдено 602,28/604,25.

Пример 197

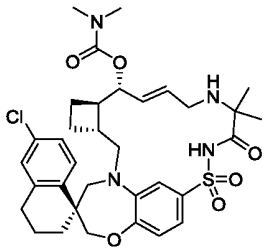
(3R,6R,12S,22S)-6'-Хлор-12-метил-15,15-диоксоспиро[8,20-диокса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6.0~19,24]пентакоза-16,18,24-триен-22,1'-тетралин]-10,13-дион



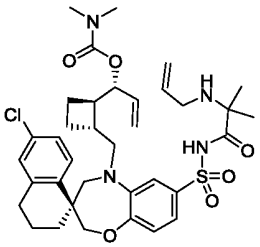
[00843] Это соединение было получено с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 196, Стадии 4-7,* с использованием (2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропановой кислоты вместо (2S)-2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]пропановой кислоты на *Стадии 4*. ЖХМС рассч. для $C_{29}H_{35}ClN_3O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 588,19/590,19; найдено 588,6/590,6. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,13 (дд, J = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,48-5,23 (м, 1H), 4,39 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 4,06-3,82 (м, 4H), 3,75 (д, J = 14,2 Гц, 2H), 3,46 (с, 2H), 3,34 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 3,09 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 2,81 (д, J = 25,2 Гц, 2H), 1,97 (с, 3H), 1,72 (ддд, J = 42,0, 16,7, 8,4 Гц, 5H), 1,37 (д, J = 7,2 Гц, 5H).

Пример 198

[(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6.0~19,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат

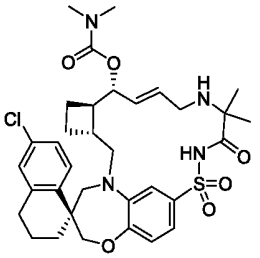


Стадия 1: [(1R)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[[2-(аллиламино)-2-метилпропаноил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]-N,N-диметилкарбамат



[00844] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 42, Стадия 2,* с использованием [(1R)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]-N,N-диметилкарбамата (Промежуточное соединение 10) и 3-аллил-4,4-диметилоксазолидин-2,5-диона (Пример 42, Стадия 1). ЖХМС: рассч. для $C_{36}H_{48}ClN_4O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 699,3/701,3; найдено: 699,5/701,5.

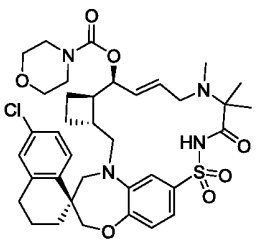
Стадия 2: [(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6.0~19,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат



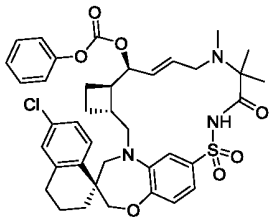
[00845] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадия 4,* с использованием [(1R)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[[2-(аллиламино)-2-метилпропаноил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]-N,N-диметилкарбамата. ЖХМС рассч. для $C_{34}H_{44}ClN_4O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 671,3/673,3; найдено: 671,9/673,8.

Пример 199

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]морфолин-4-карбоксилат



Стадия 1: *[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]фенилкарбонат*



[00846] К раствору (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (680,0 мг, 1,11 ммоль, Пример 43) в пиридине (0,89 мл, 11,07 ммоль) добавляли фенилхлорформиат (0,69 мл, 5,54 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. ЖХМС показала полное превращение исходного вещества в необходимый продукт. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя ЭА:гептан (от 50% до 100%), с получением [(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлоро-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]фенилкарбоната (810 мг, выход 99,6%).

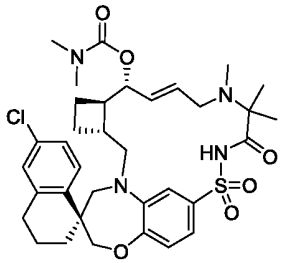
Стадия 2: [(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]морфолин-4-карбоксилат

[00847] К раствору [(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]фенилкарбоната (40,0 мг, 0,05 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли морфолин (47,46 мг, 0,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч при 75 °C. ЖХМС показала превращение исходного вещества в необходимый продукт. Смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (от 15% до 100% MeCN/H_2O) с получением [(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]морфолин-4-карбоксилата (15 мг, выход 37,9%). ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{48}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 727,29/729,29; найдено 727,4/729,4. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,53-7,43 (м, 1H), 7,19 (дд, *J* = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6,96 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H),

6,83 (с, 1H), 5,86 (с, 1H), 5,70 (д, *J* = 15,7 Гц, 1H), 5,39 (с, 1H), 4,17 (д, *J* = 12,2 Гц, 1H), 4,06 (д, *J* = 12,1 Гц, 1H), 3,72 (д, *J* = 5,6 Гц, 6H), 3,50 (м, 6H), 3,35 (д, *J* = 14,8 Гц, 1H), 3,09 (дд, *J* = 15,0, 10,9 Гц, 1H), 2,87-2,73 (м, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,99 (д, *J* = 12,4 Гц, 2H), 1,83 (кв, *J* = 10,1, 9,5 Гц, 2H), 1,68 (дт, *J* = 18,6, 9,5 Гц, 1H), 1,45 (д, *J* = 12,8 Гц, 1H), 1,31 (д, *J* = 24,9 Гц, 6H), 1,12 (с, 3H).

Пример 200

[(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-Хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат

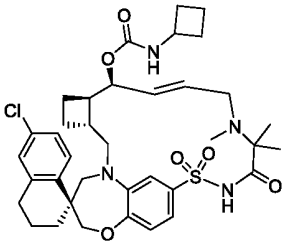


[00848] К раствору [(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.0~3,6.0~19,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамата (10,0 мг, 0,01 ммоль, Пример 197) в ДХЭ (0,50 мл) добавляли 37% водный раствор формальдегида (0,01 мл, 0,30 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, затем добавляли $NaBH_3CN$ (11,27 мг, 0,30 ммоль) в метаноле (0,10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Реакцию гасили нас. водным раствором NH4Cl (5 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18, используя $MeCN/H_2O$ (от 20% до 100%), с получением [(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамата (6,3 мг, выход 61,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{46}ClN_4O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 685,3/687,3; найдено 685,8/687,3. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,92 (дт, J = 12,7, 6,0 Гц, 1H), 5,41-5,25 (м, 1H), 5,07 (с, 1H), 4,08 (т, J = 16,8 Гц, 2H), 3,73 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 3,36 (с, 1H), 3,06 (дд, J = 15,2, 10,7 Гц, 1H), 2,92 (с, 4H), 2,84-2,72 (м, 3H), 2,52 (с, 1H), 2,28 (с, 2H), 2,22 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 2,08-

1,90 (м, 5H), 1,83 (с, 3H), 1,72-1,61 (м, 3H), 1,43 (т, J = 13,1 Гц, 2H), 1,32 (д, J = 12,4 Гц, 3H), 1,26 (д, J = 8,6 Гц, 3H).

Пример 201

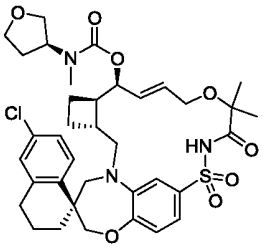
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-циклобутилкарбамат



[00849] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 199, Стадия 2,* с использованием циклобутиламина вместо морфолина. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{48}ClN_4O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 711,30/713,30; найдено: 711,7/713,8. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,89 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 5,67 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 5,44 (с, 1H), 5,28 (д, J = 17,7 Гц, 1H), 4,14 (дт, J = 35,4, 10,4 Гц, 3H), 3,70 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 3,39 (дд, J = 28,7, 14,8 Гц, 2H), 3,14-2,97 (м, 1H), 2,81 (дд, J = 15,8, 8,0 Гц, 5H), 2,46-2,13 (м, 5H), 2,09-1,89 (м, 5H), 1,89-1,77 (м, 4H), 1,77-1,52 (м, 4H), 1,45 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 1,35 (с, 3H), 1,11 (с, 3H).

Пример 202

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метил-N-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]карбамат

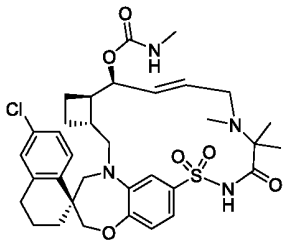


[00850] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 63,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 32) на Стадии 2 и (3S)-N-

метилтетрагидрофуран-3-амина гидрохлорида на Стадии 1. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{47}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z =728,27/730,27; найдено: 728,4/730,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,12 (с, 1H), 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,99-6,95 (м, 1H), 5,83 (дд, J = 5,9, 3,4 Гц, 1H), 5,73 (дд, J = 15,7, 5,2 Гц, 1H), 5,33 (кв, J = 4,3, 3,9 Гц, 1H), 4,91 (с, 1H), 4,12 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 4,09-4,04 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,69 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 3,50-3,32 (м, 2H), 3,23 (дд, J = 15,1, 9,3 Гц, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,81-2,76 (м, 3H), 2,40 (дд, J = 8,9, 3,5 Гц, 1H), 2,24 (дд, J = 9,5, 5,5 Гц, 1H), 2,04 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 1,95 (д, J = 10,1 Гц, 2H), 1,87-1,74 (м, 5H), 1,71-1,62 (м, 3H), 1,51 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

Пример 203

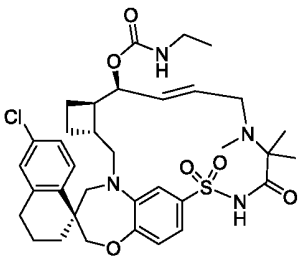
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метилкарбамат



[00851] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 199, Стадии 2,* с использованием метиламина (40% в воде) вместо морфолина. ЖХМС рассч. для $C_{34}H_{44}ClN_4O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 671,27/673,27; найдено: 671,7/673,6. ^{1}H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,63 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,25 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,19-7,07 (м, 2H), 6,88-6,84 (м, 2H), 6,07 (ш., 1H), 5,81-5,66 (м, 1H), 5,17-5,12 (м, 1H), 3,58-3,49 (м, 1H), 3,31-3,25 (м, 6H), 3,19-3,06 (м, 1H), 2,86-2,64 (м, 4H), 2,60 (д, J = 4,6 Гц, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,37 (дт, J = 3,8, 2,0 Гц, 1H), 2,00 (дт, J = 12,2, 3,9 Гц, 1H), 1,85 (с, 3H), 1,77-1,61 (м, 3H), 1,48-1,44 (м, 1H), 1,35 (с, 3H), 1,28-1,10 (м, 5H).

Пример 204

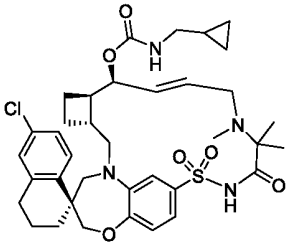
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-этилкарбамат



[00852] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 199, Стадия 2,* с использованием этиламина (66-72% в воде) вместо морфолина. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{46}ClN_4O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 685,28/687,28; найдено: 685,7/687,7. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,90 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 5,68 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 5,28 (с, 1H), 5,21 (с, 1H), 4,12 (дд, J = 36,0, 12,1 Гц, 2H), 3,70 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 3,50-3,35 (м, 2H), 3,27 (дд, J = 13,5, 7,0 Гц, 2H), 3,16-2,97 (м, 1H), 2,81 (дд, J = 14,7, 8,2 Гц, 4H), 2,28 (с, 4H), 2,06-1,92 (м, 4H), 1,85 (с, 4H), 1,63 (дд, J = 18,6, 9,6 Гц, 1H), 1,45 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 1,35 (с, 3H), 1,22 (дд, J = 16,2, 9,0 Гц, 3H), 1,11 (с, 3H).

Пример 205

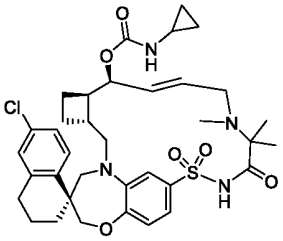
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-(циклопропилметил)карбамат



[00853] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 199, Стадии 2,* с использованием циклопропилметиламина вместо морфолина. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{48}ClN_4O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 711,30/713,30; найдено: 711,8/713,8. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,93 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 5,68 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 5,40 (с, 1H), 5,26 (с, 1H), 4,12 (дд, J = 36,4, 12,1 Гц, 2H), 3,70 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 3,39 (дд, J = 25,6, 14,9 Гц, 3H), 3,17-2,98 (м, 3H), 2,92-2,68 (м, 4H), 2,29 (с, 4H), 1,99 (д, J = 11,2 Гц, 4H), 1,87 (д, J = 16,2 Гц, 4H), 1,63 (дд, J = 18,8, 9,3 Гц, 1H), 1,45 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 1,35 (с, 3H), 1,10 (д, J = 10,9 Гц, 3H), 0,57-0,47 (м, 2H), 0,27 (кв, J = 4,7 Гц, 2H).

Пример 206

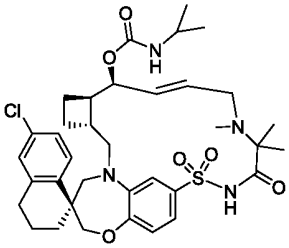
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-(циклопропилметил)карбамат



[00854] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 199, Стадия 2,* с использованием циклопропиламина вместо морфолина. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{46}ClN_4O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 697,28/699,28; найдено: 697,7/699,8. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,85 (с, 1H), 5,68 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 5,43 (с, 1H), 5,29 (с, 1H), 4,11 (дд, J = 35,5, 12,1 Гц, 2H), 3,70 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 3,38 (дд, J = 25,8, 14,4 Гц, 2H), 3,15-2,99 (м, 2H), 2,96-2,73 (м, 4H), 2,67 (с, 1H), 2,29 (с, 4H), 2,07-1,89 (м, 4H), 1,85 (д, J = 8,6 Гц, 4H), 1,63 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 1,45 (д, J = 12,5 Гц, 1H), 1,36 (с, 3H), 1,11 (с, 3H), 0,77 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 0,59 (д, J = 4,8 Гц, 2H).

Пример 207

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-изопропилкарбамат

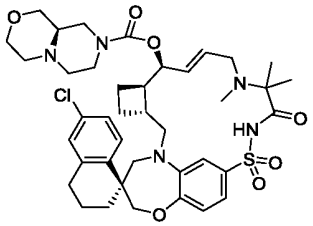


[00855] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 199, Стадия 2,* с использованием пропан-2-амина вместо морфолина. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{48}ClN_4O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 699,30/701,30; найдено: 699,8/701,7. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 8,6, 2,1 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,89 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 5,68 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 5,24 (с, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,12 (дд, J = 35,8, 12,1 Гц, 2H), 3,86 (дд, J = 13,6, 6,5 Гц, 1H), 3,70 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 3,39 (дд, J = 28,1, 14,5 Гц, 2H), 3,13-2,99 (м, 1H), 2,80 (т, J = 10,4 Гц,

6H), 2,28 (с, 3H), 2,08-1,91 (м, 3H), 1,84 (д, J = 4,3 Гц, 3H), 1,63 (дд, J = 18,9, 9,6 Гц, 1H), 1,45 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 1,35 (с, 3H), 1,23 (дд, J = 11,4, 6,6 Гц, 7H), 1,11 (с, 3H).

Пример 208

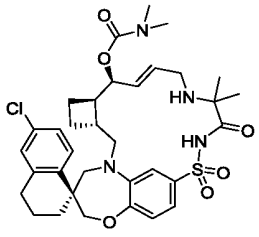
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-(9aS)-3,4,6,7,9,9a-гексагидро-1H-пиразино[2,1-c][1,4]оксазин-8-карбоксилат



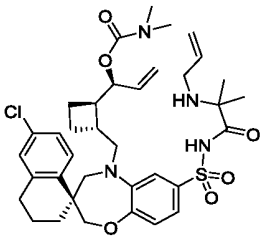
[00856] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 199, Стадия 2,* путем замены морфолина на (9aS)-1,3,4,6,7,8,9,9a-октагидропиразино[2,1-c][1,4]оксазин, который получали в растворе ТГФ следующим образом: раствор (9aS)-1,3,4,6,7,8,9,9a-октагидропиразино[2,1-c][1,4]оксазина дигидрохлорида (500,0 мг, 2,32 ммоль) в метаноле (1 мл) обрабатывали NaOMe (105,9 мг, 1,96 ммоль) в течение 30 мин при к. т., концентрировали при пониженном давлении, повторно растворяли в ТГФ (1 мл) и фильтровали. ЖХМС рассч. для $C_{40}H_{53}ClN_5O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 782,33/784,33; найдено 782,5/784,4. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (дд, J = 7,8, 4,1 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,91-5,62 (м, 2H), 5,40 (с, 1H), 4,22-4,00 (м, 4H), 3,88-3,65 (м, 5H), 3,48-3,22 (м, 4H), 3,10 (кв, J = 13,6, 11,8 Гц, 3H), 2,89-2,70 (м, 7H), 2,28 (д, J = 9,6 Гц, 6H), 1,99 (д, J = 12,2 Гц, 4H), 1,91-1,75 (м, 4H), 1,35 (с, 3H), 1,10 (с, 3H).

Пример 209

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат



Стадия 1: [(1S)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]-N,N-диметилкарбамат



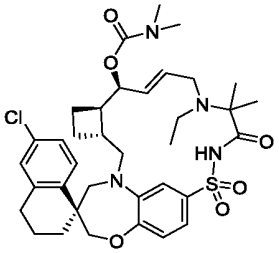
[00857] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 42, Стадия 2,* с использованием [(1S)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]-N,N-диметилкарбамата (Промежуточное соединение 9) и 3-аллил-4,4-диметилоксазолидин-2,5-диона (Пример 42, Стадия 1). ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{48}ClN_4O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 699,3/701,3; найдено: 699,9/701,8.

Стадия 2: [(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат

[00858] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 26, Стадия 4,* с использованием [(1S)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]-N,N-диметилкарбамата. ЖХМС рассч. для $C_{34}H_{44}ClN_4O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 671,3/673,3; найдено: 671,8/673,2.

Пример 210

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11-этил-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат

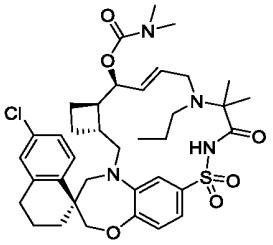


[00859] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 27,* с использованием [(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-

триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамата (Пример 204) и ацетальдегида. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{48}ClN_4O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 699,30/701,30; найдено: 699,69/701,66. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,90 (дд, J = 15,5, 8,3 Гц, 1H), 5,67 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,12 (дд, J = 37,4, 12,1 Гц, 2H), 3,73 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 3,41 (дд, J = 20,8, 15,1 Гц, 2H), 3,12 (с, 3H), 3,00 (д, J = 7,3 Гц, 3H), 2,93-2,74 (м, 4H), 2,73-2,58 (м, 1H), 2,29-2,14 (м, 2H), 1,99 (д, J = 10,6 Гц, 4H), 1,91-1,74 (м, 4H), 1,66 (дд, J = 18,7, 9,3 Гц, 2H), 1,41 (д, J = 7,3 Гц, 5H), 1,18 (с, 3H), 1,06 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Пример 211

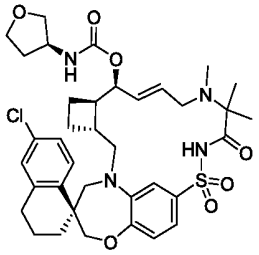
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксо-11-пропилспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат



[00860] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 27,* с использованием [(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамата (Пример 204) и пропионового альдегида. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{48}ClN_4O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 699,30/701,30; найдено: 699,7/701,7. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,93 (дд, J = 15,4, 8,5 Гц, 1H), 5,65 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,12 (дд, J = 37,7, 12,1 Гц, 2H), 3,73 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 3,41 (т, J = 16,2 Гц, 3H), 3,08 (дд, J = 20,9, 10,1 Гц, 4H), 3,02-2,90 (м, 4H), 2,78 (дт, J = 15,9, 14,5 Гц, 4H), 2,48-2,36 (м, 1H), 2,22 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 1,99 (д, J = 10,9 Гц, 3H), 1,83 (дд, J = 8,8, 4,5 Гц, 3H), 1,68-1,59 (м, 2H), 1,48 (дт, J = 11,9, 6,1 Гц, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,16 (с, 3H), 0,90 (т, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 212

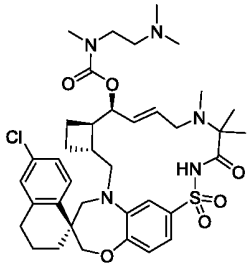
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]карбамат



[00861] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 199, Стадии 2,* с использованием (3S)-тетрагидрофуран-3-амина вместо морфолина. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{48}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 727,29/729,29; найдено: 727,4/729,5. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (дд, *J* = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J* = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,08 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,02-6,87 (м, 2H), 6,09 (т, *J* = 11,5 Гц, 1H), 5,90 (с, 1H), 5,66 (д, *J* = 16,1 Гц, 1H), 5,19 (с, 1H), 4,40-4,13 (м, 4H), 4,04 (д, *J* = 12,1 Гц, 1H), 3,95 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 3,85-3,60 (м, 3H), 3,42 (д, *J* = 13,5 Гц, 1H), 3,31 (д, *J* = 14,7 Гц, 1H), 3,10-2,67 (м, 6H), 2,43-2,13 (м, 4H), 2,09-1,70 (м, 5H), 1,61 (кв, *J* = 9,0 Гц, 1H), 1,33 (д, *J* = 38,8 Гц, 5H), 1,12 (с, 3H).

Пример 213

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-N-метилкарбамат

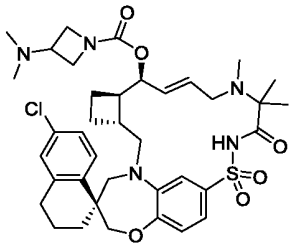


[00862] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 199, Стадия 2,* с использованием N,N,N'-триметилэтилендиамина вместо морфолина. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{53}ClN_5O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 742,33/744,33; найдено: 742,8/744,8. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (дд, *J* = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J* = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6,96 (дд, *J* = 8,3, 2,3 Гц, 1H), 6,84 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6,06-5,85 (м, 1H), 5,78-5,65 (м, 1H), 5,31 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 4,16 (д, *J* = 12,2 Гц,

1H), 4,11-4,00 (м, 1H), 3,78-3,56 (м, 2H), 3,51-3,23 (м, 3H), 3,15-2,86 (м, 10H), 2,88-2,73 (м, 6H), 2,64-2,38 (м, 1H), 2,35-2,17 (м, 6H), 2,01 (дт, *J* = 10,8, 5,6 Гц, 3H), 1,66 (кв, *J* = 8,9, 8,5 Гц, 1H), 1,51-1,23 (м, 6H), 1,13 (д, *J* = 3,5 Гц, 3H).

Пример 214

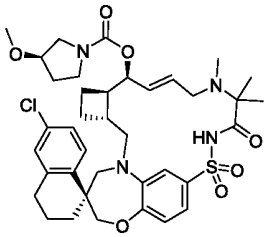
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-3-(диметиламино)азетидин-1-карбоксилат



[00863] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 199,* с использованием соли 3-диметиламиноазетидина 2HCl и основания Хунига вместо морфолина. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{51}ClN_5O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 740,32/742,31; найдено: 740,6/742,6. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (дд, *J* = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J* = 8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,08 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 6,95 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,05-5,78 (м, 1H), 5,68 (дд, *J* = 15,7, 2,8 Гц, 1H), 5,25 (с, 1H), 4,22-3,99 (м, 3H), 3,99-3,85 (м, 3H), 3,71 (д, *J* = 14,7 Гц, 2H), 3,38 (дд, *J* = 14,9, 8,9 Гц, 2H), 3,20-2,67 (м, 6H), 2,32-2,15 (м, 8H), 2,04-1,90 (м, 3H), 1,83 (дкв, *J* = 9,4, 4,9 Гц, 3H), 1,65 (кв, *J* = 9,4 Гц, 1H), 1,52-1,23 (м, 6H), 1,12 (д, *J* = 6,4 Гц, 3H).

Пример 215

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-(3R)-3-метоксипирролидин-1-карбоксилат

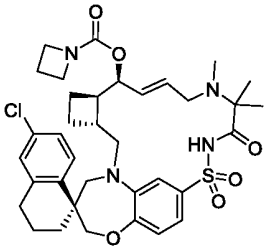


[00864] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 199, Стадия 2,* с использованием (3R)-3-метоксипирролидина вместо морфолина. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{50}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 741,33/743,33; найдено: 741,5/743,5. ^{1}H ЯМР

(300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,63-7,45 (м, 1H), 7,19 (дд, *J* = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 6,96 (дд, *J* = 8,4, 1,1 Гц, 1H), 6,85 (дд, *J* = 5,4, 2,2 Гц, 1H), 6,00-5,62 (м, 2H), 5,40-5,25 (м, 1H), 4,17 (д, *J* = 12,2 Гц, 1H), 4,12-3,94 (м, 2H), 3,86 (д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,72 (д, *J* = 14,7 Гц, 1H), 3,67-3,26 (м, 8H), 3,09 (ддд, *J* = 14,7, 11,0, 3,2 Гц, 1H), 2,82 (ддд, *J* = 15,4, 10,3, 5,9 Гц, 6H), 2,28 (с, 3H), 1,95 (дддд, *J* = 46,8, 27,6, 9,1, 5,6 Гц, 6H), 1,79-1,54 (м, 1H), 1,50-1,23 (м, 6H), 1,11 (с, 3H).

Пример 216

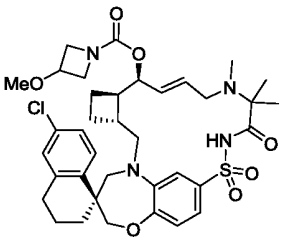
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]азетидин-1-карбоксилат



[00865] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 199, Стадия 2,* с использованием гидрохлоридной соли азетидина и основания Хунига вместо морфолина. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{46}ClN_4O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 697,27/699,27; найдено: 697,4/699,5. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,52-7,42 (м, 1H), 7,24-7,05 (м, 2H), 7,01-6,90 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 5,72-5,60 (м, 1H), 5,22 (с, 1H), 4,39-3,87 (м, 4H), 3,72 (д, *J* = 14,6 Гц, 1H), 3,47 (д, *J* = 15,0 Гц, 1H), 3,34 (д, *J* = 14,8 Гц, 1H), 3,15-2,98 (м, 1H), 2,89 (с, 2H), 2,78 (д, *J* = 10,5 Гц, 3H), 2,28 (с, 6H), 1,99 (д, *J* = 12,0 Гц, 2H), 1,84 (д, *J* = 15,0 Гц, 4H), 1,65 (кв, *J* = 9,5 Гц, 1H), 1,30 (д, *J* = 22,5 Гц, 5H), 1,17-0,98 (м, 4H).

Пример 217

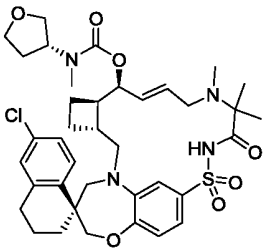
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-3-метоксиазетидин-1-карбоксилат



[00866] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 199, Стадия 2,* с использованием гидрохлоридной соли 3-метоксиазетидина и основания Хунига вместо морфолина. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{48}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 727,29/729,29; найдено: 727,4/729,5. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (дд, *J* = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J* = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6,97 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,82 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 5,86 (с, 1H), 5,67 (д, *J* = 15,9 Гц, 1H), 5,26 (с, 1H), 4,24 (с, 3H), 4,18 (д, *J* = 12,2 Гц, 1H), 4,05 (д, *J* = 12,1 Гц, 1H), 3,97 (д, *J* = 7,9 Гц, 2H), 3,72 (д, *J* = 14,7 Гц, 1H), 3,37 (д, *J* = 14,7 Гц, 3H), 3,35-3,27 (м, 3H), 3,07 (дд, *J* = 15,0, 11,1 Гц, 1H), 2,81 (с, 5H), 2,88-2,73 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,01 (с, 1H), 1,82 (с, 4H), 1,65 (кв, *J* = 9,4 Гц, 1H), 1,37 (с, 3H), 1,27 (д, *J* = 4,3 Гц, 1H), 1,11 (с, 3H).

Пример 218

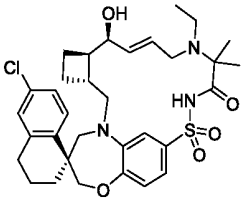
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метил-N-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]карбамат



[00867] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 63,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 43) на Стадии 2 и (3R)-N-метилтетрагидрофуран-3-амина гидрохлорид на Стадии 1. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{50}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z =741,30/743,30; найдено: 741,4/743,3. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,85-5,77 (м, 1H), 5,76-5,67 (м, 1H), 5,36 (с, 1H), 5,00 (с, 1H), 4,18 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 4,10-4,03 (м, 2H), 3,74 (д, J = 15,1 Гц, 2H), 3,46 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 3,37 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 3,15-3,08 (м, 1H), 3,06-2,95 (м, 3H), 2,82 (т, J = 9,4 Гц, 4H), 2,28 (с, 6H), 1,99 (д, J = 11,0 Гц, 2H), 1,90-1,61 (м, 9H), 1,35 (с, 3H), 1,27 (с, 3H).

Пример 219

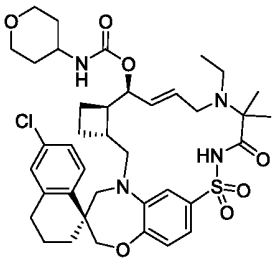
(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-7-гидрокси-11-этил-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00868] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 27,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 43, Стадия 3) и ацетальдегида. ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{43}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 628,25/630,25; найдено: 628,4/630,4. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,64 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,25 (дд, *J* = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,25-7,15 (м, 3H), 7,10 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,72 (с, 1H), 5,33 (т, *J* = 5,0 Гц, 1H), 4,88-4,84 (м, 1H), 3,99 (т, *J* = 10,4 Гц, 2H), 3,51 (с, 1H), 3,02 (с, 2H), 2,80 (д, *J* = 16,8 Гц, 1H), 2,72 (дд, *J* = 11,1, 6,1 Гц, 1H), 2,54 (с, 4H), 2,00 (дт, *J* = 19,0, 7,0 Гц, 5H), 1,85 (с, 5H), 1,85-1,81 (м, 1H), 1,64 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 1,56 (с, 1H), 1,46 (п, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,39 (с, 2H), 1,30 (с, 2H), 1,15 (с, 1H), 0,86 (т, *J* = 6,8 Гц, 3H).

Пример 220

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11-этил-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-тетрагидропиран-4-илкарбамат

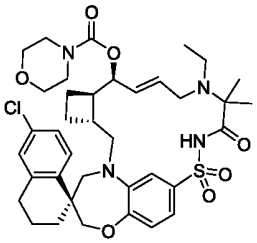


[00869] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 199,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-11-этил-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 219) на Стадии 1 и 4-аминотетрагидропирана на Стадии 2. ЖХМС рассч. для

$C_{39}H_{52}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 755,32/757,32; найдено: 755,5/757,6. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,65 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,26 (дд, *J* = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J* = 9,9, 5,1 Гц, 2H), 6,96 (дд, *J* = 14,4, 7,0 Гц, 2H), 5,59 (с, 1H), 4,99 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 4,11 (д, *J* = 12,3 Гц, 1H), 4,05 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,58-3,12 (м, 9H), 2,82-2,76 (м, 1H), 2,72 (кв, *J* = 8,4 Гц, 2H), 2,65 (с, 7H), 2,43 (с, 1H), 1,98 (дт, *J* = 13,8, 4,6 Гц, 1H), 1,83 (г, *J* = 6,0, 4,9 Гц, 3H), 1,71 (кв, *J* = 8,6 Гц, 2H), 1,63-1,53 (м, 1H), 1,48 (дд, *J* = 14,5, 7,6 Гц, 1H), 1,31 (с, 3H), 1,27-1,21 (м, 2H), 1,19 (с, 3H).

Пример 221

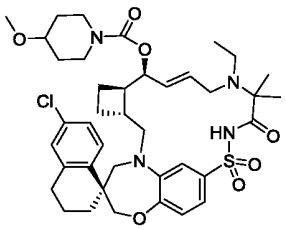
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11-этил-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]морфолин-4-карбоксилат



[00870] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 199,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-11-этил-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 219) на Стадии 1 и морфолина на Стадии 2. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{49}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 741,3/743,37; найдено 741,6/741,6. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,67 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,59-7,47 (м, 1H), 7,24-7,07 (м, 2H), 7,05-6,90 (м, 2H), 5,89 (с, 1H), 5,64 (д, *J* = 16,5 Гц, 1H), 5,36 (с, 1H), 4,19 (д, *J* = 12,2 Гц, 1H), 4,06 (д, *J* = 12,0 Гц, 1H), 3,70 (д, *J* = 13,1 Гц, 6H), 3,35 (д, *J* = 14,6 Гц, 3H), 3,09 (с, 6H), 2,81 (м, 10H), 2,31 (д, *J* = 9,3 Гц, 1H), 2,07-1,94 (м, 3H), 1,84 (т, *J* = 9,2 Гц, 2H), 1,31 (с, 6H).

Пример 222

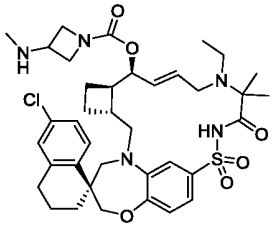
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11-этил-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-4-метоксипиперидин-1-карбоксилат



[00871] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 199,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-11-этил-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 219) на Стадии 1 и 4-метоксипиперидина на Стадии 2. ЖХМС рассч. для $C_{40}H_{54}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 769,34/771,34; найдено 769,7/771,8. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,63 (дд, *J* = 19,7, 8,5 Гц, 1H), 7,52 (дд, *J* = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,24-7,06 (м, 3H), 7,00 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,86 (с, 2H), 5,61 (с, 1H), 4,19 (д, *J* = 12,1 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,06 (д, *J* = 12,1 Гц, 1H), 3,90 (м, 16H), 3,70 (д, *J* = 14,7 Гц, 1H), 3,35 (д, *J* = 16,0 Гц, 7H), 3,11 (с, 1H), 1,97 (т, *J* = 10,3 Гц, 1H), 1,80 (дт, *J* = 18,6, 8,5 Гц, 1H), 1,67-1,54 (м, 1H), 1,36-1,21 (м, 10H).

Пример 223

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11-этил-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-3-(метиламино)азетидин-1-карбоксилат

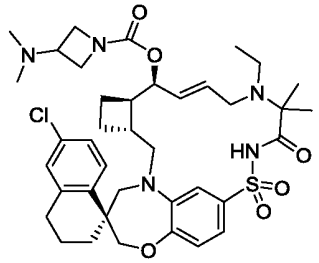


[00872] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 199,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-11-этил-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (30,0 мг, Пример 219) на Стадии 1 и трет-бутил-N-(азетидин-3-ил)-N-метилкарбамата (74,67 мг, 0,40 ммоль) на Стадии 2. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ИПС (0,50 мл) и ДХМ (0,50 мл) и обрабатывали фосфорной кислотой (0,5 мл, 8,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч и гасили нас. $NaHCO_{3\ (водн.)}$ (1 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (1 мл x 3). Органический слой

концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18, используя MeCN/H_2O (от 15% до 100%), с получением целевого соединения (6 мг, выход 20,2%). ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{51}ClN_5O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 740,32/742,32; найдено 740,5/742,6. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,64 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,26 (дд, *J* = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,17 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,84 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,41 (т, *J* = 12,5 Гц, 1H), 5,80 (д, *J* = 15,7 Гц, 1H), 5,11 (с, 1H), 3,99 (кв, *J* = 12,2 Гц, 3H), 3,74-3,65 (м, 2H), 3,56 (д, *J* = 14,5 Гц, 1H), 3,31-3,24 (м, 1H), 3,03 (дд, *J* = 15,2, 11,1 Гц, 1H), 2,96 (дд, *J* = 12,6, 6,8 Гц, 1H), 2,83-2,76 (м, 1H), 2,70 (ддд, *J* = 17,2, 11,3, 6,2 Гц, 2H), 2,51 (с, 1H), 2,32 (кв, *J* = 8,8 Гц, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,99 (ддт, *J* = 17,6, 12,2, 5,6 Гц, 2H), 1,93-1,77 (м, 3H), 1,73-1,63 (м, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,32-1,28 (м, 1H), 1,30-1,18 (м, 10H), 0,86 (т, *J* = 6,9 Гц, 1H).

Пример 224

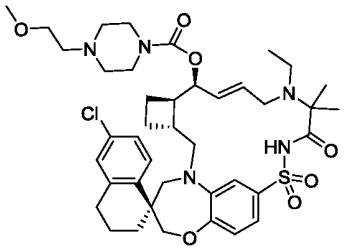
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11-этил-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-3-(диметиламино)азетидин-1-карбоксилат



[00873] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 199,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-11-этил-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 219) на Стадии 1 и N,N-диметилазетидин-3-амина на Стадии 2. ЖХМС рассч. для $C_{39}H_{53}ClN_5O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 754,33/756,43; найдено 756,5/758,6. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,63-7,45 (м, 1H), 7,19 (дд, *J* = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,10 (дд, *J* = 9,3, 2,2 Гц, 1H), 6,94 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,18 (с, 1H), 5,69 (д, *J* = 14,6 Гц, 1H), 5,18 (с, 1H), 4,38 (с, 1H), 4,16 (д, *J* = 12,3 Гц, 1H), 4,03 (д, *J* = 10,9 Гц, 2H), 3,86 (с, 1H), 3,71 (д, *J* = 14,6 Гц, 1H), 3,36 (д, *J* = 14,7 Гц, 1H), 3,25-3,09 (м, 1H), 3,01 (м, 15H), 2,79 (м, 4H), 2,20 (д, *J* = 16,2 Гц, 7H), 1,98 (д, *J* = 12,3 Гц, 1H), 1,64 (кв, *J* = 9,3 Гц, 1H), 1,46 (д, *J* = 30,9 Гц, 3H), 1,23 (кв, *J* = 7,8, 7,2 Гц, 3H).

Пример 225

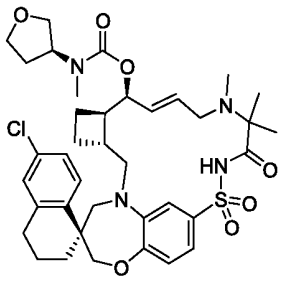
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11-этил-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-карбоксилат



[00874] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 199,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-11-этил-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 219) на Стадии 1 и 1-(2-метоксиэтил)пиперазина на Стадии 2. ЖХМС рассч. для $C_{41}H_{57}ClN_5O_7S$ $[M+H]^+$: m/z =798,36/800,36; найдено: 799,1/801,1.

Пример 226

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метил-N-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]карбамат

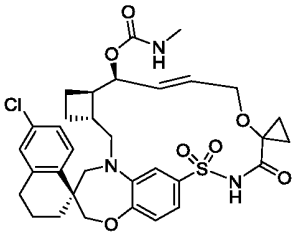


[00875] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 63,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 43) на Стадии 2 и (3S)-N-метилтетрагидрофуран-3-амина гидрохлорида на Стадии 1. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{50}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z =741,30/743,30; найдено: 741,4/743,3. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,03-6,95 (м, 1H), 6,89-6,75 (м, 1H), 5,94-5,62 (м, 2H), 5,38 (с, 1H), 4,97 (с, 1H), 4,18 (д, J = 12,1 Гц, 1H),

4,13-3,96 (м, 2H), 3,90-3,62 (м, 4H), 3,41 (дд, J = 25,6, 15,3 Гц, 2H), 3,06 (дд, J = 39,0, 17,3 Гц, 4H), 2,81 (т, J = 12,5 Гц, 5H), 2,26 (д, J = 14,2 Гц, 5H), 2,12-1,56 (м, 10H), 1,35 (с, 4H), 1,27 (с, 2H).

Пример 227

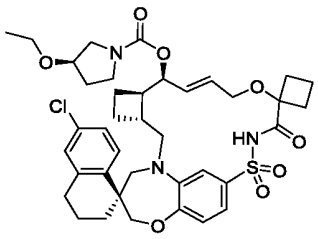
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-этилен-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метилкарбамат



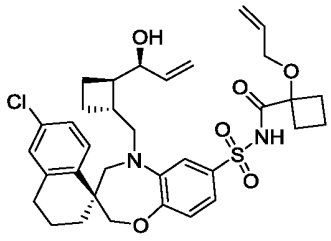
[00876] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-этилен-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.0~3,6.0~19,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 40) на Стадии 1 и метиламина (40% в воде) на Стадии 2. ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{39}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 656,22/658,22; найдено: 656,6/658,5. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,02 (с, 1H), 7,64 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,81-5,56 (м, 2H), 5,09 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,46 (с, 1H), 4,14 (с, 2H), 4,07 (дд, J = 13,3, 5,2 Гц, 1H), 3,95 (дд, J = 13,0, 7,5 Гц, 1H), 3,67 (т, J = 10,3 Гц, 1H), 3,60 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 3,30 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 3,17 (дд, J = 15,3, 4,7 Гц, 1H), 2,76 (д, J = 4,8 Гц, 4H), 2,72-2,61 (м, 1H), 2,56 (дд, J = 16,5, 8,3 Гц, 1H), 2,05-1,85 (м, 3H), 1,81 (дд, J = 10,7, 7,7 Гц, 1H), 1,70 (дд, J = 11,7, 7,0 Гц, 2H), 1,62 (д, J = 12,4 Гц, 2H), 1,55-1,30 (м, 3H), 1,22 (ддд, J = 13,3, 11,2, 4,6 Гц, 2H).

Пример 228

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-(3R)-3-этоксипирролидин-1-карбоксилат

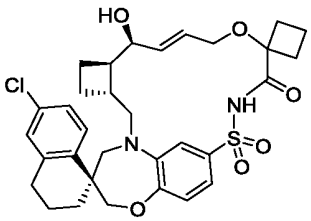


Стадия 1: 1-аллилокси-N-[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилциклобутанкарбоксамид



[00877] Смесь (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (3,0 г, 5,96 ммоль), 1-аллилоксициклобутанкарбоновой кислоты (3,26 г, 20,87 ммоль), ДМАП (5,83 г, 47,71 ммоль) и EDC (5,72 г, 29,82 ммоль) в ДХМ (30 мл) перемешивали при 30 °C в течение 2 ч. ЖХМС показала превращение исходного вещества в необходимый продукт. Смесь гасили нас. NH_4Cl (водн.) (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ТГФ (10 мл), воде (10 мл) и метаноле (10 мл) и обрабатывали LiOH (1,29 г, 30,79 ммоль). Смесь перемешивали при 30 °C в течение ночи и гасили 1M HCl (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали нас. $NaHCO_3$ (водн.) (20 мл) и нас. водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя ЭА:гептан (от 5% до 30%), с получением 1-аллилокси-N-[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилциклобутанкарбоксамида (2,35 г, выход 71,4 %).

Стадия 2: (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



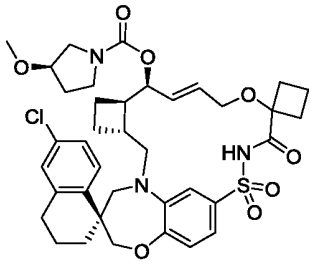
[00878] Раствор 1-аллилокси-N-[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилциклобутанкарбоксамида (2,35 г, 3,66 ммоль) в ДХЭ (2,5 л) барботировали газообразным N_2 в течение 15 мин, затем добавляли катализатор Ховейды-Граббса II (0,46 г, 0,73 ммоль), и смесь барботировали газообразным N_2 в течение еще 15 мин. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 40 °C под N_2. ЖХМС показала превращение исходного вещества в необходимый продукт. Затем смесь выдерживали на воздухе и перемешивали в течение 30 мин, прежде чем ее концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя ЭА:гептан (от 10% до 60%), с получением (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (1,49 г, выход 66,3%).

Стадия 3: [(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-(3R)-3-этоксипирролидин-1-карбоксилат

[00879] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она на Стадии 1 и (3R)-3-этоксипирролидина на Стадии 2. ЖХМС рассч. для $C_{39}H_{49}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 754,29/756,29; найдено: 754,4/756,4. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70 (дд, *J* = 8,5, 4,3 Гц, 1H), 7,51 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,18 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,10-6,91 (м, 3H), 5,96 (с, 1H), 5,62 (ддд, *J* = 15,6, 9,3, 5,4 Гц, 1H), 5,17 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 4,08 (м, 4H), 3,76-3,60 (м, 3H), 3,59-3,32 (м, 3H), 3,32-3,12 (м, 2H), 2,81-2,63 (м, 2H), 2,44 (м, 1H), 2,09 (дд, *J* = 58,7, 11,5 Гц, 7H), 1,82 (т, *J* = 8,0 Гц, 3H), 1,63 (кв, *J* = 9,4 Гц, 1H), 1,33-1,18 (м, 9H), 1,09 (дд, *J* = 8,8, 6,3 Гц, 3H).

Пример 229

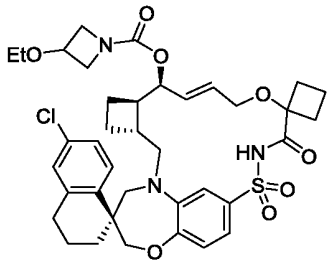
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-(3S)-3-метоксипирролидин-1-карбоксилат



[00880] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для *Примера 46, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 228, Стадия 2) на Стадии 1 и (3R)-3-метоксипирролидина HCl и ДИПЭА на Стадии 2. ЖХМС рассч. для $C_{39}H_{53}ClN_5O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 740,28/742,27; найдено: 740,4/742,5. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,68 (дд, *J* = 8,5, 5,3 Гц, 1H), 7,48 (дд, *J* = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,18 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,13-6,99 (м, 2H), 6,97 (дд, *J* = 8,3, 2,6 Гц, 1H), 5,80 (д, *J* = 15,9 Гц, 1H), 5,64 (тд, *J* = 15,6, 13,8, 5,0 Гц, 1H), 5,23 (с, 1H), 4,23-4,01 (м, 3H), 3,75-3,46 (м, 2H), 3,47-3,29 (м, 5H), 3,29-3,08 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,67-2,48 (м, 1H), 2,42 (д, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,35-2,17 (м, 1H), 2,10 (кв, *J* = 10,4, 9,9 Гц, 1H), 1,97 (дд, *J* = 14,7, 6,0 Гц, 2H), 1,87 (дд, *J* = 27,0, 5,2 Гц, 2H), 1,70-1,40 (м, 2H), 1,29 (д, *J* = 16,4 Гц, 3H), 1,10 (д, *J* = 6,6 Гц, 8H).

Пример 230

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-1,3-(2-этокси)пропиленкарбамат

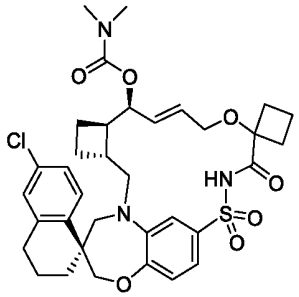


[00881] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-

диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 228, Стадия 2) на Стадии 1 и 3-этоксиазетидина на Стадии 2. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{47}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 740,27/742,27; найдено: 740,4/742,4; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,68 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,45 (дд, *J* = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,16 (дд, *J* = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,05 (дд, *J* = 13,4, 2,3 Гц, 2H), 6,94 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 5,83 (с, 1H), 5,60 (дд, *J* = 15,7, 5,4 Гц, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,28-3,98 (м, 7H), 3,67 (м, 3H), 3,48-3,37 (м, 4H), 3,29 (д, *J* = 14,5 Гц, 1H), 2,76 (д, *J* = 5,0 Гц, 2H), 2,27-2,16 (м, 3H), 2,10-1,93 (м, 7H), 1,80-1,64 (м, 6H), 1,21-1,18 (м, 3H).

Пример 231

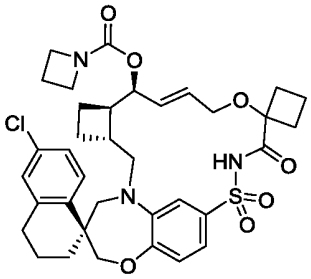
[(3R,6R,7S,8E,22S)-7'-Хлор-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15λ6-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-7-ил]-N,N-диметил-1-карбоксилат



[00882] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 228, Стадия 2) на Стадии 1 и диметиламина (2,0 М в ТГФ) на Стадии 2. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{43}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 684,24/686,24; найдено: 684,3/686,2; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,45 (дд, *J* = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,16 (дд, *J* = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,04 (дд, *J* = 18,7, 2,2 Гц, 2H), 6,93 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,10-5,97 (м, 1H), 5,62 (дд, *J* = 15,7, 5,8 Гц, 1H), 5,13 (т, *J* = 5,0 Гц, 1H), 4,07 (д, *J* = 3,8 Гц, 1H), 3,99 (дд, *J* = 14,0, 6,3 Гц, 1H), 3,80-3,68 (м, 2H), 3,65 (с, 1H), 3,51 (д, *J* = 14,1 Гц, 1H), 3,24 (д, *J* = 14,4 Гц, 1H), 3,14 (дд, *J* = 15,0, 8,8 Гц, 1H), 2,94-2,82 (м, 6H), 2,75-2,69 (м, 3H), 2,67 (с, 3H), 2,14-1,92 (м, 6H), 1,76-1,66 (м, 6H).

Пример 232

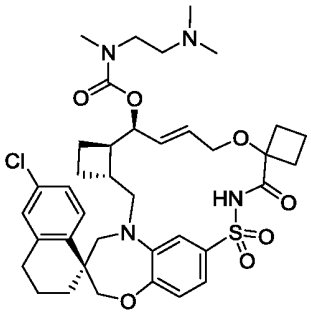
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-1,3-пропиленкарбамат



[00883] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 228, Стадия 2) на Стадии 1 и азетидина гидрохлорида и ДИПЭА на Стадии 2. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{45}ClN_3O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 696,24/698,24; найдено: 696,3/698,4; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,15 (дд, *J* = 8,5, 2,3 Гц, 2H), 7,09-7,00 (м, 2H), 6,91 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 5,63 (дд, *J* = 15,4, 5,8 Гц, 1H), 5,37-5,31 (м, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,10-3,88 (м, 7H), 3,66-3,64 (м, 2H), 3,24-3,20 (м, 1H), 2,76 (с, 2H), 2,40-2,31 (м, 4H), 2,21-2,08 (м, 5H), 2,06-1,93 (м, 6H), 1,76-1,62 (м, 7H).

Пример 233

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-N-метилкарбамат

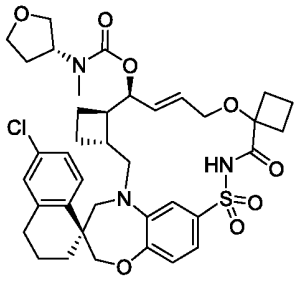


[00884] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 228, Стадия 2) на Стадии 1 и N,N,N'-триметилэтилендиамина на Стадии 2. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{50}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 741,30/743,30; найдено: 741,4/743,3; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,71 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,46 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,18 (дд, *J* = 8,5, 2,4 Гц,

2H), 7,09 (с, 1H), 6,94 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,41 (с, 1H), 6,07 (с, 1H), 5,66 (д, *J* = 15,0 Гц, 1H), 5,34 (д, *J* = 11,5 Гц, 1H), 4,98 (с, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,20-4,00 (м, 4H), 3,71 (д, *J* = 15,5 Гц, 3H), 3,50 (д, *J* = 14,1 Гц, 2H), 3,37-3,26 (м, 2H), 3,03-2,95 (м, 4H), 2,85 (с, 3H), 2,78 (с, 2H), 2,74 (с, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,23-2,20 (м, 4H), 1,99-1,87 (м, 4H), 1,82-1,75 (м, 4H).

Пример 234

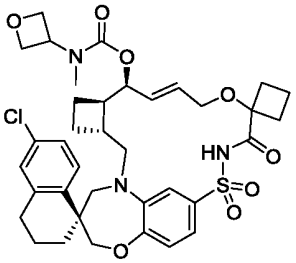
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метил-N-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]карбамат



[00885] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 63, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 228, Стадия 2) на Стадии 2 и (3R)-N-метилтетрагидрофуран-3-амина гидрохлорида на Стадии 1. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{47}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 740,27/742,27; найдено: 740,4/742,2. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,66 (д, J = 2,8 Гц, 2H), 5,30-5,19 (м, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,20 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 4,12 (с, 1H), 4,08 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 4,01 (дд, J = 8,6, 4,8 Гц, 1H), 3,76 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,70 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 3,66 (с, 1H), 3,56 (д, J = 13,8 Гц, 1H), 3,38 (с, 1H), 3,32 (д, J = 6,5 Гц, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,79-2,72 (м, 4H), 2,04-1,70 (м, 12H), 1,67-1,49 (м, 4H).

Пример 235

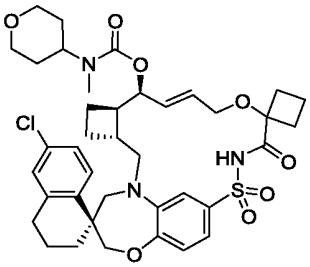
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метил-N-(оксетан-3-ил)карбамат



[00886] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 63, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 228, Стадия 2) на Стадии 2 и N-метилоксетан-3-амина на Стадии 1. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{45}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 726,26/728,26; найдено: 726,4.4/728,6. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,68 (дкв, *J* = 12,6, 8,1 Гц, 2H), 7,51 (дд, *J* = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,18-7,00 (м, 3H), 5,88 (тдд, *J* = 16,8, 10,4, 5,5 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,38-5,01 (м, 3H), 4,77 (дт, *J* = 13,4, 7,0 Гц, 2H), 4,25-4,02 (м, 3H), 3,97-3,84 (м, 1H), 3,83-3,52 (м, 3H), 3,29 (д, *J* = 20,3 Гц, 3H), 3,06 (с, 3H), 2,78 (с, 4H), 2,57-2,05 (м, 3H), 2,09-1,77 (м, 2H), 1,60 (дд, *J* = 20,4, 10,9 Гц, 2H), 1,47-1,23 (м, 5H).

Пример 236

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метил-N-тетрагидропиран-4-илкарбамат

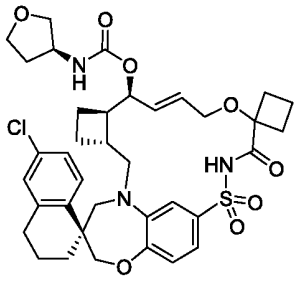


[00887] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 63, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 228, Стадия 2) на Стадии 2 и N-метилтетрагидропиран-4-амина на Стадии 1. ЖХМС рассч. для $C_{39}H_{49}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 754,29/756,29; найдено: 754,4/756,5. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,81 (с, 1H), 7,67 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (дд, *J* = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,21-6,92

(м, 4H), 5,64 (с, 2H), 5,25 (с, 1H), 4,25-4,05 (м, 2H), 4,01 (д, *J* = 10,4 Гц, 6H), 3,73 (дд, *J* = 30,6, 14,2 Гц, 1H), 3,56 (д, *J* = 13,7 Гц, 1H), 3,48-3,29 (м, 8H), 2,84-2,68 (м, 7H), 2,56-2,44 (м, 1H), 2,45-2,20 (м, 1H), 2,24-1,98 (м, 1H), 2,04-1,83 (м, 1H), 1,82 (кв, *J* = 10,4, 7,9 Гц, 4H), 1,57 (с, 1H), 1,29 (д, *J* = 16,1 Гц, 3H).

Пример 237

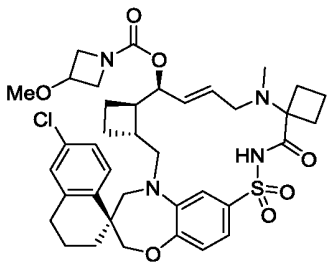
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]карбамат



[00888] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 228, Стадия 2) на Стадии 2 и (3S)-тетрагидрофуран-3-амина на Стадии 1. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{45}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 726,26/728/26; найдено: 726,4/728,4.

Пример 238

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-3-метоксиазетидин-1-карбоксилат

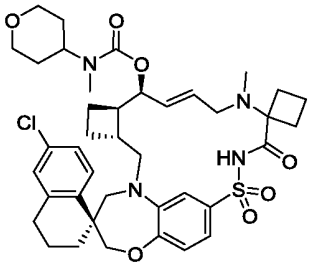


[00889] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-

она (Пример 48, Стадия 8) на Стадии 1 и 3-метоксиазетидина гидрохлорида и ДИПЭА на Стадии 2. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{48}ClN_4O_7S$ [M+H]+: m/z = 739,2/741,2; найдено: 739,4/741,5. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 8,4, 2,3, 1H), 7,23-7,18 (м, 1H), 7,10 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 8,3, 1,0 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,72-5,67 (м, 2H), 5,24 (ш., 1H), 4,23-4,06 (м, 4H), 3,96 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 3,73 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 3,45-3,40 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,12 (дд, J = 14,9, 10,6 Гц, 1H), 2,89-2,66 (м, 5H), 2,44 (с, 3H), 2,35-2,15 (м, 4H), 2,04-1,92 (м, 4H), 1,85-1,64 (м, 7H), 1,34-1,30 (м, 3H).

Пример 239

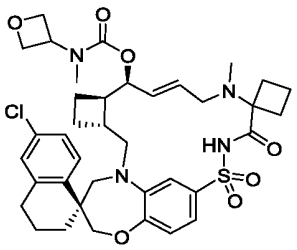
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метил-N-тетрагидропиран-4-ил-карбамат



[00890] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 63, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 48, Стадия 8) на Стадии 2 и N-метилтетрагидропиран-4-амина на Стадии 1. ЖХМС рассч. для $C_{40}H_{52}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 767,32/769,32; найдено: 767,5/769,8. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (дд, *J* = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J* = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6,99 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,86 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 5,72 (с, 2H), 5,33 (с, 1H), 4,27 (с, 1H), 4,17 (д, *J* = 12,2 Гц, 1H), 4,06 (д, *J* = 12,2 Гц, 1H), 3,73 (д, *J* = 14,7 Гц, 1H), 3,55-3,40 (м, 4H), 3,36 (д, *J* = 14,4 Гц, 1H), 3,13 (т, *J* = 12,8 Гц, 1H), 2,90 (д, *J* = 11,8 Гц, 3H), 2,89-2,63 (м, 7H), 2,58-2,43 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,36-2,05 (м, 1H), 2,01 (с, 2H), 2,00-1,84 (м, 1H), 1,85-1,52 (м, 8H), 1,44 (т, *J* = 12,0 Гц, 1H), 1,36-1,20 (м, 4H).

Пример 240

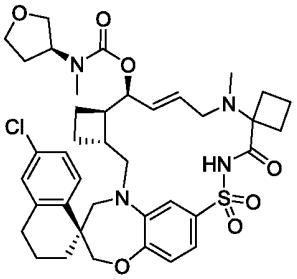
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метил-N-(оксетан-3-ил)карбамат



[00891] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 63, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 48, Стадия 8) на Стадии 2 и N-метилоксетан-3-амина на Стадии 1. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{48}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 739,29/741,29; найдено: 739,5/741,5.

Пример 241

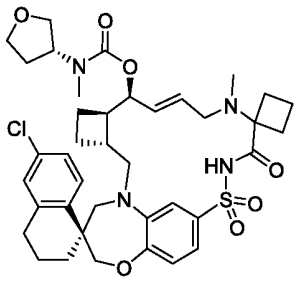
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метил-N-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]карбамат



[00892] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 63, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 48, Стадия 8) на Стадии 2 и (3S)-N-метилтетрагидрофуран-3-амина гидрохлорида на Стадии 1. ЖХМС рассч. для $C_{39}H_{49}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 753,31/755,31; найдено: 753,4/755,4. ^{1}H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,69 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 1H), 7,09 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,72 (д, J = 2,7 Гц, 2H), 5,33 (с, 1H), 4,96 (с, 1H), 4,17 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 4,10-3,98 (м, 2H), 3,85-3,67 (м, 5H), 3,50-3,41 (м, 1H), 3,36 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 3,13 (дд, J = 15,0, 10,5 Гц, 1H), 2,94 (д, J = 8,5 Гц, 3H), 2,79 (кв, J = 6,1, 5,7 Гц, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,08-1,92 (м, 7H), 1,85-1,62 (м, 7H), 1,46 (д, J = 12,9 Гц, 1H).

Пример 242

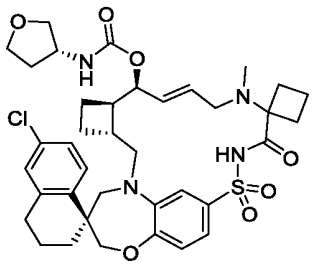
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метил-N-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]карбамат



[00893] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 63, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 48, Стадия 8) на Стадии 2 и (3R)-N-метилтетрагидрофуран-3-амина гидрохлорида на Стадии 1. ЖХМС рассч. для $C_{39}H_{50}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 753,31/755,31; найдено: 753,4/755,4. ^{1}H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 5,72 (д, J = 1,8 Гц, 2H), 5,40-5,29 (м, 1H), 4,97 (с, 1H), 4,17 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 4,06 (д, J = 12,1 Гц, 2H), 3,86-3,74 (м, 3H), 3,71 (с, 2H), 3,50-3,40 (м, 1H), 3,36 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 3,12 (дд, J = 15,0, 10,6 Гц, 1H), 2,95 (д, J = 8,1 Гц, 3H), 2,79 (кв, J = 5,8, 5,1 Гц, 4H), 2,71 (с, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,09-1,89 (м, 7H), 1,89-1,76 (м, 4H), 1,75-1,61 (м, 4H), 1,46 (д, J = 13,0 Гц, 1H).

Пример 243

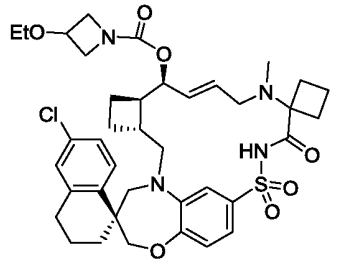
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]карбамат



[00894] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 63, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 48, Стадия 8) на Стадии 2 и (3R)-тетрагидрофуран-3-амина на Стадии 1. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{48}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 739,29/741,29; найдено: 739,3/741,3.

Пример 244

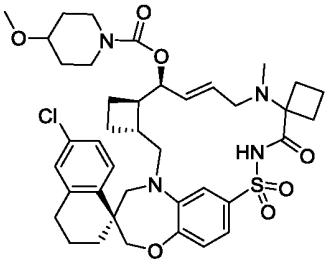
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-3-этоксиазетидин-1-карбоксилат



[00895] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 48, Стадия 8) на Стадии 1 и 3-этоксиазетидина гидрохлорида и ДИПЭА на Стадии 2. ЖХМС рассч. для $C_{39}H_{50}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 753,30/755,30; найдено: 753,6/755,3. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,72-5,66 (м, 2H), 5,24 (ш., 1H), 4,22-4,13 (м, 6H), 3,73 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 3,48-3,33 (м, 4H), 3,12 (дд, J = 15,0, 10,5 Гц, 1H), 2,84-2,71 (м, 4H), 2,44 (с, 3H), 2,32-2,27 (м, 3H), 2,06-1,95 (м, 4H), 1,85-1,80 (м, 3H), 1,67-1,61 (м, 2H), 1,45 (т, J = 11,8 Гц, 1H), 1,27-1,16 (м, 8H).

Пример 245

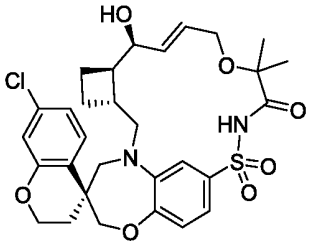
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-4-метоксипиперидин-1-карбоксилат



[00896] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 48, Стадия 8) на Стадии 1 и 4-метоксипиперидина на Стадии 2. ЖХМС: рассч. для $C_{40}H_{52}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 767,32/769,32; найдено 767,4/769,4.

Пример 246

(3R,6R,7S,8E,22S)-7'-Хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-13-он

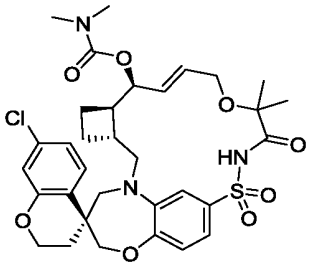


[00897] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 32, Стадии 1-3,* с использованием (3S)-7'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,4'-хроман]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 12) и 2-аллилокси-2-метилпропановой кислоты (Пример 30, Стадия 1). ЖХМС: рассч. для $C_{30}H_{36}ClN_2O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 603,2/605,2; найдено: 603,2/605,2. ВЭЖХ: колонка C18 (4,6 × 150 мм, 100 Å); скорость потока = 1 мл/мин; подвижная фаза: 5% MeCN/H_2O (с 0,1% ТФК) 2 мин, от 5% до 95% 6 мин, 95% 2 мин. λ = 220 нм. tR = 6,813 мин. ^{1}H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,71 (с, 1H), 7,55 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,38-7,20 (м, 1H), 7,15-7,00 (м, 2H), 6,97 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 6,89 (т, J = 2,4 Гц, 1H), 5,67-5,37 (м, 2H), 4,69 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 4,33-4,17 (м, 3H), 4,05 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,97-3,82 (м, 2H), 3,59 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 3,45 (т, J = 15,4 Гц, 2H), 3,17 (дд, J = 14,5, 7,4 Гц, 1H), 2,60 (кв, J = 7,8,

6,0 Гц, 1H), 2,34-2,20 (м, 1H), 2,17-1,95 (м, 2H), 1,84 (тдт, J = 25,5, 16,6, 7,4 Гц, 3H), 1,73-1,51 (м, 2H), 1,36 (с, 3H), 1,23 (с, 3H).

Пример 247

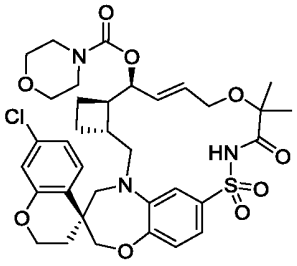
[(3R,6R,7S,8E,22S)-7'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат



[00898] К раствору (3R,6R,7S,8E,22S)-7'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-13-она (22,0 мг, 0,04 ммоль, Пример 246) в MeCN (10 мл) при перемешивании добавляли CDI (18,11 мг, 0,11 ммоль). Смесь перемешивали при 45 °C в течение 2 ч. Анализ ЖХМС показал, что исходное вещество полностью израсходовано. Добавляли диметиламин в ТГФ (35 мкл, 0,07 ммоль, 2,0 н.). Реакционную смесь перемешивали при 45 °C в течение 2 ч. Добавляли HCl (1,0 М, 2 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 с получением [(3R,6R,7S,8E,22S)-7'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-7-ил]-N,N-диметилкарбамата (5,8 мг, выход 23,6%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{41}ClN_3O_8S$ $[M-H]^+$: m/z = 674,2/676,2; найдено: 674,4/676,4. ^{1}H ЯМР (499 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (с, 1H), 7,57 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,33-7,18 (м, 1H), 7,05-6,94 (м, 3H), 6,88 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 5,10 (т, J = 3,5 Гц, 1H), 4,35-4,15 (м, 3H), 4,07 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 3,94 (д, J = 13,7 Гц, 1H), 3,63 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 3,41 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 3,25 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,83 (с, 3H), 2,69 (кв, J = 7,9 Гц, 1H), 2,43 (с, 1H), 2,11-1,97 (м, 1H), 1,89-1,79 (м, 2H), 1,77-1,60 (м, 3H), 1,37 (с, 3H), 1,21 (с, 3H).

Пример 248

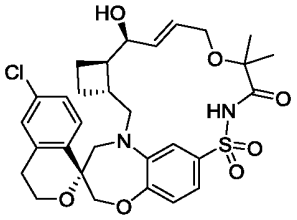
[(3R,6R,7S,8E,22S)-7'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-7-ил]морфолин-4-карбоксилат



[00899] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-7'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-13-она (Пример 246) на Стадии 1 и морфолина на Стадии 2. ЖХМС: рассч. для $C_{35}H_{43}ClN_3O_9S$ $[M+H]^+$: m/z = 716,2/718,2; найдено: 716,3/718,3. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,78 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 8,4, 1,1 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,13-7,01 (м, 2H), 6,94 (ддд, J = 8,4, 2,3, 1,2 Гц, 1H), 5,97-5,64 (м, 2H), 5,34 (т, J = 4,3 Гц, 1H), 4,57 (тд, J = 11,5, 10,4, 6,4 Гц, 1H), 4,40-3,94 (м, 5H), 3,80-3,62 (м, 4H), 3,54-3,26 (м, 4H), 3,03-2,87 (м, 1H), 2,80 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 2,08-1,80 (м, 6H), 1,65 (дд, J = 12,2, 6,6 Гц, 2H), 1,46 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

Пример 249

(3R,6R,7S,8E,22R)-6'-Хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло [14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-изохроман]-13-он

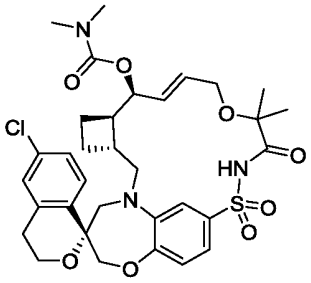


[00900] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 32, Стадии 1-3,* с использованием (3R)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-изохроман]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 15) и 2-аллилокси-2-метилпропановой кислоты (Пример 30, Стадия 1). ЖХМС: рассч. для $C_{30}H_{36}ClN_2O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 603,2/605,2; найдено: 603,2/605,2. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,60-7,45 (м, 2H), 7,25-7,14 (м, 3H), 7,02 (дд, *J* = 8,4,

1,4 Гц, 1H), 5,86-5,51 (м, 2H), 4,38-4,29 (м, 1H), 4,17 (д, *J* = 12,1 Гц, 2H), 4,09-3,96 (м, 2H), 3,84-3,52 (м, 6H), 3,28 (дд, *J* = 14,8, 7,3 Гц, 1H), 2,94 (ддт, *J* = 24,3, 16,0, 7,8 Гц, 2H), 2,80-2,68 (м, 1H), 2,40 (кв, *J* = 9,1 Гц, 1H), 2,14-1,78 (м, 4H), 1,42 (с, 3H), 1,39 (с, 3H).

Пример 250

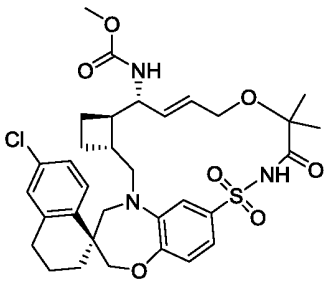
[(3R,6R,7S,8E,22R)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-изохроман]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат



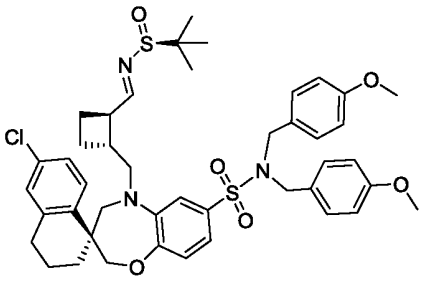
[00901] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22R)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-изохроман]-13-она (Пример 249) на Стадии 1 и раствора диметиламина в ТГФ (2,0 н.) на Стадии 2. ЖХМС: рассч. для $C_{33}H_{41}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 674,2/676,2; найдено: 674,3/676,3. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,50 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,43 (дд, *J* = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,27-7,21 (м, 1H), 7,16 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,10 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 6,94 (дд, *J* = 8,3, 0,9 Гц, 1H), 6,09 (ддд, *J* = 15,8, 6,4, 4,1 Гц, 1H), 5,69 (дд, *J* = 15,7, 5,5 Гц, 1H), 5,25 (т, *J* = 4,2 Гц, 1H), 4,31 (д, *J* = 11,8 Гц, 1H), 4,13 (д, *J* = 11,8 Гц, 1H), 4,02-3,95 (м, 2H), 3,80-3,71 (м, 1H), 3,66 (д, *J* = 11,6 Гц, 2H), 3,50-3,38 (м, 2H), 3,03 (с, 3H), 2,95 (с, 3H), 2,72 (с, 5H), 2,37 (квд, *J* = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 2,04 (квт, *J* = 7,5, 3,0 Гц, 1H), 1,84 (кв, *J* = 9,0 Гц, 2H), 1,71-1,57 (м, 1H), 1,40 (с, 3H), 1,33 (с, 3H).

Пример 251

Метил-N-[(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]карбамат



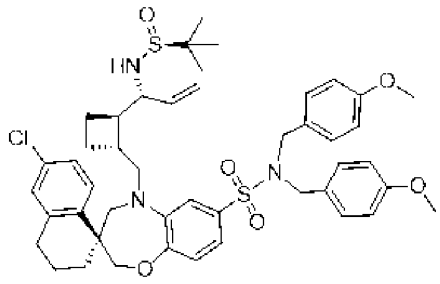
Стадия 1: (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(E)-[(S)-трет-бутилсульфинил]иминометил]циклобутил]метил]спиро[2,4-динидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



[00902] К раствору (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-формилциклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (1000,0 мг, 1,4 ммоль, Промежуточное соединение 3, Стадия 3) в ДХМ (20 мл) добавляли сульфат меди (669,41 мг, 4,19 ммоль), а затем (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (254,16 мг, 2,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали ДХМ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя EtOAc/гептан (от 3% до 60%), с получением (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(E)-[(S)-трет-бутилсульфинил]иминометил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (980 мг, выход 85,6%). ЖХМС рассч. для $C_{44}H_{53}ClN_3O_6S_2$ $[M+H]^+$: m/z = 818,31/820,30; найдено: 819,0/821,0.

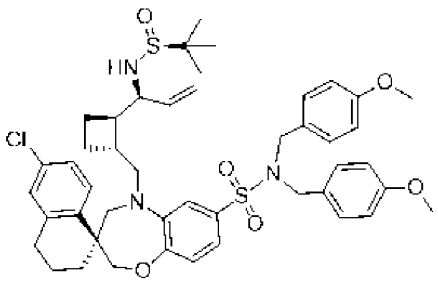
Стадия 2: (3S) -6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-[[(S)-трет-бутилсульфинил]амино]аллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид и

(3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-[[(S)-трет-бутилсульфинил]амино]аллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



P1

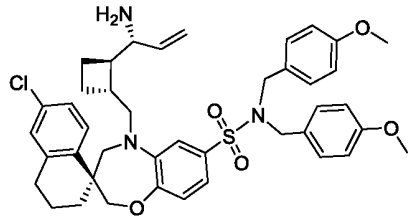
и



P2

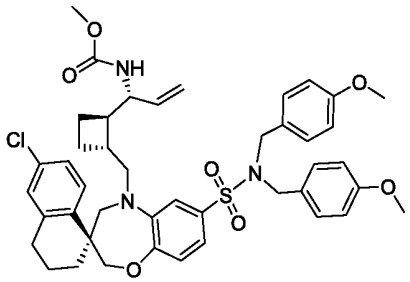
[00903] К охлажденному (-78 °C) раствору (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(E)-[(S)-трет-бутилсульфинил]иминометил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (980,0 мг, 1,2 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли бромид винилмагния (1,8 мл, 1,8 ммоль, 1,0 М раствор ТГФ) в течение 10 мин. После добавления реакционной смеси давали нагреться до к. т. в течение 1 ч. ЖХМС показала полное превращение исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь гасили нас. NH_4Cl (водн.) (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Органический слой сушили над $NaSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя ЭА:гептан (от 3% до 100%), с получением двух продуктов: P1 (продукт, который элюируется первым, 410 мг, 40,4%), который был отнесен к (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-[[(S)-трет-бутилсульфинил]амино]аллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамиду, и P2 (продукт, который элюируется вторым, 190 мг, 18,7%), который был отнесен к (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-[[(S)-трет-бутилсульфинил]амино]аллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамиду. ЖХМС рассч. для $C_{46}H_{57}ClN_3O_6S_2$ $[M+H]^+$: m/z = 846,34/848,33; найдено: 847,1/849,2.

Стадия 3: (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-аминоаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



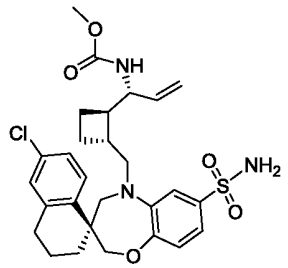
[00904] (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-[[(S)-трет-бутилсульфинил]амино]аллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид (400,0 мг, 0,47 ммоль, P1, Стадия 2) в 1,4-диоксане (10 мл) обрабатывали 6 M HCl в растворе ИПС (1,5 мл, 9,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. ЖХМС показала полное потребление исходного вещества. Реакционную смесь гасили нас. $NaHCO_{3\ (водн.)}$ (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-аминоаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (312 мг, выход 88,9%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассч. для $C_{42}H_{48}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 742,31/744,31; найдено: 742,7/744,1.

Стадия 4: (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-аминоаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



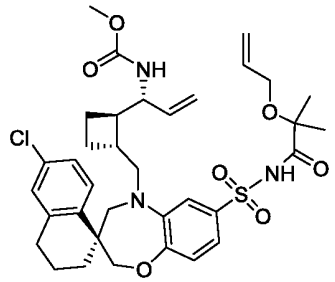
[00905] К раствору (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1R)-1-аминоаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (312,0 мг, 0,42 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли метилхлорформиат (0,05 мл, 0,63 ммоль) и триэтиламин (0,09 мл, 0,67 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакцию гасили MeOH (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя EtOAc/смесь изомеров гептана (от 3% до 50%), с получением метил-N-[(1R)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]карбамата (252 мг, выход 74,9%). ЖХМС рассч. для $C_{44}H_{51}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 800,31/802,31; найдено: 800,8/803,0.

Стадия 5: метил-N-[(1R)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин]-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]карбамат



[00906] Метил-N-[(1R)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]карбамат (180,0 мг, 0,22 ммоль) растворяли в 2,2,2-трифторуксусной кислоте (2,0 мл, 25,96 ммоль) и ДХМ (8 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи 16 ч. Смесь гасили нас. $NaHCO_{3(водн.)}$ (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя EtOAc/смесь изомеров гептана (от 10% до 50%), с получением метил-N-[(1R)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]карбамата (116 мг, выход 92,1%). ЖХМС рассч. для $C_{28}H_{35}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 560,20/562,20; найдено: 560,8/562,7.

Стадия 6: метил-N-[(1R)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[(2-аллилокси-2-метилпропаноил)сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]карбамат



[00907] К раствору метил-N-[(1R)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]карбамата (48,0 мг, 0,09 ммоль) и 2-аллилокси-2-метилпропановой кислоты (24,71 мг, 0,17 ммоль, Пример 30, Стадия 1) в ДХМ (2 мл) добавляли последовательно ДМАП (41,88 мг, 0,34 ммоль) и EDCI (32,86 мг, 0,17 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь разбавляли ДХМ (1 мл) и промывали 1 М HCl (водн.) (1 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя EtOAc/смесь изомеров гептана (от 10% до 50%), с получением

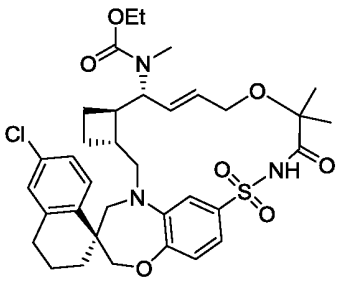
метил-N-[(1R)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[(2-аллилокси-2-метилпропаноил)сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]карбамата (51 мг, выход 86,7%). ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{46}ClN_4O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 685,28/687,28; найдено: 685,8/687,2.

Стадия 7: метил-N-[(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]карбамат

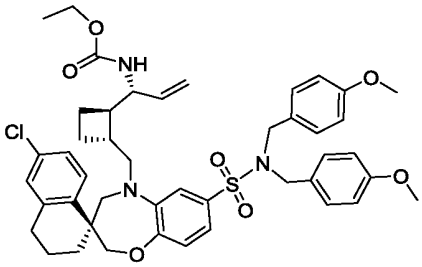
[00908] Раствор метил-N-[(1R)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[(2-аллилокси-2-метилпропаноил)сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]карбамата (51,07 мг, 0,07 ммоль) в ДХЭ (60 мл) барботировали газообразным N_2 в течение 10 мин, затем добавляли катализатор Ховейды-Граббса II (9,33 мг, 0,01 ммоль). Реакционную смесь повторно барботировали N_2 в течение еще 10 мин. Затем смесь перемешивали при 40 °C в атмосфере N_2 в течение ночи. Реакционную смесь выдерживали на воздухе в течение 30 мин перед концентрированием при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя ЭА:гептан (от 5% до 60%), и дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, используя H_2O:MeCN (от 10% до 100%), с получением метил-N-[(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]карбамата (9 мг, выход 18,4%). ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{41}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 658,24/660,23; найдено: 658,68/660,8. ВЭЖХ: колонка C18 (4,6 × 150 мм, 5 мкм); скорость потока = 1 мл/мин; подвижная фаза: MeCN/H_2O (с 0,1% ТФК) от 50% до 95% 6 мин, 95% 4 мин; λ = 220 нм. tR = 6,741 мин. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,68 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,09-6,98 (м, 4H), 5,62 (дд, *J* = 15,4, 7,2 Гц, 1H), 4,11-3,92 (м, 3H), 3,81-3,72 (м, 5H), 3,54 (д, *J* = 14,6 Гц, 1H), 3,33 (д, *J* = 14,5 Гц, 1H), 3,16 (т, *J* = 12,2 Гц, 1H), 2,79 (с, 2H), 2,57 (с, 1H), 2,22 (кв, *J* = 6,8, 6,0 Гц, 1H), 2,04-1,89 (м, 4H), 1,65 (с, 3H), 1,50-1,23 (м, 7H), 0,89 (т, *J* = 6,5 Гц, 1H).

Пример 252

Метил-N-[(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]карбамат

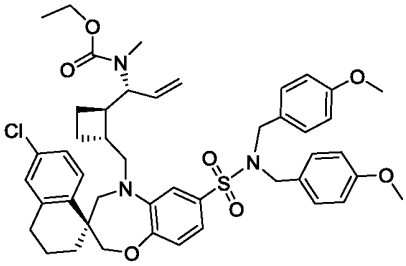


Стадия 1: этил-N-[(1R)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]карбамат



[00909] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 251, Стадия 4,* с использованием этилхлорформиата вместо метилхлорформиата. ЖХМС рассч. для $C_{45}H_{53}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 814,33/816,33; найдено: 815,0/816,9.

Стадия 2: этил-N-метил-N-[(1R)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил) метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]карбамат



[00910] К раствору этил-N-[(1R)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]карбамата (371,0 мг, 0,46 ммоль) в ДМФА (6 мл) добавляли гидрид натрия (60%, дисперсия в жидком парафине) (54,66 мг, 1,37 ммоль), затем йодметан (0,11 мл, 1,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили нас. NH_4Cl (водн.) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который использовали на

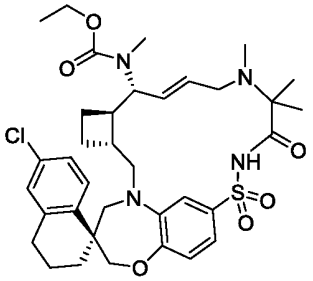
следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассч. для $C_{46}H_{55}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 828,34/830,33; найдено: 828,8/830,2.

Стадия 3: метил-N-[(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]карбамат

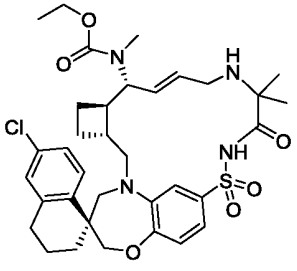
[00911] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 251, Стадии 5-7,* с использованием этил-N-метил-N-[(1R)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]карбамата на Стадии 5 и 2-аллилокси-2-метилпропановой кислоты (Пример 30, Стадия 1) на Стадии 6. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{45}ClN_3O_7S$ $(M+H)^+$: m/z = 686,27/688,26; найдено: 686,3/688,3. ВЭЖХ: колонка C18 (4,6 × 150 мм, 5 мкм); скорость потока = 1 мл/мин; подвижная фаза: MeCN/H_2O (с 0,1% ТФК) от 50% до 95% 6 мин, 95% 4 мин; λ = 220 нм. tR = 8,004 мин.

Пример 253

Этил-N-метил-N-[(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]карбамат



Стадия 1: этил-N-метил-N-[(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]карбамат



[00912] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 251, Стадии 5-7,* с использованием этил-N-метил-N-[(1R)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-

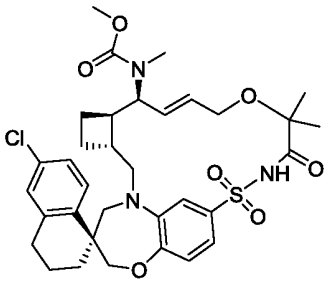
[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]карбамата (Пример 252, Стадия 2) на Стадии 5 и 3-аллил-4,4-диметилоксазолидин-2,5-диона (Пример 43, Стадия 1) на Стадии 6. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{46}ClN_4O_6S$ $(M+H)^+$: m/z = 685,27/686,26; найдено: 685,3/687,3.

Стадия 2: этил-N-метил-N-[(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]карбамат

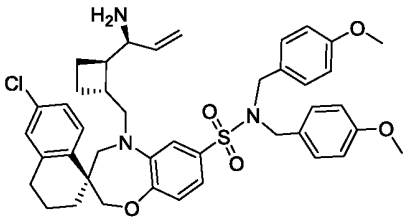
[00913] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 138, Стадия 3,* с использованием этил-N-метил-N-[(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]карбамата и водного раствора формальдегида (37%). ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{48}ClN_4O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 699,30/701,30; найдено: 699,4/701,5.

Пример 254

Метил-N-метил-N-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]карбамат



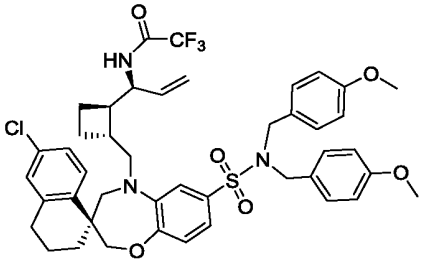
Стадия 1: (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-аминоаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



[00914] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 251, Стадия 3,* с использованием (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-[[(S)-трет-бутилсульфинил]амино]аллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-

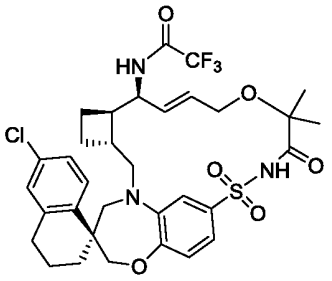
дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (P2, Пример 251, Стадия 2). ЖХМС рассч. для $C_{42}H_{48}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 742,31/744,31; найдено: 742,7/744,1.

Стадия 2: 2,2,2-трифтор-N-[(1S)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]ацетамид



[00915] К раствору 2,2,2-трифтор-N-[(1S)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]ацетамида (0,82 г, 1,1 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли трифторуксусный ангидрид (0,28 мл, 2,21 ммоль) и триэтиламин (0,62 мл, 4,42 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2,2,2-трифтор-N-[(1S)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]ацетамида (1,6 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассч. для $C_{44}H_{48}ClF_3N_3O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 838,29/840,29; найдено: 838,8/840,0.

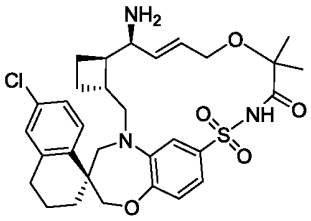
Стадия 3: 2,2,2-трифтор-N-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]ацетамид



[00916] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 251, Стадии 5-7,* с использованием 2,2,2-трифтор-N-[(1S)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]ацетамида на Стадии 5 и 2-аллилокси-2-

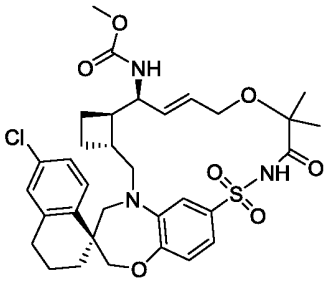
метилпропановой кислоты (Пример 30, Стадия 1) на Стадии 6. ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{38}ClF_3N_3O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 696,21/698,21; найдено: 696,3/698,3.

Стадия 4: (3R,6R,7S,8E,22S)-7-амино-6'-хлор-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00917] К раствору 2,2,2-трифтор-N-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]ацетамида (134,0 мг, 0,19 ммоль) в метаноле (10 мл) и воде (5 мл) добавляли карбонат калия (265,62 мг, 1,92 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °C в течение ночи. Смесь гасили NH_4Cl (водн.) (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя ЭА:гептан (от 10% до 100%), с получением (3R,6R,7S,8E,22S)-7-амино-6'-хлор-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (120 мг). ЖХМС рассч. для $C_{31}H_{39}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 600,22/602,22; найдено: 600,5/602,5.

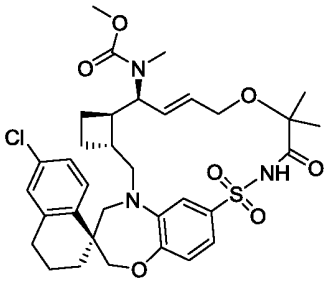
Стадия 5: метил-N-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]карбамат



[00918] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 251, Стадия 4,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-7-амино-6'-хлор-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-

8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она и метилхлорформиата. ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{40}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 658,23/660,22; найдено: 658,4/660,4.

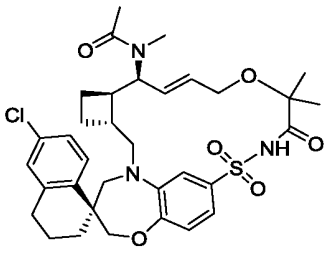
Стадия 6: метил-N-метил-N-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]карбамат



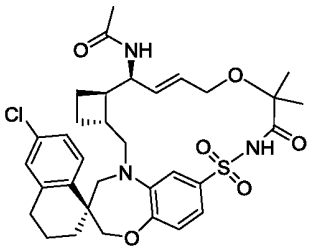
[00919] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 252, Стадия 2,* с использованием метил-N-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]карбамата и йодметана. ЖХМС рассч. для $C_{34}H_{43}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 672,25/674,25; найдено: 672,4/674,4; ВЭЖХ: колонка C18 (4,6 × 150 мм, 5 мкм); скорость потока = 1 мл/мин; подвижная фаза: MeCN/H_2O (с 0,1% ТФК) от 50% до 95% 6 мин, 95% 4 мин; λ = 220 нм. tR = 7,321 мин. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,65 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,23-7,18 (м, 2H), 7,09 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,63 (с, 1H), 5,33 (т, *J* = 4,9 Гц, 1H), 4,17 (с, 1H), 3,96 (д, *J* = 12,7 Гц, 1H), 3,89 (с, 1H), 3,70 (с, 1H), 3,52 (с, 3H), 2,80-2,70 (м, 1H), 2,65 (с, 2H), 2,00 (тт, *J* = 13,1, 5,7 Гц, 3H), 1,86 (с, 2H), 1,80 (с, 3H), 1,54 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 1,46 (т, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,29 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 1,26-1,19 (м, 4H), 1,14 (д, *J* = 10,6 Гц, 3H), 0,86 (т, *J* = 6,8 Гц, 3H).

Пример 255

N-Метил-N-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]ацетамид



Стадия 1: N-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]ацетамид



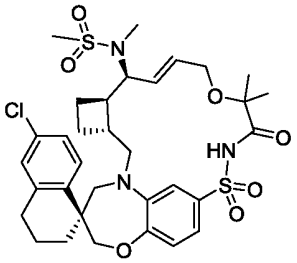
[00920] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 251, Стадия 4,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-7-амино-6'-хлор-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 254, Стадия 4) и ацетилхлорида. ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{41}ClN_3O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 642,24/644,24; найдено: 642,4/642,3.

Стадия 2: N-метил-N-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]ацетамид

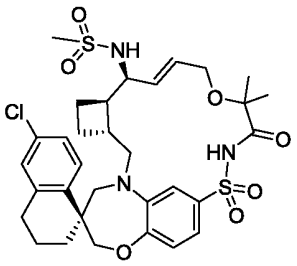
[00921] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 252, Стадия 2,* с использованием N-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксо- спиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]ацетамида и йодметана. ЖХМС рассч. для $C_{34}H_{43}ClN_3O_6S$ $(M+H)^+$: m/z = 656,26/658,25; найдено: 656,4/658,5. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,75-7,70 (м, 1H), 7,60-7,38 (м, 1H), 7,16 (дд, *J* = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,13-7,06 (м, 2H), 7,02 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,82 (с, 1H), 5,39 (с, 1H), 5,25 (с, 1H), 5,03 (с, 1H), 4,18 (д, *J* = 13,7 Гц, 2H), 4,07 (с, 3H), 3,94 (дд, *J* = 13,6, 8,5 Гц, 1H), 3,70 (с, 2H), 3,23 (д, *J* = 14,3 Гц, 1H), 2,79 (д, *J* = 5,9 Гц, 1H), 2,78-2,69 (м, 4H), 2,52-2,32 (м, 1H), 2,24-2,19 (м, 3H), 2,06-1,94 (м, 4H), 1,92-1,87 (м, 1H), 1,86-1,81 (м, 4H), 1,45 (д, *J* = 9,8 Гц, 2H), 0,87 (г, *J* = 7,5, 6,5 Гц, 3H).

Пример 256

N-Метил-N-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]метансульфонамид



Стадия 1: N-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]метансульфонамид



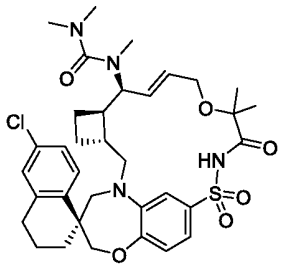
[00922] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 251, Стадия 4,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-7-амино-6'-хлор-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 254, Стадия 4) и метансульфонилхлорида. ЖХМС рассч. для $C_{32}H_{41}ClN_3O_7S_2$ $(M+H)^+$: m/z = 678,21/680,20; найдено: 678,4/660,1.

Стадия 2: N-метил-N-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]метансульфонамид

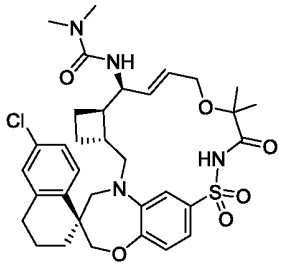
[00923] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 252, Стадия 2,* с использованием N-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]метансульфонамида и йодметана. ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{43}ClN_3O_7S_2$ $[M+H]^+$: m/z = 692,22/692,42; найдено: 692,7/694,7. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,81 (с, 1H), 7,64 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,21-6,91 (м, 4H), 5,84 (дд, *J* = 15,3, 8,7 Гц, 1H), 5,33 (с, 1H), 4,17 (с, 3H), 3,95 (с, 2H), 3,69-3,52 (м, 3H), 3,37 (д, *J* = 14,4 Гц, 1H), 3,23 (с, 1H), 2,75 (м, 8H), 2,37-1,61 (м, 5H), 1,45 (д, *J* = 12,0 Гц, 6H), 1,36-1,23 (м, 3H).

Пример 257

1,1,3-Триметил-3-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]мочевина



Стадия 1: 1,1-диметил-3-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]мочевина



[00924] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 251, Стадия 4,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-7-амино-6'-хлор-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 254, Стадия 4) и N,N-диметилкарбамоилхлорида. ЖХМС рассч. для $C_{34}H_{44}ClN_4O_6S$ $(M+H)^+$: m/z = 671,27/673,26; найдено: 671,5/673,4.

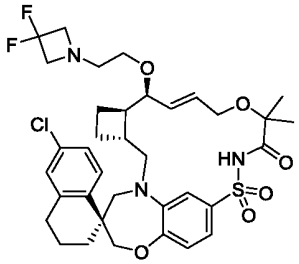
Стадия 2: 1,1,3-триметил-3-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]мочевина

[00925] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 252, Стадия 2,* с использованием 1,1-диметил-3-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]мочевины и йодметана. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{46}ClN_4O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 685,28/687,28; найдено: 685,7/687,7. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (с, 1H), 7,67-7,55 (м, 2H), 7,18-7,10 (м, 1H), 7,03 (с, 2H), 6,84 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,89 (д, *J* = 10,0 Гц, 1H), 5,56 (д, *J* = 15,1 Гц, 1H), 5,42

(с, 1H), 4,14 (д, *J* = 10,7 Гц, 3H), 4,06 (д, *J* = 11,8 Гц, 1H), 4,01-3,89 (м, 3H), 3,86 (д, *J* = 12,9 Гц, 2H), 3,47 (д, *J* = 15,2 Гц, 2H), 3,26 (д, *J* = 19,2 Гц, 2H), 2,98 (д, *J* = 14,6 Гц, 1H), 2,66 (с, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,37 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,13 (с, 1H), 2,06-1,99 (м, 2H), 1,85 (с, 3H), 1,44 (д, *J* = 14,9 Гц, 4H), 1,31 (с, 6H).

Пример 258

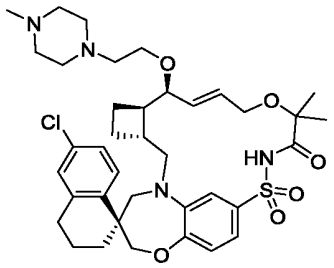
(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-7-[2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этокси]-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00926] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 65,* с использованием 3,3-дифторазетидина гидрохлорида вместо диметиламина в ТГФ (2,0 М) на Стадии 5. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{45}ClN_3O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 720,26/722,26; найдено: 720,5/722,6.

Пример 259

(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-7-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

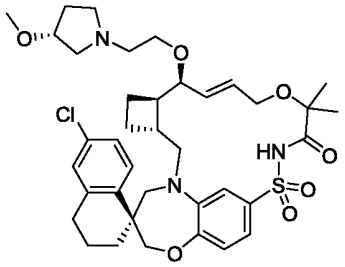


[00927] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 65,* с использованием метилпиперазина вместо диметиламина в ТГФ (2,0 М) на Стадии 5. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{52}ClN_4O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 727,32/729,32; найдено: 727,5/729,7; ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,63-7,59 (м, 1H), 7,30 (дд, *J* = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,24 (дд, *J* = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,20 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,07-7,04 (м, 2H), 5,56 (дд, *J* = 15,7, 7,2 Гц, 1H), 5,36 (с, 1H), 4,07 (дт, *J* = 27,4, 13,7 Гц, 3H), 3,91-3,85 (м, 2H), 3,32 (м, 6H), 3,15 (м,

3H), 2,80-2,76 (м, 2H), 2,74 (с, 4H), 2,65 (дд, *J* = 3,9, 1,9 Гц, 1H), 2,47-2,38 (м, 2H), 2,34-2,23 (м, 1H), 2,04-1,93 (м, 3H), 1,91-1,76 (м, 5H), 1,74-1,69 (м, 1H), 1,61-1,55 (м, 2H), 1,47 (д, *J* = 6,6 Гц, 1H), 1,38 (с, 3H), 1,26 (с, 3H).

Пример 260

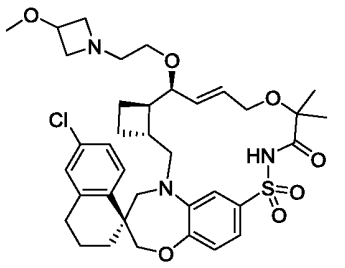
(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-7-[2-[(3R)-3-метоксипирролидин-1-ил]этокси]-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00928] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 65,* с использованием (R)-3-метоксипирролидина вместо диметиламина в ТГФ (2,0 М) на Стадии 5. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{51}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z =728,31/730,30; найдено: 728,5/730,7; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,95 (с, 1H, NH), 7,61 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,32-7,17 (м, 3H), 7,03 (т, *J* = 7,7 Гц, 2H), 5,57 (дд, *J* = 15,7, 6,8 Гц, 1H), 5,46-5,31 (м, 1H), 4,08 (м, 3H), 3,87 (дд, *J* = 14,2, 5,8 Гц, 1H), 3,68-3,58 (м, 3H), 3,32 (м, 6H), 3,23 (м, 4H), 3,20-3,08 (м, 4H), 2,79-2,62 (м, 3H), 2,28-2,18 (м, 1H), 1,96 (дд, *J* = 18,5, 9,0 Гц, 2H), 1,84 (с, 4H), 1,77-1,61 (м, 2H), 1,58 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 1,37 (с, 3H), 1,24 (с, 3H).

Пример 261

(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-7-[2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этокси]-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

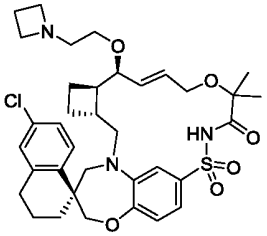


[00929] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 65,* с использованием метоксиазетидина гидрохлорида вместо диметиламина в ТГФ (2,0 М) на Стадии 5. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{49}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z =714,29/716,29; найдено:

714,5/716,7; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,61 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,31-7,15 (м, 3H), 7,02 (дд, J = 9,3, 5,7 Гц, 2H), 5,56 (дд, J = 15,6, 6,1 Гц, 1H), 5,48 (с, 1H), 4,36 (с, 1H), 4,27-4,13 (м, 2H), 4,11-4,02 (м, 2H), 3,90 (м, 2H), 3,63 (с, 1H), 3,53 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 3,32 (м, 5H), 3,22 (д, J = 7,3 Гц, 4H), 3,19-3,09 (м, 2H), 2,76 (дд, J = 21,0, 12,7 Гц, 2H), 2,66 (с, 1H), 2,41 (с, 2H), 1,96 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 1,84 (д, J = 4,1 Гц, 4H), 1,71 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 1,55 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 1,37 (с, 3H), 1,24 (с, 3H).

Пример 262

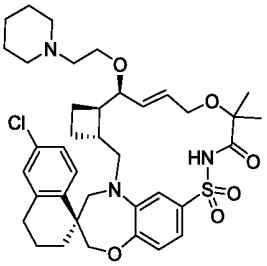
(3R,6R,7S,8E,22S)-7-[2-(Азетидин-1-ил)этокси]-6'-хлор-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00930] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 65,* с использованием азетидина гидрохлорида вместо диметиламина в ТГФ (2,0 М) на Стадии 5. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{47}ClN_3O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 684,28/686,28; найдено: 684,4/686,2; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 10,60 (с, 1H, NH), 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,01-6,96 (м, 1H), 6,87 (т, J = 4,3 Гц, 1H), 6,01 (дд, J = 15,7, 3,9 Гц, 1H), 5,70 (дд, J = 15,6, 5,4 Гц, 1H), 4,14-3,94 (м, 5H), 3,76 (дд, J = 14,2, 5,2 Гц, 3H), 3,57-3,45 (м, 3H), 3,38 (д, J = 14,9 Гц, 3H), 3,11 (дд, J = 15,0, 11,0 Гц, 2H), 2,76 (м, 4H), 2,28 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 2,23-2,05 (м, 2H), 2,00 (дд, J = 14,1, 5,9 Гц, 4H), 1,81 (дд, J = 16,2, 8,1 Гц, 2H), 1,73-1,58 (м, 2H), 1,50 (д, J = 10,2 Гц, 3H), 1,34 (с, 3H).

Пример 263

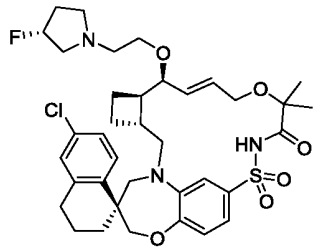
(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-15,15-диоксо-7-[2-(1-пиперидил)этокси]спиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00931] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 65,* с использованием пиперидина вместо диметиламина в ТГФ (2,0 М) на Стадии 5. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{51}ClN_3O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 712,31/714,31; найдено: 712,4/714,3; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,53 (с, 1Н, NH), 7,67 (д, *J* = 8,5 Гц, 1Н), 7,50 (дд, *J* = 8,3, 2,0 Гц, 1Н), 7,18 (дд, *J* = 8,5, 2,1 Гц, 1Н), 7,10 (д, *J* = 2,0 Гц, 1Н), 7,02-6,98 (м, 1Н), 6,94 (т, *J* = 3,4 Гц, 1Н), 5,89 (дд, *J* = 15,6, 3,3 Гц, 1Н), 5,64 (дд, *J* = 15,6, 6,1 Гц, 1Н), 4,12 (д, *J* = 5,8 Гц, 2Н), 4,03 (дд, *J* = 13,0, 5,2 Гц, 2Н), 3,71 (д, *J* = 15,0 Гц, 6Н), 3,36 (д, *J* = 14,5 Гц, 4Н), 3,18 (дд, *J* = 15,1, 9,6 Гц, 1Н), 2,79 (д, *J* = 4,0 Гц, 5Н), 2,27-2,18 (м, 1Н), 2,02-1,77 (м, 12Н), 1,66 (дд, *J* = 17,9, 8,9 Гц, 2Н), 1,47 (с, 3Н), 1,36 (с, 3Н).

Пример 264

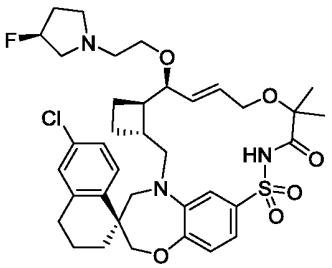
(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-7-[2-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]этокси]-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00932] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 65,* с использованием (3R)-3-фторпирролидина гидрохлорида вместо диметиламина в ТГФ (2,0 М) на Стадии 5. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{48}ClFN_3O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 716,3/718,3. Найдено: 716,4/718,2. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70 (д, *J* = 8,5 Гц, 1Н), 7,47 (дд, *J* = 8,3, 2,1 Гц, 1Н), 7,19 (дд, *J* = 8,5, 2,4 Гц, 1Н), 7,09 (д, *J* = 2,3 Гц, 1Н), 6,99 (д, *J* = 8,3 Гц, 1Н), 6,83 (д, *J* = 2,2 Гц, 1Н), 6,08-5,89 (м, 1Н), 5,75 (дд, *J* = 15,6, 6,7 Гц, 1Н), 5,36 (д, *J* = 53,3 Гц, 1Н), 4,66-4,24 (м, 2Н), 4,20-3,96 (м, 4Н), 3,84-3,69 (м, 3Н), 3,46 (квд, *J* = 24,9, 22,1, 13,2 Гц, 7Н), 3,14 (дд, *J* = 15,0, 10,7 Гц, 2Н), 2,85-2,65 (м, 3Н), 2,36-2,09 (м, 5Н), 1,89-1,66 (м, 5Н), 1,49 (с, 3Н), 1,32 (с, 3Н).

Пример 265

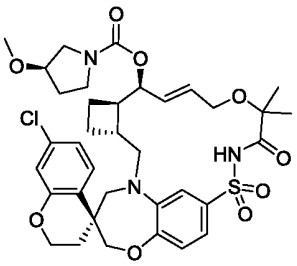
(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-7-[2-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]этокси]-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00933] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 65,* с использованием (3S)-3-фторпирролидина гидрохлорида вместо диметиламина в ТГФ (2,0 М) на Стадии 5. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{48}ClFN_3O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 716,3/718,3. Найдено: 716,4/718,2. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,68 (д, *J* = 8,5 Гц, 1Н), 7,48 (дд, *J* = 8,3, 2,1 Гц, 1Н), 7,18 (дд, *J* = 8,5, 2,4 Гц, 1Н), 7,09 (д, *J* = 2,3 Гц, 1Н), 6,99 (д, *J* = 8,3 Гц, 1Н), 6,89 (д, *J* = 2,2 Гц, 1Н), 6,08-5,84 (м, 1Н), 5,72 (дд, *J* = 15,7, 6,3 Гц, 1Н), 5,33 (д, *J* = 53,0 Гц, 1Н), 4,26 (т, *J* = 9,1 Гц, 2Н), 4,17-4,02 (м, 4Н), 3,77 (т, *J* = 14,1 Гц, 3Н), 3,59-3,33 (м, 7Н), 3,16 (дд, *J* = 15,1, 10,3 Гц, 2Н), 2,82-2,74 (м, 3Н), 2,28 (ддд, *J* = 35,2, 19,4, 11,1 Гц, 5Н), 1,95-1,64 (м, 5Н), 1,49 (с, 3Н), 1,35 (с, 3Н).

Пример 266

[(3R,6R,7S,8E,22S)-7'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-7-ил]-(3R)-3-метоксипирролидин-1-карбоксилат

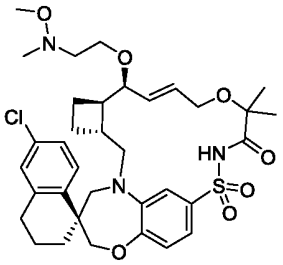


[00934] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-7'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-13-она (Пример 246) на Стадии 1 и (3R)-3-метоксипирролидина гидрохлорида на Стадии 2. ЖХМС: рассч. для $C_{36}H_{43}ClN_3O_9S$ $[M+H]^+$: m/z = 728,2/730,2; найдено: 728,5/730,5. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,56 (д, *J* = 8,5 Гц, 1Н), 7,48 (ддд, *J* = 7,8, 5,4, 2,1 Гц, 1Н), 7,05 (дд, *J* = 4,8, 2,2 Гц, 1Н), 6,97 (д, *J* = 8,3 Гц, 1Н), 6,92 (дд, *J* = 8,4, 2,2 Гц, 1Н), 6,85 (д, *J* = 2,1 Гц, 1Н), 6,15-5,77 (м, 1Н), 5,77-5,51 (м, 1Н), 5,23 (д, *J* = 8,3 Гц, 1Н), 4,24 (дтд, *J* = 31,1, 11,4, 8,1 Гц, 3Н), 4,11-3,91

(м, 4H), 3,74-3,62 (м, 4H), 3,44 (кв, *J* = 7,4, 6,2 Гц, 3H), 3,36 (с, 3H), 3,32 (с, 2H), 3,20-3,09 (м, 1H), 2,79 (кв, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,06-1,95 (м, 3H), 1,85-1,77 (м, 2H), 1,60 (пент, *J* = 9,2 Гц, 1H), 1,42 (с, 3H), 1,33 (с, 3H).

Пример 267

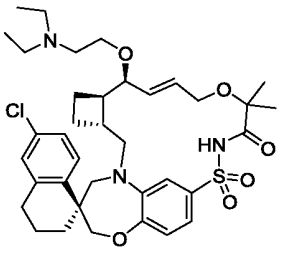
(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-7-[2-[метокси(метил)амино]этокси]-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00935] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 65,* с использованием N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида вместо диметиламина в ТГФ (2,0 М) на Стадии 5. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{47}ClFN_3O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 688,3/690,3; найдено: 688,3/690,3. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,66 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (дд, *J* = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J* = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,10 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,03-6,92 (м, 2H), 5,87 (д, *J* = 16,2 Гц, 1H), 5,66 (дд, *J* = 15,6, 6,5 Гц, 1H), 5,36 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 4,37 (с, 3H), 4,18-3,99 (м, 4H), 3,84 (с, 3H), 3,74 (д, *J* = 5,3 Гц, 1H), 3,68 (с, 1H), 3,62-3,54 (м, 1H), 3,47-3,32 (м, 4H), 3,20 (дд, *J* = 15,0, 9,5 Гц, 1H), 3,09 (с, 3H), 2,79 (д, *J* = 4,5 Гц, 3H), 2,32-2,21 (м, 1H), 2,01-1,90 (м, 3H), 1,79 (кв, *J* = 9,4, 8,9 Гц, 2H), 1,47 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

Пример 268

(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-7-[2-(диэтиламино)этокси]-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

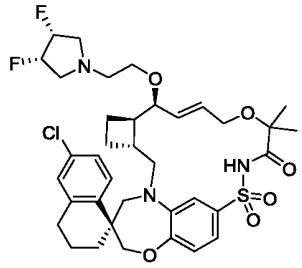


[00936] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 65,* с использованием диэтиламина в ТГФ (2,0 М) вместо диметиламина в ТГФ (2,0

M) на Стадии 5. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{51}ClFN_3O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 700,3/702,3. Найдено: 700,3/702,3.

Пример 269

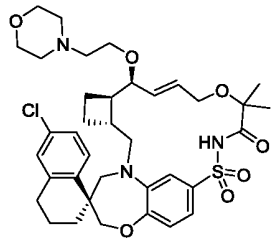
(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-7-[2-[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]этокси]-12,12-диметил-15, 15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00937] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 65,* с использованием (3S,4R)-3,4-дифторпирролидина гидрохлорида вместо диметиламина в ТГФ (2,0 М) на Стадии 5. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{47}ClF_2N_3O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 734,3/736,3. Найдено: 734,3/736,3.

Пример 270

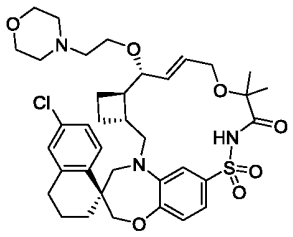
(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-7-(2-морфолиноэтокси)-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00938] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 65,* с использованием морфолина вместо диметиламина в ТГФ (2,0 М) на Стадии 5. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{49}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 714,29/716,29; найдено: 714,7/716,8.

Пример 271

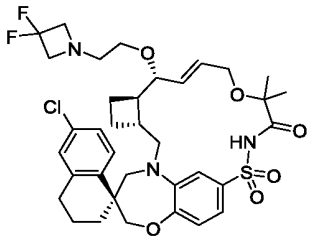
(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-7-(2-морфолиноэтокси)-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00939] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 65, Стадии 1-5,* с использованием (3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 36) на Стадии 1 и морфолина на Стадии 5. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{49}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 714,29/716,29; найдено: 714,7/716,8. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,43 (с, 1H), 7,70 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,05-6,93 (м, 2H), 5,92 (дт, J = 15,7, 4,5 Гц, 1H), 5,73 (дд, J = 15,7, 8,5 Гц, 1H), 4,10 (д, J = 2,0 Гц, 2H), 3,99 (м, 2H), 3,87 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 3,71 (дт, J = 24,9, 14,9 Гц, 6H), 3,36-3,22 (м, 4H), 3,01 (м, 3H), 2,79 (м, 2H), 2,45 (м, 1H), 2,40-2,32 (м, 1H), 2,24 (м, 1H), 1,99 (м, 3H), 1,84 (м, 3H), 1,71-1,62 (м, 1H), 1,47 (м, 1H), 1,41 (д, J = 15,2 Гц, 6H), 1,35-1,25 (м, 2H).

Пример 272

(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-Хлор-7-[2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этокси]-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

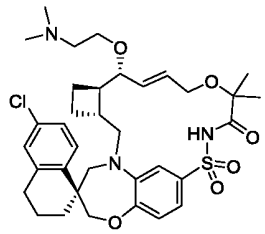


[00940] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 65, Стадии 1-5,* с использованием (3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 36) на Стадии 1 и 3,3-дифторазетидина гидрохлорида на Стадии 5. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{45}ClF_2N_3O_6S$ $[M+H]^+$: m/z =720,27/722,27; найдено: 720,7/722,7. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,47 (с, 1H), 7,70 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,91 (дт, J =

15,7, 4,6 Гц, 1H), 5,71 (дд, J = 15,7, 8,6 Гц, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,99 (м, 2H), 3,91 (м, 1H), 3,87 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 3,77 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 3,70 (дд, J = 8,6, 4,9 Гц, 1H), 3,60 (м, 2H), 3,52 (м, 3H), 3,27 (м, 2H), 3,07 (дд, J = 15,1, 10,1 Гц, 1H), 2,78 (м, 2H), 2,46 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 2,31 (дт, J = 15,5, 9,8 Гц, 1H), 2,11-1,92 (м, 3H), 1,91-1,79 (м, 2H), 1,68 (м, 2H), 1,50 (м, 1H), 1,41 (д, J = 11,1 Гц, 6H), 1,30 (м, 2H).

Пример 273

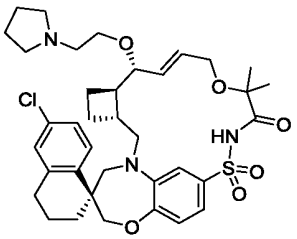
(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-Хлор-7-[2-(диметиламино)этокси]-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00941] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 65, Стадии 1-5,* с использованием (3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 36) на Стадии 1 и диметиламина в ТГФ (2 М) на Стадии 5. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{47}ClN_3O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 672,3/674,3; найдено: 672,4/674,3. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,24 (с, 1H), 7,63 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,26 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 2H), 7,19 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,82 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,08 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 5,43 (дд, J = 16,0, 8,7 Гц, 1H), 4,14-4,03 (м, 3H), 3,74-3,66 (м, 2H), 3,61 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 3,54 (м, 1H), 3,47 (м, 2H), 3,24 (м, 3H), 3,11 (дд, J = 15,3, 10,2 Гц, 1H), 2,79 (м, 7H), 2,73 (м, 1H), 2,39 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,98 (м, 4H), 1,85 (м, 2H), 1,73-1,69 (м, 1H), 1,47 (м, 1H), 1,35 (с, 3H), 1,23 (с, 3H).

Пример 274

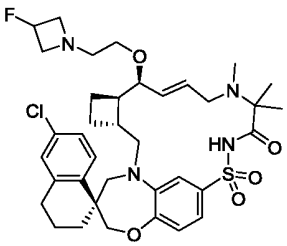
(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-15,15-диоксо-7-(2-пирролидин-1-илэтокси)спиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00942] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 65, Стадии 1-5,* с использованием (3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 36) на Стадии 1 и пирролидина на Стадии 5. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{48}ClN_3O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 698,3/700,3; найдено: 698,4/700,3. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,37 (с, 1H), 7,64 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,26 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 2H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,05-6,99 (м, 1H), 6,83 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,07 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 5,44 (дд, J = 15,9, 8,8 Гц, 1H), 4,09 (м, 3H), 3,67 (м, 1H), 3,61 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 3,55-3,41 (м, 6H), 3,19-2,95 (м, 5H), 2,89-2,64 (м, 3H), 2,13-2,06 (м, 1H), 1,99 (м, 6H), 1,84 (м, 4H), 1,71 (м, 2H), 1,47 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 1,36 (с, 3H), 1,23 (с, 3H).

Пример 275

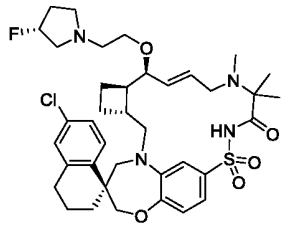
(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-7-[2-(3-фторазетидин-1-ил)этокси]-11,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00943] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 65, Стадии 1-5,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 43) на Стадии 1 и 3-фторазетидина гидрохлорида на Стадии 5. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{49}ClFN_4O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 715,31/717,31; найдено: 715,4/717,4.

Пример 276

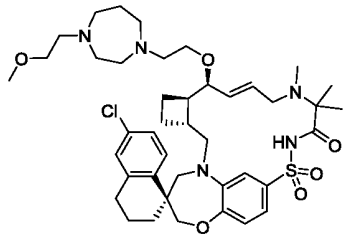
(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-7-[2-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]этокси]-11,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00944] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 65, Стадии 1-5,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 43) на Стадии 1 и (3R)-3-фторпирролидина гидрохлорида на Стадии 5. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{51}ClFN_4O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 729,32/731,31; найдено: 729,5/731,5.

Пример 277

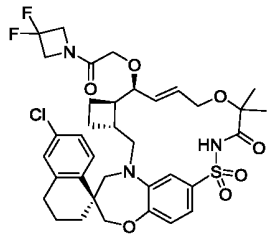
(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-7-[2-[4-(2-метоксиэтил)-1,4-диазепан-1-ил]этокси]-11,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00945] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 65, Стадии 1-5,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 43) на Стадии 1 и 1-(2-метоксиэтил)-1,4-диазепана на Стадии 5. ЖХМС рассч. для $C_{42}H_{61}ClN_5O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 798,40/800,40; найдено: 798,5/800,5.

Пример 278

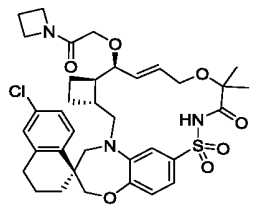
(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-7-[2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-оксоэтокси]-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00946] К раствору изобутоксикарбонил-2-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]оксиацетата (40,0 мг, 0,05 ммоль, Пример 65, Стадия 3) в ТГФ (4 мл) добавляли триэтиламин (0,07 мл, 0,50 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 5 мин с последующим добавлением 3,3-дифторазетидина гидрохлорида (65,2 мг, 0,50 ммоль). Затем смесь перемешивали при к. т. в течение еще 4 ч. ЖХМС показала, что исходное вещество израсходовано. Реакцию гасили 1 н. HCl (2 мл) и экстрагировали ДХМ (3 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18, используя H_2O/ACN (20-100%), с получением (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-[2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-оксоэтокси]-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (9 мг, выход 21%). ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{43}ClF_2N_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 734,2; найдено: 734,5. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,08 (с, 1H), 7,72-7,58 (м, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,37 (дд, J = 4,3, 2,0 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 7,02 (дд, J = 8,5, 3,4 Гц, 1H), 5,85-5,48 (м, 2H), 4,66 (м, 2H), 4,39 (м, 2H), 4,27-4,07 (м, 3H), 4,03-3,90 (м, 2H), 3,88-3,64 (м, 3H), 3,52 (м, 1H), 3,42-3,28 (м, 2H), 2,89-2,63 (м, 3H), 2,41 (м, 1H), 2,11-1,76 (м, 6H), 1,72-1,53 (м, 2H), 1,49-1,33 (м, 6H).

Пример 279

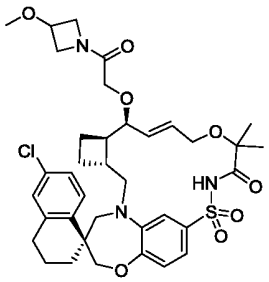
(3R,6R,7S,8E,22S)-7-[2-(Азетидин-1-ил)-2-оксоэтокси]-6'-хлор-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00947] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 278,* с использованием азетидина гидрохлорида вместо 3,3-дифторазетидина гидрохлорида. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{45}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 698,2; найдено: 698,3. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,17 (с, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,13 (м, 2H), 7,00 (м, 1H), 6,83 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,77 (м, 1H), 5,61 (дд, J = 15,7, 6,4 Гц, 1H), 4,48-4,26 (м, 2H), 4,23-4,03 (м, 5H), 4,01-3,65 (м, 5H), 3,46-3,33 (м, 2H), 3,26 (м, 2H), 2,80 (м, 2H), 2,33 (м, 2H), 2,06-1,91 (м, 3H), 1,86 (м, 2H), 1,64 (с, 3H), 1,43 (д, J = 20,2 Гц, 6H).

Пример 280

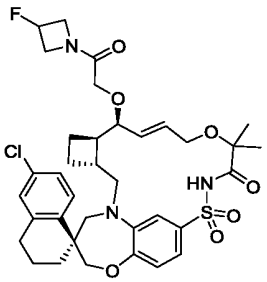
(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-7-[2-(3-метоксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтокси]-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00948] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 278,* с использованием 3-метоксиазетидина гидрохлорида вместо 3,3-дифторазетидина гидрохлорида. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{47}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 728,2; найдено: 728,3. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,17 (с, 1H), 7,67 (дд, J = 8,5, 3,9 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,20-7,10 (м, 2H), 7,08-6,94 (м, 2H), 6,83 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,85-5,46 (м, 2H), 4,65-4,39 (м, 1H), 4,39-4,17 (м, 3H), 4,15-3,84 (м, 6H), 3,82-3,67 (м, 2H), 3,55 (кв, J = 6,9 Гц, 1H), 3,45-3,33 (м, 2H), 3,31 (д, J = 10,4 Гц, 3H), 3,23 (д, J = 15,0 Гц, 1H), 2,83-2,69 (м, 2H), 2,45-2,29 (м, 1H), 2,29-2,14 (м, 1H), 2,07-1,78 (м, 7H), 1,59-1,50 (м, 1H), 1,52-1,33 (м, 6H).

Пример 281

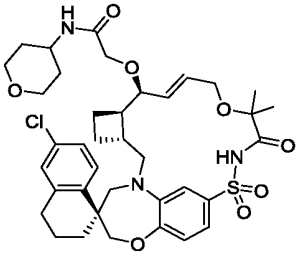
(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-7-[2-(3-фторазетидин-1-ил)-2-оксоэтокси]-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00949] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 278,* с использованием 3-фторазетидина гидрохлорида вместо 3,3-дифторазетидина гидрохлорида. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{44}ClFN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 716,2; найдено: 716,3. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,16 (д, J = 22,6 Гц, 1H), 7,67 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,23-7,11 (м, 2H), 7,11-6,93 (м, 2H), 6,83 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 5,94-5,52 (м, 2H), 5,33 (д, J = 57,0 Гц, 1H), 4,89-4,57 (м, 1H), 4,46 (м, 2H), 4,25-4,01 (м, 5H), 3,94-3,54 (м, 4H), 3,49-3,09 (м, 3H), 2,79 (м, 2H), 2,36 (м, 1H), 2,12-1,76 (м, 5H), 1,65 (м, 3H), 1,56-1,34 (м, 6H).

Пример 282

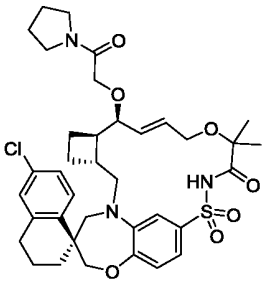
2-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15λ6-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]окси-N-тетрагидропиран-4-илацетамид



[00950] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 278,* с использованием 4-аминотетрагидропирана вместо 3,3-дифторазетидина гидрохлорида. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{49}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 742,29/744,28; найдено: 742,4/744,3; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,65 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,15 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,10 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,03 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,46 (с, 1H), 5,60 (дд, *J* = 15,4, 6,6 Гц, 1H), 4,10-3,78 (м, 10H), 3,68 (д, *J* = 14,4 Гц, 1H), 3,40-3,36 (м, 5H), 2,75 (д, *J* = 18,9 Гц, 3H), 2,37 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 1,91-1,84 (м, 9H), 1,66 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 1,50-1,48 (м, 2H), 1,39 (с, 3H), 1,35 (с, 3H).

Пример 283

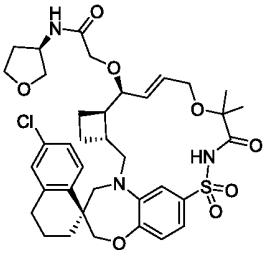
(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-15,15-диоксо-7-(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтокси)спиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00951] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 278,* с использованием пирролидина вместо 3,3-дифторазетидина гидрохлорида. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{43}ClF_2N_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 712,2; найдено: 712,4. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,16 (с, 1H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,11 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,08-6,95 (м, 2H), 5,74 (дт, J = 15,7, 4,6 Гц, 1H), 5,62 (дд, J = 15,7, 6,7 Гц, 1H), 4,19 (м, 2H), 4,13 (м, 2H), 4,01 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 3,92-3,84 (м, 2H), 3,70 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 3,51 (м, 3H), 3,41 (м, 1H), 3,29 (дд, J = 14,9, 8,4 Гц, 1H), 2,87-2,63 (м, 3H), 2,44 (дт, J = 9,6, 4,8 Гц, 1H), 1,92 (м, 8H), 1,60 (м, 2H), 1,42 (д, J = 9,5 Гц, 6H).

Пример 284

2-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15λ6-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]окси-N-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]ацетамид

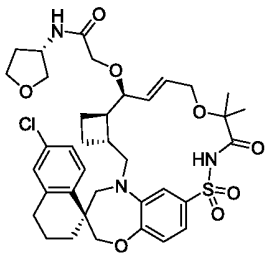


[00952] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 278,* с использованием (3R)-тетрагидрофуран-3-амина вместо 3,3-дифторазетидина гидрохлорида. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{47}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 728,3/730,3; найдено: 728,4/730,4. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,38 (с, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,05-6,98 (м, 2H), 6,89 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,80 (ддд, *J* = 16,0, 6,9, 3,3 Гц, 1H), 5,63 (дд, *J* = 15,8, 5,9 Гц, 1H), 4,56 (ддт, *J* = 10,5, 7,5, 3,2 Гц, 1H), 4,19-3,95 (м, 6H), 3,87-3,74 (м, 6H), 3,42-3,20 (м, 3H), 2,80 (дт, *J* = 12,3,

6,4 Гц, 3H), 2,41-2,19 (м, 2H), 2,09-1,80 (м, 7H), 1,67 (т, *J* = 9,3 Гц, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,39 (с, 3H).

Пример 285

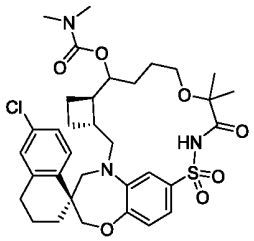
2-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15λ6-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]окси-N-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]ацетамид



[00953] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 278,* с использованием (3S)-тетрагидрофуран-3-амина вместо 3,3-дифторазетидина гидрохлорида. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{47}ClN_3O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 728,3/730,3; найдено: 728,4/730,4. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,44 (с, 1H), 7,66 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,53 (дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,20 (дд, *J* = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,11 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,04-6,98 (м, 2H), 5,81 (ддд, *J* = 15,9, 6,7, 3,6 Гц, 1H), 5,66 (дд, *J* = 15,9, 6,1 Гц, 1H), 5,35-5,27 (м, 1H), 4,58 (тт, *J* = 7,3, 3,7 Гц, 1H), 4,19-3,94 (м, 6H), 3,88-3,65 (м, 6H), 3,47-3,21 (м, 3H), 2,78 (дт, *J* = 19,1, 5,7 Гц, 3H), 2,45-2,23 (м, 2H), 2,10-1,80 (м, 7H), 1,67 (т, *J* = 9,3 Гц, 1H), 1,46 (с, 3H), 1,39 (с, 3H).

Пример 286

[(3R,6R,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-16,18,24-триен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат

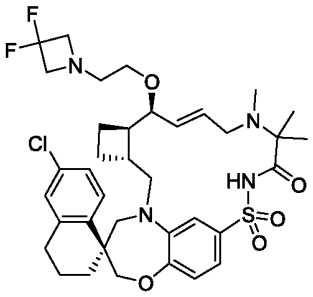


[00954] К раствору (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамата (35,0 мг, 0,05 ммоль, Пример 34) в этилацетате (3 мл) добавляли оксид платины (IV) (2,36 мг, 0,01 ммоль). Затем смесь продували газообразным H_2 из шара 2 раза и перемешивали при к. т. в течение 2 ч в атмосфере H_2. ЖХМС показала, что

большая часть исходного вещества израсходована. Смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18, используя H_2O/ACN (20-100%), с получением [(3R,6R,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-16,18,24-триен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамата (7,4 мг, выход 21,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{34}H_{43}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 674,26/677,26; найдено: 674,7/679,6; ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,61 (кв, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,31-7,16 (м, 4H), 7,00 (дт, *J* = 17,3, 8,5 Гц, 1H), 4,76-4,64 (м, 1H), 4,14-4,09 (м, 1H), 4,06-4,00 (м, 1H), 3,54-3,43 (м, 3H), 3,25 (т, *J* = 14,6 Гц, 2H), 3,10-2,96 (м, 2H), 2,85-2,74 (м, 3H), 2,74-2,65 (м, 3H), 2,58 (д, *J* = 14,1 Гц, 2H), 2,24 (с, 1H), 1,96-1,89 (м, 2H), 1,85-1,73 (м, 3H), 1,73-1,52 (м, 5H), 1,49-1,35 (м, 2H), 1,28 (с, 3H), 1,23 (д, *J* = 16,5 Гц, 3H).

Пример 287

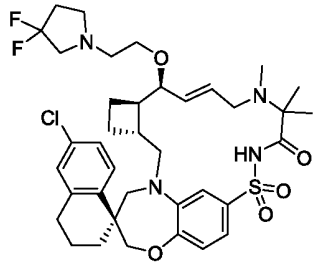
(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-7-[2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этокси]-11,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00955] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 65, Стадии 1-5,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 43) на Стадии 1 и 3,3-дифторазетидина гидрохлорида на Стадии 5. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{48}ClF_2N_4O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 733,30/735,30; найдено: 733,3/735,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,74-7,45 (м, 2H), 7,22-7,18 (м, 2H), 7,09 (с, 1H), 7,03-6,89 (м, 1H), 6,02 (с, 1H), 5,71-5,46 (м, 1H), 5,36 (с, 1H), 4,23-3,94 (м, 4H), 3,87 (д, *J* = 18,4 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,33 (д, *J* = 15,2 Гц, 2H), 3,06 (с, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,46 (с, 2H), 2,25 (т, *J* = 7,7 Гц, 2H), 1,64 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 1,46 (с, 3H), 1,33 (с, 16H).

Пример 288

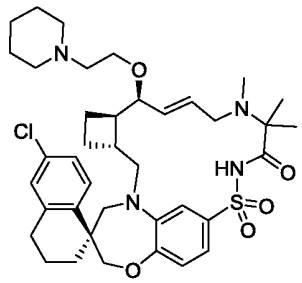
(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-7-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этокси]-11,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00956] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 65, Стадии 1-5,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 43) на Стадии 1 и 3,3-дифторпирролидина гидрохлорида на Стадии 5. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{50}ClF_2N_4O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 747,32/749,31; найдено: 747,4/749,3. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,71-7,49 (м, 1H), 7,39-7,12 (м, 4H), 7,08-6,84 (м, 1H), 6,00 (с, 2H), 5,61 (д, *J* = 17,9 Гц, 2H), 5,37 (с, 2H), 3,72 (д, *J* = 14,2 Гц, 4H), 3,52 (с, 3H), 3,11 (с, 1H), 2,80 (с, 1H), 2,62 (м, 15H), 2,54 (с, 2H), 2,39-2,21 (м, 3H), 2,04 (с, 5H), 1,66 (д, *J* = 7,4 Гц, 2H).

Пример 289

(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11,12,12-триметил-15,15-диоксо-7-[2-(1-пиперидил)этокси]спиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

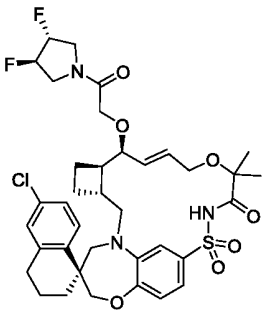


[00957] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 65, Стадии 1-5,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 43) на Стадии 1 и пиперидина на Стадии 5. ЖХМС рассч. для $C_{39}H_{54}ClN_4O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 725,35/727,35; найдено: 725,3/727,6. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 11,57 (с, 1H),

7,67 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (дд, *J* = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 2,3 Гц, 2H), 7,02-6,88 (м, 2H), 5,95 (д, *J* = 45,7 Гц, 2H), 5,60 (д, *J* = 15,9 Гц, 1H), 5,42-5,28 (м, 1H), 4,20-4,00 (м, 3H), 3,72 (дд, *J* = 24,6, 13,3 Гц, 4H), 3,31 (д, *J* = 14,6 Гц, 1H), 3,06 (с, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,38-2,20 (м, 2H), 2,00 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 1,84 (с, 3H), 1,69-1,24 (м, 23H).

Пример 290

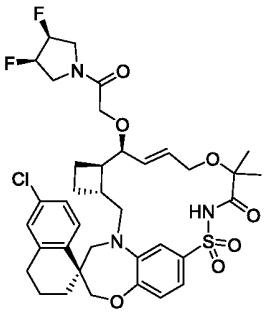
(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-7-[2-[(3R,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-2-оксоэтокси]-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



[00958] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 278,* с использованием (3R,4R)-3,4-дифторпирролидина вместо 3,3-дифторазетидина гидрохлорида. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{45}ClF_2N_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 748,3/750,3; найдено: 748,4/750,4. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,49 (дт, J = 8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,18 (дт, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,09 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 7,05-6,95 (м, 2H), 5,82-5,53 (м, 2H), 5,19 (ддд, J = 50,3, 15,9, 4,2 Гц, 2H), 4,11-3,64 (м, 12H), 3,44-3,22 (м, 3H), 2,84-2,69 (м, 3H), 2,37 (дд, J = 9,2, 3,1 Гц, 1H), 2,03-1,78 (м, 7H), 1,63 (д, J = 17,3 Гц, 1H), 1,42 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

Пример 291

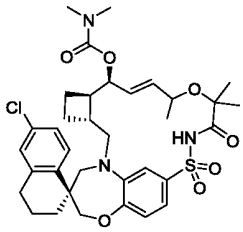
(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-7-[2-[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-2-оксоэтокси]-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15λ6-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



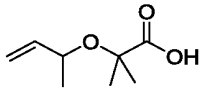
[00959] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 278,* с использованием (3R,4S)-3,4-дифторпирролидина вместо 3,3-дифторазетидина гидрохлорида. $C_{37}H_{45}ClF_2N_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 748,3/750,3; найдено: 748,4/750,4. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,65 (дд, J = 8,5, 2,7 Гц, 1H), 7,48 (дт, J = 8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,18 (дт, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,00 (ддд, J = 8,4, 4,1, 1,7 Гц, 2H), 5,85-5,56 (м, 2H), 5,26-4,95 (м, 2H), 4,17-3,66 (м, 12H), 3,45-3,17 (м, 3H), 2,85-2,66 (м, 3H), 2,38 (дкв, J = 10,6, 5,4, 3,0 Гц, 1H), 2,07-1,78 (м, 7H), 1,64 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 1,43 (с, 3H), 1,38 (с, 3H).

Пример 292

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-10,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат

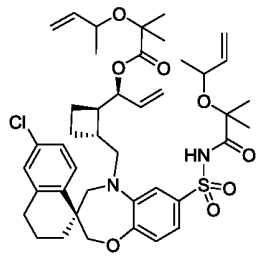


Стадия 1: 2-метил-2-(1-метилаллилокси)пропановая кислота



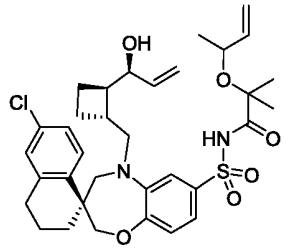
[00960] К раствору бут-3-ен-2-ола (410,0 мг, 5,69 ммоль) и ДИПЭА (1,98 мл, 11,37 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли 2-бром-2-метилпропановую кислоту (636,18 мг, 3,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение ночи. По завершении растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (10 мл) и промывали 1 н. раствором HCl (10 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-метил-2-(1-метилаллилокси)пропановой кислоты (450 мг, выход 50,0%), которую использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ТСХ: Rf = 0,1 (гептан:EtOAc = 1:1).

Стадия 2: [1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-[[2-метил-2-(1-метилаллилокси)пропаноил]сульфамоил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]-1-метилаллил]-2-метил-2-(1-метилаллилокси)пропаноат



[00961] К раствору (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]-метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (180,0 мг, 0,36 ммоль, Промежуточное соединение 3) и 2-метил-2-(1-метилаллилокси)пропановой кислоты (169,81 мг, 1,07 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли 4-(диметиламино)пиридин (262,28 мг, 2,15 ммоль), а затем EDCI (274,37 мг, 1,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (5 мл) и промывали 1 н. раствором HCl (5 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением [1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-[[2-метил-2-(1-метилаллилокси)пропаноил]сульфамоил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]-1-метилаллил]-2-метил-2-(1-метилаллилокси)пропаноата (295 мг, выход 103,4%), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС рассч. для $C_{43}H_{58}ClN_2O_8S$ $[M+H]^+$: m/z =783,34/785,34; найдено: 783,6/785,5.

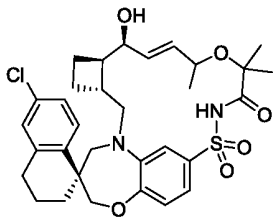
Стадия 3: N-[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонил-2-метил-2-(1-метилаллилокси)пропанамид



[00962] К раствору [(1S)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-6'-хлор-7-[[2-метил-2-(1-метилаллилокси)пропаноил]сульфамоил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]-2-метил-2-(1-метилаллилокси)пропаноата (295,0 мг, 0,38 ммоль) в ТГФ (0,50 мл), метаноле (0,50 мл) и воде (0,50 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (158,15 мг, 3,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45 °C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (5 мл) и промывали нас. раствором $NaHCO_3$ (5 мл) и нас. водным раствором хлорида натрия (5 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя EtOAc/смесь изомеров гептана (5-30%), с получением требуемого продукта N-[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонил-2-метил-2-(1-метилаллилокси)пропанамида (124 мг, выход 51,2%). ЖХМС рассч. для $C_{34}H_{44}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z =643,24/645,24; найдено: 643,4/645,3.

Стадия 4: (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-10,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



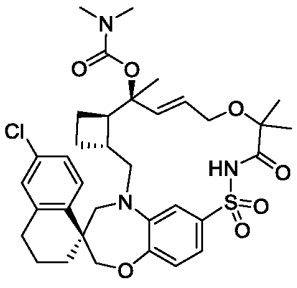
[00963] Раствор N-[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]-метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонил-2-метил-2-(1-метилаллилокси)пропанамида (124,0 мг, 0,19 ммоль) в ДХЭ (90 мл) барботировали N_2 в течение 20 мин. Затем добавляли катализатор Жана (28,26 мг, 0,04 ммоль) и барботировали N_2 в течение еще 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 45 °C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя EtOAc/смесь изомеров гептана с 0,2% HOAc (5-65%), с получением двух продуктов: P1 (18 мг, продукт, который элюируется первым) и P2 (74 мг, продукт, который элюируется вторым). Первая фракция P1 была отнесена к цис-изомеру (3R,6R,7S,8Z,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-10,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-ону (18 мг, выход 15,2%). P2 был отнесен к транс-изомеру (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-10,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-ону (74 мг, выход 62,4%). ЖХМС рассч. для $C_{32}H_{40}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z =615,22/617,22; найдено: 615,3/617,2.

Стадия 5: [(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-10,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат

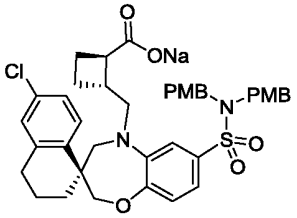
[00964] К раствору (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-10,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (15,0 мг, 0,02 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли CDI (11,86 мг, 0,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45 °C в течение 2 ч, а затем охлаждали до к.т. Добавляли диметиламин (0,025 мл, 0,05 ммоль) (2,0 М в растворе ТГФ). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакцию концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18, элюируя смесью ACN/H_2O (20%~100%), с получением смеси двух требуемых продуктов: фракция 1 (3,8 мг) содержала примерно 39% Продукта 2 (Продукт 1/Продукт 2 = 55:35, Rt (P1) = 8,02 мин, Rt (P2) = 8,18 мин), и фракция 2 (3,6 мг) содержала 30% Продукта 1 (Продукт 1/Продукт 2 = 29:67, Rt (P1) = 8,02 мин, Rt (P2) = 8,18 мин). [(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-10,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N, N-диметилкарбамат (3,8 мг, выход 21,8%). ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{45}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z =686,26/688,26; найдено: 686,4/688,4. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,64 (дд, J = 8,6, 4,5 Гц, 1H), 7,29-7,26 (м, 1H), 7,25 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 5,9, 2,4 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 5,66 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 5,17 (с, 1H), 4,19 (с, 1H), 4,00 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 3,59 (д, J = 14,3 Гц, 3H), 3,12 (с, 1H), 2,98 (с, 1H), 2,85 (с, 2H), 2,75 (с, 6H), 2,62 (с, 1H), 2,03-1,95 (м, 2H), 1,89-1,79 (м, 3H), 1,77-1,69 (м, 2H), 1,66-1,59 (м, 1H), 1,52-1,50 (м, 1H), 1,47-1,40 (м, 1H), 1,32 (с, 6H), 1,24 (с, 3H).

Пример 293

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-7,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат

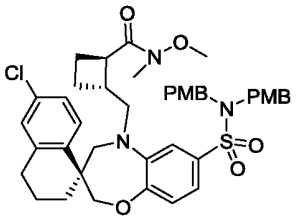


Стадия 1: [(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис [(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутанкарбонил]оксинатрий



[00965] К суспензии (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[[(1R,2R)-2-формилциклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (1450,0 мг, 2,03 ммоль, Промежуточное соединение 3, Стадия 3) в 1-бутаноле (5 мл) и 2-метилбут-2-ене (5,0 мл, 47,2 ммоль) добавляли хлорит натрия (458,34 мг, 4,05 ммоль) и раствор моногидрата одноосновного фосфата натрия (559,45 мг, 4,05 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили 10% водн. $Na_2S_2O_3$ (5 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (2 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС рассч. для $C_{40}H_{42}ClN_2O_7S$ $[M-H]^-$: m/z =730,24/732,24; найдено: 730,8/732,7.

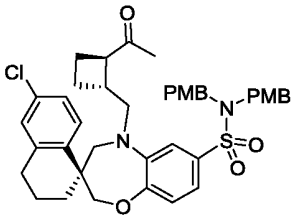
Стадия 2: (1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]-N-метокси-N-метилциклобутанкарбоксамид



[00966] К раствору [(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5 -бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутанкарбонил]оксинатрия (300,0 мг, 0,40 ммоль) и N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (77,69 мг, 0,80 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ДИПЭА (0,28 мл, 1,59 ммоль), а затем 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксида гексафторфосфат (302,86 мг, 0,80 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (5 мл) и промывали 1 н. раствором HCl (5 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и

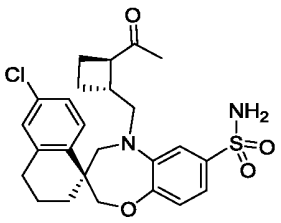
концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя EtOAc/смесь изомеров гептана (5-50%), с получением требуемого продукта (1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]-N-метокси-N-метилциклобутанкарбоксамида (232 мг, выход 75,2%). ЖХМС рассч. для $C_{42}H_{49}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z =774,29/776,29; найдено: 774,5/776,3.

Стадия 3: (3S)-5-[[(1R,2R)-2-ацетилциклобутил]метил]-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



[00967] К раствору метилмагнийхлорида в ТГФ (3 М в ТГФ, 1,0 мл, 3 ммоль) по каплям при 0 °C добавляли раствор (1R,2R)-2-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]-N-метокси-N-метилциклобутанкарбоксамида (232,0 мг 0,30 ммоль) в ТГФ (2 мл). После добавления реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водн. раствором NH_4Cl (5 мл) при 0 °C и экстрагировали этилацетатом (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный (3S)-5-[[(1R,2R)-2-ацетилциклобутил]метил]-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид (300 мг), который загрязнен некоторым количеством неорганической соли и использовался для следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС рассч. для $C_{41}H_{46}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z =729,27/731,27; найдено: 729,5/731,4.

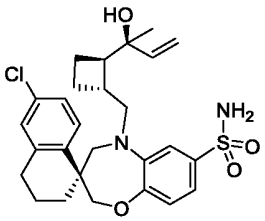
Стадия 4: (3S)-5-[[(1R,2R)-2-ацетилциклобутил]метил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



[00968] К раствору (3S)-5-[[(1R,2R)-2-ацетилциклобутил]метил]-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида

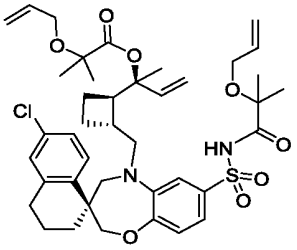
(300,0 мг, 0,41 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли анизол (0,3 мл, 2,76 ммоль) и ТФК (3,0 мл, 39,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (5 мл) и промывали нас. раствором $NaHCO_3$ (5 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя EtOAc/смесь изомеров гептана (5-70%), чтобы получить необходимый продукт (3S)-5-[[(1R,2R)-2-ацетилциклобутил]метил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид (220 мг). ЖХМС рассч. для $C_{25}H_{30}ClN_2O_4S$ $[M+H]^+$: m/z =489,15/491,15; найдено: 489,2/491,4.

Стадия 5: (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидрокси-1-метилаллил]циклобутил]метилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



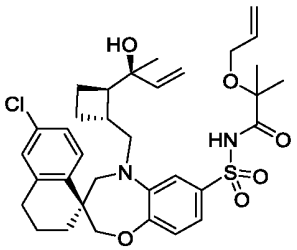
[00969] К раствору винилмагнийбромида в ТГФ (1,0 М в ТГФ, 4,5 мл, 4,5 ммоль) по каплям при 0 °C добавляли раствор (3S)-5-[[(1R,2R)-2-ацетилциклобутил]метил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (220,0 мг, 0,45 ммоль) в ТГФ (1 мл). После добавления реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакцию гасили водн. NH_4Cl (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя EtOAc/смесь изомеров гептана (5-70%), с получением требуемого продукта (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидрокси-1-метилаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (85 мг, выход 36,5%). ЖХМС рассч. для $C_{27}H_{33}ClN_2O_4S$ $[M+H]^+$: m/z =517,18/519,18; найдено: 517,2/519,3.

Стадия 6: [(1S)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[(2-аллилокси-2-метилпропаноил)сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]-1-метилаллил]-2-аллилокси-2-метилпропаноат



[00970] К смеси (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидрокси-1-метилаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (85,0 мг, 0,16 ммоль) и 2-аллилокси-2-метилпропановой кислоты (71,1 мг, 0,49 ммоль, Пример 30, Стадия 1) в ДХМ (1 мл) добавляли ДМАП (120,5 мг, 0,99 ммоль), а затем EDCI (126,05 мг, 0,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, а затем разбавляли ДХМ (5 мл). Смесь промывали 1 н. раствором HCl (5 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением [(1S)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[(2-аллилокси-2-метилпропаноил)сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]-1-метилаллил]-2-аллилокси-2-метилпропаноата (136 мг), который непосредственно использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС рассч. для $C_{41}H_{54}ClN_2O_8S$ $[M+H]^+$: m/z =769,32/771,32; найдено: 769,5/771,5.

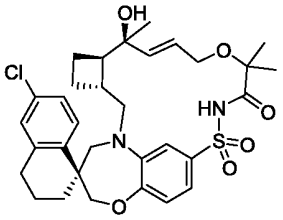
Стадия 7: 2-аллилокси-N-[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидрокси-1-метилаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонил-2-метилпропанамид



[00971] К раствору [(1S)-1-[(1R,2R)-2-[[(3S)-7-[(2-аллилокси-2-метилпропаноил)сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]-1-метилаллил]-2-аллилокси-2-метилпропаноата (136,0 мг, 0,18 ммоль) в ТГФ (0,50 мл), метаноле (0,50 мл) и воде (0,50 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (74,24 мг, 1,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45 °C в течение 6 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (5 мл) и промывали 1 н. раствором HCl (5 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-

хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя EtOAc/смесь изомеров гептана (5-60%), с получением требуемого продукта 2-аллилокси-N-[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидрокси-1-метилаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонил-2-метилпропанамида (83 мг, выход 73,0%). ЖХМС рассч. для $C_{34}H_{44}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 643,25/645,25; найдено: 643,4/645,5.

Стадия 8: (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-7,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



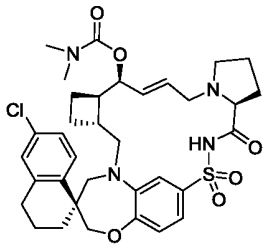
[00972] Раствор 2-аллилокси-N-[(3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидрокси-1-метилаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонил-2-метилпропанамида (83,0 мг, 0,13 ммоль) в ДХЭ (80 мл) барботировали N_2 в течение 20 мин. Затем добавляли катализатор Жана (18,92 мг, 0,03 ммоль) и барботировали N_2 в течение еще 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 45 °C в течение 2 ч. По завершении растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя EtOAc/смесь изомеров гептана (5-60%), и дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18, элюируя ACN/H_2O (20%~100%), с получением требуемого продукта (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-7,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (2,6 мг, выход 3,3%). ЖХМС рассч. для $C_{32}H_{40}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z =615,23/617,23; найдено: 615,4/617,5. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,18 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,89 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 5,78 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,85-3,67 (м, 2H), 3,46 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 3,39-3,29 (м, 1H), 3,02 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 2,74 (д, J = 19,5 Гц, 3H), 2,03-1,89 (м, 3H), 1,81 (т, J = 8,5 Гц, 2H), 1,69 (с, 4H), 1,41 (с, 3H), 1,36 (с, 3H), 1,24 (д, J = 7,2 Гц, 3H).

Стадия 9: [(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат

[00973] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 34,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-7,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она и диметилкарбамоилхлорида. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{45}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z =686,26/688,26; найдено: 686,4/688,4. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,48 (дд, J = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,04 (д, J = 15,8 Гц, 1H), 5,85-5,71 (м, 1H), 4,09 (д, J = 3,7 Гц, 2H), 3,92-3,83 (м, 1H), 3,78 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 3,59 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 3,34 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 3,10 (дд, J = 15,1, 10,8 Гц, 1H), 2,94 (д, J = 5,1 Гц, 6H), 2,79 (с, 2H), 2,24 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 2,01 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 1,85 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 1,65 (д, J = 8,8 Гц, 7H), 1,61 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,36 (с, 3H).

Пример 294

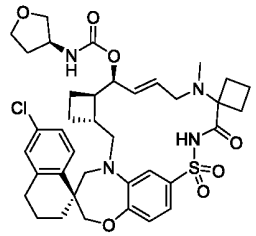
[(3R,6R,7S,8E,15S,25S)-6'-Хлор-16,18,18-триоксоспиро[23-окса-18-тиа-1,11,17-триазапентацикло[17.7.2.03,6.011,15.022,27]октакоза-8,19,21,27-тетраен-25,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат



[00974] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 292, Стадии 2-5,* с использованием (2S)-1-аллилпирролидин-2-карбоновой кислоты HCl (Пример 100, Стадия 2) и (3S)-6'-хлор-5-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (Промежуточное соединение 3) на Стадии 2 и диметилкарбамоилхлорида на Стадии 5. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{44}ClN_5O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 683,26/685,26; найдено: 683,4/685,4. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,96 (с, 1H), 7,62 (дд, J = 8,6, 1,8 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,16 (дд, J = 3,7, 2,1 Гц, 2H), 6,99 (дд, J = 8,1, 1,8 Гц, 1H), 6,76 (дд, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 5,88 (дд, J = 15,6, 3,0 Гц, 1H), 5,18 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 5,08-4,93 (м, 1H), 4,05 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 3,92 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 3,75-3,58 (м, 3H), 3,57-3,42 (м, 3H), 3,17 (с, 1H), 3,14-3,08 (м, 1H), 3,05 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 2,96 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 2,78-2,70 (м, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,41 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 2,33-2,24 (м, 1H), 2,15-1,85 (м, 5H), 1,79-1,59 (м, 5H), 1,38 (д, J = 10,2 Гц, 1H).

Пример 295

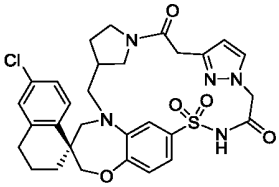
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]карбамат



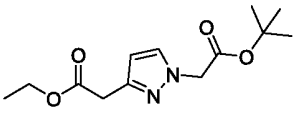
[00975] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 63, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15 -тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (Пример 48, Стадия 8) на Стадии 2 и (3S)-тетрагидрофуран-3-амина на Стадии 1. ЖХМС рассч. для $C_{38}H_{48}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 739,29/741,29; найдено: 739,3/741,4.

Пример 296

(23S)-6'-Хлор-16,16-диоксоспиро[21-окса-16-тиа-1,6,12,15,27-пентазапентацикло[15.7.2.13,6.19,12.020,25]октакоза-9(27),10,17,19,25-пентаен-23,1'-тетралин]-7,14-дион



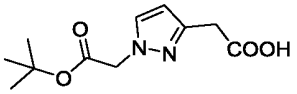
Стадия 1: этил-2-[1-(2-трет-бутокси-2-оксоэтил)пиразол-3-ил]ацетат



[00976] К смеси этил-2-(1H-пиразол-3-ил)ацетата (1,0 г, 6,49 ммоль) и карбоната цезия (4,25 г, 12,97 ммоль) в ДМФА (35 мл) по каплям добавляли трет-бутилбромацетат (1,9 г, 9,73 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водой (30 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,01% аммиака в воде и ацетонитриле) с получением этил-2-[1-(2-трет-бутокси-2-оксоэтил)пиразол-3-ил]ацетата (370,5 мг, выход 20,6%) в виде бледно-желтого масла. ЖХМС рассч. для

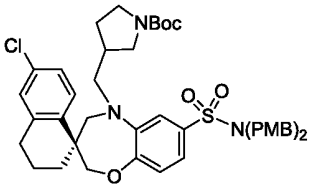
$C_{13}H_{21}N_2O_4$ $[M+H]^+$: m/z = 269,14; найдено: 269,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-*d*) δ 1,26 (т, *J* = 7,2 Гц, 3 H), 1,47 (с, 9 H), 3,69 (с, 2 H), 4,17 (кв, *J* = 6,8 Гц, 2 H), 4,77 (с, 2 H), 6,30 (д, *J* = 2,4 Гц, 1 H), 7,41 (д, *J* = 2,4 Гц, 1 H).

Стадия 2: 2-[1-(2-трет-бутокси-2-оксоэтил)пиразол-3-ил]уксусная кислота



[00977] К раствору этил-2-[1-(2-трет-бутокси-2-оксоэтил)пиразол-3-ил]ацетата (128,0 мг, 0,48 ммоль) в ТГФ (1 мл), воде (1 мл) и метаноле (1 мл) при перемешивании добавляли моногидрат гидроксида лития (22,02 мг, 0,52 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. ЖХМС показала израсходование исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли воду (5 мл), а затем 5 мл ДХМ. pH водного слоя доводили до 2~3, добавляя 0,1 M HCl. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (12 г), используя EtOAc/смесь изомеров гептана (от 20% до 100%), с получением 2-[1-(2-трет-бутокси-2-оксоэтил)пиразол-3-ил]уксусной кислоты (115 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{11}H_{15}N_2O_4S$ $[M-H]^-$: m/z = 239,1; найдено: 239,2.

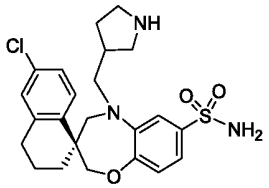
Стадия 3: трет-бутил-3-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]пирролидин-1-карбоксилат



[00978] К раствору (3S)-6'-хлор-N,N-бис-[(4-метоксифенил)метил]спиро[4,5-дигидро-2H-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (1,0 г, 1,62 ммоль, Промежуточное соединение 2) в ДХМ (3 мл) при перемешивании добавляли трет-бутил-3-формилпирролидин-1-карбоксилат (0,39 г, 1,94 ммоль). Затем полученную смесь охлаждали до 0 °C. К этому раствору добавляли ТФК (1,24 мл, 16,15 ммоль), а затем боргидрид натрия (1,22 г, 32,3 ммоль). Полученную смесь дополнительно перемешивали при 0 °C в течение 30 мин, затем медленно нагревали до к. т. ЖХМС показала израсходование исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли MeOH (2 мл), чтобы погасить реакцию.

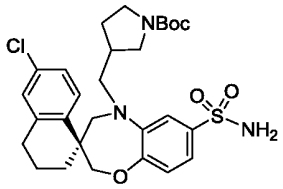
Добавляли воду (10 мл), а затем 10 мл ДХМ. pH водного слоя доводили до 7~8, добавляя насыщенный раствор гидрокарбоната натрия. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали ДХМ (10 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-3-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]пирролидин-1-карбоксилата (660 мг, выход 50,9%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассч. для $C_{44}H_{53}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 802,3/804,3; найдено: 802,5/804,6.

Стадия 4: (3S)-6'-хлор-5-(пирролидин-3-илметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



[00979] К раствору трет-бутил-3-[[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]пирролидин-1-карбоксилата (0,66 г, 0,82 ммоль) в ДХМ (10 мл) при перемешивании медленно добавляли ТФК. Полученную смесь продолжали перемешивать при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь медленно выливали в 100 мл насыщенного раствора карбоната натрия на ледяной бане. Затем смесь экстрагировали ДХМ (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением (3S)-6'-хлор-5-(пирролидин-3-илметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (400 мг) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассч. для $C_{23}H_{29}ClN_3O_3S$ $[M+H]^+$: m/z = 462,2/464,2; найдено: 462,6/464,5.

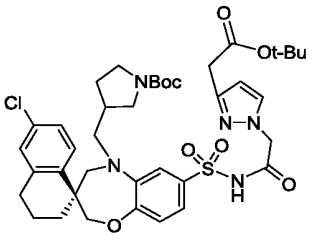
Стадия 5: трет-бутил-3-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]пирролидин-1-карбоксилат



[00980] К раствору (3S)-6'-хлор-5-(пирролидин-3-илметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (160,0 мг 0,35 ммоль) в метаноле (5 мл)

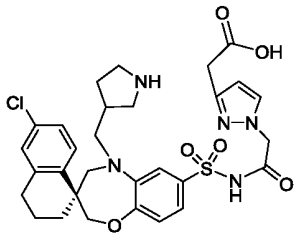
добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (113,38 мг, 0,52 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. ЖХМС показала израсходование исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли воду (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (12 г), используя EtOAc/смесь изомеров гептана (от 20% до 100%), с получением трет-бутил-3-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]пирролидин-1-карбоксилата (103 мг, выход 52,9%) в виде бесцветного масла. ЖХМС рассч. для $C_{28}H_{37}ClN_3O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 562,2/564,2; найдено: 562,5/564,7.

Стадия 6: трет-бутил-3-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]пирролидин-1-карбоксилат



[00981] К раствору трет-бутил-3-[[(3S)-6'-хлор-7-сульфамоилспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]пирролидин-1-карбоксилата (80,0 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ (2 мл) при перемешивании добавляли 2-[1-(2-трет-бутокси-2-оксоэтил)пиразол-3-ил]уксусную кислоту (68,39 мг, 0,28 ммоль), затем EDCI (0,06 мл, 0,28 ммоль) и ДМАП (69,55 мг, 0,57 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакцию гасили добавлением 5 мл 1 М HCl (5 мл) и экстрагировали ДХМ (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (30 x 250 мм, 10 мкм), используя MeCN/H_2O (от 20% до 100%), с получением трет-бутил-3-[[(3S)-7-[[2-[1-(2-трет-бутокси-2-оксоэтил)пиразол-3-ил]ацетил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]пирролидин-1-карбоксилата (62 мг, выход 55,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{39}H_{51}ClN_5O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 784,3/786,3; найдено: 784,5/786,5.

Стадия 7: 2-[3-[2-оксо-2-[[(3S)-6'-хлор-5-(пирролидин-3-илметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфониламино]этил]пиразол-1-ил]уксусная кислота



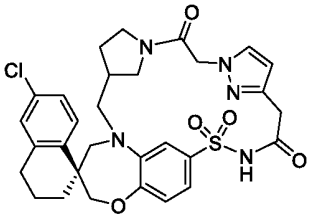
[00982] К раствору трет-бутил-3-[[(3S)-7-[[2-[1-(2-трет-бутокси-2-оксоэтил)пиразол-3-ил]ацетил]сульфамоил]-6'-хлороспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]пирролидин-1-карбоксилата (62,0 мг, 0,08 ммоль) в ДХМ (2 мл) при перемешивании добавляли фосфорную кислоту (0,05 мл, 0,79 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Раствор медленно выливали в 30 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия, и pH водного слоя доводили до ~ 4-5, добавляя 1 M HCl. Смесь экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (30 x 250 мм, 10 мкм), используя MeCN/H_2O (от 20% до 100%), с получением 2-[3-[2-оксо-2-[[(3S)-6'-хлор-5-(пирролидин-3-илметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфониламино]этил]пиразол-1-ил]уксусной кислоты (31 мг, выход 50,0%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{30}H_{35}ClN_5O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 628,2/630,2; найдено: 628,4/630,5.

Стадия 8: (23S)-6'-хлор-16,16-диоксоспиро[21-окса-16-тиа-1,6,12,15,27-пентаазапентацикло[15.7.2.13,6.19,12.020,25]оксакоза-9(27),10,17,19,25-пентаен-23,1'-тетралин]-7,14-дион

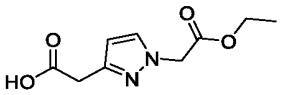
[00983] К раствору 2-[3-[2-оксо-2-[[(3S)-6'-хлор-5-(пирролидин-3-илметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин]-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфониламино]этил]пиразол-1-ил]уксусной кислоты (31,0 мг, 0,05 ммоль) в ДМФА (25 мл) при перемешивании добавляли HATU (56,3 мг, 0,15 ммоль), а затем ДИПЭА (0,03 мл, 0,15 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (25 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водой (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (30 x 250 мм, 10 мкм), используя MeCN/H_2O (от 20% до 100%), с получением (23S)-6'-хлор-16,16-диоксоспиро[21-окса-16-тиа-1,6,12,15,27-пентазапентацикло[15.7.2.13,6.19,12.020,25]октакоза-9(27),10,17,19,25-пентаен-23,1'-тетралин]-7,14-диона (9,1 мг, выход 30,2%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{30}H_{33}ClN_5O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 610,2/612,2; найдено: 610,4/612,3.

Пример 297

(23S)-6'-Хлор-16,16-диоксоспиро[21-окса-тиа-1,6,9,15,27-пентазапентацикло[15.7.2.13,6.19,12.020,25]октакоза-10,12(27),17,19,25-пентаен-23,1'-тетралин]-7,14-дион

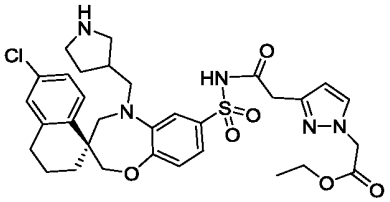


Стадия 1: 2-[1-(2-этокси-2-оксоэтил)пиразол-3-ил]уксусная кислота



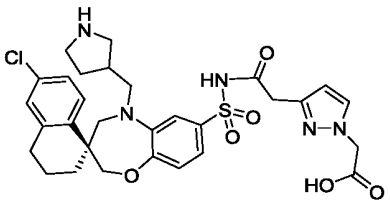
[00984] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 296, Стадии 1-2,* с использованием трет-бутил-2-(1H-пиразол-3-ил)ацетата и этилбромацетата на Стадии 1. ЖХМС рассч. для $C_9H_{14}N_2O_4$ $[M+H]^+$: m/z =213,1; найдено: 213,2.

Стадия 2: этил-2-[3-[2-[[(3S)-6'-хлор-5-(пирролидин-3-илметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфониламино]-2-оксоэтил]пиразол-1-ил]ацетат



[00985] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 296, Стадии 6-7,* с использованием 2-[1-(2-этокси-2-оксоэтил)пиразол-3-ил]уксусной кислоты вместо 2-[1-(2-трет-бутокси-2-оксоэтил)пиразол-3-ил]уксусной кислоты на Стадии 6. ЖХМС рассч. для $C_{32}H_{39}ClN_5O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 656,2/658,2; найдено: 656,4/658,4.

Стадия 3: 2-[3-[2-[[(3S)-6'-хлор-5-(пирролидин-3-илметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфониламино]-2-оксоэтил]пиразол-1-ил]уксусная кислота



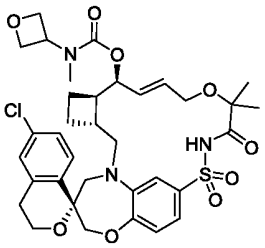
[00986] К раствору этил-2-[3-[2-[[(3S)-6'-хлор-5-(пирролидин-3-илметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфониламино]-2-оксоэтил]пиразол-1-ил]ацетата (25,0 мг, 0,04 ммоль) в метаноле (0,50 мл) и ТГФ (0,50 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (4,8 мг, 0,11 ммоль) в воде (0,50 мл). Полученный раствор перемешивали при 40 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили 1М водным раствором HCl до pH 5~6 и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[3-[2-[[(3S)-6'-хлор-5-(пирролидин-3-илметил)спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфониламино]-2-оксоэтил]пиразол-1-ил]уксусной кислоты (21 мг, выход 87,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: рассч. для $C_{30}H_{35}ClN_5O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 628,1/630,2; найдено: 628,3/630,2.

Стадия 4: (23S)-6'-хлор-16,16-диоксоспиро[21-оксатиа-1,6,9,15,27-пентаазапентацикло[15.7.2.13,6.19,12.020,25]оксакоза-10,12(27),17,19,25-пентаен-23,1'-тетралин]-7,14-дион

[00987] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 296, Стадия*. ЖХМС рассч. для $C_{30}H_{33}ClN_5O_5S$ $[M+H]^+$: m/z = 610,2/612,2; найдено 610,2/612,2.

Пример 298

[(3R,6R,7S,8E,22R)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-изохроман]-7-ил]-N-метил-N-(оксетан-3-ил)карбамат

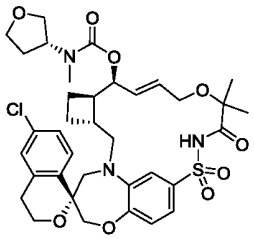


[00988] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 63, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22R)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-изохроман]-13-она

(Пример 249) на Стадии 2 и N-метилоксетан-3-амина на Стадии 1. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{43}ClN_3O_9S$ $[M+H]^+$: m/z =716,23/718,23; найдено: 716,0/718,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,54 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,01 (дд, J = 8,4, 1,1 Гц, 1H), 5,93-5,83 (м, 1H), 5,67 (дд, J = 15,6, 5,9 Гц, 1H), 4,92-4,74 (м, 5H), 4,33 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 4,16 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 4,05-3,93 (м, 3H), 3,66 (td, J = 15,5, 14,8, 4,6 Гц, 4H), 3,34 (дд, J = 15,0, 5,2 Гц, 1H), 3,16 (с, 3H), 2,96 (дд, J = 9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,83-2,70 (м, 2H), 2,47-2,35 (м, 1H), 2,16-2,05 (м, 1H), 1,88 (кв, J = 10,6, 9,9 Гц, 2H), 1,65 (д, J = 9,5 Гц, 2H), 1,43 (с, 3H), 1,35 (с, 3H).

Пример 299

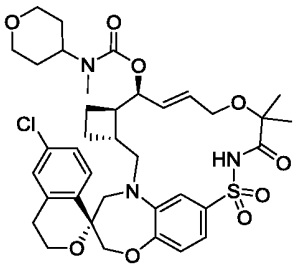
[(3R,6R,7S,8E,22R)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-изохроман]-7-ил]-N-метил-N-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]карбамат



[00989] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 63, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22R)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-изохроман]-13-она (Пример 249) на Стадии 2 и (3R)-N-метилтетрагидрофуран-3-амина гидрохлорида на Стадии 1. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{45}ClN_3O_9S$ $[M+H]^+$: m/z =730,25/732,25; найдено: 730,0/732,2. ^{1}H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,53 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,26 (дд, J = 8,4, 2,2 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,93-5,82 (м, 1H), 5,67 (дд, J = 15,7, 5,6 Гц, 1H), 5,34 (с, 1H), 4,96 (с, 1H), 4,33 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 4,16 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 4,10-3,91 (м, 4H), 3,80 (с, 2H), 3,74-3,50 (м, 5H), 3,37 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,90-2,82 (м, 1H), 2,81-2,69 (м, 1H), 2,48-2,36 (м, 1H), 2,26 (ддд, J = 13,1, 8,9, 4,8 Гц, 1H), 2,17-2,00 (м, 2H), 1,89 (дкв, J = 19,4, 9,4 Гц, 3H), 1,66 (т, J = 9,4 Гц, 2H), 1,44 (с, 3H), 1,35 (с, 3H).

Пример 300

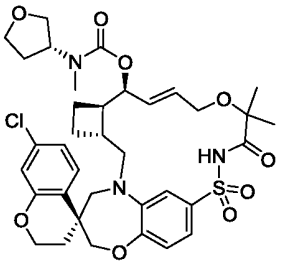
[(3R,6R,7S,8E,22R)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-изохроман]-7-ил]-N-метил-N-тетрагидропиран-4-илкарбамат



[00990] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 63, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22R)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-изохроман]-13-она (Пример 249) на Стадии 2 и N-метилтетрагидропиран-4-амина на Стадии 1. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{47}ClN_3O_9S$ $[M+H]^+$: m/z =744,26/746,26; найдено: 744,1/746,2. ^{1}H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,59-7,44 (м, 2H), 7,26 (дд, J = 8,4, 2,2 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,86 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 5,66 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 5,34 (с, 1H), 4,33 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 4,17 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 4,10-3,88 (м, 5H), 3,75-3,59 (м, 4H), 3,46 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 3,35 (дд, J = 15,0, 5,4 Гц, 1H), 3,05-2,95 (м, 1H), 2,88 (д, J = 17,0 Гц, 3H), 2,76 (дт, J = 16,3, 3,8 Гц, 1H), 2,50-2,34 (м, 1H), 2,15-1,99 (м, 1H), 1,88 (дд, J = 21,4, 10,2 Гц, 4H), 1,66 (т, J = 9,0 Гц, 6H), 1,43 (с, 3H), 1,35 (с, 3H).

Пример 301

[(3R,6R,7S,8E,22S)-7'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-7-ил]-N-метил-N-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]карбамат

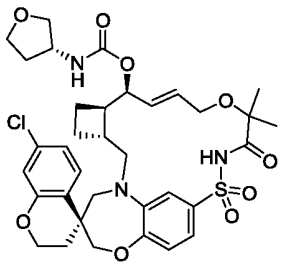


[00991] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 63, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-7'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-

диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-13-она (Пример 246) на Стадии 2 и (3R)-N-метилтетрагидрофуран-3-амина гидрохлорида на Стадии 1. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{45}ClN_3O_9S$ $[M+H]^+$: m/z =730,25/732,25; найдено: 730,1/732,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,10 (с, 1H), 7,60-7,48 (м, 2H), 7,06-6,99 (м, 2H), 6,93 (дт, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 5,87-5,63 (м, 2H), 5,27 (д, J = 16,4 Гц, 2H), 4,91 (с, 1H), 4,36-4,00 (м, 7H), 3,84-3,68 (м, 5H), 3,49-3,32 (м, 2H), 3,23 (дд, J = 15,0, 8,9 Гц, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,41 (квд, J = 9,3, 3,3 Гц, 1H), 2,27 (дтд, J = 13,3, 8,4, 4,8 Гц, 1H), 2,09-1,98 (м, 2H), 1,91-1,77 (м, 3H), 1,66 (кв, J = 9,4 Гц, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,36 (с, 3H).

Пример 302

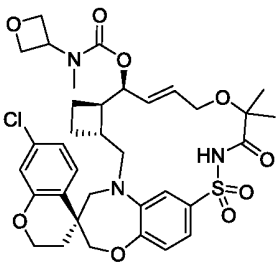
[(3R,6R,7S,8E,22S)-7'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-7-ил]-N-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]карбамат



[00992] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-7'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-13-она (Пример 246) на Стадии 1 и (3R)-тетрагидрофуран-3-амина на Стадии 2. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{43}ClN_3O_9S$ $[M+H]^+$: m/z =716,23/718,23; найдено: 716,52/718,09. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,05 (с, 1H), 7,54 (т, *J* = 14,5 Гц, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,05 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,95 (дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 6,88 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 5,83-5,64 (м, 2H), 5,18 (с, 1H), 4,26 (м, 3H), 4,16-4,07 (м, 2H), 4,03-3,95 (м, 1H), 3,86 (д, *J* = 5,8 Гц, 2H), 3,77 (д, *J* = 13,5 Гц, 2H), 3,44 (т, *J* = 12,4 Гц, 2H), 3,22 (д, *J* = 6,9 Гц, 3H), 2,79 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 2,40 (с, 1H), 2,32-2,20 (м, 1H), 2,11-1,99 (м, 2H), 1,83 (дд, *J* = 32,2, 8,6 Гц, 4H), 1,69-1,60 (м, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,39 (с, 3H).

Пример 303

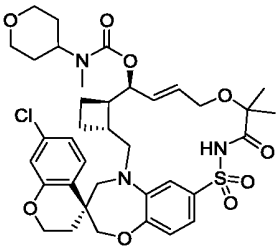
[(3R,6R,7S,8E,22S)-7'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-7-ил]-N-метил-N-(оксетан-3-ил)карбамат



[00993] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 63, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-7'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-13-она (Пример 246) на Стадии 2 и N-метилоксетан-3-амина на Стадии 1. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{41}ClN_3O_9S$ $[M-H]^-$: m/z =714,2/716,2; найдено 713,8/715,8. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,56 (дд, J = 8,4, 2,1 Гц, 2H), 7,05 (дд, J = 8,3, 1,8 Гц, 2H), 6,95 (дд, J = 8,6, 2,2 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,74 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 5,28 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 4,89-4,73 (м, 3H), 4,43-3,98 (м, 6H), 3,87-3,69 (м, 3H), 3,50-3,20 (м, 3H), 3,12 (с, 3H), 2,50-2,32 (м, 1H), 2,25 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 2,17-1,76 (м, 7H), 1,46 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

Пример 304

[(3R,6R,7S,8E,22S)-7'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-7-ил]-N-метил-N-тетрагидропиран-4-илкарбамат

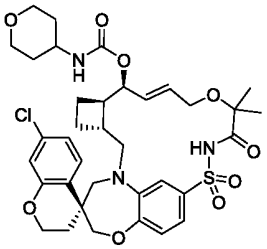


[00994] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 63, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-7'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-13-она (Пример 246) на Стадии 2 и N-метилтетрагидропиран-4-амина на Стадии 1. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{47}ClN_3O_9S$ $[M+H]^+$: m/z =744,26/746,26; найдено: 744,2/746,2. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,04 (с, 1H), 7,60-7,46 (м, 2H), 7,09-6,99 (м, 2H), 6,93 (дд, J = 8,4, 2,2 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 5,84-5,63 (м, 2H), 5,31 (т, J = 4,3 Гц, 1H), 4,39-3,92 (м, 9H), 3,76 (т, J = 12,2 Гц, 2H),

3,52-3,34 (м, 4H), 3,27 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,51-2,35 (м, 1H), 2,12-1,98 (м, 2H), 1,81 (кв, J = 12,0, 10,8 Гц, 4H), 1,65 (д, J = 6,8 Гц, 4H), 1,44 (с, 3H), 1,36 (с, 3H).

Пример 305

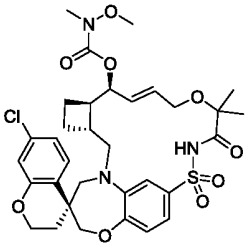
[(3R,6R,7S,8E,22S)-7'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-7-ил]-N-тетрагидропиран-4-илкарбамат



[00995] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-7'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-13-она (Пример 246) на Стадии 1 и тетрагидропиран-4-амина на Стадии 2. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{45}ClN_3O_9S$ $[M+H]^+$: m/z =730,25/732,25; найдено: 730,2/732,2. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,02 (с, 1H), 7,61-7,53 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,05 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,94 (дд, *J* = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 6,88 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,79-5,67 (м, 2H), 5,18 (с, 1H), 4,30 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,22 (д, *J* = 16,7 Гц, 2H), 4,14 (д, *J* = 12,0 Гц, 2H), 4,02 (д, *J* = 11,3 Гц, 2H), 3,84-3,74 (м, 2H), 3,54-3,43 (м, 4H), 3,19 (м, 2H), 2,83-2,72 (м, 1H), 2,41 (с, 1H), 2,04 (дд, *J* = 10,7, 6,1 Гц, 2H), 2,00-1,80 (м, 6H), 1,54 (дд, *J* = 12,4, 3,9 Гц, 2H), 1,45 (с, 3H), 1,39 (с, 3H).

Пример 306

[(3R,6R,7S,8E,22S)-7'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-7-ил]-N-метокси-N-метилкарбамат

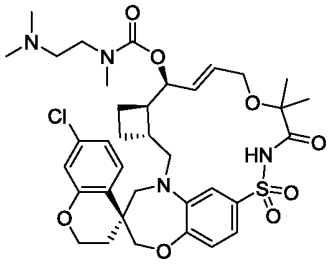


[00996] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 63, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-7'-хлор-7-гидрокси-12,12-

диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-13-она (Пример 246) на Стадии 2 и N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида на Стадии 1. ЖХМС рассч. для $C_{33}H_{41}ClN_3O_9S$ $[M+H]^+$: m/z = 690,22/692,22; найдено: 690,0/692,0. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,05 (с, 1H), 7,56 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 2H), 7,10 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 8,4, 0,9 Гц, 1H), 6,94 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,82-5,61 (м, 2H), 5,35-5,17 (м, 1H), 4,30-3,99 (м, 5H), 3,77 (дд, J = 14,7, 6,0 Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,51-3,30 (м, 3H), 3,19 (с, 3H), 2,80 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 2,47 (тт, J = 8,9, 4,9 Гц, 1H), 2,01-1,81 (м, 4H), 1,66 (кв, J = 9,6 Гц, 2H), 1,45 (с, 3H), 1,38 (с, 3H).

Пример 307

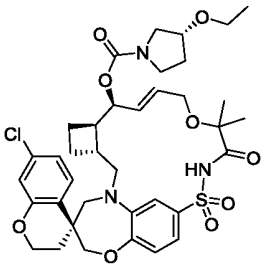
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-N-метилкарбамат



[00997] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-7'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-13-она (Пример 246) на Стадии 1 и N,N,N'-триметилэтилендиамина на Стадии 2. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{49}ClN_4O_8S$ $[M+H]^+$: m/z = 731,28/733,28; найдено: 731,2/733,3. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,57 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,04 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,95 (дд, *J* = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 6,88 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,80 (д, *J* = 37,2 Гц, 2H), 5,26 (с, 1H), 4,32 (с, 1H), 4,25-4,17 (м, 2H), 4,13 (д, *J* = 12,2 Гц, 2H), 3,79 (д, *J* = 14,5 Гц, 2H), 3,44 (д, *J* = 14,7 Гц, 2H), 3,26 (с, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,94 (с, 4H), 2,51-2,34 (м, 2H), 2,05 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H), 1,97-1,77 (м, 4H), 1,65 (с, 2H), 1,47 (м, 3H), 1,37 (с, 3H), 1,28 (с, 3H).

Пример 308

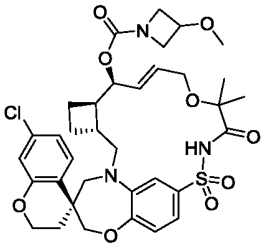
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-(3R)-3-этоксипирролидин-1-карбоксилат



[00998] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-7'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-13-она (Пример 246) на Стадии 1 и (3R)-3-этоксипирролидина на Стадии 2. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{47}ClN_3O_9S$ $[M+H]^+$: m/z = 744,26/746,26; найдено: 744,15/746,26; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,49-9,09 (м, 1H), 7,55 (дд, *J* = 8,4, 3,0 Гц, 2H), 7,02 (д, *J* = 6,3 Гц, 2H), 6,93 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,86 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 5,82 (д, *J* = 14,2 Гц, 1H), 5,73-5,62 (м, 1H), 5,27 (с, 1H), 4,29 (д, *J* = 10,0 Гц, 1H), 4,25-4,15 (м, 2H), 4,08 (дд, *J* = 16,0, 9,3 Гц, 3H), 3,82-3,72 (м, 2H), 3,71-3,61 (м, 4H), 3,42 (дд, *J* = 13,4, 5,8 Гц, 4H), 3,25-3,17 (м, 1H), 2,83 (с, 1H), 2,38 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 2,13-1,98 (м, 4H), 1,86 (дд, *J* = 14,6, 5,6 Гц, 3H), 1,67-1,60 (м, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,29-1,22 (м, 3H).

Пример 309

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-3-метоксиазетидин-1-карбоксилат

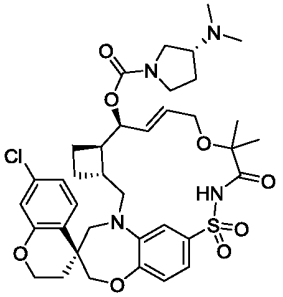


[00999] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-7'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-

диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-13-она (Пример 246) на Стадии 1 и 3-метоксиазетидина на Стадии 2. ЖХМС рассч. для $C_{35}H_{43}ClN_3O_9S$ $[M+H]^+$: m/z = 716,23/718,23; найдено: 716,2/718,3. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,12 (с, 1H), 7,55 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,02 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H), 6,93 (дд, *J* = 8,5, 2,0 Гц, 1H), 6,86 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 5,79 (д, *J* = 15,5 Гц, 1H), 5,70-5,60 (м, 1H), 5,21 (с, 1H), 4,31-4,27 (м, 1H), 4,20 (д, *J* = 8,4 Гц, 3H), 4,13 (с, 1H), 4,10-4,01 (м, 2H), 3,91 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 3,75 (т, *J* = 12,1 Гц, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,38 (с, 1H), 3,31 (с, 3H), 3,22 (дд, *J* = 14,9, 8,9 Гц, 2H), 2,79 (д, *J* = 6,1 Гц, 1H), 2,37 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 2,09-1,98 (м, 2H), 1,95-1,78 (м, 3H), 1,68-1,59 (м, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,36 (с, 3H).

Пример 310

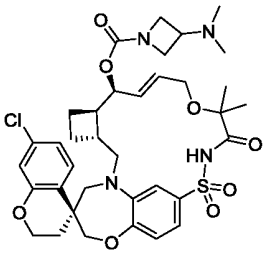
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-(3R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-карбоксилат



[001000] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-7'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-13-она (Пример 246) на Стадии 1 и (3R)-N,N-диметилпирролидин-3-амина на Стадии 2. ЖХМС рассч. для $C_{37}H_{48}ClN_4O_8S$ $[M+H]^+$: m/z =743,28/745,28; найдено: 743,2/745,2. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,20 (с, 1H), 7,53 (дд, *J* = 16,3, 8,7 Гц, 2H), 7,03 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,97-6,88 (м, 2H), 6,86 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,00-5,73 (м, 2H), 5,30 (с, 1H), 4,33 (д, *J* = 11,4 Гц, 1H), 4,29-4,13 (м, 4H), 4,09 (д, *J* = 12,0 Гц, 1H), 3,88 (д, *J* = 14,8 Гц, 1H), 3,75 (д, *J* = 12,1 Гц, 3H), 3,63 (с, 2H), 3,44 (д, *J* = 14,7 Гц, 2H), 3,17-3,06 (м, 1H), 2,87 (д, *J* = 18,8 Гц, 7H), 2,45-2,24 (м, 3H), 2,18 (с, 1H), 2,02 (д, *J* = 14,3 Гц, 1H), 1,88 (с, 3H), 1,71-1,62 (м, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,35 (с, 3H).

Пример 311

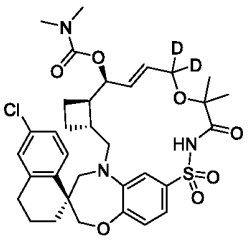
[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-3-(диметиламино)азетидин-1-карбоксилат



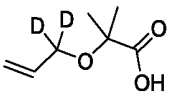
[001001] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 46, Стадии 1-2,* с использованием (3R,6R,7S,8E,22S)-7'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-13-она (Пример 246) на Стадии 1 и дигидрохлоридной соли N,N-диметилазетидин-3-амина и основания Хунига на Стадии 2. ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{46}ClN_4O_8S$ $[M+H]^+$: m/z =729,26/731,26; найдено: 729,2/731,5. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,53 (дд, *J* = 18,2, 10,3 Гц, 2H), 7,02 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,97-6,89 (м, 2H), 6,86 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 6,10 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,34 (д, *J* = 11,2 Гц, 2H), 4,26 (д, *J* = 12,1 Гц, 2H), 4,20 (д, *J* = 10,9 Гц, 2H), 4,07 (д, *J* = 12,0 Гц, 1H), 3,80 (д, *J* = 14,7 Гц, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,43 (д, *J* = 14,4 Гц, 2H), 3,02 (с, 2H), 2,83 (с, 6H), 2,27 (с, 1H), 2,02 (д, *J* = 14,1 Гц, 2H), 1,85 (с, 3H), 1,65 (д, *J* = 9,2 Гц, 2H), 1,36 (с, 3H), 1,27 (с, 3H).

Пример 312

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-10,10-дидейтерио-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат



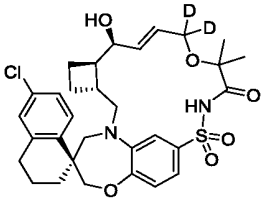
Стадия 1: 2-(1,1-дидейтериоаллилокси)-2-метилпропановая кислота



[001002] Суспензию алюмодейтерида лития (2,0 г, 46,5 ммоль) в диэтиловом эфире (20 мл) охлаждали при -78 °C в атмосфере N_2. По каплям в течение 1 ч при -78 °C добавляли 2-пропеноилхлорид (4,0 мл, 39,44 ммоль) в диэтиловом эфире (20 мл). Затем смеси давали медленно нагреться до к. т. и перемешивали в течение ночи. Смесь осторожно гасили при -10 °C водой (4 мл), а затем 15% NaOH (4 мл). Смесь разбавляли водой (12 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат сушили над Na_2SO_4, фильтровали и частично удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный продукт (0,25 г, 4,19 ммоль) и

2-бром-2-метилпропановую кислоту (1,0 г, 5,99 ммоль) растворяли в MeCN (3 мл). Добавляли ДИПЭА (2,3 г, 18 ммоль), и смесь перемешивали при 50 °C в течение ночи. Смесь гасили 1 М HCl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Органический слой концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя EtOAc:гептан (от 0% до 40%), с получением 2-(1,1-дидейтериоаллилокси)-2-метилпропановой кислоты (500 мг, выход 40%).

Стадия 2: (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор--10,10-дидейтерио-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



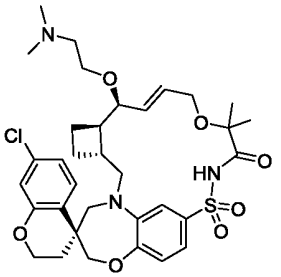
[001003] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 32, Стадии 1-2,* с использованием 2-(1,1-дидейтериоаллилокси)-2-метилпропановой кислоты вместо 2-аллилокси-2-метилпропановой кислоты на Стадии 1. ЖХМС рассч. для $C_{31}H_{36}D_2ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: m/z = 603,23/604,23; найдено: 602,9.1/604,4.

Стадия 3: [(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-Хлор-10,10-дидейтерио-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат

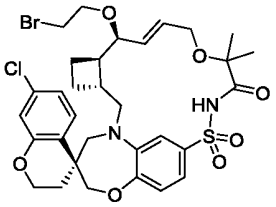
[001004] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 34.* ЖХМС рассч. для $C_{34}H_{41}D_2ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 674,26/675,26; найдено: 674,1/675,4.

Пример 313

(3R,6R,7S,8E,22S)-7'-хлор-7-[2-(диметиламино)этокси]-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-13-он



Стадия 1: (3R,6R,7S,8E,22S)-7-(2-бромэтокси)-7'-хлор-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,4'-хроман]-13-он



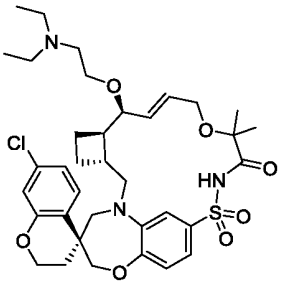
[001005] К раствору (3R,6R,7S,8E,22S)-7'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,4'-хроман]-13-она (130 мг, 0,22 ммоль, Пример 246) в толуоле (4 мл) добавляли 2,6-дитрет-бутилпиридин (412 мг, 2,2 ммоль), а затем 2-бромэтилтрифторметансульфонат (554 мг, 2,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90 °C в течение ночи. Реакцию гасили 1 н. водн. раствором HCl. (1 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя EtOAc/смесь изомеров гептана (от 3% до 60%), с получением (3R,6R,7S,8E,22S)-7-(2-бромэтокси)-7'-хлор-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,4'-хроман]-13-она (105 мг, выход 68,6%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: рассч. для $C_{32}H_{39}BrClN_2O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 709,1/711,1; найдено: 709,0/710,8.

Стадия 2: (3R,6R,7S,8E,22S)-7'-хлор-7-[2-(диметиламино)этокси]-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-13-он

[001006] К раствору (3R,6R,7S,8E,22S)-7-(2-бромэтокси)-7'-хлор-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса- 15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,4'-хроман]-13-она (30 мг 0,04 ммоль) в ДМСО (1 мл) при перемешивании добавляли йодид калия (35 мг, 0,21 ммоль) и диметиламин (2 М в ТГФ) (9,5 мг, 0,21 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 35 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке С18 (30 х 250 мм, 10 мкм), используя MeOH/H_2O (от 15% до 100%), с получением (3R,6R,7S,8E,22S)-7'-хлор-7-[2-(диметиламино)этокси]-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-13-она (11 мг, выход 38,6%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассч. для $C_{34}H_{45}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 674,26/676,26; найдено: 674,2/676,4.

Пример 314

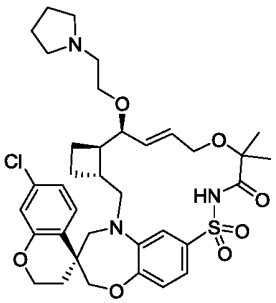
(3R,6R,7S,8E,22S)-7'-хлор-7-[2-(диэтиламино)этокси]-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15- тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-13-он



[001007] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 313, Стадия 2,* с использованием диэтиламина (2 М в ТГФ) вместо диметиламина (2 М в ТГФ). ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{49}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 702,29/704,29; найдено: 702,0/703,5.

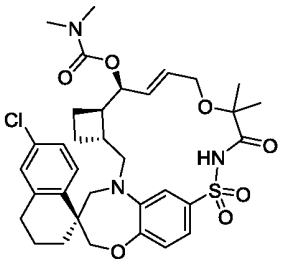
Пример 315

(3R,6R,7S,8E,22S)-7'-хлор-12,12-диметил-15,15-диоксо-7-(2-пирролидин-1-илэтокси)спиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-13-он



[001008] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в *Примере 313, Стадии 2,* с использованием пирролидина вместо диметиламина (2 М в ТГФ). ЖХМС рассч. для $C_{36}H_{47}ClN_3O_7S$ $[M+H]^+$: m/z = 700,27/702,27; найдено: 700,2/702,6.

Рентгеноструктурный анализ монокристалла Примера 34



[001009] Насыщенный раствор Примера 34 в этаноле/метил-трет-бутиловом эфире (4/1) хранили при 23-25 °C, и через 4 дня наблюдалось образование кубических кристаллов. Для рентгеноструктурного анализа использовали кристалл с приблизительными размерами 0,197 мм × 0,250 мм × 0,345 мм. Получали данные по интенсивности рентгеновского излучения.

[001010] Общее время воздействия составило 3,45 часа. Фреймы были интегрированы с помощью программного пакета Bruker SAINT с использованием алгоритма узких фреймов. Интегрирование данных с использованием орторомбической элементарной ячейки дало в общей сложности 26210 отражений с максимальным углом θ 75,55° (разрешение 0,80 Å), из которых 8525 были независимыми (средняя избыточность 3,074, полнота = 98,9%, $R_{инт}$ = 4,77%, $R_{сиг}$ = 4,89%), и 7840 (91,96%) были больше $2\sigma(F^2)$. Конечные константы ячейки a = 9,1529(13) Å, b = 11,1812(17) Å, c = 41,054(7) Å, объем = 4201,5(11) $Å^3$, основаны на уточнении XYZ-центроидов 9678 отражений выше 20 σ(I), причем 6,463° <2θ <150.8°. Данные были скорректированы на эффекты поглощения с использованием метода множественного сканирования (SADABS). Отношение минимального видимого пропускания к максимальному составляло 0,838. Рассчитанные минимальный и максимальный коэффициенты пропускания (в зависимости от размера кристалла) составляют 0,5830 и 0,7240.

[001011] На Фиг. 1 показано ORTEP-представление соединения Примера **34**. Структура была расшифрована и уточнена с помощью пакета программ Bruker SHELXTL с использованием пространственной группы P 21 21 21, с Z = 4 для формульной единицы, $C_{40}H_{60}ClN_3O_{10}S$. Окончательное анизотропное полноматричное уточнение методом наименьших квадратов на F^2 с 504 переменными сходилось при R1 = 7,06% для наблюдаемых данных и wR2 = 20,53% для всех данных. Критерий адекватности составил 1,151. Наибольший пик в синтезе конечного различия электронной плотности составил 0,445 $e^-/Å^3$, а наибольшая дырка составляла -0,447 $e^-/Å^3$ со среднеквадратичным (RMS) отклонением 0,091 $e^-/Å^3$. На основе окончательной модели расчетная плотность составила 1,281 г/см^3 и F (000), 1736 e^-.

Таблица E1. Образец и кристаллографические данные для Примера 34.

Идентификационный номер	Пример 34
Химическая формула	$C_{40}H_{60}ClN_3O_{10}S$ (содержит 3 этанола)
Молекулярная масса по формуле	810,42 г/моль
Температура	150(2) K
Длина волны	1,54178 Å
Размер кристалла	0,197 x 0,250 x 0,345 мм
Кристаллическая система	орторомбическая
Пространственная группа	P 21 21 21
Размеры элементарной ячейки	a = 9,1529(13) Å α = 90°
	b = 11,1812(17) Å β = 90°
	c = 41,054(7) Å γ = 90°
Объем	4201,5(11) $Å^3$
Z	4
Плотность (расчетная)	1,281 г/$см^3$
Коэффициент поглощения	1,752 $мм^{-1}$
F(000)	1736

Таблица E2. Сбор данных и уточнение структуры для Примера 34.

Диапазон тета для сбора данных	От 2,15 до 75,55°	
Диапазоны индексов	-11<=h<=11, -13<=k<=13, -51<=l<=51	
Собранные отражения	26210	
Независимые отражения	8525 [R(инт) = 0,0477]	
Охват независимых отражений	98,9%	
Коррекция поглощения	Мультисканирование	
Макс. и мин. пропускание	0,7240 и 0,5830	
Способ установления структуры	прямые методы	
Программа установления структуры	XT, ВЕРСИЯ 2014/5	
Метод уточнения	Полноматричный метод наименьших квадратов на F^2	
Программа уточнения	SHELXL-2018/3 (Шелдрик, 2018)	
Минимизация функции	$\Sigma\ w(F_o^2 - F_c^2)^2$	
Данные/ограничения/параметры	8525/0/504	
Критерий адекватности на F^2	1,151	
$\Delta/\sigma_{макс}$	0,001	
Конечные индексы R	7840 данных; $I > 2\sigma(I)$	R1 = 0,0706, wR2 = 0,2010
	все данные	R1 = 0,0740, wR2 = 0,2053
Схема взвешивания	$w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0,1199P)^2+1,8325P]$ где $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$	
Абсолютный параметр структуры	0,002 (11)	
Коэффициент экстинкции	0,0048 (6)	
Наибольшее различие пик и дыра	0,445 и -0,447 $eÅ^{-3}$	
Среднеквадратичное (R.M.S.) отклонение от среднего	0,091 $eÅ^{-3}$	

Биологические анализы

Бесклеточный анализ аффинности с помощью Mcl-1:Bim (Mcl-1 Bim)

[001012] Аффинность связывания каждого соединения измеряли с помощью анализа конкуренции с использованием поляризации флуоресценции, в котором соединение конкурирует за один и тот же сайт связывания с лигандом и таким образом приводит к дозозависимому снижению анизотропии. Используемый индикаторный лиганд представлял собой меченный флуоресцеинизотиоцианатом пептид (FITC-ARIAQELRRIGDEFNETYTR), полученный из Bim (GenScript).

[001013] Анализ проводили в 96-луночном планшете NBS с половинной черного цвета (Corning), содержащем 15 нМ MCL-1 (BPS Bioscience), 5 нМ FITC-Bim и тестируемые

соединения, последовательно разбавленные в 3 раза, в общем объеме 50 мкл буфера для анализа (20 мМ HEPES, 50 мМ NaCl, 0,002% Твин 20, 1 мМ TCEP и 1% ДМСО). Реакционный планшет инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Изменение анизотропии измеряют с помощью многомодового планшет-ридера Envision (PerkinElmer) при длине волны излучения 535 нм. Поляризацию флуоресценции рассчитывали в единицах мР, а процент ингибирования рассчитывали как % ингибирования = $100x(мР_{ДМСО}-мР)/(мР_{ДМСО}-мР_{ПК})$, где $мР_{ДМСО}$ является контролем ДМСО, а $мР_{ПК}$ является положительным контролем. Значения IC_{50} определяли из 10-точечной кривой зависимости ответа от дозы путем подбора процентного ингибирования по отношению к концентрации соединения с использованием программного обеспечения GraphPad Prism. Затем рассчитывали константу ингибирования K_i согласно уравнению Nikolovska-Coleska (*Anal. Biochem.*, 2004, 332, 261),

$$K_i = \frac{[I]_{50}}{\frac{[L]_{50}}{K_d} + \frac{[P]_0}{K_d} + 1}$$

где $[I]_{50}$ представляет собой концентрацию свободного ингибитора при 50% ингибировании, $[L]_{50}$ представляет собой концентрацию свободного меченого лиганда при 50% ингибировании, $[P]_0$ представляет собой концентрацию свободного белка при 0% ингибировании, и K_d представляет собой константу диссоциации комплекса белок-лиганд. См. Таблицу F.

Анализ активности каспазы 3/7

[001014] Отмеряйте аликвоту 10 мкл подготовленных клеток H929 (соотношение клетки:трипановый синий (№ 1450013, Bio-Rad) 1:1) на предметное стекло для подсчета клеток (№ 145-0011, Bio-Rad) и определите плотность и жизнеспособности клеток с помощью счетчика клеток (TC20, Bio-Rad). Удалите соответствующий объем ресуспендированных клеток из колбы для культур, чтобы получить 2000 клеток/лунка при 5 мкл/лунка. Перенесите клетки H929 в конические колбы вместимостью 50 мл (№ 430290, Corning) для каждой исследуемой концентрации ФБС (10%, 0,1%). Центрифугируйте при 1000 об/мин в течение 5 мин с использованием настольной центрифуги (SPINCHRON 15, Beckman). Удалите супернатант и ресуспендируйте осадок клеток в модифицированной среде для культивирования клеток RPMI 1640 (№ 10-040-CV, Corning), содержащей пируват натрия (100 мМ) (№ 25-000-CL, Corning), буфер HEPES (1 М) (№ 25-060-CL, Corning) и глюкозу (200 г/л) (A24940-01, Gibco) с соответствующей концентрацией ФБС (F2422-500ML, Sigma) до

плотности клеток 400000 клеток/мл. Отмеряйте 5 мкл ресуспендированных клеток H929 на лунку в 384-луночный планшет небольшого объема, обработанный ТС, (№ 784080, Greiner Bio-one), с использованием стандартной кассеты (№ 50950372, Thermo Scientific) на Multidrop Combi (№ 5840310, Thermo Scientific) в шкафу с ламинарным потоком воздуха. Распределите соединения по планшетам с помощью цифрового дозатора жидкости (D300E, Tecan). Инкубируйте планшеты в увлажненном инкубаторе для культур тканей при 37 °C в течение 4 часов. Добавьте 5 мкл подготовленного буфера для детектирования Caspase-Glo® 3/7 (G8093, Promega) в каждую лунку 384-луночного планшета с использованием кассеты для небольших пробирок (№ 24073295, Thermo Scientific) на Combi Multi-drop, инкубируйте при к. т. в течение 30-60 мин. Считайте планшеты с помощью устройства для считывания микропланшетов (PheraStar, BMG Labtech), используя режим люминесценции с 384 лунками.

Анализ жизнеспособности клеток (H929 10 FBS)

[001015] Отмеряйте аликвоту 10 мкл подготовленных клеток H929 (соотношение клетки:трипановый синий (№ 1450013, Bio-Rad) 1:1) на предметное стекло для подсчета клеток (№ 145-0011, Bio-Rad) и определите плотность и жизнеспособности клеток с помощью счетчика клеток (TC20, Bio-Rad). Удалите соответствующий объем ресуспендированных клеток из колбы для культур, чтобы получить 4000 клеток/лунка при 10 мкл/лунка. Перенесите клетки H929 в конические колбы вместимостью 50 мл (№ 430290, Corning). Центрифугируйте при 1000 об/мин в течение 5 мин с использованием настольной центрифуги (SPINCHRON 15, Beckman). Удалите супернатант и ресуспендируйте осадок клеток в модифицированной среде для культивирования клеток RPMI 1640 (№ 10-040-CV, Corning), содержащей 10% ФБС (F2422-500 ML, Sigma), пируват натрия (100 мМ) (№ 25-000-CL, Corning), буфер HEPES (1 М) (№ 25-060-CL, Corning) и глюкозу (200 г/л) (A24940-01, Gibco) до плотности клеток 400000 клеток/мл. Отмеряйте 10 мкл ресуспендированных клеток H929 на лунку в 384-луночный планшет небольшого объема, обработанный ТС, (№ 784080, Greiner Bio-one), с использованием стандартной кассеты (№ 50950372, Thermo Scientific) на Multi-drop Combi (№ 5840310, Thermo Scientific) в шкафу с ламинарным потоком воздуха. Распределите соединения по планшетам с помощью цифрового дозатора жидкости (D300E, Tecan). Инкубируйте планшеты в увлажненном инкубаторе для культур тканей при 37 °C в течение 24 часов. Добавьте 10 мкл подготовленного буфера для обнаружения CellTiTer-Glo® (G7570, Promega) или реагента для обнаружения ATPlite 1Step (№ 6016731, Perkin Elmer) в каждую лунку 384-луночного планшета с использованием кассеты для небольших пробирок (№ 24073295, Thermo Scientific) на Combi Multi drop, инкубируйте при к. т. в течение 30-60

мин. Считайте планшеты с помощью устройства для считывания микропланшетов (PheraStar, BMG Labtech), используя режим люминесценции с 384 лунками.

Исследования цитотоксичности в клетках NCI-H929

[001016] Исследования цитотоксичности были проведены на клеточной линии множественной миеломы NCI-H929. Клетки хранили в RPMI 1640 (Corning Cellgro, № по каталогу: 10-040-CV), дополненной 10% об./об. ФБС (GE Healthcare, № по каталогу: SH30910.03), 10 мМ HEPES (Corning, № по каталогу: 25-060-CI), 1 мМ пирувата натрия (Corning Cellgro, № по каталогу: 25-000-CI) и 2500 мг/л глюкозы (Gibco, № по каталогу: A24940-01). Клетки высевали в 96-луночные планшеты при плотности 75000 клеток/лунка. Соединения, растворенные в ДМСО, добавляли в планшеты в двух повторениях с использованием цифрового дозатора (Tecan D300E) и тестировали при 9-точечном 3-кратном последовательном разведении. Клетки инкубировали в течение 24 ч в инкубаторе при 37 °C при 5% CO_2. Жизнеспособность клеток измеряли с использованием набора для подсчета клеток Cell Counting Kit-8 (CCK-8, Jojindo, CK04-13) в соответствии с инструкциями производителя. Клетки инкубировали в течение 4 часов при 37 °C и 5% CO_2 после добавления реагента, и значения OD_{450} измеряли с помощью считывающего устройства для микропланшетов (считывающее устройство для микропланшетов iMark, Bio-Rad). Фон из лунок только со средой усредняли и вычитали из всех показаний. Затем значения OD_{450} нормализовали к контролю ДМСО для получения процента жизнеспособных клеток относительно контроля носителя ДМСО и наносили на график в Graphpad Prism ([Ингибитор] в сравнении с нормализованным ответом - переменный наклон; уравнение: Y = 100 / (1 + (X^угловой коэффициент Хилла) / (IC_{50}^угловой коэффициент Хилла))) для определения значений IC_{50} (концентрация соединения, ингибирующая половину максимальной активности).

Таблица F - Бесклеточный анализ аффинности Mcl-1:Bim (Mcl-1 Bim) и анализ жизнеспособности клеток (H929_10ФБС)

Пример №	BIM_ Ki (нМ)	H929_10ФБС IC_{50} (нМ)
1	45,6	#
2	179	#
3	143	#
4	207	#
5	37,3	#
6	35,7	#
7	227	НТ
8	424	#
9	1640	#
10	1430	#
11	503	#
12	15,8	#
13	22	#
14	222	НТ
15	8,7	#
16	9	#
17	7,4	#
18	1,4	#
19	9,3	#
20	21,8	#
21	53,3	#
22	57	#
23	73,6	#
24	6,0	#
25	9,0	#
26	++	#
27	++	#
28	+++	#
29	+++	##
30	+++	##
31	++	#
32	+++	###
33	+++	###
34	+++	###
35	++	#
36	+++	##
37	+++	###
38	+++	###
39	+++	##
40	+++	###
41	+++	###
42	++	###
43	++	#
44	+++	###
45	+++	###
46	+++	###
47	+++	###
48	+++	###
49	+++	###
50	+++	###
51	+++	###
52	+++	###
53	+++	###
54	+++	###
55	+++	###
56	+++	###
57	+++	###
58	+++	###
59	+++	###
60	+++	###
61	+++	###
62	+++	###
63	+++	###
64	+++	###
65	+++	###
66	+++	###
67	++	#
68	++	#
69	++	#
70	++	#
71	++	#
72	++	#
73	++	#
74	+++	#
75	++	#
76	++	#
77	++	#
78	++	#
79	++	#
80	++	#
81	++	#
82	++	#
83	++	#
84	++	#
85	++	#
86	++	#
87	+++	##
88	+++	##
89	++	#
90	+++	#
91	++	#
92	+++	##
93	++	#
94	+++	#
95	++	#
96	+++	#
97	+++	#
98	++	#
99	++	#
100	++	#
101	+++	#
102	++	#
103	+++	#
104	+++	#
105	++	#
106	++	##
107	++	##
108	++	#
109	++	#
110	++	#
111	++	#
112	++	#
113	+++	##
114	+++	##
115	++	#
116	++	##
117	++	#
118	++	#
119	++	##
120	++	##

Пример №	BIM_ Ki (нМ)	H929_10ФБС IC_{50} (нМ)
121	++	#
122	++	#
123	++	##
124	++	##
125	+++	#
126	++	#
127	++	##
128	++	#
129	++	#
130	++	#
131	++	#
132	++	###
133	++	#
134	++	#
135	++	#
136	++	#
137	++	##
138	++	##
139	++	##
140	+++	###
141	+++	###
142	+++	##
143	+++	###
144	++	#
145	+++	###
146	++	###
147	+++	###
148	+++	###
149	+++	###
150	+++	##
151	+++	###
152	+++	###
153	+++	###
154	+++	###
155	+++	###
156	+++	###
157	+++	###
158	+++	###
159	+++	###
160	+++	###

Пример №	BIM_ Ki (нМ)	H929_10ФБС IC_{50} (нМ)
161	+++	##
162	+++	###
163	+++	###
164	+++	###
165	+++	###
166	+++	###
167	+++	###
168	+++	###
169	+++	###
170	+++	##
171	+++	###
172	+++	###
173	+++	###
174	+++	###
175	+++	###
176	+++	###
177	++	###
178	+++	###
179	+++	###
180	+++	###
181	+++	###
182	+++	###
183	+++	###
184	+++	###
185	+++	###
186	+++	###
187	+++	###
188	+++	###
189	+++	###
190	+++	###
191	+++	###
192	+++	###
193	++	###
194	+++	###
195	+++	###
196	++	#
197	++	#
198	+++	###
199	+++	###
200	++	###

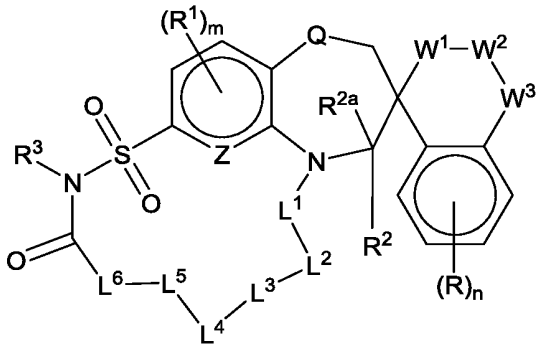
Пример №	BIM_ Ki (нМ)	H929_10ФБС IC_{50} (нМ)
201	+++	###
202	+++	###
203	+++	###
204	+++	###
205	++	###
206	+++	###
207	+++	###
208	++	###
209	+++	###
210	+++	###
211	+++	###
212	+++	###
213	+++	###
214	+++	###
215	+++	###
216	+++	###
217	+++	###
218	+++	###
219	++	###
220	+++	###
221	+++	###
222	+++	###
223	+++	###
224	+++	###
225	++	###
226	+++	###
227	+++	###
228	+++	###
229	+++	###
230	+++	###
231	+++	###
232	+++	###
233	+++	###
234	+++	###
235	+++	###
236	+++	###
237	+++	###
238	+++	###
239	+++	###
240	+++	###

Пример №	BIM_ Ki (нМ)	H929_10ФБС IC_{50} (нМ)
241	+++	###
242	+++	###
243	+++	###
244	+++	###
245	+++	###
246	++	#
247	+++	###
248	+++	#
249	++	#
250	+++	###
251	++	#
252	++	#
253	++	#
254	++	#
255	++	#
256	++	#
257	++	#
258	+++	###
259	+++	###
260	+++	###
261	+++	###
262	+++	###
263	+++	###
264	+++	###
265	++	###
266	+++	###
267	++	##
268	+++	###
269	+++	###
270	+++	###
271	+++	###
272	+++	###
273	+++	##
274	+++	##
275	++	###
276	+++	##
277	++	#
278	+++	###
279	+++	###
280	+++	###
281	+++	###
282	+++	###
283	+++	###
284	+++	###
285	+++	###
286	++	#
287	+++	###
288	++	#
289	++	#
290	+++	###
291	+++	##
292	+++	###
293	+++	###
294	++	###
295	++	#
296	++	###
297	++	#
298	+++	##
299	+++	##
300	+++	##
301	+++	###
302	+++	###
303	+++	###
304	+++	###
305	+++	###
306	+++	###
307	+++	###
308	+++	###
309	+++	##
310	+++	###
311	+++	###
312	+++	###
313	НТ	НТ
314	НТ	НТ
315	НТ	НТ

[001017] +++ K_i < 1 нМ; ++ K_i = 1 нМ-100 нМ; ### IC_{50} < 500 нМ; ## IC_{50} < 1000 нМ; # IC_{50} > 1000 нМ; НТ = не тестировали

[001018] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к следующим аспектам:

Аспект 1. Соединение Формулы II:



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват;

где

Z представляет собой C или N;

Q представляет собой -O-, -S-, -S(O)- или $-S(O)_2-$;

фрагмент $-W^1-W^2-W^3$ представляет собой $-CR^2R^{2A}-CR^2R^{2A}-CR^2R^{2A}-$, $-O-CR^{2B}R^{2C}-CR^2R^{2A}-$, $-CR^2R^{2A}-CR^{2B}R^{2C}-O-$, $-S-CR^{2B}R^{2C}-CR^2R^{2A}$ или $-CR^2R^{2A}-CR^{2B}R^{2C}-S-$;

L^1 представляет собой $-C_1-C_6$алкилен-, при этом указанный C_1-C_6алкилен необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, оксо, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ и $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$;

L^2 представляет собой C_3-C_7циклоалкилен, C_4-C_7гетероциклоалкилен или гетероарилен; причем указанные C_3-C_7циклоалкилен, C_4-C_7гетероциклоалкилен или гетероарилен необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила, оксо, CN, NO_2, N_3, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)_2R^{a2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

L^3 отсутствует или представляет собой $-(CR^4R^5)_p-$, $-(CR^4R^5)_pO-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(=O)-, $-NR^6-$, -OC(=O)-, -C(=O)O-, $-NR^{6A}C(O)$, $-C(=O)NR^{6A}-$, $-OC(=O)N(R^{6A})-$, $-NR^{6A}C(O)O-$, $-S(=O)NR^{6A}-$, $-NR^{6A}S(O)-$, $-S(=O)_2NR^{6A}-$ или $-NR^{6A}S(O)_2-$;

L^4 отсутствует или представляет собой $-(CR^4R^5)_pQ^1(CR^4R^5)_q-$, где Q^1 представляет собой $-CR^{4A}=CR^{4B}-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(=O)-, $-NR^6-$, -OC(=O)-, -C(=O)O-, $-NR^{6A}C(O)$, $-C(=O)NR^{6A}-$, $-NR^{6A}C(O)R^{6B}-$, $-OC(=O)N(R^{6A})-$, $-NR^{6A}C(O)O-$, -

$S(=O)NR^{6A}$-, $-NR^{6A}S(O)$-, $-S(=O)_2NR^{6A}$- или $-NR^{6A}S(O)_2$-; или представляет собой $-(CR^4R^5)_p-(CR^{4A}=CR^{4B})-(CR^4R^5)_q$-O-;

L^5 отсутствует или представляет собой C_1-C_6 алкилен, C_2-C_6 алкенилен, C_2-C_6 алкинилен, 6-10-членную ариленовую, 5-10-членную гетероариленовую, 5-12-членную спироциклоалкиленовую или 5-12-членную спирогетероциклоалкиленовую, 3-12-членную циклоалкениленовую, 3-7-членную моноциклическую или 6-12-членную бициклическую циклоалкиленовую, 3-7-членную моноциклическую или 6-12-членную бициклическую гетероциклоалкиленовую группу, причем гетероариленовая, спирогетероциклоалкиленовая или гетероциклоалкиленовая группы содержат 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, при этом циклоалкиленовая, спироциклоалкиленовая, спирогетероциклоалкиленовая и гетероциклоалкиленовая группы могут содержать группу C=O; при этом спирогетероциклоалкиленовая и гетероциклоалкиленовая группы могут содержать S=O или SO_2; причем указанные C_1-C_6 алкилен, C_2-C_6 алкенилен, C_2-C_6 алкинилен, циклоалкилен, спироциклоалкилен, гетероциклоалкилен, спирогетероциклоалкилен, арилен или гетероарилен необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкил $NR^{c3}R^{d3}$, $C_{2\text{-}6}$ алкенил $NR^{c3}R^{d3}$, $C_{2\text{-}6}$ алкинил $NR^{c3}R^{d3}$, $OC_{2\text{-}6}$ алкил $NR^{c3}R^{d3}$, CN, NO_2, N_3, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $-CH_2C(O)$ $NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{g1})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c3}C(=NR^{g1})NR^{c3}R^{d3}$, $P(R^{f2})_2$, $P(OR^{e2})_2$, $P(O)R^{e2}R^{f2}$, $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

L^6 отсутствует или представляет собой $(CR^7R^8)_s$, $(CR^7R^8)_sO(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sNR^9(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sS(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sS(O)(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sS(O)_2(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sNR^{9A}C(O)(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sOC(O)NR^{9A}(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sNR^{9A}C(O)O(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sNR^{9A}C(O)NR^{9B}(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sNR^{9A}S(O)(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sNR^{9A}S(O)_2(CR^7R^8)_t$; $-(CR^7R^8)_s-CR^{4A}=CR^{4B}-(CR^7R^8)_t$, $(CR^7R^8)_sC(=O)(CR^7R^8)_t$; $-(CR^7R^8)_sC(=O)(CR^7R^8)$t-O- или $-(CR^7R^8)_sC(=O)(CR^7R^8)$t-$NR^6$-;

n = 0-3;

m = 0-2;

o = 1-3;

p = 0-4;

q = 0-3;

s = 0-3;

t = 0-4;

каждый R независимо выбран из галогена, CN, -NO_2, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкокси, -$(CH_2CH_2O)_oR^a$, C_1-C_6галогеналкокси, C_3-C_6циклоалкила, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)OR^a$, NR^cR^d, $C(O)NR^cR^d$ и $S(O)_2R^a$; причем указанные C_1-C_6алкил или C_3-C_6циклоалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR^{a1}, $NR^{c1}R^{d1}$ или $C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

каждый R^1 независимо выбран из галогена, -CN, нитро, -C_1-C_6алкила, -C_2-C_6алкенила, -C_2-C_6алкинила, C_1-C_6галогеналкила, -$(CH_2CH_2O)_oR^a$, -C_1-C_6алкилC_3-C_7цилоалкила, OR^a, SR^a, NR^cR^d, $C(O)R^b$, $OC(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^cR^d$ или $S(O)_2R^a$; арильной, гетероарильной, спироциклоалкильной, спирогетероциклоалкильной, циклоалкильной или гетероциклоалкильной группы, причем гетероарильная, спирогетероциклоалкильная или гетероциклоалкильная группы имеют 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, причем циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут содержать группу C=O, и дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут содержать S=O или SO_2; при этом указанные C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, циклоалкил, спироциклоалкил, спирогетероциклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $P(OR^{e3})_2$, $P(O)R^{e3}R^{f3}$, $P(O)OR^{e3}OR^{f3}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

R^2, R^{2A} и R^{2a}, каждый независимо, представляют собой H, галоген, OR^a, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил,

или R^2 и R^{2A} или R^2 и R^{2a}, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, могут вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образовывать необязательно замещенное C_3-C_6циклоалкильное кольцо;

R^{2B} и R^{2C}, каждый независимо, представляют собой H, C_1-C_6алкил или C_1-C_6галогеналкил,

или R^{2B} и R^{2C} могут вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образовывать необязательно замещенное C_3-C_6циклоалкильное кольцо;

R^3 выбран из H, -C_1-C_6алкила, -C_3-C_6алкенила, -C_3-C_6алкинила, -$(CH_2CH_2O)_oR^a$, -C_3-C_7циклоалкила, -C_3-C_7гетероциклоалкила, -C_1-C_6алкилC_3-C_7циклоалкила, -C_1-C_6алкилC_3-C_7гетероциклоалкила, $C(O)R^b$, $C(O)OR^a$ или $C(O)NR^cR^d$; причем указанные C_1-C_6алкил, -C_3-C_6алкенил, -C_3-C_6алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, галогена, C_1.C_6 алкила, CN, O $P(O)OR^{e3}OR^{f3}$ и OR^{a4};

R^4 и R^7 независимо выбраны из H, галогена, OH, CN, NO_2, -C_1-C_6алкила, -C_2-C_6алкенила, -C_2-C_6алкинила, -C_1-C_6галогеналкила, -$(CH_2CH_2O)_oR^a$, C_3-C_7циклоалкила, -C_1-C_6алкилC_3-C_7циклоалкила, цианоC_1-C_6алкила-, гетероциклоалкила, C_1-C_6алк-NR^cR^d, OR^a, SR^a, NR^cR^d, $C(O)R^b$, $OC(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^cR^d$ и $S(O)_2R^a$, причем указанные C_1-C_6алкил, C_3-C_7 циклоалкил, гетероциклоалкил или -C_1-C_6алкилC_3-C_7 циклоалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $P(OR^{e3})_2$, $P(O)R^{e3}R^{f3}$, $P(O)OR^{e3}OR^{f3}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

R^{4A} и R^{4B} независимо выбраны из H, Me, CF_3 или F;

R^5 и R^8 независимо выбраны из H, галогена, OH, CN, NO_2, -C_1-C_6 алкила, -C_2-C_6алкенила, -C_2-C_6алкинила, -C_1-C_6галогеналкила, -$(CH_2CH_2O)_oR^a$, -C_1-C_6алкилC_3-C_7циклоалкила, цианоC_1-C_6алкила-, C_1-C_6алк-NR^cR^d, $C(O)R^c$, $OC(O)R^c$, $C(O)OR^c$, $C(O)NR^cR^d$, $S(O)R^c$ или $S(O)_2R^c$, арильной, гетероарильной, спироциклоалкильной, спирогетероциклоалкильной, циклоалкильной или гетероциклоалкильной группы, причем гетероарильная,

спирогетероциклоалкильная или гетероциклоалкильная группы имеют 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, причем циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут содержать группу C=O, и дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут содержать S=O или SO_2, при этом указанные C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил или -C_1-C_6алкилC_3-C_7циклоалкил, циклоалкил, спироциклоалкил, спирогетероциклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{10}, галогена, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $P(OR^{e3})_2$, $P(O)R^{e3}R^{f3}$, $P(O)OR^{e3}OR^{f3}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

или R^4 и R^5 вместе с атомом C, к которому они присоединены, образуют 3, 4, 5, 6 или 7-членное циклоалкильное, гетероциклоалкильное или спирогетероциклоалкильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, алкоксиалкила, цианоалкила, гетероциклоалкила, циклоалкила, C_1-C_6 галогеналкила, CN и NO_2;

или R^7 и R^8 вместе с атомом C, к которому они присоединены, образуют 3, 4, 5, 6 или 7-членное циклоалкильное, гетероциклоалкильное или спирогетероциклоалкильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, алкоксиалкила, цианоалкила, гетероциклоалкила, циклоалкила, C_1-C_6 галогеналкила, CN и NO_2;

R^6 и R^9 независимо выбраны из H, -C_1-C_6алкила, -C_2-C_6алкенила, -C_2-C_6алкинила, -C_1-C_6галогеналкила, -$(CH_2CH_2O)_oR^a$, -C_1-C_6алкилC_3 -C_7циклоалкила, цианоC_1-C_6алкила-, C_1-C_6алк-NR^cR^d, $C(O)R^b$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^cR^d$, $S(O)R^b$ или $S(O)_2R^b$, арильной, гетероарильной, спироциклоалкильной, спирогетероциклоалкильной, циклоалкильной или гетероциклоалкильной группы, причем гетероарильная, спирогетероциклоалкильная или гетероциклоалкильная группы имеют 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, причем циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и

гетероциклоалкильная группы могут содержать группу C=O, и дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут содержать S=O или SO_2, причем указанные C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, -C_1-C_6алкилC_3-C_7циклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкил, спироциклоалкил, спирогетероциклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, CN, N_3, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $P(OR^{e3})_2$, $P(O)R^{e3}R^{f3}$, $P(O)OR^{e3}OR^{f3}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

R^{10} независимо выбран из арильной, гетероарильной, спироциклоалкильной, спирогетероциклоалкильной, циклоалкильной или гетероциклоалкильной группы, причем гетероарильная, спирогетероциклоалкильная или гетероциклоалкильная группы имеют 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, N или S, причем циклоалкильная, спироциклоалкильная, спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут содержать группу C=O, и дополнительно спирогетероциклоалкильная и гетероциклоалкильная группы могут содержать S=O или SO_2, при этом указанные арил, циклоалкил, циклоалкенил, спироциклоалкил, спирогетероциклоалкил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, -C_2-C_6алкенила, -C_2-C_6алкинила, $-CH_2CH_2OR^a$, CN, N_3, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $P(OR^{e3})_2$, $P(O)R^{e3}R^{f3}$, $P(O)OR^{e3}OR^{f3}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

R^{6A}, R^{6B}, R^{9A} и R^{9B}, каждый независимо, выбран из H, C_1-C_6алкила, -C_2-C_6алкенила, -C_2-C_6алкинила, $-(CH_2CH_2O)_oR^a$, C_3-C_7циклоалкила, -C_1-C_6алкилC_3-C_7циклоалкила, C_4-C_7гетероциклоалкила, -C_1-C_6алкилC_4-C_7гетероциклоалкила, причем указанные C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, -C_3-C_7циклоалкил, -C_1-C_6алкилC_3-C_7циклоалкил, -C_4-C_7гетероциклоалкил, -C_1-C_6алкилC_3-C_7гетероциклоалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, CN, N_3, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$,

$C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $P(OR^{e3})_2$, $P(O)R^{e3}R^{f3}$, $P(O)OR^{e3}OR^{f3}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

или R^{6A} и R^{6B} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5, 6, 7, 8 или 9-членное гетероциклоалкильное кольцо или спирогетероциклоалкильное кольцо, причем каждое необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, алкоксиалкила, цианоалкила, гетероциклоалкила, циклоалкила, C_1-C_6 галогеналкила, CN и NO_2;

или R^{9A} и R^{9B} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5, 6, 7, 8 или 9-членное гетероциклоалкильное кольцо или спирогетероциклоалкильное кольцо, причем каждое необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, алкоксиалкила, цианоалкила, гетероциклоалкила, циклоалкила, C_1-C_6 галогеналкила, CN и NO_2;

R^a, R^{a1}, R^{a2}, R^{a3} и R^{a4} независимо выбраны из H, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, арила, циклоалкила, гетероарила, гетероциклоалкила, арилалкила, гетероарилалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкилалкила, причем указанные C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси;

R^b, R^{b1}, R^{b2}, R^{b3} и R^{b4} независимо выбраны из H, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, арила, циклоалкила, гетероарила, гетероциклоалкила, арилалкила, гетероарилалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкилалкила, причем указанные C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси;

R^c и R^d независимо выбраны из H, C_1-C_{10} алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арилалкила, гетероарилалкила, циклоалкилалкила или гетероциклоалкилалкила, причем указанные C_1-C_{10} алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси и гетероциклоалкильной группы;

или R^c и R^d вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу или гетероарильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси;

R^{c1} и R^{d1} независимо выбраны из H, C_1-C_{10} алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арилалкила, гетероарилалкила, циклоалкилалкила или гетероциклоалкилалкила, причем указанные C_1-C_{10} алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси;

или R^{c1} и R^{d1} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу или гетероарильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси;

R^{c2} и R^{d2} независимо выбраны из H, C_1-C_{10} алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арилалкила, гетероарилалкила, циклоалкилалкила, гетероциклоалкилалкила, арилциклоалкила, арилгетероциклоалкила, арилгетероарила, биарила, гетероарилциклоалкила,

гетероарилгетероциклоалкила, гетероариларила и бигетероарила, причем указанные C_1-C_{10} алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил, арилциклоалкил, арилгетероциклоалкил, арилгетероарил, биарил, гетероарилциклоалкил, гетероарилгетероциклоалкил, гетероариларил и бигетероарил, каждый, необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси, гидроксиалкила, цианоалкила, арила, гетероарила, $C(O)OR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $S(O)_2R^{b4}$, алкоксиалкила и алкоксиалкокси;

или R^{c2} и R^{d2} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу или гетероарильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси, гидроксиалкила, цианоалкила, арила, гетероарила, $C(O)OR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $S(O)_2R^{b4}$, алкоксиалкила и алкоксиалкокси;

R^{c3} и R^{d3} независимо выбраны из H, C_1-C_{10} алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арилалкила, гетероарилалкила, циклоалкилалкила или гетероциклоалкилалкила, причем указанные C_1-C_{10} алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси;

или R^{c3} и R^{d3} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу или гетероарильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси;

R^{c4} и R^{d4} независимо выбраны из H, C_1-C_{10} алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арилалкила, гетероарилалкила, циклоалкилалкила или

гетероциклоалкилалкила, причем указанные C_1-C_{10} алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси;

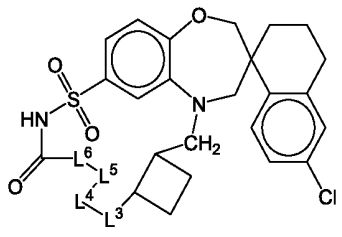
или R^{c4} и R^{d4} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу или гетероарильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_{1-6} алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила и C_1-C_6 галогеналкокси;

R^{e1}, R^{e2} и R^{e3} независимо выбраны из H, C_1-C_6 алкила,C_1-C_6 галогеналкила, C_2-C_6 алкенила, (C_1-C_6 алкокси)-C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкинила, арила, циклоалкила, гетероарила, гетероциклоалкила, арилалкила, циклоалкилалкила, гетероарилалкила или гетероциклоалкилалкила;

R^{f1}, R^{f2} и R^{f3} независимо выбраны из H, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, арила, циклоалкила, гетероарила и гетероциклоалкила;

R^{g1} представляет собой H, CN и NO_2.

Аспект 2. Соединение Формулы IIA-3:



(IIA-3)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват;

где

L^3 отсутствует или представляет собой -$NR^{6A}S(O)$-, -$S(=O)_2NR^{6A}$-, -$NR^{6A}S(O)_2$-, -$(CR^4R^5)_p$-, -$(CR^4R^5)_pO$-, -$NR^{6A}C(O)$, -$C(=O)NR^{6A}$-;

L^4 отсутствует или представляет собой $-(CR^4R^5)_p-(CR^{4A}=CR^{4B})-(CR^4R^5)_q-O-$ или $-(CR^4R^5)_pQ^1(CR^4R^5)_q-$, где Q^1 представляет собой $-CR^{4A}=CR^{4B}-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NR^6-$, $-NR^{6A}C(O)$ или $-C(=O)NR^{6A}-$;

L^5 представляет собой фенил;

L^6 представляет собой $-(CR^7R^8)_s-$;

p = 0-4; q = 0-3; и s = 1

каждый R^4 независимо выбран из H, OH и $-OC_1$-C_6 алкила;

каждый R^5 независимо выбран из H, OH и $-OC_1$-C_6 алкила;

каждый R^6 независимо выбран изH и-C_1-C_6 алкила;

каждый R^{6A} независимо выбран из H и C_1алкила;

каждый R^7 представляет собой H, -C_1алкил или C_1алкил;

каждый R^{4A} и R^{4B} представляет собой H;

каждый R^8 представляет собой H, -C_1алкил или -OC_1алкил.

Аспект 3. Соединение в соответствии с аспектом 2, в котором: L^3 отсутствует; L^4 представляет собой $-(CR^4R^5)_pQ^1(CR^4R^5)_q-$, где Q^1 представляет собой -O- или -S-; p = 1-2; и q = 0-1.

Аспект 4. Соединение в соответствии с аспектом 3, в котором p = 1; и q = 0.

Аспект 5. Соединение в соответствии с аспектом 4, в котором каждый R^4 представляет собой H; каждый R^5 представляет собой H; R^7 представляет собой H; и R^8 представляет собойH.

Аспект 6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, причем указанное соединение представляет собой:

(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-метокси-12,12-этилен-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он;

(3R,6R,7R,8E,12S,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-метил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он;

(3R,6R,7R,8E,12R,22S)-6'-хлор-7-метокси-11,12-диметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он;

(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-метокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он;

(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-этилен-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он;

(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он;

(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-метокси-11,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат;

(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-диметилкарбамоил)окси-12,12-(1,2-этилен)-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-он;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат;

(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-(диметилкарбамоил)окси-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза[8,16(25),17,19(24)]тетраен-22,1'-тетралин]-13-он;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метилкарбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксо-11-(тридейтериометил)спиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-3-(диметиламино)азетидин-1-карбоксилат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-(3R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-карбоксилат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-4-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-11-этил-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксо-11-пропилспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-4-метоксипиперидин-1-карбоксилат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-N-метилкарбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-3-метоксиазетидин-1-карбоксилат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-1-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-3-этоксиазетидин-1-карбоксилат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-(3R)-3-метоксипирролидин-1-карбоксилат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-(3R)-3-этоксипирролидин-1-карбоксилат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]морфолин-4-карбоксилат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-4-(2-метоксиэтил)-1,4-диазепан-1-карбоксилат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-7'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]карбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]карбамат;

(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-[2-(диметиламино)этокси]-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он;

(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-15,15-диоксо-7-(2-пирролидин-1-илэтокси)спиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-1,3-пропилен-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-(3R)-3-метоксипирролидин-1-карбоксилат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метокси-N-метилкарбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-1,3-пропилен-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-2-(диметиламино)этилкарбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метил-N-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]карбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метил-N-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]карбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метил-N-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]карбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метил-N-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]карбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-бис(тридейтериометил)карбамат;

2-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]окси-N-тетрагидропиран-4-илацетамид;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-1,3-пропилен-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метил-N-(оксетан-3-ил)карбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-1,3-пропилен-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метил-N-тетрагидропиран-4-илкарбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-11-метил-12,12-1,3-пропилен-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метил-N-тетрагидропиран-4-илкарбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-11-метил-12,12-1,3-пропилен-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метил-N-(оксетан-3-ил)карбамат; или

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метил-N-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]карбамат.

Аспект 7. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с любым из аспектов 1-6 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Аспект 8. Способ ингибирования фермента MCL-1, включающий: приведение фермента MCL-1 в контакт с эффективным количеством соединения в соответствии с любым из аспектов 1-6.

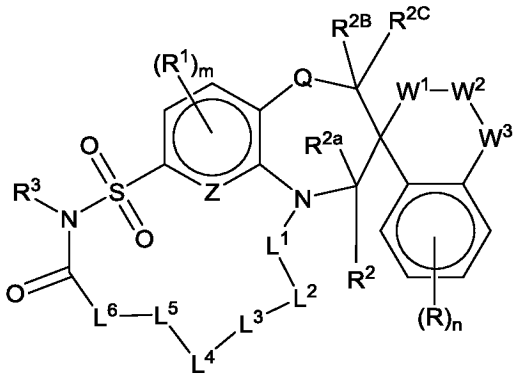
Аспект 9. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с нарушением активности MCL-1 у субъекта, включающий введение субъекту соединения в соответствии с любым из аспектов 1-6.

Аспект 10. Способ по аспекту 9, в котором заболевание или расстройство, связанное с нарушением активности MCL-1, представляет собой рак толстой кишки, рак молочной

железы, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак яичников, рак предстательной железы, хронический лимфолейкоз, лимфому, миелому, острый миелоидный лейкоз или рак поджелудочной железы.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват;

где

Z представляет собой CH или N;

Q представляет собой -O-, -S-, -S(O)- или $-S(O)_2-$;

фрагмент $-W^1-W^2-W^3$ представляет собой $-CR^2R^{2A}-CR^2R^{2A}-CR^2R^{2A}-$, $-O-CR^{2B}R^{2C}-CR^2R^{2A}-$, $-CR^2R^{2A}-CR^{2B}R^{2C}-O-$, $-NR^{2B}-CR^{2B}R^{2C}-CR^2R^{2A}-$, $-CR^2R^{2A}-CR^{2B}R^{2C}-NR^{2B}-$, $-S-CR^{2B}R^{2C}-CR^2R^{2A}$ или $-CR^2R^{2A}-CR^{2B}R^{2C}-S-$;

L^1 отсутствует или представляет собой необязательно замещенный $-C_1-C_6$ алкилен-;

L^2 отсутствует или представляет собой необязательно замещенный циклоалкилен, необязательно замещенный гетероциклоалкилен, необязательно замещенный арилен или необязательно замещенный гетероарилен;

L^3 отсутствует или представляет собой $-(CR^4R^5)_p-$, $-(CR^4R^5)_pO-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(=O)-, $-NR^6-$, -OC(=O)-, -C(=O)O-, $-NR^{6A}C(O)-$, $-C(=O)NR^{6A}-$, $-OC(=O)N(R^{6A})-$, $-NR^{6A}C(O)O-$, $-S(=O)NR^{6A}-$, $-NR^{6A}S(O)-$, $-S(=O)_2NR^{6A}-$ или $-NR^{6A}S(O)_2-$;

L^4 отсутствует или представляет собой $-(CR^4R^5)_pQ^1(CR^4R^5)_q-$, где Q^1 отсутствует или представляет собой $-CR^{4A}=CR^{4B}-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(=O)-, $-NR^6-$, -OC(=O)-, -C(=O)O-, $-NR^{6A}C(O)-$, $-C(=O)NR^{6A}-$, $-NR^{6A}C(O)R^{6B}-$, $-OC(=O)N(R^{6A})-$, $-NR^{6A}C(O)O-$, $-S(=O)NR^{6A}-$, $-NR^{6A}S(O)-$, $-S(=O)_2NR^{6A}-$ или $-NR^{6A}S(O)_2-$; или представляет собой $-(CR^4R^5)_p-(CR^{4A}=CR^{4B})-(CR^4R^5)_q-O-$;

L^5 отсутствует или представляет собой $-C_1-C_6$ алкилен-, $-C_2-C_6$ алкенилен-, $-C_2-C_6$ алкинилен-, -арилен-, -гетероарилен-, -циклоалкенилен-, -циклоалкилен-, -гетероциклоалкилен-, причем указанные C_1-C_6 алкиленовая, C_2-C_6 алкениленовая, C_2-C_6 алкиниленовая, ариленовая, гетероариленовая,

циклоалкениленовая, циклоалкиленовая или гетероциклоалкиленовая группы необязательно замещены;

L^6 отсутствует или представляет собой $-(CR^7R^8)_s-$, $-(CR^7R^8)_sO(CR^7R^8)_t-$, $-(CR^7R^8)_sNR^9(CR^7R^8)_t-$, $-(CR^7R^8)_sS(CR^7R^8)_t-$, $-(CR^7R^8)_sS(O)(CR^7R^8)_t-$, $-(CR^7R^8)_sS(O)_2(CR^7R^8)_t-$, $-(CR^7R^8)_sNR^{9A}C(O)(CR^7R^8)_t-$, $-(CR^7R^8)_sOC(O)NR^{9A}(CR^7R^8)_t-$, $-(CR^7R^8)_sNR^{9A}C(O)O(CR^7R^8)_t-$, $-(CR^7R^8)_sNR^{9A}C(O)NR^{9B}(CR^7R^8)_t-$, $-(CR^7R^8)_sNR^{9A}S(O)(CR^7R^8)_t-$, $-(CR^7R^8)_sNR^{9A}S(O)_2(CR^7R^8)_t-$; $-(CR^7R^8)_s-CR^{4A}=CR^{4B}-(CR^7R^8)_t-$, $-(CR^7R^8)_sC(=O)(CR^7R^8)_t-$; $-(CR^7R^8)_sC(=O)(CR^7R^8)t-O-$ или $-(CR^7R^8)_sC(=O)(CR^7R^8)t-NR^6-$;

каждый n независимо равен 0-3;

каждый m независимо равен 0-2;

каждый p независимо равен 0-4;

каждый q независимо равен 0-4;

каждый s независимо равен 0-3;

каждый t независимо равен 0-4;

каждый R независимо представляет собой -D, -галоген, -CN, $-NO_2$, $-C_1$-C_6алкил, $-C_2$-C_6алкенил, $-C_1$-C_6алкокси, -циклоалкил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(O)NR^cR^d$ или $-S(O)_2R^a$; причем указанные $-C_1$-C_6 алкил, $-C_2$-C_6 алкенил, $-C_1$-C_6 алкокси или -циклоалкил необязательно замещены;

каждый R^1 независимо представляет собой -D, -галоген, -CN, $-NO_2$, $-C_1$-C_6алкил, $-C_2$-C_6алкенил, $-C_2$-C_6алкинил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(O)R^b$, $-OC(O)R^b$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2R^a$; -арил, -гетероарил, -циклоалкил или -гетероциклоалкил, причем указанные $-C_1$-C_6 алкил, $-C_2$-C_6 алкенил, $-C_2$-C_6 алкинил, -циклоалкил, -гетероциклоалкил, -арил или -гетероарил необязательно замещены;

каждый R^2, R^{2A} или R^{2a} независимо представляет собой H, D, галоген, OR^a, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил,

или R^2 и R^{2A}, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, могут вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образовывать необязательно замещенное циклоалкильное кольцо;

каждый R^{2B} и R^{2C} независимо представляет собой H, D, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил,

или R^{2B} и R^{2C} могут вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образовывать необязательно замещенное циклоалкильное кольцо;

R^3 представляет собой H, D, -C_1-C_6алкил, -C_3-C_6алкенил, -C_3-C_6алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, $C(O)R^b$, $C(O)OR^a$ или $C(O)NR^cR^d$; причем указанные C_1-C_6алкил, -C_3-C_6алкенил, -C_3-C_6алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены; или R^3 представляет собой -C_1-C_6 алкил, замещенный у атома углерода C_1 заместителем $-OR^{3A}$, где R^{3A} представляет собой C_1-C_6 алкил, $-PO_3H$, $-C(O)OR^{2C}$, или $-C(O)NR^{3A}R^{3B}$, где R^{3A} и R^{3B}, каждый независимо, представляют собой H, D, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

каждый R^4 или R^7 независимо представляет собой H, D, галоген, -OH, -CN, $-NO_2$, -C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-NR^aR^c$, $-C(O)R^b$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)R^b$ или $-S(O)_2R^b$, причем указанные C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкенил или гетероциклоалкил необязательно замещены;

каждый R^{4A} или R^{4B} независимо представляет собой H, D, -Me, $-CF_3$ или -F;

каждый R^5 или R^8 независимо представляет собой H, D, фтор, -C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^cR^d$, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, причем указанные C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещены;

или R^4 и R^5 вместе с атомом C, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное, циклоалкенильное, гетероциклоалкильное или гетероциклоалкенильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено;

или R^4 и R^5, присоединенные к соседним атомам углерода, вместе с атомами C, к которым они присоединены, образуют циклоалкильное, циклоалкенильное, гетероциклоалкильное или гетероциклоалкенильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено;

или R^7 и R^8 вместе с атомом C, к которому они оба присоединены, образуют циклоалкильное, циклоалкенильное, гетероциклоалкильное или гетероциклоалкенильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено;

или R^7 и R^8, присоединенные к соседним атомам углерода, вместе с атомами C, к которым они присоединены, образуют циклоалкильное, циклоалкенильное, гетероциклоалкильное или гетероциклоалкенильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено;

каждый R^6 или R^9 независимо представляет собой H, D, -C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, -OC_1-C_6алкил, -C(O)R^b, -C(O)OR^a, -C(O)N$R^c$$R^d$, -S(O)$R^b$ или -$S(O)_2R^b$, арильную, гетероарильную, циклоалкильную, циклоалкенильную, гетероциклоалкильную или гетероциклоалкенильную группу, причем указанные C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, -OC_1-C_6алкил, арильное, гетероарильное, циклоалкильное, циклоалкенильное, гетероциклоалкильное или гетероциклоалкенильное кольцо необязательно замещены;

или R^9 вместе с R^7 или R^8 образует необязательно замещенный гетероциклический алкилен;

каждый R^{6A}, R^{6B}, R^{9A} или R^{9B} независимо представляет собой H, D, -C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, причем указанные C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещены;

или R^{6A} и R^{6B} вместе с атомами N, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное гетероциклоалкильное или гетероциклоалкенильное кольцо;

или R^{9A} и R^{9B} вместе с атомами N, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное гетероциклоалкильное или гетероциклоалкенильное кольцо;

каждый R^a независимо представляет собой H, D, -C(O)R^b, -C(O)OR^c, -C(O)N$R^c$$R^d$, -$P(OR^c)_2$, -P(O)$R^c$$R^b$, -P(O)O$R^cOR^b$, -S(O)$R^b$, -S(O)N$R^c$$R^d$, -$S(O)_2R^b$, -$S(O)_2NR^c$$R^d$, -B(O$R^c$)(O$R^b$), SiR^b_3, -C_1-C_{10}алкил, -C_2-C_{10} алкенил, -C_2-C_{10} алкинил, арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, причем указанные C_1-C_{10}алкил, C_2-C_{10}алкенил, C_2-

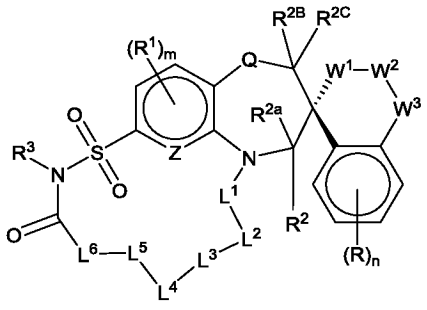
C_{10}алкинил, арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещены;

каждый R^b независимо представляет собой H, D, -C_1-C_6 алкил, -C_2-C_6 алкенил, -C_2-C_6 алкинил, арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, причем указанные -C_1-C_6 алкил, -C_2-C_6 алкенил, -C_2-C_6 алкинил, арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил необязательно замещены;

каждый R^c или R^d независимо представляет собой H, D, -C_1-C_{10} алкил, -C_2-C_6 алкенил, -C_2-C_6 алкинил, -OC_1-C_6 алкил, -O-циклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, причем указанные C_1-C_{10} алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, -OC_1-C_6 алкил, -O-циклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, каждый, необязательно замещены;

или R^c и R^d вместе с атомом N, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенную моноциклическую или полициклическую гетероциклоалкильную или необязательно замещенную моноциклическую или полициклическую гетероциклоалкенильную группу.

2. Соединение по п. 1, имеющее Формулу IA-0,



(IA-0)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват;

где

Z представляет собой CH или N;

Q представляет собой -O-, -S-, -S(O)- или -$S(O)_2$-;

фрагмент -W^1-W^2-W^3 представляет собой -CR^2R^{2A}-CR^2R^{2A}-CR^2R^{2A}-, -O-$CR^{2B}R^{2C}$-CR^2R^{2A}-, -CR^2R^{2A}-$CR^{2B}R^{2C}$-O-, -NR^{2B}-$CR^{2B}R^{2C}$-CR^2R^{2A}-, -CR^2R^{2A}-$CR^{2B}R^{2C}$-NR^{2B}-, -S-$CR^{2B}R^{2C}$-CR^2R^{2A}- или -CR^2R^{2A}-$CR^{2B}R^{2C}$-S-;

L^1 представляет собой необязательно замещенный -C_1-C_6алкилен-;

L^2 представляет собой необязательно замещенный 3-7 членный циклоалкилен, необязательно замещенный 4-7-членный гетероциклоалкилен, необязательно замещенный арилен или необязательно замещенный гетероарилен;

L^3 отсутствует или представляет собой -$(CR^4R^5)_p$-, -$(CR^4R^5)_pO$-, -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -C(=O)-, -NR^6-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -$NR^{6A}C(O)$-, -$C(=O)NR^{6A}$-, -$OC(=O)N(R^{6A})$-, -$NR^{6A}C(O)O$-, -$S(=O)NR^{6A}$-, -$NR^{6A}S(O)$-, -$S(=O)_2NR^{6A}$- или -$NR^{6A}S(O)_2$-;

L^4 отсутствует или представляет собой -$(CR^4R^5)_pQ^1(CR^4R^5)_q$-, где Q^1 отсутствует или представляет собой -$CR^{4A}=CR^{4B}$-, -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -C(=O)-, -NR^6-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -$NR^{6A}C(O)$-, -$C(=O)NR^{6A}$-, -$NR^{6A}C(O)R^{6B}$-, -$OC(=O)N(R^{6A})$-, -$NR^{6A}C(O)O$-, -$S(=O)NR^{6A}$-, -$NR^{6A}S(O)$-, -$S(=O)_2NR^{6A}$- или -$NR^{6A}S(O)_2$-; или представляет собой -$(CR^4R^5)_p$-$(CR^{4A}=CR^{4B})$-$(CR^4R^5)_q$-O-;

L^5 отсутствует или представляет собой -C_1-C_6 алкилен-, -C_2-C_6 алкенилен-, -C_2-C_6 алкинилен-, 6-10-членную ариленовую, 5-10-членную гетероариленовую, 3-12-членную циклоалкениленовую, 3-7-членную моноциклическую циклоалкиленовую или 6-12-членную бициклическую циклоалкиленовую, 3-7-членную моноциклическую гетероциклоалкиленовую или 6-12-членную бициклическую гетероциклоалкиленовую группу, причем указанные C_1-C_6 алкиленовая, C_2-C_6 алкениленовая, C_2-C_6 алкиниленовая, 6-10-членная ариленовая, 5-10-членная гетероариленовая, 3-12-членная циклоалкениленовая, 3-7-членная моноциклическая циклоалкиленовая или 6-12-членная бициклическая циклоалкиленовая, 3-7-членная моноциклическая гетероциклоалкиленовая или 6-12-членная бициклическая гетероциклоалкиленовая группы необязательно замещены;

L^6 отсутствует или представляет собой -$(CR^7R^8)_s$-, -$O(CR^7R^8)_t$-, -$NR^9(CR^7R^8)_t$-, -$S(CR^7R^8)_t$-, -$S(O)(CR^7R^8)_t$-, -$S(O)_2(CR^7R^8)_t$-, -$NR^{9A}C(O)(CR^7R^8)_t$-, -$C(O)NR^{9A}(CR^7R^8)_t$-, -$R^{9A}C(O)O(CR^7R^8)_t$-, -$NR^{9A}C(O)NR^{9B}(CR^7R^8)_t$-, -$NR^{9A}S(O)(CR^7R^8)_t$-, -$NR^{9A}S(O)_2(CR^7R^8)_t$-; -$CR^{4A}=CR^{4B}$-$(CR^7R^8)_t$-, -$C(=O)(CR^7R^8)_t$-; -$C(=O)(CR^7R^8)_t$-O- или -$C(=O)(CR^7R^8)t$-$NR^6$-;

каждый n независимо равен 0-3;

каждый m независимо равен 0-2;

каждый p независимо равен 0-4;

каждый q независимо равен 0-4;

каждый s независимо равен 0-3;

каждый t независимо равен 0-4;

каждый R независимо представляет собой D, галоген, -CN, $-NO_2$, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_1-C_6алкокси, C_3-C_6циклоалкил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(O)NR^cR^d$ или $-S(O)_2R^a$; причем указанные C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_1-C_6алкокси или C_3-C_6циклоалкил необязательно замещены;

каждый R^1 независимо представляет собой D, галоген, -CN, $-NO_2$, $-C_1$-C_6алкил, $-C_2$-C_6алкенил, $-C_2$-C_6алкинил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(O)R^b$, $-OC(O)R^b$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2R^a$; арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил, причем указанные C_1-C_6алкил, $-C_2$-C_6алкенил, $-C_2$-C_6алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещены;

каждый R^2, R^{2A} или R^{2a} независимо представляет собой H, D, галоген, $-OR^a$, необязательно замещенный $-C_1$-C_6 алкил,

или R^2 и R^{2A}, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, могут вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образовывать необязательно замещенное 3-7-членное циклоалкильное кольцо;

R^{2B} и R^{2C}, каждый независимо, представляют собой H, D, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил,

или R^{2B} и R^{2C} могут вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образовывать необязательно замещенное 3-7-членное циклоалкильное кольцо;

R^3 представляет собой H, D, $-C_1$-C_6 алкил, $-C_3$-C_6алкенил, $-C_3$-C_6алкинил, 3-7-членный циклоалкил, -4-7-членный гетероциклоалкил, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^a$ или $-C(O)NR^cR^d$; при этом указанные C_1-C_6алкил, $-C_3$-C_6алкенил, $-C_3$-C_6алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены; или R^3 представляет собой $-C_1$-C_6алкил, замещенный у атома углерода C_1 заместителем $-OR^{3A}$, где R^{3A} представляет собой C_1-C_6алкил, $-PO_3H$, $-C(O)OR^{2C}$, или $-C(O)NR^{3A}R^{3B}$, где R^{3A} и R^{3B}, каждый независимо, представляют собой H, D, необязательно замещенный C_1-C_6алкил;

каждый R^4 или R^7 независимо представляет собой H, D, галоген, -OH, -CN, $-NO_2$, $-C_1$-C_6алкил, $-C_2$-C_6алкенил, $-C_2$-C_6алкинил, 3-7-членный циклоалкил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-NR^aR^c$, $-C(O)R^b$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)R^b$, -

$S(O)_2R^b$, арил, гетероарил или гетероциклоалкил, причем указанные C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены;

каждый R^{4A} или R^{4B} независимо представляет собой H, D, -Me, -CF_3 или -F;

каждый R^5 или R^8 независимо представляет собой H, D, фтор, -C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, -$C(O)R^c$, -$C(O)OR^c$, -$C(O)NR^cR^d$, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил, причем указанные C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены;

или R^4 и R^5 вместе с атомом C, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено;

или R^7 и R^8 вместе с атомом C, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено;

каждый R^6 или R^9 независимо представляет собой H, D, -C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, -OC_1-C_6алкил, -$C(O)R^b$, -$C(O)OR^a$, -$C(O)NR^cR^d$, -$S(O)R^b$ или -$S(O)_2R^b$, арильную, гетероарильную, циклоалкильную или гетероциклоалкильную группу, причем указанные C_1-C_6алкил, -C_2-C_6 алкенил, -C_2-C_6алкинил, -OC_1-C_6алкил, -арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены;

каждый R^{6A}, R^{6B}, R^{9A} или R^{9B} независимо представляет собой H, D, C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, 3-7-членный циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, причем указанные C_1-C_6алкил, -C_2-C_6алкенил, -C_2-C_6алкинил, 3-7-членный циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены;

или R^{6A} и R^{6B} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное гетероциклоалкильное кольцо;

или R^{9A} и R^{9B} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное гетероциклоалкильное кольцо;

каждый R^a независимо представляет собой H, D, -$C(O)R^b$, -$C(O)OR^e$, -$C(O)NR^cR^d$, -$P(OR^c)_2$, -$P(O)R^cR^b$, -$P(O)OR^cOR^b$, -$S(O)R^b$, -$S(O)NR^cR^d$, -$S(O)_2R^b$, -$S(O)_2NR^cR^d$, -$B(OR^c)(OR^b)$, -SiR^b_3, -C_1-C_{10}алкил, -C_2-C_{10} алкенил, -C_2-C_{10} алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, причем

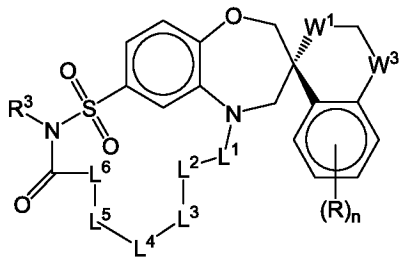
указанные C_1-C_{10} алкил, C_2-C_{10} алкенил, C_2-C_{10} алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил необязательно замещены;

каждый R^b независимо представляет собой H, D, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, причем указанные C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил необязательно замещены;

каждый R^c или R^d независимо представляет собой H, D, C_1-C_{10} алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, -ОC_1-C_6алкил, -О-циклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, причем указанные C_1-C_{10} алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, -ОC_1-C_6 алкил, -О-циклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены;

или R^c и R^d вместе с атомом N, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенную моноциклическую или полициклическую -4-10-членную гетероциклоалкильную группу.

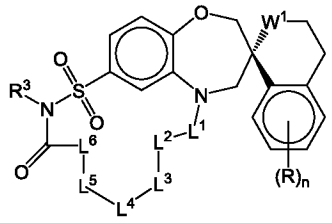
3. Соединение по любому из пп. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что указанное соединение имеет Формулу IA:



IA.

где W^1 представляет собой -CH_2-, и W^3 представляет собой -O-, или W^1 представляет собой -O-, и W^3 представляет собой -CH_2-, или W^1 представляет собой -CH_2-, и W^3 представляет собой -S-, или W^1 представляет собой -S-, и W^3 представляет собой -CH_2-, или W^1 представляет собой -CH_2-, и W^3 представляет собой -NR^{2B}-, или W^1 представляет собой -NR^{2B}-, и W^3 представляет собой -CH_2-, или W^1 представляет собой -CH_2-, и W^3 представляет собой -CH_2-.

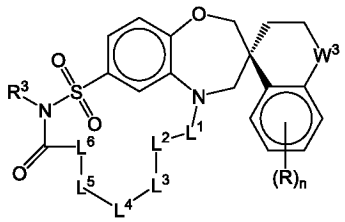
4. Соединение по п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что указанное соединение имеет Формулу IA-1:



(IA-1).

5. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что W^1 представляет собой $-CH_2-$ или -O-.

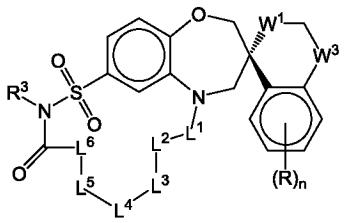
6. Соединение по п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что указанное соединение имеет Формулу IA-2:



(IA-2).

7. Соединение по п. 6, отличающееся тем, что W^3 представляет собой $-CH_2-$ или -O-.

8. Соединение по п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что указанное соединение имеет Формулу IA-3:



(IA-3);

где W^1 представляет собой $-CH_2-$, и W^3 представляет собой O, или W^1 представляет собой -O-, и W^3 представляет собой $-CH_2-$, или W^1 представляет собой $-CH_2-$, и W^3 представляет собой $-CH_2-$.

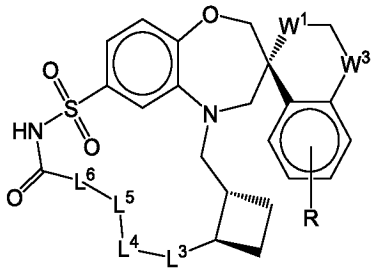
9. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что L^1 представляет собой необязательно замещенный C_1алкилен.

10. Соединение по п. 9, отличающееся тем, что L^1 представляет собой $-CH_2-$.

11. Соединение по любому из пп. 1-10, отличающееся тем, что L^2 представляет собой необязательно замещенный циклоалкилен или необязательно замещенный гетероциклоалкилен.

12. Соединение по п. 11, отличающееся тем, что L^1 представляет собой $-CH_2-$; а L^2 представляет собой необязательно замещенный циклобутилен или необязательно замещенный пирролидин.

13. Соединение по любому из пп. 1-12, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение Формулы IA-4:



(IA-4)

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват; где

W^1 представляет собой $-CH_2-$, и W^3 представляет собой O, или W^1 представляет собой -O-, и W^3 представляет собой $-CH_2-$, или W^1 представляет собой $-CH_2-$, и W^3 представляет собой $-CH_2-$;

L^3 отсутствует или представляет собой $-(CR^4R^5)_p-$, $-(CR^4R^5)_pO-$, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(=O)-, -C(=O)O-, $-C(=O)NR^{6A}-$, $-NR^{6A}C(O)O-$, $-S(=O)NR^{6A}-$, $-NR^{6A}S(O)-$, $-S(=O)_2NR^{6A}-$ или $-NR^{6A}S(O)_2-$;

L^4 отсутствует или представляет собой $-(CR^4R^5)_pQ^1(CR^4R^5)_q-$, где Q^1 отсутствует или представляет собой $-CR^{4A}=CR^{4B}-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(=O)-, $-NR^6-$, -OC(=O)-, -C(=O)O-, $-NR^{6A}C(O)$, $-C(=O)NR^{6A}-$, $-NR^{6A}C(O)R^{6B}-$, $-OC(=O)N(R^{6A})-$, $-NR^{6A}C(O)O-$, $-S(=O)NR^{6A}-$, $-NR^{6A}S(O)-$, $-S(=O)_2NR^{6A}-$ или $-NR^{6A}S(O)_2-$;

L^5 отсутствует или представляет собой 6-10-членную ариленовую, 5-10-членную гетероариленовую, 3-12-членную циклоалкениленовую, 3-12-членную циклоалкениленовую, 3-7-членную моноциклическую циклоалкиленовую, 6-12-членную бициклическую циклоалкиленовую, 3-7-членную моноциклическую гетероциклоалкиленовую или 6-12-членную бициклическую гетероциклоалкиленовую группу, причем указанные 6-10-членная ариленовая, 5-10-членная гетероариленовая, 3-12-членная циклоалкениленовая, 3-7-членная моноциклическая циклоалкиленовая, 6-12-членная бициклическая циклоалкиленовая, 3-7-членная моноциклическая гетероциклоалкиленовая или 6-12-членная бициклическая гетероциклоалкиленовая группы необязательно замещены; и

L^6 отсутствует или представляет собой $-(CR^7R^8)_s-$, $-O(CR^7R^8)_t-$, $-NR^9(CR^7R^8)_t-$, $-S(CR^7R^8)_t-$, $-S(O)(CR^7R^8)_t-$, $-S(O)_2(CR^7R^8)_t-$, $-NR^{9A}C(O)(CR^7R^8)_t-$, -

$C(O)NR^{9A}(CR^7R^8)_t$-, -$R^{9A}C(O)O(CR^7R^8)_t$-, -$NR^{9A}C(O)NR^{9B}(CR^7R^8)_t$-, -$NR^{9A}S(O)(CR^7R^8)_t$-, -$NR^{9A}S(O)_2(CR^7R^8)_t$-; -$CR^{4A}=CR^{4B}$-$(CR^7R^8)_t$-, -$C(=O)(CR^7R^8)_t$-; -$C(=O)(CR^7R^8)$t-O- или -$C(=O)(CR^7R^8)$t-$NR^6$-;

14. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что

L^3 отсутствует;

L^4 представляет собой -$(CR^4R^5)_pQ^1(CR^4R^5)_q$-, где Q^1 отсутствует или представляет собой -$CR^{4A}=CR^{4B}$-, -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -C(=O)-, -NR^6-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -NR^{6A}C(O), -C(=O)NR^{6A}-, -$NR^{6A}C(O)R^{6B}$-, -OC(=O)N(R^{6A})-, -NR^{6A}C(O)O-, -S(=O)NR^{6A}-, -NR^{6A}S(O)-, -$S(=O)_2NR^{6A}$- или -$NR^{6A}S(O)_2$-;

L^5 отсутствует; и

L^6 отсутствует или представляет собой -$(CR^7R^8)_s$-, -O$(CR^7R^8)_t$-, -$NR^9(CR^7R^8)_t$-, -$S(CR^7R^8)_t$-, -S(O)$(CR^7R^8)_t$-, -$S(O)_2(CR^7R^8)_t$-, -$NR^{9A}C(O)(CR^7R^8)_t$-, -$C(O)NR^{9A}(CR^7R^8)_t$-, -$R^{9A}C(O)O(CR^7R^8)_t$-, -$NR^{9A}C(O)NR^{9B}(CR^7R^8)_t$-, -$NR^{9A}S(O)(CR^7R^8)_t$-, -$NR^{9A}S(O)_2(CR^7R^8)_t$-; -$CR^{4A}=CR^{4B}$-$(CR^7R^8)_t$-, -$C(=O)(CR^7R^8)_t$-; -$C(=O)(CR^7R^8)$t-O- или -$C(=O)(CR^7R^8)$t-$NR^6$-.

15. Соединение по любому из пп. 1-14, отличающееся тем, что

L^4 представляет собой -$(CR^4R^5)_pQ^1(CR^4R^5)_q$-, где Q^1 представляет собой -$CR^{4A}=CR^{4B}$-; и

L^6 отсутствует или представляет собой -O$(CR^7R^8)_t$- или -$NR^9(CR^7R^8)_t$-.

16. Соединение по любому из пп. 1-15, отличающееся тем, что

p = 1;

q = 1-4; и

t = 1.

17. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что

L^3 отсутствует;

L^4 представляет собой -$(CR^4R^5)_pQ^1(CR^4R^5)_q$-, где Q^1 отсутствует или представляет собой -$CR^{4A}=CR^{4B}$-, -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -C(=O)-, -NR^6-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -NR^{6A}C(O), -C(=O)NR^{6A}-, -$NR^{6A}C(O)R^{6B}$-, -OC(=O)N(R^{6A})-, -NR^{6A}C(O)O-, -S(=O)NR^{6A}-, -NR^{6A}S(O)-, -$S(=O)_2NR^{6A}$- или -$NR^{6A}S(=O)_2$-;

L^5 представляет собой 6-10-членную ариленовую, 5-10-членную гетероариленовую, 3-12-членную циклоалкениленовую, 3-12-членную циклоалкениленовую, 3-7-членную моноциклическую циклоалкиленовую, 6-12-

бициклическую циклоалкиленовую, 3-7-членную моноциклическую гетероциклоалкиленовую или 6-12-членную бициклическую гетероциклоалкиленовую группу, причем указанные 6-10-членная ариленовая, 5-10-членная гетероариленовая, 3-12-членная циклоалкениленовая, 3-7-членная моноциклическая циклоалкиленовая, 6-12-членная бициклическая циклоалкиленовая, 3-7-членная моноциклическая гетероциклоалкиленовая или 6-12-членная бициклическая гетероциклоалкиленовая группы необязательно замещены; и

L^6 отсутствует или представляет собой $-(CR^7R^8)_s-$.

18. Соединение по любому из пп. 1-13 или 17, отличающееся тем, что

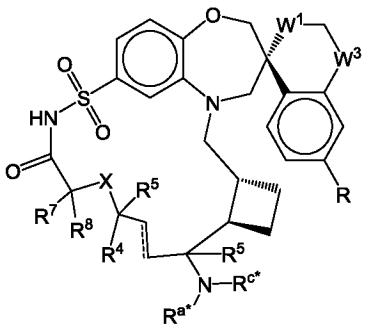
L^4 представляет собой $-(CR^4R^5)_pQ^1(CR^4R^5)_q-$, где Q^1 представляет собой $-CR^{4A}=CR^{4B}-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, $-OC(=O)N(R^{6A})-$ или $-NR^{6A}C(O)O-$;

L^5 представляет собой 6-10-членный арилен, 5-10-членный гетероарилен, 3-7-членный моноциклический циклоалкилен, 3-7-членный моноциклический гетероциклоалкилен, причем указанные 6-10-членный арилен, 5-10-членный гетероарилен, 3-7-членный моноциклический циклоалкилен, 3-7-членный моноциклический гетероциклоалкилен необязательно замещены; и

L^6 отсутствует или представляет собой $-(CR^7R^8)_s-$.

19. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что L^4 представляет собой $-(CR^4R^5)_pQ^1(CR^4R^5)_q-$, где p = 1; q = 1-3, Q^1 отсутствует или представляет собой $-CR^{4A}=CR^{4B}-$; L^6 представляет собой $(CR^7R^8)_s$, где s = 1-2, $-O(CR^7R^8)_t-$, $-NR^9(CR^7R^8)_t-$, $-S(CR^7R^8)_t-$, $-S(O)(CR^7R^8)_t-$ или $-S(O)_2(CR^7R^8)_t-$, где t = 1.

20. Соединение по любому из пп. 1-14 или 19 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что указанное соединение представляет собой соединение Формулы IA-8:



(IA-8)

где X представляет собой O, NR^9, CR^7R^8, S, S(O), SO_2;

R представляет собой галоген или C_1-C_6алкил;

------ представляет собой одинарную углерод-углеродную связь, в которой каждый атом углерода в связи замещен R^4 и R^5, двойную (E)-углерод-углеродную связь или двойную (Z)-углерод-углеродную связь;

R^{a*} представляет собой R^a, где R^a представляет собой H, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $P(OR^c)_2$, $P(O)R^cR^b$, $P(O)OR^cOR^b$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $S(O)_2NR^cR^d$, $B(OR^c)(OR^b)$, SiR^b_3, C_1-C_{10}алкил, C_2-C_{10} алкенил, C_2-C_{10} алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил, причем указанные C_1-C_{10} алкил, C_2-C_{10} алкенил, C_2-C_{10} алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил необязательно замещены;

R^{c}* представляет собой R^c, где R^c представляет собой H, D, -C_1-C_{10} алкил, -C_2-C_6 алкенил, -C_2-C_6 алкинил, -OC_1-C_6 алкил, -O-циклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, причем указанные C_1-C_{10} алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, -OC_1-C_6 алкил, -O-циклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, каждый, необязательно замещены.

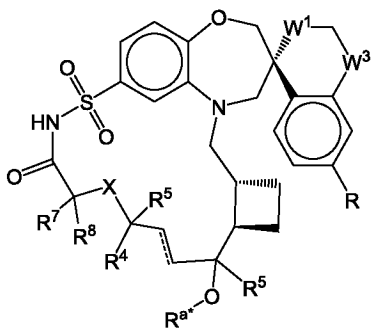
21. Соединение по п. 20, отличающееся тем, что ------ представляет собой одинарную углерод-углеродную связь, в которой каждый атом углерода в связи замещен R^4 и R^5.
22. Соединение по п. 20, отличающееся тем, что ------ представляет собой двойную углерод-углеродную связь, замещенную R^{4A} и R^{4B}.
23. Соединение по п. 22, отличающееся тем, что ------ представляет собой двойную (*E*)-углерод-углеродную связь, замещенную R^{4A} и R^{4B}.
24. Соединение по любому из пп. 20-23, отличающееся тем, что X представляет собой -O-, $-NR^9$- или $-CR^7R^8$-.
25. Соединение по любому из пп. 20-24, отличающееся тем, что R^{a}* представляет собой R^a, где R^a представляет собой H, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2R^b$ или

необязательно замещенный C_1-C_{10}алкил; и R^{c*} представляет собой R^c, где R^c представляет собой H или необязательно замещенный C_1-C_{10}алкил.

26. Соединение по любому из пп. 20-25, отличающееся тем, что R представляет собой -Cl.

27. Соединение по любому из пп. 20-26, отличающееся тем, что каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой H или C_1-C_6алкил.

28. Соединение по любому из пп. 1-14 или 19 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что указанное соединение представляет собой соединение Формулы IA-5:



(IA-5)

где X представляет собой -O-, -NR^9-, -CR^7R^8-, -S-, -S(O)-, -SO_2-; R представляет собой галоген или C_1-C_6алкил;

------ представляет собой одинарную углерод-углеродную связь, в которой каждый атом углерода в связи замещен R^4 и R^5, двойную (E)-углерод-углеродную связь, замещенную R^{4A} и R^{4B}, или двойную (Z)-углерод-углеродную связь, замещенную R^{4A} и R^{4B}; и R^{a*} представляет собой R^a, где R^a представляет собой H, -$C(O)R^b$, -$C(O)OR^c$, -$C(O)NR^cR^d$, $P(OR^c)_2$, $P(O)R^cR^b$, $P(O)OR^cOR^b$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $S(O)_2NR^cR^d$, $B(OR^c)(OR^b)$, SiR^b_3, C_1-C_{10}алкил, C_2-C_{10}алкенил, C_2-C_{10} алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил, причем указанные C_1-C_{10}алкил, C_2-C_{10} алкенил, C_2-C_{10}алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил необязательно замещены.

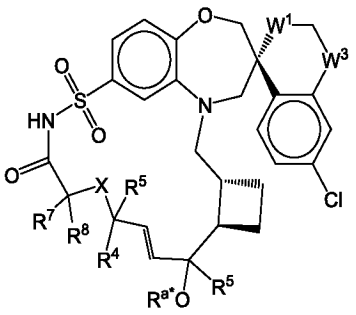
29. Соединение по п. 28, отличающееся тем, что ------ представляет собой одинарную углерод-углеродную связь, в которой каждый атом углерода в связи замещен R^4 и R^5.

30. Соединение по п. 28, отличающееся тем, что ------ представляет собой двойную углерод-углеродную связь, замещенную R^{4A} и R^{4B}.

31. Соединение по любому из пп. 28-30, отличающееся тем, что X представляет собой -O-, -NR^9- или -CR^7R^8-.

32. Соединение по любому из пп. 28-31, отличающееся тем, что R^{a*} представляет собой R^a, где R^a представляет собой H, $-C(O)R^b$, $-C(O)NR^cR^d$, необязательно замещенный C_1-C_{10}алкил, необязательно замещенный C_2-C_{10}алкенил, необязательно замещенный C_2-C_{10}алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероциклоалкил.

33. Соединение по п. 30, имеющее структуру IA-6:



(IA-6),

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват;

где X представляет собой -O-, $-NR^9-$ или $-CR^7R^8-$; и

W^1 представляет собой $-CH_2-$, и W^3 представляет собой O, или W^1 представляет собой -O-, и W^3 представляет собой $-CH_2-$, или W^1 представляет собой $-CH_2-$, и W^3 представляет собой $-CH_2-$.

34. Соединение по любому из пп. 28-33, отличающееся тем, что каждый R^4 или R^5 независимо представляет собой H, D или C_1-C_6алкил.

35. Соединение по любому из пп. 20-34, отличающееся тем, что X представляет собой $-CR^7R^8-$.

36. Соединение по любому из пп. 20-34, отличающееся тем, что X представляет собой -O-.

37. Соединение по любому из пп. 20-34, отличающееся тем, что X представляет собой $-NR^9-$.

38. Соединение по п. 37, отличающееся тем, что X представляет собой $-NR^9-$, где R^9 представляет собой H; необязательно замещенный $-C_1$-C_6 алкил; необязательно замещенный $-C(O)OC_1$-C_6алкил; необязательно замещенный $-SO_2C_1$-C_6алкил; необязательно замещенный $-C(O)C_1$-C_6алкил; необязательно замещенный $-C(O)NR^cR^d$; или где R^9 вместе с R^7 или R^8 образуют необязательно замещенную C_1-C_6алкиленовую группу.

39. Соединение по п. 38, отличающееся тем, что X представляет собой $-NR^9-$, где R^9 представляет собой H; $-C_1-C_6$алкил, необязательно замещенный дейтерием; $-C(O)OC_1-C_6$алкил; $-SO_2C_1-C_6$алкил; $-C(O)C_1-C_6$алкил; или где R^9 вместе с R^7 или R^8 образуют C_1-C_6алкиленовую группу.

40. Соединение по п. 39, отличающееся тем, что X представляет собой $-NR^9-$, где R^9 представляет собой H; $-CH_3$; $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CD_3$, $-C(O)OCH_3$; $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-SO_2CH_3$; или $-C(O)CH_3$.

41. Соединение по любому из пп. 20-40, отличающееся тем, что каждый R^7 и каждый R^8 независимо представляет собой H, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил или необязательно замещенный $-C_1-C_6$алкил;

или R^7 и R^8, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода образуют необязательно замещенное циклоалкильное кольцо или необязательно замещенное гетероциклоалкильное кольцо;

или R^7 и R^8, присоединенные к соседним атомам углерода, вместе с этими атомами углерода образуют необязательно замещенное циклоалкильное кольцо или необязательно замещенное гетероциклоалкильное кольцо.

42. Соединение по п. 41, отличающееся тем, что каждый R^7 и каждый R^8 независимо представляют собой H, необязательно замещенный 3-7-членный циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил или необязательно замещенный $-C_1-C_6$алкил;

или R^7 и R^8, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода образуют необязательно замещенное 3-7-членное циклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

или R^7 и R^8, присоединенные к соседним атомам углерода, вместе с этими атомами углерода образуют необязательно замещенное 3-7-членное циклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо.

43. Соединение по п. 42, отличающееся тем, что R^7 и R^8, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода образуют 3-7-членное циклоалкильное кольцо или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

или R^7 и R^8, присоединенные к соседним атомам углерода, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членное циклоалкильное кольцо или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо.

44. Соединение по п. 42, отличающееся тем, что R^7 или R^8, каждый независимо, представляют собой H, $-CH_3$, -циклопропил, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$.

45. Соединение по п. 42, отличающееся тем, что R^7 и R^8, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с этим атомом углерода образуют циклопропильное кольцо, циклобутильное кольцо или азетидинильное кольцо.

46. Соединение по п. 41, отличающееся тем, что каждый R^7 и каждый R^8 независимо представляет собой H или $-C_1$-C_6алкильную группу, необязательно замещенную -OH; необязательно замещенный $-OC_1$-C_6алкил; необязательно замещенный $-(CH_2CH_2O)_oC_1$-C_6алкил, где o равен 1-10; или $-C(O)NR^{c1}R^{d1}$, где R^{c1} и R^{d1} независимо представляют собой H, необязательно замещенный $-C_1$-C_6алкил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный гетероциклоалкил; или где R^{c1} и R^{d1} вместе с атомом N, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенное моноциклическое или полициклическое гетероциклоалкильное кольцо.

47. Соединение по п. 46, отличающееся тем, что $-C_1$-C_6алкильная группа необязательно замещена -OH; $-OC_1$-C_6алкилом; $-(CH_2CH_2O)_oC_1$-C_6алкилом, где o равен 1-10; или $-C(O)NR^{c1}R^{d1}$, где R^{c1} и R^{d1} независимо представляют собой H, C_1-C_6 алкил или 4-7-членный гетероциклоалкил; или где R^{c1} и R^{d1} вместе с атомом N, к которому они оба присоединены, образуют моноциклическое или полициклическое 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном; $-OC_1$-C_6 алкилом; или $-C_1$-C_6 алкилом, необязательно замещенным -OH или $-OC_1$-C_6 алкилом.

48. Соединение по любому из пп. 28-47, отличающееся тем, что R^{a*} представляет собой R^a, где R^a представляет собой H.

49. Соединение по любому из пп. 28-47, отличающееся тем, что R^{a*} представляет собой R^a, где R^a представляет собой $-C(O)R^b$.

50. Соединение по любому из пп. 28-47, отличающееся тем, что R^{a*} представляет собой R^a, где R^a представляет собой $-C(O)R^b$, где R^b представляет собой необязательно замещенный $-C_1$-C_6 алкил.

51. Соединение по п. 50, отличающееся тем, что R^{a*} представляет собой R^a, где R^a представляет собой $-C(O)R^b$, где R^b представляет собой $-C_1$-C_6алкил.

52. Соединение по п. 51, отличающееся тем, что R^{a*} представляет собой R^a, где R^a представляет собой $-C(O)R^b$, где R^b представляет собой $-CH_3$.

53. Соединение по любому из пп. 28-47, отличающееся тем, что R^{a*} представляет собой R^a, где R^a представляет собой $-C(O)NR^cR^d$.

54. Соединение по любому из пп. 28-47, отличающееся тем, что R^{a*} представляет собой R^a, где R^a представляет собой $-C(O)NR^cR^d$, где R^c и R^d независимо представляют собой H; необязательно замещенный $-OC_1$-C_6алкил; необязательно замещенный циклоалкил; необязательно замещенный $-C_1$-C_6алкил или необязательно замещенный гетероциклоалкил.

55. Соединение по п. 54, отличающееся тем, что R^{a*} представляет собой R^a, где R^a представляет собой $-C(O)NR^cR^d$, где R^c и R^d независимо представляют собой H; необязательно замещенный 3-7 членный циклоалкил; $-OC_1$-C_6алкил; $-C_1$-C_6алкил (необязательно замещенный дейтерием, галогеном, необязательно замещенным циклоалкилом, необязательно замещенным $-OC_1$-C_6алкилом, $-NR^{c1}R^{d1}$, где R^{c1} и R^{d1} независимо представляют собой H или необязательно замещенный $-C_1$-C_6алкил, необязательно замещенным 4-7-членным гетероциклоалкилом или необязательно замещенным 5-6-членным гетероарилом); или необязательно замещенный 4-7-членный гетероциклоалкил.

56. Соединение по п. 54, отличающееся тем, что R^{a*} представляет собой R^a, где R^a представляет собой $-C(O)NR^cR^d$, где R^c и R^d независимо представляют собой H; 3-7-членный циклоалкил; $-C_1$-C_6алкил (необязательно замещенный дейтерием, галогеном, $-OC_1$-C_6алкилом, циклоалкилом, $-NR^{c1}R^{d1}$, где R^{c1} и R^{d1} независимо представляют собой H или $-C_1$-C_6алкил, 4-7-членным гетероциклоалкилом (необязательно замещенный галогеном, $-C_1$-C_6алкилом, -OH или $-OC_1$-C_6алкилом) или -5-6-членным гетероарилом), $-OC_1$-C_6алкил; или -4-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный $-C_1$-C_6 алкилом или -OH.

57. Соединение по любому из пп. 33-39, отличающееся тем, что R^{a*} представляет собой R^a, где R^a представляет собой $-C(O)NR^cR^d$, где R^c и R^d вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенную моноциклическую или полициклическую гетероциклоалкильную группу.

58. Соединение по п. 47, отличающееся тем, что R^{a*} представляет собой R^a, где R^a представляет собой $-C(O)NR^cR^d$, где R^c и R^d вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют моноциклическую или полициклическую гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную -галогеном, -OH,

необязательно замещенным -4-7-членным гетероциклом, необязательно замещенным 5-6-членным гетероарилом, необязательно замещенным -OC_1-C_6алкилом, необязательно замещенным -C_1-C_6 алкилом; или -$NR^{c1}R^{d1}$, где R^{c1} и R^{d1} независимо представляют собой H или необязательно замещенный C_1-C_6алкил.

59. Соединение по п. 28-47, отличающееся тем, что R^{a*} представляет собой R^a, где R^a представляет собой -$C(O)NR^cR^d$, где R^c и R^d вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют моноциклическую или полициклическую -4-10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную -галогеном, -OH, -4-7-членным гетероциклом, 5-6-членным гетероарилом, -OC_1-C_6алкилом, -C_1-C_6алкилом (необязательно замещенный -OH, -OC_1-C_6алкилом или $NR^{c1}R^{d1}$, где R^{c1} и R^{d1} независимо представляют собой H или C_1-C_6алкил); или -$NR^{c1}R^{d1}$, где R^{c1} и R^{d1} независимо представляют собой H или C_1-C_6алкил.

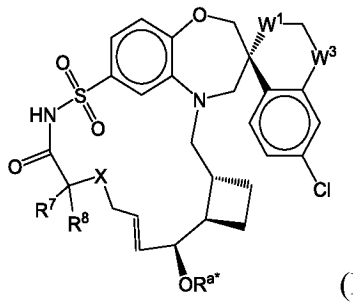
60. Соединение по любому из пп. 28-47, отличающееся тем, что R^{a*} представляет собой R^a, где R^a представляет собой необязательно замещенный -C_1-C_{10}алкил.

61. Соединение по п. 60, отличающееся тем, что R^{a*} представляет собой R^a, где R^a представляет собой -C_1-C_{10}алкил, необязательно замещенный -$C(O)NR^{c1}R^{d1}$, где R^{c1} и R^{d1} независимо представляют собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный гетероциклил; или где R^{c1} и R^{d1} вместе с атомом N, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенную моноциклическую или полициклическую -4-10-членную гетероциклоалкильную группу; -$NR^{c1}R^{d1}$, где R^{c1} и R^{d1} независимо представляют собой H, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный гетероциклоалкил; необязательно замещенный гетероарил; -C(O)OH; или необязательно замещенный -гетероциклоалкил.

62. Соединение по п. 61, отличающееся тем, что R^{a*} представляет собой R^a, где R^a представляет собой -C_1-C_{10} алкил, необязательно замещенный -$C(O)NR^{c1}R^{d1}$, где R^{c1} и R^{d1} независимо представляют собой H, C_1-C_6алкил (необязательно замещенный -OC_1-C_6алкилом) или 4-7-членный гетероциклоалкил; или где R^{c1} и R^{d1} вместе с атомом N, к которому они оба присоединены, образуют моноциклическую или полициклическую 4-10-членную гетероциклоалкильную группу (необязательно замещенную галогеном, -OC_1-C_6алкилом или -C_1-C_6алкилом (необязательно замещенным -OH или -OC_1-C_6алкилом)); -$NR^{c1}R^{d1}$, где R^{c1} и R^{d1} независимо представляют собой H или необязательно замещенный C_1-C_6алкил; -C_4-C_5

гетероарил; -C(O)OH; или -4-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный галогеном, C_1-C_6 алкилом или -OC_1-C_6 алкилом.

63. Соединение по любому из пп. 28-62, отличающееся тем, что соединение имеет структуру (IA-7):



(IA-7)

где W^1 представляет собой -CH_2-, и W^3 представляет собой -O-; или W^1 представляет собой -O-, и W^3 представляет собой -CH_2-; или W^1 представляет собой -CH_2-, и W^3 представляет собой -CH_2-.

64. Соединение по п. 63, отличающееся тем, что W^1 представляет собой -CH_2-, и W^3 представляет собой -CH_2-.

65. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, причем указанное соединение представляет собой:

(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-метокси-12,12-этилен-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он;

(3R,6R,7R,8E,12S,22S)-6'-хлор-7-метокси-12-метил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он;

(3R,6R,7R,8E,12R,22S)-6'-хлор-7-метокси-11,12-диметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он;

(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-метокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он;

(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он;

(3R,6R,7R,8E,22S)-6'-хлор-7-метокси-11,12,12-триметил-15,15-диоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-этилен-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метилкарбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксо-11-(тридейтериометил)спиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-3-(диметиламино)азетидин-1-карбоксилат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-(3R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-карбоксилат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-4-метил-1,4-диазепан-1-карбоксилат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-11-этил-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксо-11-пропилспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-4-метоксипиперидин-1-карбоксилат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-N-метилкарбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-3-метоксиазетидин-1-карбоксилат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-1-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-3-этоксиазетидин-1-карбоксилат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-(3R)-3-метоксипирролидин-1-карбоксилат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-(3R)-3-этоксипирролидин-1-карбоксилат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]морфолин-4-карбоксилат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-4-(2-метоксиэтил)-1,4-диазепан-1-карбоксилат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-7'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]карбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]карбамат;

(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-[2-(диметиламино)этокси]-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он;

(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-15,15-диоксо-7-(2-пирролидин-1-илэтокси)спиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-(3R)-3-метоксипирролидин-1-карбоксилат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метокси-N-метилкарбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-1,3-пропилен-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16(25),17,19(24)-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метил-N-[2-(диметиламино)этил]карбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метил-N-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]карбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метил-N-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]карбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-11,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метил-N-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]карбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-бис(тридейтериометил)карбамат;

2-[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]окси-N-тетрагидропиран-4-илацетамид;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метил-N-(оксетан-3-ил)карбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метил-N-тетрагидропиран-4-илкарбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метил-N-тетрагидропиран-4-илкарбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-10,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7,12,12-триметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-7'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-7-ил]-N-метил-N-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]карбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-7'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-7-ил]-N-метокси-N-метилкарбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-[2-(диметиламино)этил]-N-метилкарбамат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-(3R)-3-этоксипирролидин-1-карбоксилат;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-10,10-дидейтерио-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат;

(3R,6R,7S,8E,22S)-7'-хлор-7-[2-(диметиламино)этокси]-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-13-он;

(3R,6R,7S,8E,22S)-7'-хлор-7-[2-(диэтиламино)этокси]-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-13-он;

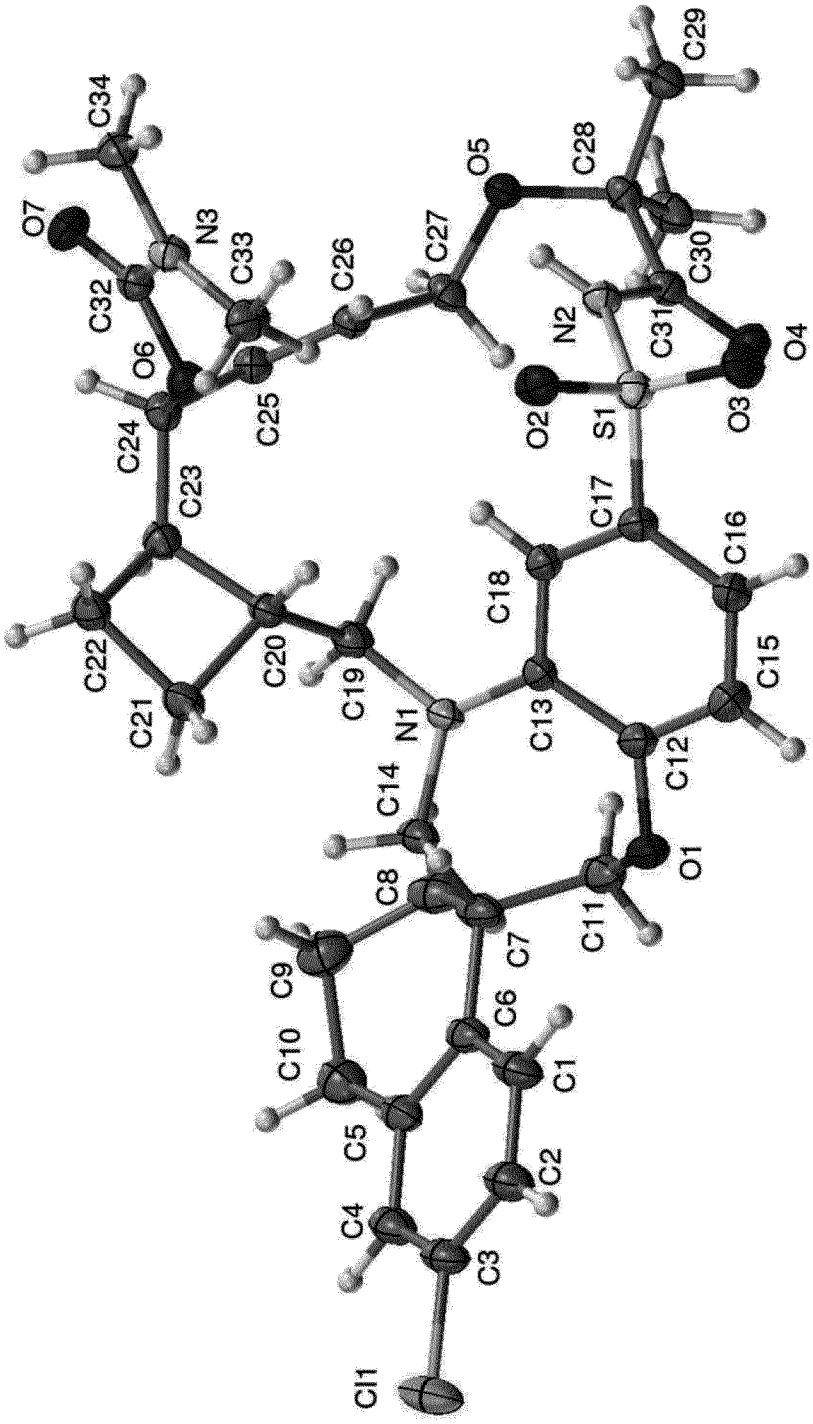
(3R,6R,7S,8E,22S)-7'-хлор-12,12-диметил-15,15-диоксо-7-(2-пирролидин-1-илэтокси)спиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-диазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,4'-хроман]-13-он;

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метил-N-(оксетан-3-ил)карбамат; или

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-11-метил-12,12-(1,3-пропилен)-13,15,15-триоксоспиро[20-окса-15-тиа-1,11,14-триазатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N-метил-N-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]карбамат.

66. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-65 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
67. Способ ингибирования фермента MCL-1, включающий приведение фермента MCL-1 в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-65.
68. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с нарушением активности MCL-1 у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-65.
69. Способ по п. 68, в котором заболевание или расстройство, связанное с нарушением активности MCL-1, представляет собой рак толстой кишки, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак яичников, рак предстательной железы, хронический лимфолейкоз, лимфому, миелому, острый миелолейкоз или рак поджелудочной железы.

ПРОИЗВОДНЫЕ СПИРОСУЛЬФОНАМИДА КАК ИНГИБИТОРЫ БЕЛКА МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКЕМИЧЕСКИХ КЛЕТОК-1 (MCL-1)



Фиг. 1