

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290576 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.10.25

(51) Int. Cl. C07D 513/22 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.08.13

(54) МОДУЛЯТОРЫ РЕГУЛЯТОРА ТРАНСМЕМБРАННОЙ ПРОВОДИМОСТИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

(31) 62/886,611; 62/886,739

(32) 2019.08.14

(33) US

(86) PCT/US2020/046122

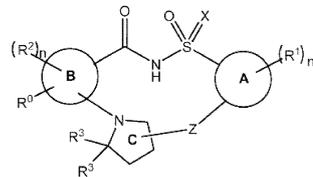
(87) WO 2021/030556 2021.02.18

(71) Заявитель:
ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

(72) Изобретатель:
Абела Александр Расселл, Андерсон
Кори Дон, Буксер Бретт К., Буш
Бретт Б., Клеменс Джереми Дж.,
Кливленд Томас, Кун Тимоти Ричард,
Фримен Брайан, Гирмэ Сенэ Ж. (US),
Груотенхейс Питер (умер), Гулевич
Антон В., Адида Руа Сара Сабина,
Исихара Йосихиро, Кхатугя Харипада,
Маккартни Джейсон, Миллер Марк
Томас, Параселли Прасуна, Пьер
Фабрис, Термин Андреас, Свифт
Сара И., Ю Джонни, Фогель Карл Ф.,
Чжоу Цзинлань (US)

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

(57) В данном изобретении предусматриваются модуляторы регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере один такой модулятор, способы лечения муковисцидоза с применением таких модуляторов и фармацевтических композиций и способы получения таких модуляторов.



A1

202290576

202290576

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573156EA/023

МОДУЛЯТОРЫ РЕГУЛЯТОРА ТРАНСМЕМБРАННОЙ ПРОВОДИМОСТИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

[0001] Данная заявка испрашивает преимущество предварительной заявки на патент США № 62/886611, поданной 14 августа 2019 г., и предварительной заявки на патент США № 62/886739, поданной 14 августа 2019 г., раскрытия которых включены посредством ссылки в их полном объеме.

[0002] Настоящее изобретение относится к модуляторам регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), к фармацевтическим композициям, содержащим модуляторы, к способам лечения муковисцидоза с применением таких модуляторов и фармацевтических композиций и к способам получения таких модуляторов.

[0003] Муковисцидоз (CF) представляет собой рецессивное генетическое заболевание, которое поражает примерно 70000 детей и взрослых во всем мире. Несмотря на прогресс в лечении CF, лекарство отсутствует.

[0004] У пациентов с CF мутации CFTR, эндогенно экспрессируемого в эпителии респираторного тракта, приводят к снижению апикальной секреции анионов, что вызывает дисбаланс в транспорте ионов и жидкости. Возникающее в результате снижение транспорта анионов способствует увеличению накопления слизи в легких и сопутствующим микробным инфекциям, которые в конечном итоге вызывают смерть пациентов с CF. В дополнение к респираторным заболеваниям пациенты с CF обычно страдают от проблем с желудочно-кишечным трактом и недостаточности поджелудочной железы, которые, если их оставить без лечения, приводят к смерти. Кроме того, большинство мужчин с муковисцидозом являются бесплодными, а у женщин с муковисцидозом фертильность снижена.

[0005] При анализе последовательности гена CFTR выявили множество мутаций, вызывающих заболевание (Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346:366-369; Dean, M. et al. (1990) Cell 61:863:870 и Kerem, B-S. et al. (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451). На сегодняшний день было идентифицировано более 2000 мутаций в гене CF; в настоящее время база данных CFTR2 содержит информацию относительно 432 таких идентифицированных мутаций, при этом существуют достаточные основания для определения 352 мутаций как обуславливающих заболевание. Наиболее распространенной мутацией, вызывающей заболевание, является делеция фенилаланина в положении 508 аминокислотной последовательности CFTR, которую обычно называют мутацией F508del. Эта мутация встречается при большинстве случаев муковисцидоза и ассоциирована с тяжелым заболеванием.

[0006] Делеция остатка 508 в CFTR препятствует сворачиванию синтезируемого белка надлежащим образом. Это приводит в результате к неспособности мутантного белка выходить из эндоплазматического ретикулума (ER) и перемещаться к плазматической

мембране. В результате число каналов CFTR для транспорта анионов, присутствующих в мембране, составляет намного меньше, чем наблюдается в клетках, экспрессирующих CFTR дикого типа, т. е. CFTR, не содержащий мутаций. Помимо нарушения миграции веществ, мутация приводит в результате к дефектам воротного механизма ионных каналов. Уменьшенное число каналов в мембране и дефекты воротного механизма ионных каналов в совокупности приводят к снижению транспорта анионов и жидкости через эпителий. (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Каналы, которые являются дефектными из-за мутации F508del, все еще являются функциональными, хотя и менее функциональными, чем каналы CFTR дикого типа. (Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Pasyk and Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). В дополнение к F508del, другие мутации в CFTR, вызывающие заболевание, которые приводят в результате к дефектам миграции веществ, синтеза и/или воротного механизма ионных каналов, могут подвергаться активации или деактивации с изменением секреции анионов и модификацией прогрессирования и/или тяжести заболевания.

[0007] CFTR представляет собой цАМФ/АТФ-опосредованный анионный канал, который экспрессируется в различных типах клеток, в том числе в абсорбирующих и секреторных клетках эпителия, где он регулирует поток анионов через мембрану, а также активность других ионных каналов и белков. В эпителиальных клетках нормальное функционирование CFTR имеет решающее значение для поддержания транспорта электролитов по всему телу, в том числе в тканях респираторного и пищеварительного тракта. CFTR состоит из 1480 аминокислот, которые кодируют белок, состоящий из тандемного повтора трансмембранных доменов, каждый из которых содержит шесть трансмембранных спиралей и нуклеотид-связывающий домен. Два трансмембранных домена связаны большим полярным регуляторным (R)-доменом с многими сайтами фосфорилирования, которые регулируют активность каналов и миграцию веществ в клетках.

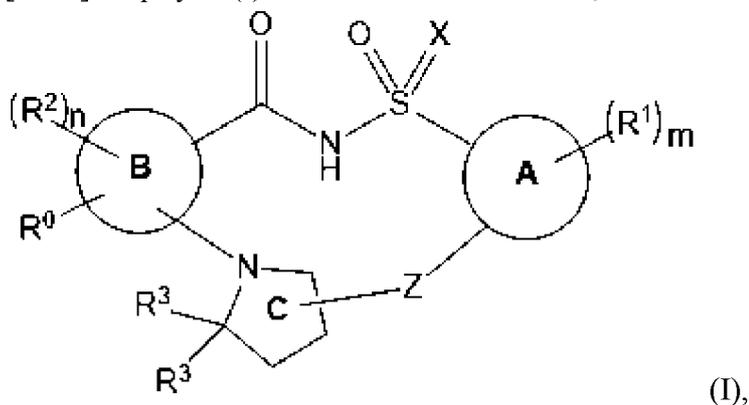
[0008] Транспорт хлоридов происходит за счет скоординированной активности ENaC и CFTR, присутствующих на апикальной мембране, и $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФ}$ азного насоса и Cl^- -каналов, экспрессируемых на базолатеральной поверхности клетки. Вторичный активный транспорт хлорида с люминальной стороны приводит в результате к накоплению внутриклеточного хлорида, который затем может пассивно покидать клетку через каналы Cl^- , что приводит к векторному транспорту. Расположение $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ -котранспортера, $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФ}$ азного насоса и K^+ -каналов базолатеральной мембраны на базолатеральной поверхности и CFTR на люминальной стороне координирует секрецию хлорида посредством CFTR на люминальной стороне. Поскольку вода, вероятно, никогда сама не переносится активно, ее поток через эпителий зависит от незначительных трансэпителиальных осмотических градиентов, создаваемых объемным потоком натрия и хлорида.

[0009] Недавно был идентифицирован ряд соединений, модулирующих CFTR. Однако соединения, которые могут лечить или уменьшать тяжесть муковисцидоза и других

заболеваний, опосредованных CFTR, и, в частности, более тяжелых форм этих заболеваний, все еще являются необходимыми.

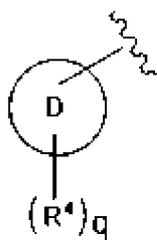
[0010] В одном аспекте настоящего изобретения предусмотрены новые соединения, в том числе соединения формулы (I), соединения формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединения 1-298, соединения формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединения 299-397, соединения 398-436, их таутомеры, дейтерированные производные этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из вышеуказанного.

[0011] Формула (I) охватывает соединения, относящиеся к следующей структуре:



и включает таутомеры этих соединений, дейтерированные производные любого из соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из вышеуказанного, где:

- кольцо А представляет собой фенил, индол, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;
- кольцо В представляет собой фенильное, пиридиное или пиримидинное кольцо;
- Х представляет собой О, NH или N(C₁-С₆алкил);
- каждая R¹ независимо выбрана из С₁-С₆алкильных групп, С₁-С₆алкоксильных групп, С₁-С₆галогеналкильных групп, С₁-С₆галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R¹ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;
- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;
- каждая R² независимо выбрана из С₁-С₆алкильных групп, необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, С₁-С₆алкоксильными группами, С₁-С₆галогеналкильными группами, С₁-С₆галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой;



- R⁰ представляет собой R¹¹ или ;

- кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо, 3-8-членное циклоалкильное кольцо или 3-8-членный циклоалкенил;

- каждый R⁴ независимо выбран из атомов галогена, оксогруппы, гидроксильной группы, цианогруппы и групп -(Y)_k-R⁷, или необязательно два R⁴ вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп и C₁-C₆галогеналкоксильных групп; где:

- k равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый Y независимо выбран из групп C(R⁵)(R⁶), -O- и групп -NR^a-, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где:

- каждый из R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, атомов галогена, гидроксильной группы, C₁-C₆алкильных групп и C₃-5циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ при одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃-5циклоалкильную группу или оксо;

- каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₆алкильных групп, C₁-C₆галогеналкильных групп, атомов галогена, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп и C₁-C₆галогеналкоксильных групп; и

- каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкильных групп; и

- R⁷ выбран из водорода, атомов галогена, цианогруппы и C₃-C₁₀циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₆алкильных групп, C₁-C₆галогеналкильных групп и атомов галогена;

- q равняется 1, 2, 3 или 4;

- R¹¹ выбран из водорода, галогена, C₁-C₆алкильных групп, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп, C₂-C₆алкенильных групп, C₂-C₆алкинильных групп, бензила, -O-(C₃-C₆циклоалкила) и цианогруппы, каждое из которых замещено 0, 1, 2 или 3 группами R¹², или необязательно один из R² и R¹¹ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероциклический или 6-членное арильное кольцо, которое замещено фенильным кольцом, 5-членным гетероциклическим кольцом, 6-членным гетероциклическим кольцом, 5-членным гетероарильным кольцом, 6-членным гетероарильным кольцом, 3-8-членным циклоалкильным кольцом, 3-8-членным циклоалкенилом или 0, 1, 2, 3 или 4 группами R²;

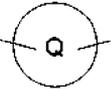
- каждая R^{12} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2H$, C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO_2Vn$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$;

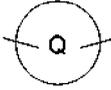
- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца;

- Z представляет собой двухвалентный линкер формулы $(L)_b$, где:

- r равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый L независимо выбран из групп $C(R^8)(R^9)$, $-O-$,  и групп $-NR^b-$, где

гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z , и где  представляет собой 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и где:

- каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, CO_2H , $C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} ;

- каждая R^{10} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2H$, C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO_2Vn$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$,

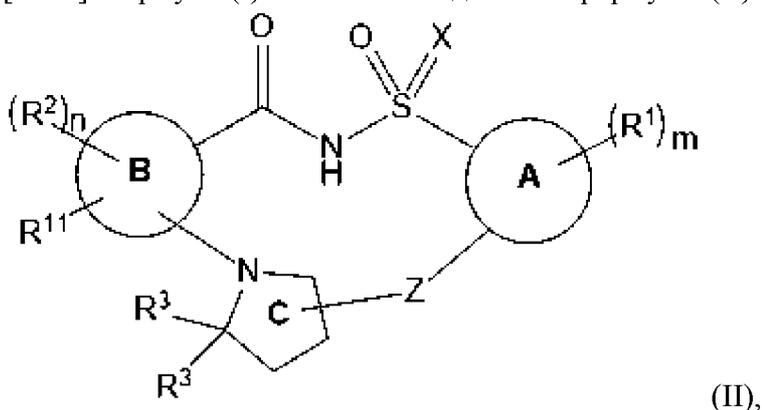
или R^8 и R^9 при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо;

- каждый R^b независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, $-CO_2H$, $-C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных

групп и 5-6-членных гетероциклических групп, каждая из которых замещена 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} , или необязательно один R^1 и один R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_4 - C_9 гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, $-CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-CO(C_1-C_6$ алкил), где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен $-NMe_2$, и где C_4 - C_9 гетероциклил необязательно замещен $-(C_1-C_6$ алкил)- $O(C_1-C_6$ алкил) или $-CO_2(C_1-C_6$ алкил).

[0012] Формула (I) включает соединения формулы (II):



таутомеры этих соединений, дейтерированные производные любого из соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из вышеуказанного, где:

- кольцо А представляет собой фенил, индол, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

- кольцо В представляет собой фенильное, пиридиновое или пиримидиновое кольцо;

- X представляет собой O, NH или $N(C_1-C_6$ алкил);

- каждая R^1 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждая R^2 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C_1 - C_6 алкоксильными группами, C_1 - C_6 галогеналкильными группами, C_1 - C_6 галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой;

- R^{11} выбран из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, C_2 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкильных групп, бензила, $-O-(C_3-C_6$ циклоалкила) и цианогруппы, каждое из которых замещено 0, 1, 2 или 3 группами R^{12} , или необязательно один из R^2 и R^{11} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный циклоалкил, 5-6-членный

гетероциклил или 6-членное арильное кольцо, которое замещено фенильным кольцом, 5-членным гетероциклильным кольцом, 6-членным гетероциклильным кольцом, 5-членным гетероарильным кольцом, 6-членным гетероарильным кольцом, 3-8-членным циклоалкильным кольцом, 3-8-членным циклоалкенилом или 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^2 ;

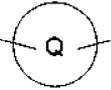
- каждая R^{12} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2H$, C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO_2Vn$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$;

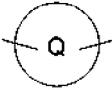
- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца;

- Z представляет собой двухвалентный линкер формулы $(L)_b$, где:

- r равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый L независимо выбран из групп $C(R^8)(R^9)$, $-O-$,  и групп $-NR^b-$, где

гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, и где  представляет собой 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и где:

- каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, CO_2H , $C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} ;

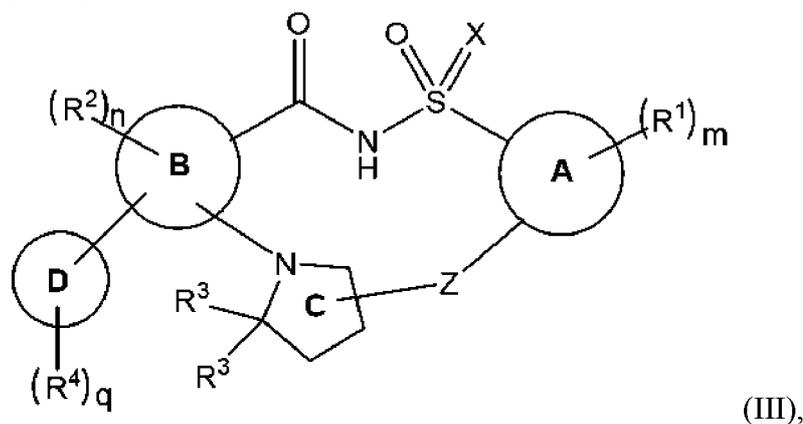
- каждая R^{10} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2H$, C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO_2Vn$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$,

или R^8 и R^9 при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо;

- каждый R^b независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, $-CO_2H$, $-C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} , или необязательно один R^1 и один R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_4 - C_9 гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, $-CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-CO(C_1-C_6$ алкил), где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен $-NMe_2$ и где C_4 - C_9 гетероциклил необязательно замещен $-(C_1-C_6$ алкил)- $O(C_1-C_6$ алкил) или $-CO_2(C_1-C_6$ алкил).

[0013] Формула (I) также включает соединения формулы (III):



таутомеры этих соединений, дейтерированные производные любого из соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из вышеуказанного, где:

- кольцо А представляет собой фенил, индол, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

- кольцо В представляет собой фенильное, пиридинильное или пиримидинильное кольцо;

- кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклильное кольцо, 6-членное гетероциклильное кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо, 3-8-членное циклоалкильное кольцо или 3-8-членный циклоалкенил;

- X представляет собой O, NH или $N(C_1-C_6$ алкил);

- каждая R^1 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_6 алкильных групп необязательно

замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C₁-C₆алкоксильными группами, C₁-C₆галогеналкильными группами, C₁-C₆галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой, или необязательно два R² вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил или 6-членное гетероарильное кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп и C₁-C₆галогеналкоксильных групп;

- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R³ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R³ соединены с образованием C₃-C₆циклоалкильного кольца;

- каждый R⁴ независимо выбран из атомов галогена, оксогруппы, гидроксильной группы, цианогруппы и групп -(Y)_k-R⁷, или необязательно два R⁴ вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп и C₁-C₆галогеналкоксильных групп; где:

- k равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый Y независимо выбран из групп C(R⁵)(R⁶), -O- и групп -NR^a-, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где:

- каждый из R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, атомов галогена, гидроксильной группы, C₁-C₆алкильных групп и C₃-5циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ при одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃-5циклоалкильную группу или оксо;

- каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₆алкильных групп, C₁-C₆галогеналкильных групп, атомов галогена, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп и C₁-C₆галогеналкоксильных групп; и

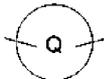
- каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкильных групп; и

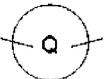
- R⁷ выбран из водорода, атомов галогена, цианогруппы и C₃-C₁₀циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₆алкильных групп, C₁-C₆галогеналкильных групп и атомов галогена;

- q равняется 1, 2, 3 или 4; и

- Z представляет собой двухвалентный линкер формулы (L)_г, где:

- г равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый L независимо выбран из групп C(R⁸)(R⁹), -O-,  и групп -NR^b-, где

гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, и где  представляет собой 5- или 6-членный гетероциклический или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых

замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и где:

- каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, CO_2H , $C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклических групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} ;

каждая R^{10} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2H$, C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO_2Bn$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$,

или R^8 и R^9 при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо; и

- каждый R^b независимо выбран из водорода, фенила и C_1 - C_6 алкильных групп, где C_1 - C_6 алкильные группы необязательно и независимо замещены одной или более группами, выбранными из гидроксила, $-C(O)N(R^x)(R^y)$, циано, 4-6-членного гетероциклила, 5-членного гетероарила, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкилом;

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_4 - C_9 гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен $-NMe_2$, и где C_4 - C_9 гетероциклил необязательно замещен $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$ или $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$;

при условии, что по меньшей мере один из R^8 и R^9 независимо выбран из C_3 - C_6 галогеналкильных групп, C_3 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_6 алкоксильных групп, C_3 - C_6 галогеналкоксильных групп, фенила, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклических групп, или по меньшей мере один R^3 представляет собой C_2 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или C_1 алкил, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца.

[0014] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены фармацевтические композиции, предусматривающие по меньшей мере одно соединение, выбранное из новых соединений, раскрытых в данном документе, их фармацевтически приемлемые соли и дейтерированные производные любого из вышеуказанного, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, причем композиции могут дополнительно включать по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент.

Таким образом, в другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены способы лечения заболевания, опосредованного CFTR, представляющего собой муковисцидоз, предусматривающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного соединения, выбранного из новых соединений, раскрытых в данном документе, их фармацевтически приемлемых солей, и дейтерированных производных любого из вышеуказанного, и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя, необязательно в составе фармацевтической композиции, предусматривающей по меньшей мере один дополнительный компонент.

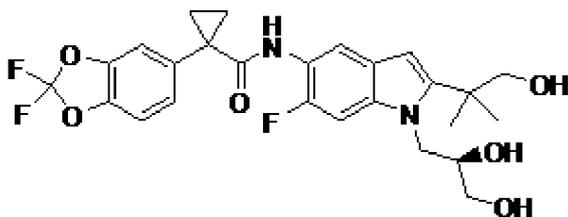
[0015] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного. В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров, и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного могут необязательно дополнительно содержать (a) по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных; (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора и его фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных, таких как D-ивакафтор и/или (c) по меньшей мере одно соединение, выбранное из лумакафтора и его фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных.

[0016] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены способы лечения заболевания, опосредованного CFTR, представляющего собой муковисцидоз, предусматривающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного соединения, выбранного из новых соединений, раскрытых в данном документе, их фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных любого из вышеуказанного, и необязательно дополнительное введение одного или более дополнительных средств, модулирующих CFTR, выбранных из (R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамид (тезакафтор), N-[2,4-

бис(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамида (ивакафтор) или N-(2-(трет-бутил)-5-гидрокси-4-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)фенил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида (D-ивакафтор) и 3-(6-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбоксамидо)-3-метилпиридин-2-ил)бензойной кислоты (лумакафтор).

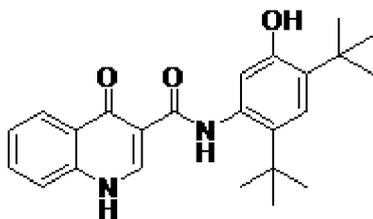
Определения

[0017] «Тезакафтор», используемый в данном документе, означает (*R*)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-*N*-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамида, который может быть изображен с помощью следующей структуры:



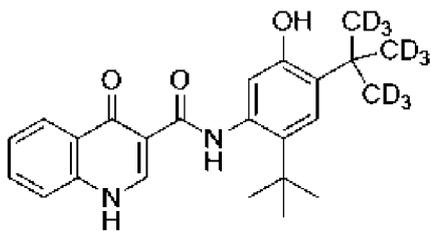
Тезакафтор может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли. Тезакафтор и способы получения и применения тезакафтора раскрыты в WO 2010/053471, WO 2011/119984, WO 2011/133751, WO 2011/133951, WO 2015/160787 и US 2009/0131492, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки.

[0018] Термин «ивакафтор», используемый по всему тексту настоящего изобретения, означает *N*-(5-гидрокси-2,4-ди-*трет*-бутилфенил)-4-оксо-1H-хинолин-3-карбоксамида, который изображен с помощью структуры:



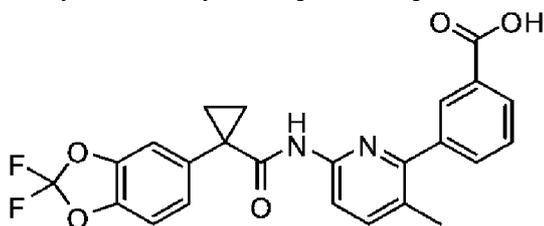
Ивакафтор также может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли. Ивакафтор и способы получения и применения ивакафтора раскрыты в WO 2006/002421, WO 2007/079139, WO 2010/108162 и WO 2010/019239, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки.

[0019] В некоторых вариантах осуществления дейтерированное производное ивакафтора (D-ивакафтор) используют в композициях и способах, раскрытых в данном документе. Химическим названием D-ивакафтора является *N*-(2-(*трет*-бутил)-5-гидрокси-4-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)фенил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида, как показано структурой:



D-ивакафтор может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли. D-ивакафтор и способы получения и применения D-ивакафтора раскрыты в WO 2012/158885, WO 2014/078842 и в патенте США № 8865902, включенных в данный документ посредством ссылки.

[0020] «лумакафтор», используемый в данном документе, означает 3-(6-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)циклопропанкарбоксамидо)-3-метилпиридин-2-ил)бензойную кислоту, которая изображается следующей химической структурой:



лумакафтор может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли. лумакафтор и способы получения и применения лумакафтора раскрыты в WO 2007/056341, WO 2009/073757 и WO 2009/076142, включенных в данный документ посредством ссылки.

[0021] При использовании в данном документе термин «алкил» означает насыщенный, разветвленный или неразветвленный алифатический углеводород, содержащий атомы углерода (как, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов углерода). Алкильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

[0022] При использовании в данном документе термин «галогеналкильная группа» означает алкильную группу, замещенную одним или более атомами галогена.

[0023] При использовании в данном документе термин «алкокси» означает алкил или циклоалкил, ковалентно связанный с атомом кислорода. Алкоксигруппы могут быть замещенными или незамещенными.

[0024] При использовании в данном документе термин «галогеналкоксильная группа» означает алкоксигруппу, замещенную одним или более атомами галогена.

[0025] При использовании в данном документе термин «циклоалкил» означает циклическую, бициклическую, трициклическую или полициклическую неароматическую углеводородную группу, содержащую 3-12 атомов углерода (как, например 3-10 атомов углерода). «Циклоалкильные» группы охватывают моноциклические, бициклические, трициклические, мостиковые, конденсированные и спиро-кольца, в том числе моноспиро- и диспиро-кольца. Неограничивающие примеры циклоалкильных групп представляют собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, адамантил, норборнил и

диспиро[2.0.2.1]гептан. Циклоалкильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

[0026] При использовании в данном документе термин «гетероарильное кольцо» означает ароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один атом кольца, который представляет собой гетероатом, такой как O, N или S.

[0027] При использовании в данном документе термин «гетероциклическое кольцо» означает неароматический углеводород, содержащий 3-12 атомов в кольце (как, например 3-10 атомов), содержащий по меньшей мере один атом кольца, который представляет собой гетероатом, такой как O, N или S. «Гетероциклические» кольца охватывают моноциклические, бициклические, трициклические, полициклические, мостиковые, сочлененные и спиро-кольца, в том числе моноспиро- и диспиро-кольца.

[0028] Термин «замещенный» независимо от того, предшествует ли ему термин «необязательно» или нет, указывает на то, что по меньшей мере один атом водорода в «замещенной» группе заменен заместителем. Если не указано иное, то «необязательно замещенная» группа может иметь подходящий заместитель в каждом замещаемом положении группы, и если в любой данной структуре более одного положения может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, то заместитель в каждом положении может быть либо одинаковым, либо разным.

[0029] Примеры защитных групп для азота включают, например, трет-бутилкарбамат (Boc), бензил (Bn), *para*-метоксибензил (PMB), тетрагидропиранил (THP), 9-флуоренилметилкарбамат (Fmoc), бензилкарбамат (Cbz), метилкарбамат, этилкарбамат, 2,2,2-трихлорэтилкарбамат (Troc), 2-триметилсилилэтилкарбамат (Teoc), аллилкарбамат (Alloc или Alloc), формамид, ацетамид, бензамид, аллиламин, трифторацетамид, трифенилметиламин, бензилиденамин и *p*-толуолсульфонамид. Полный список защитных групп азота может быть найден в Wuts, P. G. M. «Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: Fifth Edition,» 2014, John Wiley and Sons.

[0030] При использовании в данном документе термин «дейтерированные производные» означает соединение с той же химической структурой, что и эталонное соединение, в которой один или более атомов водорода заменены на атом дейтерия («D»).

[0031] При использовании в данном документе термин «CFTR» означает регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе.

[0032] При использовании в данном документе термин «модулятор CFTR» означает соединение, которое повышает активность CFTR. Повышение активности под действием модулятора CFTR охватывает без ограничения соединения, которые корректируют, стимулируют, стабилизируют и/или усиливают функцию CFTR.

[0033] При использовании в данном документе термин «корректор CFTR» означает соединение, которое облегчает процессинг и миграцию CFTR для увеличения количества CFTR на клеточной поверхности. Новые соединения, раскрытые в данном документе, являются корректорами CFTR.

[0034] При использовании в данном документе термин «стимулятор CFTR» означает

соединение, которое увеличивает активность канала белка CFTR, расположенного на клеточной поверхности, что приводит в результате к усилению транспорта ионов. Ивакафтор и D-ивакафтор, раскрытые в данном документе, являются потенцирующими средствами CFTR. Следует понимать, что при описании комбинации соединения, выбранного из соединений формулы (I), соединений формул (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров, и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, и других определенных средств, модулирующих CFTR, представленных в данном документе, ссылка на «ивакафтор или D-ивакафтор» применительно к комбинации означает, что либо ивакафтор, либо D-ивакафтор, но не оба одновременно, включены в комбинацию.

[0035] При использовании в данном документе термин «активный фармацевтический ингредиент» или «терапевтическое средство» («API») означает биологически активное соединение.

[0036] Термины «пациент» и «субъект» используются взаимозаменяемо и означают животное, в том числе людей.

[0037] Термины «эффективная доза» и «эффективное количество» используются в данном документе взаимозаменяемо и означают такое количество соединения, которое обеспечивает требуемый эффект, для которого его вводят (например, облегчение CF или симптома CF или уменьшение тяжести CF или симптома CF). Точное количество эффективной дозы будет зависеть от цели лечения и будет устанавливаться специалистом в данной области техники с применением известных методик (см., например, Lloyd (1999) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*).

[0038] При использовании в данном документе термины «лечение», «осуществление лечения» и подобные обычно означают облегчение одного или более симптомов CF или уменьшение тяжести CF или одного или более симптомов CF у субъекта. При использовании в данном документе термин «лечение» включает без ограничения следующее: увеличение роста субъекта, увеличение набора веса, уменьшение содержания слизи в легких, улучшение функции поджелудочной железы и/или печени, уменьшение выраженности инфекций дыхательных путей и/или уменьшение выраженности кашля или одышки. Облегчение или уменьшение тяжести любого из таких симптомов можно легко оценить в соответствии со стандартными способами и методиками, известными из уровня техники.

[0039] При использовании в данном документе термин «в комбинации с», если он относится к двум или более соединениям, средствам или дополнительным активным фармацевтическим ингредиентам, означает введение пациенту двух или более соединений, средств или активных фармацевтических ингредиентов друг перед другом, одновременно

или друг после друга.

[0040] Термины «приблизительно» и «примерно», при использовании в отношении доз, количеств или процентов по весу ингредиентов композиции или лекарственной формы, включают значение указанных дозы, количества или процентов по весу или диапазон дозы, количества или процентов по весу, который понимается специалистом средней квалификации в данной области техники для обеспечения фармакологического эффекта, эквивалентного таковому, полученному при указанных дозе, количестве или процентах по весу. Термины «приблизительно» и «примерно» могут означать допустимую ошибку для конкретного значения, определяемую специалистом в данной области, что частично зависит от того, как эти значения измеряют или определяют. В некоторых вариантах осуществления «приблизительно» и «примерно» означают в пределах 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или 0,5% от заданного значения или диапазона.

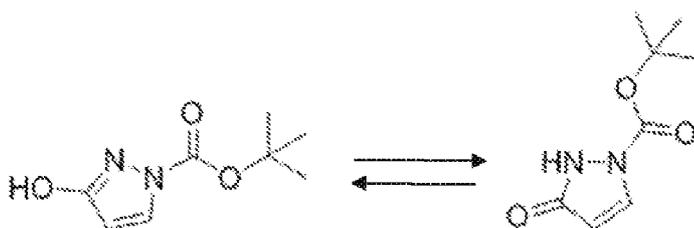
[0041] При использовании в данном документе термин «растворитель» означает любую жидкость, в которой продукт является по меньшей мере частично растворимым (растворимость продукта составляет >1 г/л).

[0042] При использовании в данном документе термин «комнатная температура» или «температура окружающей среды» означает 15°C-30°C.

[0043] Следует понимать, что некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде отдельных стереоизомеров или энантиомеров и/или смесей этих стереоизомеров или энантиомеров.

[0044] Некоторые соединения, раскрытые в данном документе, могут существовать в виде таутомеров и подразумевают обе таутомерные формы, несмотря на то, что изображена только одна таутомерная структура. Например, подразумевается, что описание соединения А включает его таутомер соединения В и наоборот, а также их смеси:

Соединение А Соединение В



[0045] При использовании в данном документе термин «мутации с минимальной функцией (MF)» означает мутации гена CFTR, связанные с минимальной функцией CFTR (практически не функционирующий белок CFTR), и включает, например, мутации, связанные с серьезными нарушениями способности канала CFTR к открытию и закрытию, известные как нарушенное открытие каналов или «мутации открытия»; мутации, связанные с серьезными нарушениями клеточного процессинга CFTR и его доставки на поверхность клетки; мутации, связанные с отсутствием (или минимальным присутствием) синтеза CFTR; и мутации, связанные с серьезными нарушениями проводимости канала.

[0046] При использовании в данном документе термин «фармацевтически

приемлемая соль» означает солевую форму соединения по настоящему изобретению, где соль является нетоксичной. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Форма соединения в виде «свободного основания», например, не содержит ионно-связанной соли.

[0047] Выражение «и соответствующие фармацевтически приемлемые соли и дейтерированные производные» используют взаимозаменяемо с «и соответствующие фармацевтически приемлемые соли и дейтерированные производные любого из вышеуказанного» в отношении одного или более соединений или химических формул в соответствии с настоящим изобретением. Подразумевается, что такие выражения охватывают фармацевтически приемлемые соли любого из указанных соединений, дейтерированных производных любого из указанных соединений и фармацевтически приемлемые соли этих дейтерированных производных.

[0048] Специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что если раскрыто количество «соединения или его фармацевтически приемлемой соли», то количество соединения в форме фармацевтически приемлемой соли представляет собой количество, эквивалентное концентрации соединения в форме свободного основания. Следует отметить, что раскрытые количества соединений или их фармацевтически приемлемых солей в данном документе приведены в пересчете на их форму свободного основания.

[0049] Подходящими фармацевтически приемлемыми солями являются раскрытые, например, в S. M. Berge, *et al. J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19. Например, в таблице 1 указанной статьи представлены приведенные ниже фармацевтически приемлемые соли.

Таблица 1

Ацетат	Йодид	Бензатиновая
Бензолсульфонат	Изетионат	Хлорпрокаиновая
Бензоат	Лактат	Холиновая
Бикарбонат	Лактобионат	Диэтаноламиновая
Битартрат	Малат	Этилендиаминовая
Бромид	Малеат	Меглюминовая
Эдетат кальция	Манделат	Прокаиновая
Камзилат	Мезилат	Алюминиевая
Карбонат	Метилбромид	С кальцием
Хлорид	Метилнитрат	С литием
Цитрат	Метилсульфат	С магнием
Дигидрохлорид	Муцинат	С калием
Эдетат	Напсилат	С натрием

Эдизилат	Нитрат	С цинком
Эстолат	Памоат (эмбонат)	
Эзилат	Пантотенат	
Фумарат	Фосфат/дифосфат	
Глюцептат	Полигалактуронат	
Глюконат	Салицилат	
Глутамат	Стеарат	
Гликолиларсанилат	Основной ацетат	
Гексилрезорцинат	Сукцинат	
Гидрабаминовая	Сульфат	
Гидробромид	Таннат	
Гидрохлорид	Тартрат	
Гидроксинафтоат	Теоклат	
	Триэтиодид	

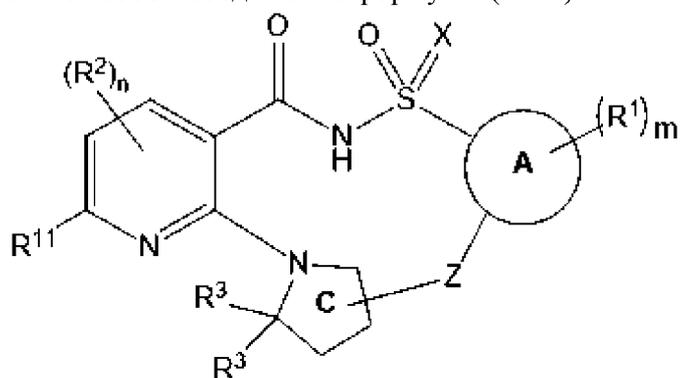
[0050] Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты включают соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота или перхлорная кислота; соли, образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота; и соли, образованные с применением других способов, применяемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли, представляющие собой адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат и валерат. Фармацевтически приемлемые соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4} \text{ алкил})_4$. В настоящем изобретении также рассматривается кватернизация любых групп, содержащих основной азот, в соединениях, раскрытых в данном документе. Подходящие неограничивающие примеры солей щелочных и щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция и магния. Дополнительные неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли с катионами аммония, четвертичного

аммония и амина, образованные с применением противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. Другие подходящие неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают безилатные и глюкозаминовые соли.

Подробное описание вариантов осуществления

[0051] В дополнение к соединениям формулы (II), их таутомерам, дейтерированным производным этих соединений и таутомерам, и фармацевтически приемлемым солям любого из вышеуказанного, в настоящем изобретении предусматриваются соединения формул (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединения 1-298, их таутомеры, дейтерированные производные этих соединений и таутомерам, и фармацевтически приемлемые соли любого из вышеуказанного.

[0052] Например, в некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-Ai):



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанного, где:

- кольцо A представляет собой фенил, индол, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо; - X представляет собой O, NH или N(C₁-C₆алкил);

- каждая R¹ независимо выбрана из C₁-C₆алкильных групп, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R¹ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждая R² независимо выбрана из C₁-C₆алкильных групп, необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C₁-C₆алкоксильными группами, C₁-C₆галогеналкильными группами, C₁-C₆галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой;

- R¹¹ выбран из водорода, галогена, C₁-C₆алкильных групп, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп, C₂-C₆алкенильных групп, C₂-C₆алкинильных групп, бензила, -O-(C₃-C₆циклоалкила) и цианогруппы, каждое из которых замещено 0, 1, 2 или 3 группами R¹², или необязательно один из R² и R¹¹ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный циклоалкил, 5-6-членный

гетероциклил или 6-членное арильное кольцо, которое замещено фенильным кольцом, 5-членным гетероциклильным кольцом, 6-членным гетероциклильным кольцом, 5-членным гетероарильным кольцом, 6-членным гетероарильным кольцом, 3-8-членным циклоалкильным кольцом, 3-8-членным циклоалкенилом или 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^2 ;

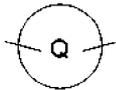
- каждая R^{12} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2H$, C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO_2Vn$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$,

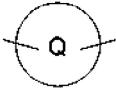
- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца;

- Z представляет собой двухвалентный линкер формулы $(L)_b$, где:

- r равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый L независимо выбран из групп $C(R^8)(R^9)$, $-O-$,  и групп $-NR^b-$, где

гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, и где  представляет собой 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и где:

- каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, CO_2H , $C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} ;

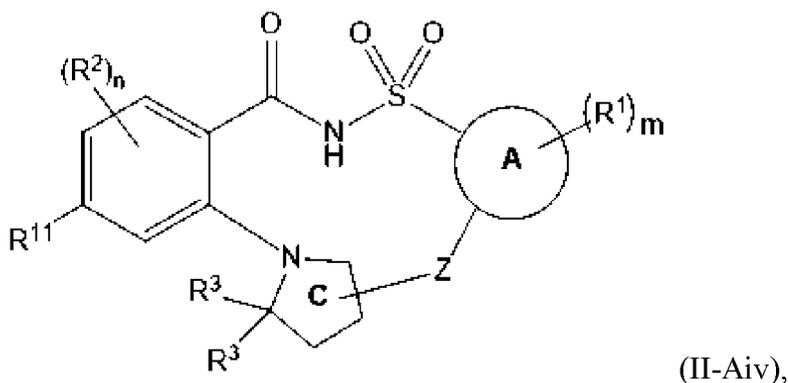
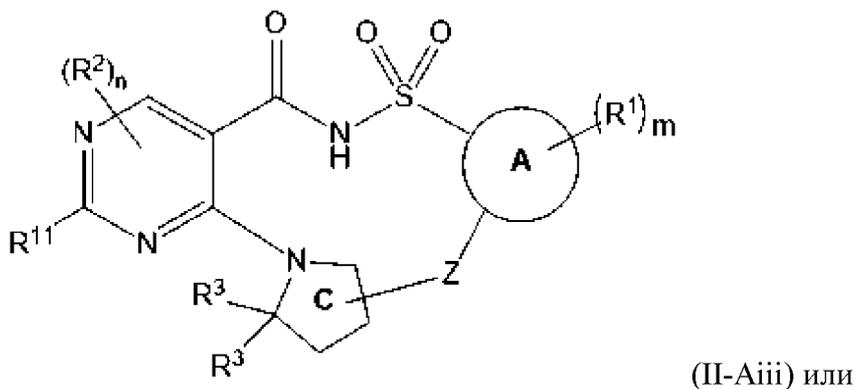
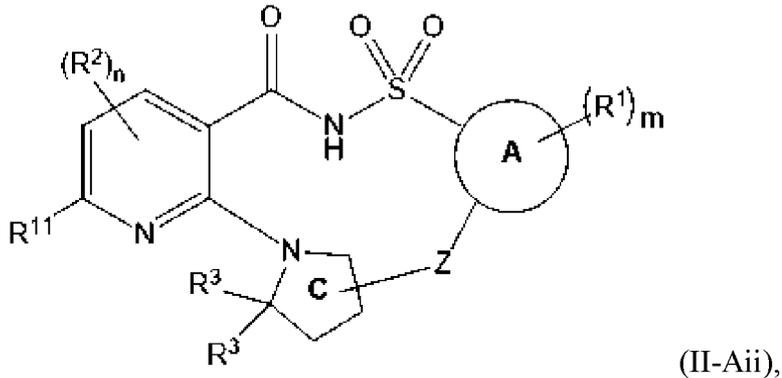
- каждая R^{10} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2H$, C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO_2Vn$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$,

или R^8 и R^9 при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо;

- каждый R^b независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, $-CO_2H$, $-C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклических групп, каждая из которых замещена 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} , или необязательно один R^1 и один R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_4 - C_9 гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, $-CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-CO(C_1-C_6$ алкил), где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен $-NMe_2$, и где C_4 - C_9 гетероциклил необязательно замещен $-(C_1-C_6$ алкил)- $O(C_1-C_6$ алкил) или $-CO_2(C_1-C_6$ алкил).

[0053] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-Aii), (II-Aiii) или (II-Aiv):



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанного, где:

- кольцо А представляет собой фенил, индол, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

- каждая R^1 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждая R^2 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C_1 - C_6 алкоксильными группами, C_1 - C_6 галогеналкильными группами, C_1 - C_6 галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой;

- R^{11} выбран из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, C_2 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкинильных групп, бензила, $-O-(C_3-C_6$ циклоалкила) и цианогруппы, каждое из которых замещено 0, 1, 2 или 3 группами R^{12} , или необязательно один из R^2 и R^{11} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероциклил или 6-членное арильное кольцо, которое замещено фенильным кольцом, 5-членным гетероциклильным кольцом, 6-членным гетероциклильным кольцом, 5-членным гетероарильным кольцом, 6-членным гетероарильным кольцом, 3-8-членным циклоалкильным кольцом, 3-8-членным циклоалкенилом или 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^2 ;

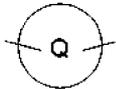
- каждая R^{12} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6$ алкил)- $O(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6$ алкил)- CO_2H , C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-CO_2Vn$, $-CO(C_1-C_6$ алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3-C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6$ алкил),

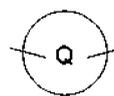
- n равняется 0, 1 или 2;

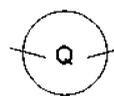
- каждый R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3-C_6 циклоалкильного кольца;

- Z представляет собой двухвалентный линкер формулы (L)_г, где:

- $г$ равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый L независимо выбран из групп $C(R^8)(R^9)$, $-O-$,  и групп $-NR^b-$, где



гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z , и где  представляет собой 5- или 6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и где:

- каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, CO_2H , $C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} ;

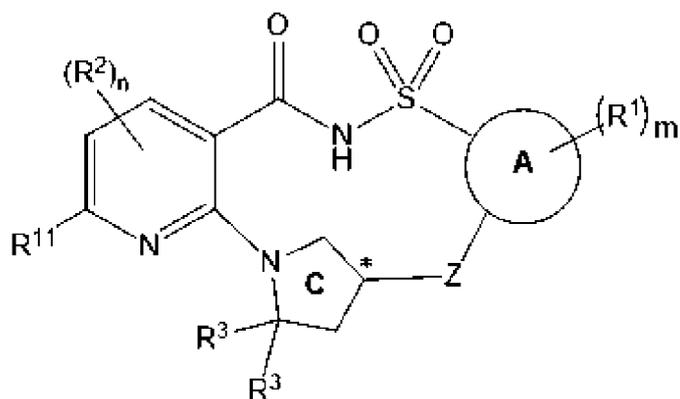
- каждая R^{10} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2H$, C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO_2Bn$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$,

или R^8 и R^9 при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо;

- каждый R^b независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, $-CO_2H$, $-C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждая из которых замещена 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} , или необязательно один R^1 и один R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_4 - C_9 гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен $-NMe_2$, и где C_4 - C_9 гетероцикл необязательно замещен $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$ или $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$.

[0054] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-Av):



(II-Av),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанного, где:

- атом углерода, обозначенный *, характеризуется S-стереохимией или R-стереохимией;

- кольцо A представляет собой фенил, индол, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

- каждая R^1 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждая R^2 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C_1 - C_6 алкоксильными группами, C_1 - C_6 галогеналкильными группами, C_1 - C_6 галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой;

- R^{11} выбран из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, C_2 - C_6 алкенильных групп, C_2 - C_6 алкинильных групп, бензила, $-O-(C_3-C_6$ циклоалкила) и цианогруппы, каждое из которых замещено 0, 1, 2 или 3 группами R^{12} , или необязательно один из R^2 и R^{11} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероциклил или 6-членное арильное кольцо, которое замещено фенильным кольцом, 5-членным гетероциклильным кольцом, 6-членным гетероциклильным кольцом, 5-членным гетероарильным кольцом, 6-членным гетероарильным кольцом, 3-8-членным циклоалкильным кольцом, 3-8-членным циклоалкенилом или 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^2 ;

- каждая R^{12} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6$ алкил)- $O(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6$ алкил)- CO_2H , C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-CO_2Vn$, $-CO(C_1-C_6$ алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 -

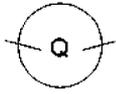
С₆алкоксильных групп, С₁-С₆галогеналкоксильных групп и -СО₂(С₁-С₆алкил),

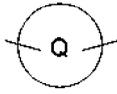
- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R³ представляет собой С₁-С₆алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R³ соединены с образованием С₃-С₆циклоалкильного кольца;

- Z представляет собой двухвалентный линкер формулы (L)_г, где:

- г равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый L независимо выбран из групп С(R⁸)(R⁹), -O-,  и групп -NR^b-, где

гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, и где  представляет собой 5- или 6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R¹⁰; и где:

- каждый из R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, атомов галогена, С₁-С₆галогеналкильных групп, С₁-С₆алкильных групп, С₂-С₆алкенила, С₂-С₆алкинила, гидроксильной группы, С₁-С₆алкоксильных групп, С₁-С₆галогеналкоксильных групп, СО₂Н, С(О)N(R^x)(R^y), фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R¹⁰;

- каждая R¹⁰ независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, С₁-С₆алкила, С₂-С₆алкенила, С₂-С₆алкинила, -(С₁-С₆алкил)-О(С₁-С₆алкил), -(С₁-С₆алкил)-СО₂(С₁-С₆алкил), -(С₁-С₆алкил)-N(R^x)(R^y), -(С₁-С₆алкил)-СО₂Н, С₁-С₆алкоксила, -N(R^x)(R^y), -СО-N(R^x)(R^y), СО₂Н, -СО₂(С₁-С₆алкил), -СО₂Вп, -СО(С₁-С₆алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и С₃-С₁₀циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, С₁-С₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, С₁-С₆алкоксильных групп, С₁-С₆галогеналкоксильных групп и -СО₂(С₁-С₆алкил),

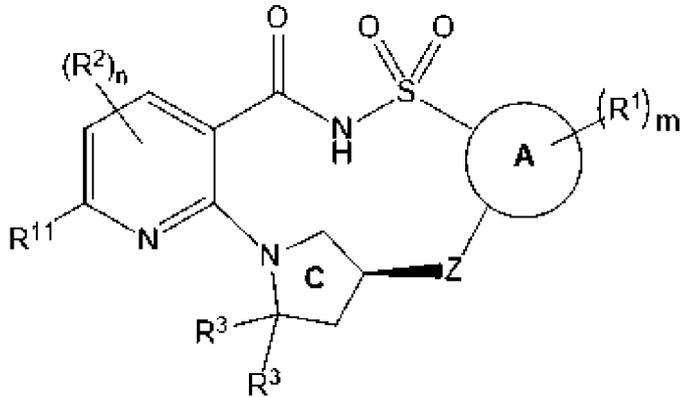
или R⁸ и R⁹ при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо;

- каждый R^b независимо выбран из водорода, атомов галогена, С₁-С₆галогеналкильных групп, С₁-С₆алкильных групп, С₂-С₆алкенила, С₂-С₆алкинила, гидроксильных групп, С₁-С₆алкоксильных групп, С₁-С₆галогеналкоксильных групп, -СО₂Н, -С(О)N(R^x)(R^y), фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждая из которых замещена 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R¹⁰, или необязательно один R¹ и один R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3 или 4 группами R¹⁰; и

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, С₁-С₆алкила, С₁-С₆галогеналкила, С₄-С₉гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, -СО₂(С₁-С₆алкил), -СО(С₁-С₆алкил), где С₁-С₆алкил

необязательно замещен $-NMe_2$, и где C_4 - C_9 гетероциклил необязательно замещен $-(C_1$ - C_6 алкил)- $O(C_1$ - C_6 алкил) или $-CO_2(C_1$ - C_6 алкил).

[0055] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-Avi):



(II-Avi),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанного, где:

- кольцо A представляет собой фенил, индол, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

- каждая R^1 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждая R^2 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C_1 - C_6 алкоксильными группами, C_1 - C_6 галогеналкильными группами, C_1 - C_6 галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой;

- R^{11} выбран из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, C_2 - C_6 алкенильных групп, C_2 - C_6 алкинильных групп, бензила, $-O-(C_3$ - C_6 циклоалкила) и цианогруппы, каждое из которых замещено 0, 1, 2 или 3 группами R^{12} , или необязательно один из R^2 и R^{11} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероциклил или 6-членное арильное кольцо, которое замещено фенильным кольцом, 5-членным гетероциклильным кольцом, 6-членным гетероциклильным кольцом, 5-членным гетероарильным кольцом, 6-членным гетероарильным кольцом, 3-8-членным циклоалкильным кольцом, 3-8-членным циклоалкенилом или 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{12} ;

- каждая R^{12} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1$ - C_6 алкил)- $O(C_1$ - C_6 алкил), $-(C_1$ - C_6 алкил)- $CO_2(C_1$ - C_6 алкил), $-(C_1$ - C_6 алкил)- $N(R^x)(R^y)$, $-(C_1$ - C_6 алкил)- CO_2H , C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1$ - C_6 алкил), $-CO_2Bn$, $-CO(C_1$ - C_6 алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и

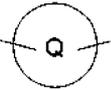
независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп и -CO₂(C₁-C₆алкил),

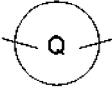
- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R³ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R³ соединены с образованием C₃-C₆циклоалкильного кольца;

- Z представляет собой двухвалентный линкер формулы (L)_r, где:

- r равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый L независимо выбран из групп C(R⁸)(R⁹), -O-,  и групп -NR^b-, где

гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, и где  представляет собой 5- или 6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R¹⁰; и где:

- каждый из R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, атомов галогена, C₁-C₆галогеналкильных групп, C₁-C₆алкильных групп, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп, CO₂H, C(O)N(R^x)(R^y), фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R¹⁰;

- каждая R¹⁰ независимо выбрана из галогена, гидроксиды, циано, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, -(C₁-C₆алкил)-O(C₁-C₆алкил), -(C₁-C₆алкил)-CO₂(C₁-C₆алкил), -(C₁-C₆алкил)-N(R^x)(R^y), -(C₁-C₆алкил)-CO₂H, C₁-C₆алкоксила, -N(R^x)(R^y), -CO-N(R^x)(R^y), CO₂H, -CO₂(C₁-C₆алкил), -CO₂Вп, -CO(C₁-C₆алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C₃-C₁₀циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп и -CO₂(C₁-C₆алкил),

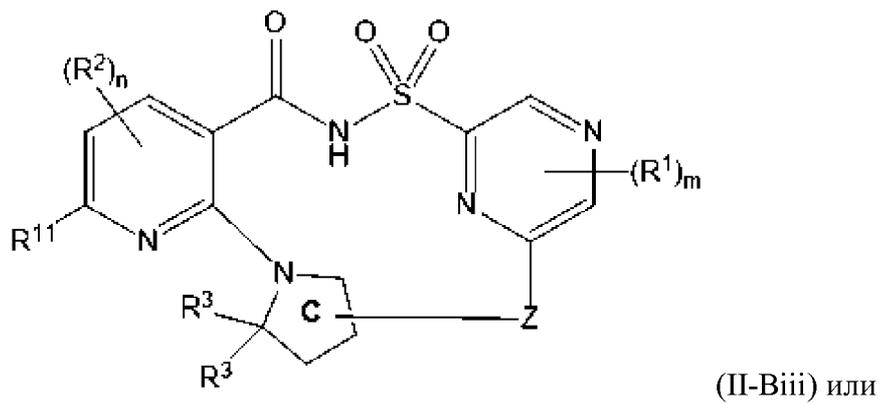
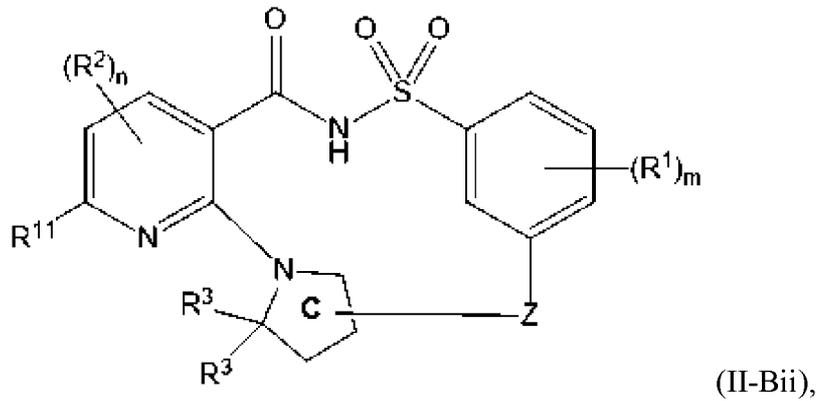
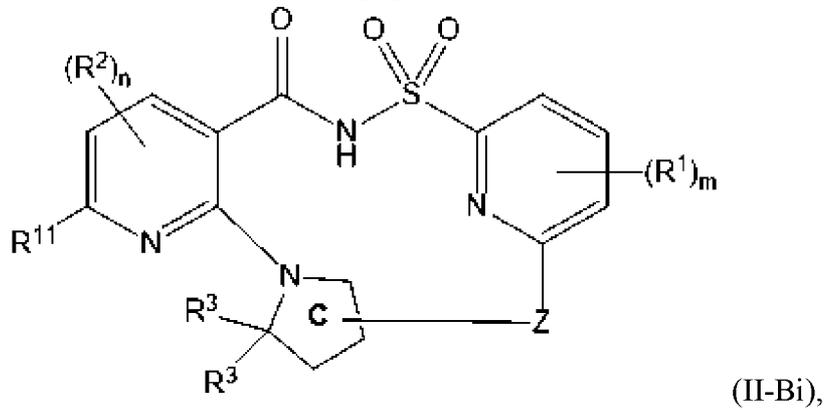
или R⁸ и R⁹ при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо;

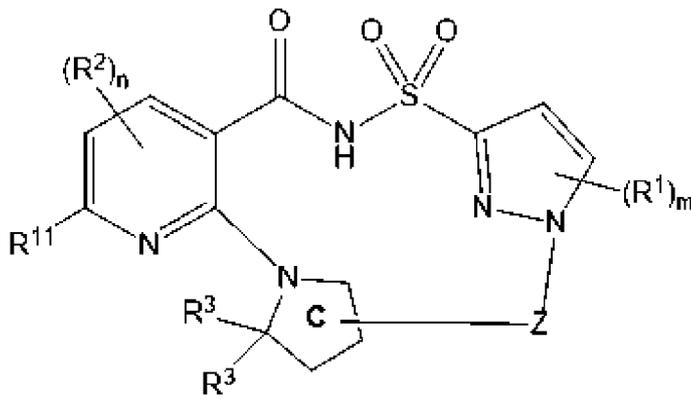
- каждый R^b независимо выбран из водорода, атомов галогена, C₁-C₆галогеналкильных групп, C₁-C₆алкильных групп, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, гидроксильных групп, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп, -CO₂H, -C(O)N(R^x)(R^y), фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждая из которых замещена 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R¹⁰, или необязательно один R¹ и один R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3 или 4 группами R¹⁰; и

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила, C₁-

С₆галогеналкила, С₄-С₉гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, -CO₂(С₁-С₆алкил), -CO(С₁-С₆алкил), где С₁-С₆алкил необязательно замещен -NMe₂, и где С₄-С₉гетероциклил необязательно замещен -(С₁-С₆алкил)-O(С₁-С₆алкил) или -CO₂(С₁-С₆алкил).

[0056] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii) или (II-Biv):





(II-Biv),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанного, где:

- каждая R^1 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждая R^2 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C_1 - C_6 алкоксильными группами, C_1 - C_6 галогеналкильными группами, C_1 - C_6 галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой;

- R^{11} выбран из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, C_2 - C_6 алкенильных групп, C_2 - C_6 алкинильных групп, бензила, $-O-(C_3-C_6$ циклоалкила) и цианогруппы, каждое из которых замещено 0, 1, 2 или 3 группами R^{12} , или необязательно один из R^2 и R^{11} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероциклил или 6-членное арильное кольцо, которое замещено фенильным кольцом, 5-членным гетероциклильным кольцом, 6-членным гетероциклильным кольцом, 5-членным гетероарильным кольцом, 6-членным гетероарильным кольцом, 3-8-членным циклоалкильным кольцом, 3-8-членным циклоалкенилом или 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^2 ;

- каждая R^{12} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6$ алкил)- $O(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6$ алкил)- CO_2H , C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-CO_2Bn$, $-CO(C_1-C_6$ алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6$ алкил),

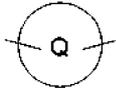
- n равняется 0, 1 или 2;

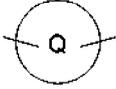
- каждый R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или

два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца;

- Z представляет собой двухвалентный линкер формулы $(L)_r$, где:

- r равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый L независимо выбран из групп $C(R^8)(R^9)$, $-O-$,  и групп $-NR^b-$, где

гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z , и где  представляет собой 5- или 6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и где:

- каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, CO_2H , $C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} ;

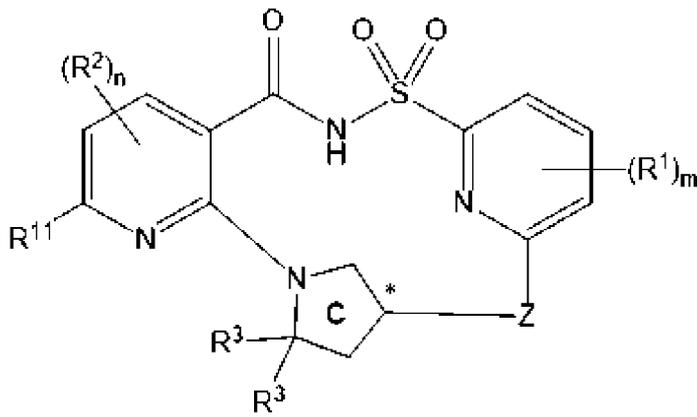
- каждая R^{10} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2H$, C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO_2N$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$,

или R^8 и R^9 при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо;

- каждый R^b независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, $-CO_2H$, $-C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждая из которых замещена 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} , или необязательно один R^1 и один R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_4 - C_9 гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен $-NMe_2$, и где C_4 - C_9 гетероциклил необязательно замещен $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$ или $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$.

[0057] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-Bv):



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанного, где:

- атом углерода, обозначенный *, характеризуется S-стереохимией или R-стереохимией;

- каждая R^1 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждая R^2 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C_1 - C_6 алкоксильными группами, C_1 - C_6 галогеналкильными группами, C_1 - C_6 галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой;

- R^{11} выбран из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, C_2 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкинильных групп, бензила, $-O-(C_3-C_6$ циклоалкила) и цианогруппы, каждое из которых замещено 0, 1, 2 или 3 группами R^{12} , или необязательно один из R^2 и R^{11} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероциклил или 6-членное арильное кольцо, которое замещено фенильным кольцом, 5-членным гетероциклильным кольцом, 6-членным гетероциклильным кольцом, 5-членным гетероарильным кольцом, 6-членным гетероарильным кольцом, 3-8-членным циклоалкильным кольцом, 3-8-членным циклоалкенилом или 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^2 ;

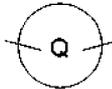
- каждая R^{12} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6$ алкил)- $O(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6$ алкил)- CO_2H , C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-CO_2Bn$, $-CO(C_1-C_6$ алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6$ алкил),

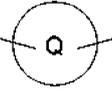
- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца;

- Z представляет собой двухвалентный линкер формулы $(L)_r$, где:

- r равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый L независимо выбран из групп $C(R^8)(R^9)$, $-O-$,  и групп $-NR^b-$, где

гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z , и где  представляет собой 5- или 6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и где:

- каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, CO_2H , $C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} ;

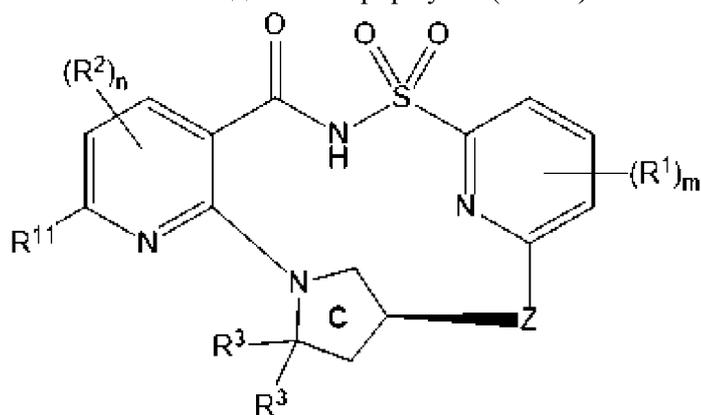
- каждая R^{10} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2H$, C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO_2N$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$,

или R^8 и R^9 при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо;

- каждый R^b независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, $-CO_2H$, $-C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждая из которых замещена 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} , или необязательно один R^1 и один R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_4 - C_9 гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен $-NMe_2$, и где C_4 - C_9 гетероциклил необязательно замещен $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$ или $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$.

[0058] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-Bvi):



(II-Bvi),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанного, где:

- каждая R^1 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждая R^2 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C_1 - C_6 алкоксильными группами, C_1 - C_6 галогеналкильными группами, C_1 - C_6 галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой;

- R^{11} выбран из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, C_2 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкинильных групп, бензила, $-O-(C_3-C_6$ циклоалкила) и цианогруппы, каждое из которых замещено 0, 1, 2 или 3 группами R^{12} , или необязательно один из R^2 и R^{11} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероциклил или 6-членное арильное кольцо, которое замещено фенильным кольцом, 5-членным гетероциклильным кольцом, 6-членным гетероциклильным кольцом, 5-членным гетероарильным кольцом, 6-членным гетероарильным кольцом, 3-8-членным циклоалкильным кольцом, 3-8-членным циклоалкенилом или 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^2 ;

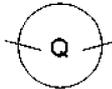
- каждая R^{12} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6$ алкил)- $O(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6$ алкил)- CO_2H , C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-CO_2Bn$, $-CO(C_1-C_6$ алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6$ алкил),

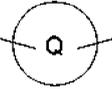
- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца;

- Z представляет собой двухвалентный линкер формулы $(L)_r$, где:

- r равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый L независимо выбран из групп $C(R^8)(R^9)$, $-O-$,  и групп $-NR^b-$, где

гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z , и где  представляет собой 5- или 6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и где:

- каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, CO_2H , $C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} ;

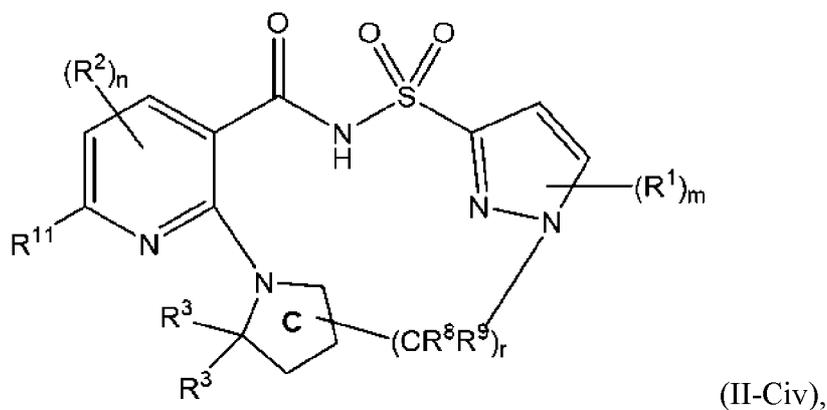
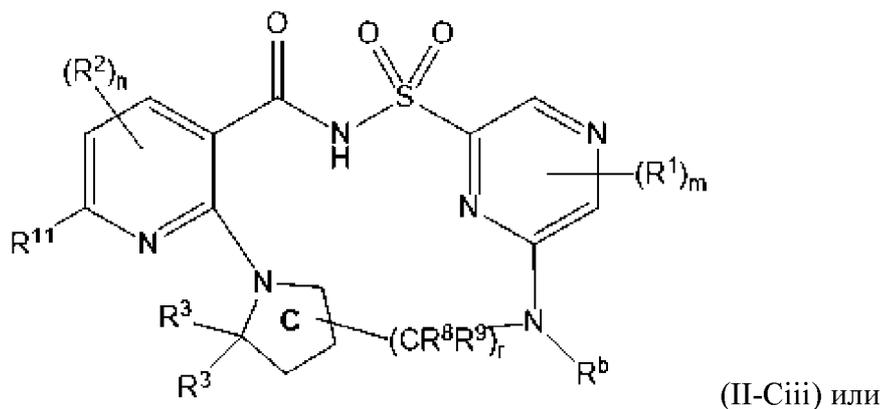
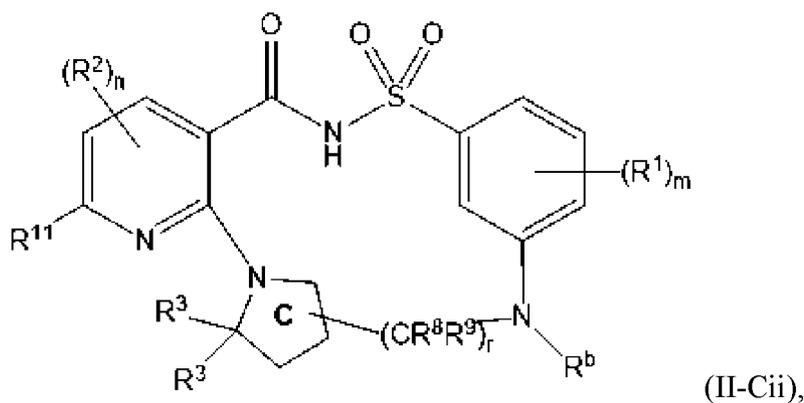
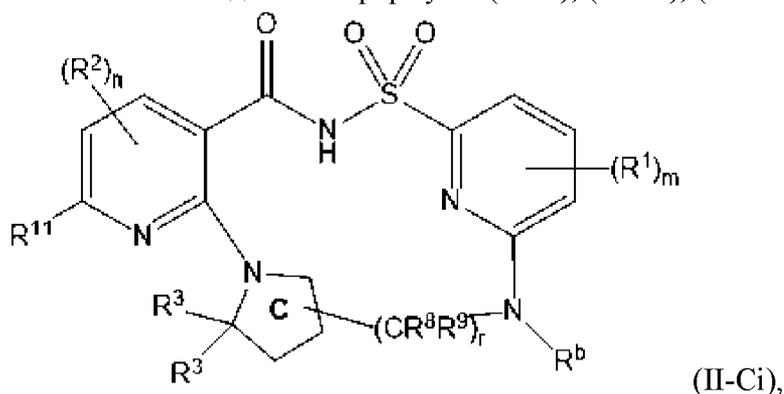
- каждая R^{10} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2H$, C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO_2N$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$,

или R^8 и R^9 при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо;

- каждый R^b независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, $-CO_2H$, $-C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждая из которых замещена 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} , или необязательно один R^1 и один R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_4 - C_9 гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен $-NMe_2$, и где C_4 - C_9 гетероциклил необязательно замещен $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$ или $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$.

[0059] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii) или (II-Civ):



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанного, где:

- каждая R^1 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных

групп, C₁-C₆галогеналкильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R¹ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждая R² независимо выбрана из C₁-C₆алкильных групп, необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C₁-C₆алкоксильными группами, C₁-C₆галогеналкильными группами, C₁-C₆галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой;

- R¹¹ выбран из водорода, галогена, C₁-C₆алкильных групп, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп, C₂-C₆алкенильных групп, C₂-C₆алкинильных групп, бензила, -O-(C₃-C₆циклоалкила) и цианогруппы, каждое из которых замещено 0, 1, 2 или 3 группами R¹², или необязательно один из R² и R¹¹ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероциклил или 6-членное арильное кольцо, которое замещено фенильным кольцом, 5-членным гетероциклильным кольцом, 6-членным гетероциклильным кольцом, 5-членным гетероарильным кольцом, 6-членным гетероарильным кольцом, 3-8-членным циклоалкильным кольцом, 3-8-членным циклоалкенилом или 0, 1, 2, 3 или 4 группами R²;

- каждая R¹² независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, -(C₁-C₆алкил)-O(C₁-C₆алкил), -(C₁-C₆алкил)-CO₂(C₁-C₆алкил), -(C₁-C₆алкил)-N(R^x)(R^y), -(C₁-C₆алкил)-CO₂H, C₁-C₆алкоксила, -N(R^x)(R^y), -CO-N(R^x)(R^y), CO₂H, -CO₂(C₁-C₆алкил), -CO₂Vn, -CO(C₁-C₆алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C₃-C₁₀циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп и -CO₂(C₁-C₆алкил),

- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R³ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R³ соединены с образованием C₃-C₆циклоалкильного кольца;

- r равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый из R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, атомов галогена, C₁-C₆галогеналкильных групп, C₁-C₆алкильных групп, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп, CO₂H, C(O)N(R^x)(R^y), фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R¹⁰;

- каждая R¹⁰ независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, -(C₁-C₆алкил)-O(C₁-C₆алкил), -(C₁-C₆алкил)-CO₂(C₁-C₆алкил), -(C₁-C₆алкил)-N(R^x)(R^y), -(C₁-C₆алкил)-CO₂H, C₁-C₆алкоксила, -N(R^x)(R^y), -CO-N(R^x)(R^y), CO₂H, -CO₂(C₁-C₆алкил), -CO₂Vn, -CO(C₁-C₆алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-

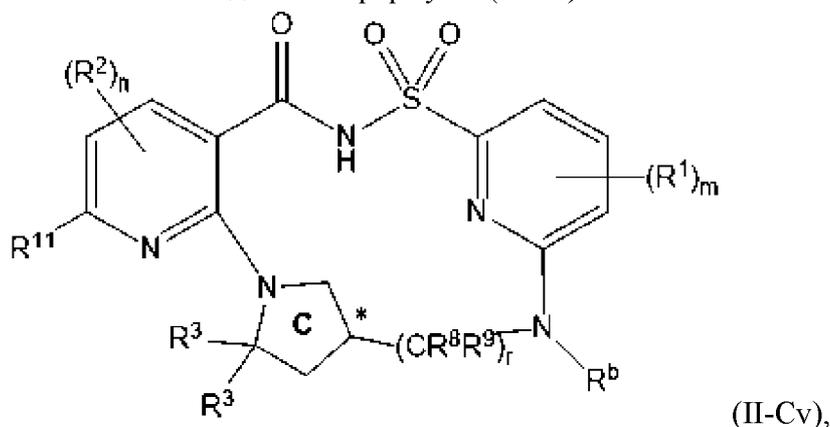
членного гетероцикла и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6$ алкил),

или R^8 и R^9 при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо;

- каждый R^b независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, $-CO_2H$, $-C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждая из которых замещена 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} , или необязательно один R^1 и один R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_4 - C_9 гетероцикла, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, $-CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-CO(C_1-C_6$ алкил), где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен $-NMe_2$, и где C_4 - C_9 гетероцикл необязательно замещен $-(C_1-C_6$ алкил)- $O(C_1-C_6$ алкил) или $-CO_2(C_1-C_6$ алкил).

[0060] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-Cv):



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанного, где:

- атом углерода, обозначенный *, характеризуется S-стереохимией или R-стереохимией;

- каждая R^1 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждая R^2 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C_1 - C_6 алкоксильными группами,

C_1 - C_6 галогеналкильными группами, C_1 - C_6 галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой;

- R^{11} выбран из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, C_2 - C_6 алкенильных групп, C_2 - C_6 алкинильных групп, бензила, $-O-(C_3-C_6$ циклоалкила) и цианогруппы, каждое из которых замещено 0, 1, 2 или 3 группами R^{12} , или необязательно один из R^2 и R^{11} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероцикл или 6-членное арильное кольцо, которое замещено фенильным кольцом, 5-членным гетероциклическим кольцом, 6-членным гетероциклическим кольцом, 5-членным гетероарильным кольцом, 6-членным гетероарильным кольцом, 3-8-членным циклоалкильным кольцом, 3-8-членным циклоалкенилом или 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^2 ;

- каждая R^{12} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6$ алкил)- $O(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6$ алкил)- CO_2H , C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-CO_2Vn$, $-CO(C_1-C_6$ алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероцикла и C_3-C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6$ алкил),

- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3-C_6 циклоалкильного кольца;

- r равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, CO_2H , $C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклических групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} ;

- каждая R^{10} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6$ алкил)- $O(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6$ алкил)- CO_2H , C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-CO_2Vn$, $-CO(C_1-C_6$ алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероцикла и C_3-C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6$ алкил),

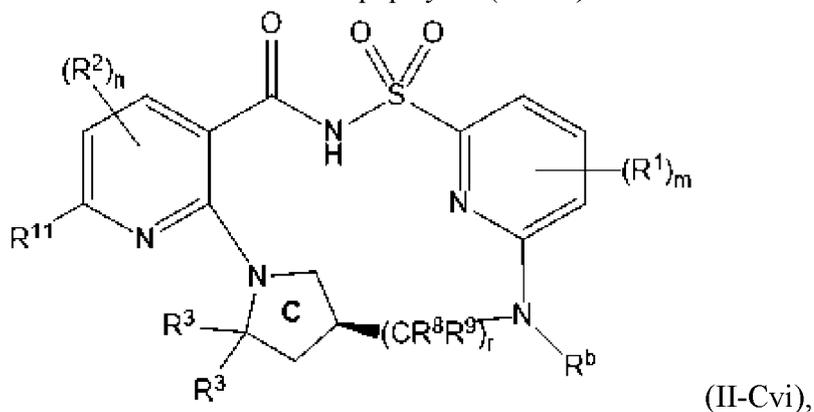
или R^8 и R^9 при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо;

- каждый R^b независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 -

С₆галогеналкильных групп, С₁-С₆алкильных групп, С₂-С₆алкенила, С₂-С₆алкинила, гидроксильных групп, С₁-С₆алкоксильных групп, С₁-С₆галогеналкоксильных групп, -СО₂Н, -С(О)N(R^x)(R^y), фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждая из которых замещена 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R¹⁰, или необязательно один R¹ и один R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3 или 4 группами R¹⁰; и

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, С₁-С₆алкила, С₁-С₆галогеналкила, С₄-С₉гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, -СО₂(С₁-С₆алкил), -СО(С₁-С₆алкил), где С₁-С₆алкил необязательно замещен -NMe₂, и где С₄-С₉гетероциклил необязательно замещен -(С₁-С₆алкил)-О(С₁-С₆алкил) или -СО₂(С₁-С₆алкил).

[0061] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-Cvi):



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанного, где:

- каждая R¹ независимо выбрана из С₁-С₆алкильных групп, С₁-С₆алкоксильных групп, С₁-С₆галогеналкильных групп, С₁-С₆галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R¹ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждая R² независимо выбрана из С₁-С₆алкильных групп, необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, С₁-С₆алкоксильными группами, С₁-С₆галогеналкильными группами, С₁-С₆галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой;

- R¹¹ выбран из водорода, галогена, С₁-С₆алкильных групп, С₁-С₆алкоксильных групп, С₁-С₆галогеналкильных групп, С₁-С₆галогеналкоксильных групп, С₂-С₆алкенильных групп, С₂-С₆алкинильных групп, бензила, -О-(С₃-С₆циклоалкила) и цианогруппы, каждое из которых замещено 0, 1, 2 или 3 группами R¹², или необязательно один из R² и R¹¹ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероциклил или 6-членное арильное кольцо, которое замещено фенильным кольцом, 5-

членным гетероциклическим кольцом, 6-членным гетероциклическим кольцом, 5-членным гетероарильным кольцом, 6-членным гетероарильным кольцом, 3-8-членным циклоалкильным кольцом, 3-8-членным циклоалкенилом или 0, 1, 2, 3 или 4 группами R²;

- каждая R¹² независимо выбрана из галогена, гидроксильной группы, циано, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, -(C₁-C₆алкил)-O(C₁-C₆алкил), -(C₁-C₆алкил)-CO₂(C₁-C₆алкил), -(C₁-C₆алкил)-N(R^x)(R^y), -(C₁-C₆алкил)-CO₂H, C₁-C₆алкоксильной группы, -N(R^x)(R^y), -CO-N(R^x)(R^y), CO₂H, -CO₂(C₁-C₆алкил), -CO₂Вп, -CO(C₁-C₆алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C₃-C₁₀циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп и -CO₂(C₁-C₆алкил),

- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R³ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R³ соединены с образованием C₃-C₆циклоалкильного кольца;

- r равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый из R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, атомов галогена, C₁-C₆галогеналкильных групп, C₁-C₆алкильных групп, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп, CO₂H, C(O)N(R^x)(R^y), фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклических групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R¹⁰;

- каждая R¹⁰ независимо выбрана из галогена, гидроксильной группы, циано, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, -(C₁-C₆алкил)-O(C₁-C₆алкил), -(C₁-C₆алкил)-CO₂(C₁-C₆алкил), -(C₁-C₆алкил)-N(R^x)(R^y), -(C₁-C₆алкил)-CO₂H, C₁-C₆алкоксильной группы, -N(R^x)(R^y), -CO-N(R^x)(R^y), CO₂H, -CO₂(C₁-C₆алкил), -CO₂Вп, -CO(C₁-C₆алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C₃-C₁₀циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп и -CO₂(C₁-C₆алкил),

или R⁸ и R⁹ при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо;

- каждый R^b независимо выбран из водорода, атомов галогена, C₁-C₆галогеналкильных групп, C₁-C₆алкильных групп, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, гидроксильных групп, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп, -CO₂H, -C(O)N(R^x)(R^y), фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклических групп, каждая из которых замещена 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R¹⁰, или необязательно один R¹ и один R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3 или 4 группами R¹⁰; и

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила, C₁-

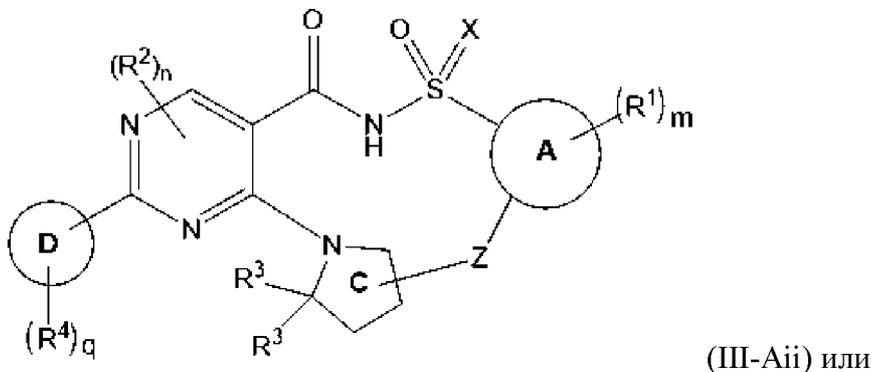
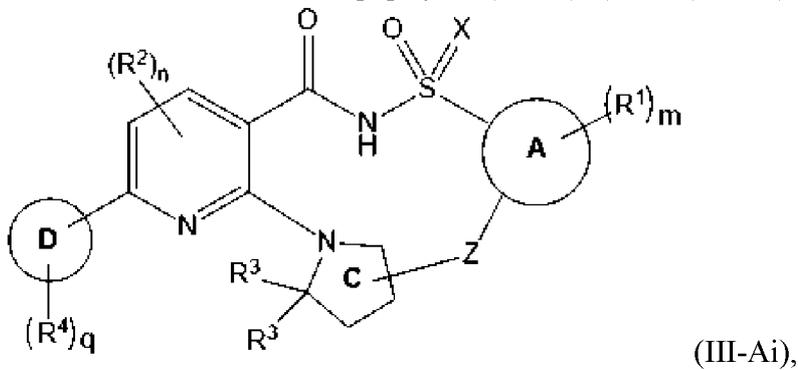
C_6 галогеналкила, C_4 - C_9 гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, $-CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-CO(C_1-C_6$ алкил), где C_1-C_6 алкил необязательно замещен $-NMe_2$, и где C_4-C_9 гетероциклил необязательно замещен $-(C_1-C_6$ алкил)- $O(C_1-C_6$ алкил) или $-CO_2(C_1-C_6$ алкил).

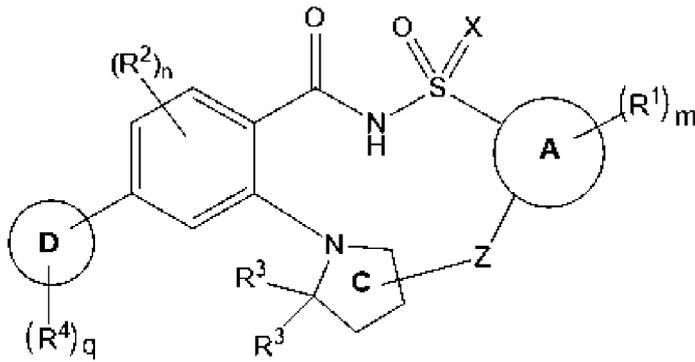
[0062] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение, отличное от соединений 1, 43, 216, 223, 242, 251, 257, 258, 266, 270 и 271.

[0063] Также в данном документе раскрыты соединения, характеризующиеся структурной формулой, изображенной в таблице 3А, их таутомеры, дейтерированные производные этих соединений и таутомеры, а также фармацевтически приемлемые соли любого из вышеуказанного.

[0064] В дополнение к соединениям формулы (III), их таутомерам, дейтерированным производным этих соединений и таутомерам и фармацевтически приемлемым солям любого из вышеуказанного, в настоящем изобретении предусматриваются соединения формул (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединения 299-397, соединения 398-436, их таутомеры, дейтерированные производные этих соединений и таутомерам и фармацевтически приемлемые соли любого из вышеуказанного.

[0065] Например, в некоторых вариантах осуществления соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (III-Ai), (III-Aii) или (III-Aiii):





(III-Aiii),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанного, где:

- кольцо А представляет собой фенил, индол, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

- кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо, 3-8-членное циклоалкильное кольцо или 3-8-членный циклоалкенил;

- X представляет собой O, NH или N(C₁-C₆алкил);

- каждая R¹ независимо выбрана из C₁-C₆алкильных групп, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R¹ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждый R² независимо выбран из C₁-C₆алкильных групп необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C₁-C₆алкоксильными группами, C₁-C₆галогеналкильными группами, C₁-C₆галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой, или необязательно два R² вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил или 6-членное гетероарильное кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп и C₁-C₆галогеналкоксильных групп;

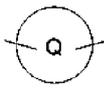
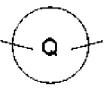
- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R³ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R³ соединены с образованием C₃-C₆циклоалкильного кольца;

- каждый R⁴ независимо выбран из атомов галогена, оксогруппы, гидроксильной группы, цианогруппы и групп -(Y)_k-R⁷, или необязательно два R⁴ вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп и C₁-C₆галогеналкоксильных

групп; где:

- k равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;
- каждый Y независимо выбран из групп C(R⁵)(R⁶), -O- и групп -NR^a-, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где:
 - каждый из R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, атомов галогена, гидроксильной группы, C₁-C₆алкильных групп и C₃-циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ при одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃-циклоалкильную группу или оксо;
 - каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₆алкильных групп, C₁-C₆галогеналкильных групп, атомов галогена, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп и C₁-C₆галогеналкоксильных групп; и
 - каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкильных групп; и
 - R⁷ выбран из водорода, атомов галогена, цианогруппы и C₃-C₁₀циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₆алкильных групп, C₁-C₆галогеналкильных групп и атомов галогена;
 - q равняется 1, 2, 3 или 4; и
 - Z представляет собой двухвалентный линкер формулы (L)_b, где:
 - r равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый L независимо выбран из групп C(R⁸)(R⁹), -O-,  и групп -NR^b-, где гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, и где  представляет собой 5- или 6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R¹⁰; и где:

- каждый из R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, атомов галогена, C₁-C₆галогеналкильных групп, C₁-C₆алкильных групп, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп, CO₂H, C(O)N(R^x)(R^y), фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклических групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R¹⁰;

каждая R¹⁰ независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, -(C₁-C₆алкил)-O(C₁-C₆алкил), -(C₁-C₆алкил)-CO₂(C₁-C₆алкил), -(C₁-C₆алкил)-N(R^x)(R^y), -(C₁-C₆алкил)-CO₂H, C₁-C₆алкоксила, -N(R^x)(R^y), -CO-N(R^x)(R^y), CO₂H, -CO₂(C₁-C₆алкил), -CO₂Вп, -CO(C₁-C₆алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероцикла и C₃-C₁₀циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп и -CO₂(C₁-C₆алкил),

или R⁸ и R⁹ при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо; и

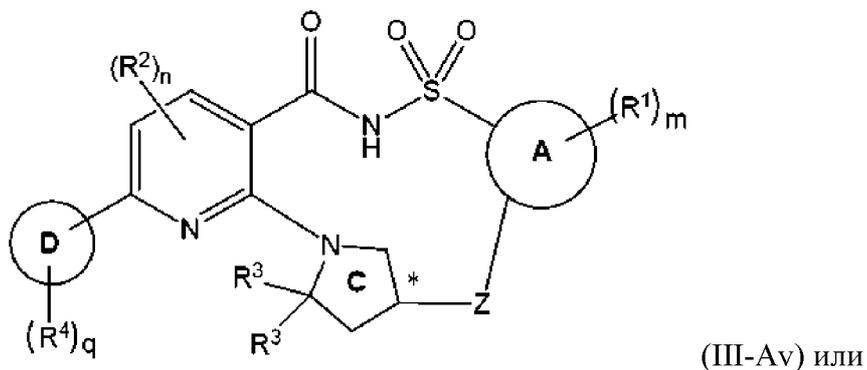
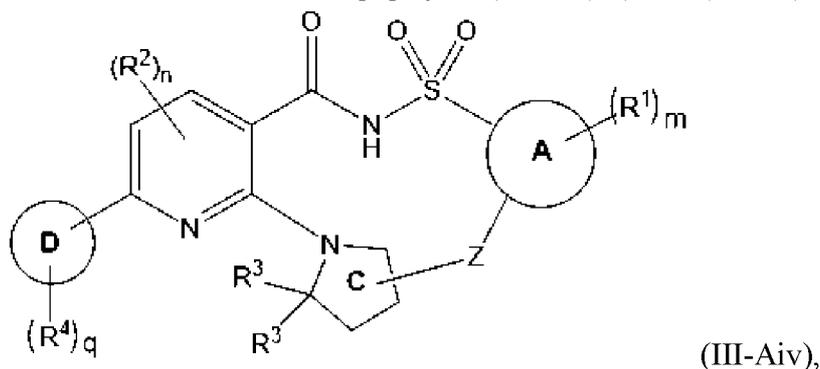
- каждый R^b независимо выбран из водорода, фенила и C₁-C₆алкильных групп, где

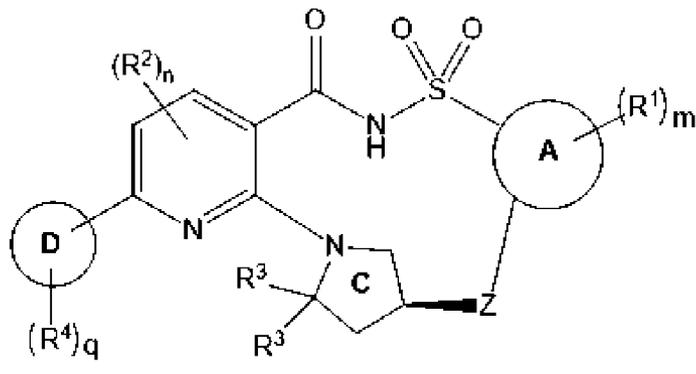
C_1 - C_6 алкильные группы необязательно и независимо замещены одной или более группами, выбранными из гидроксила, $-C(O)N(R^x)(R^y)$, циано, 4-6-членного гетероциклила, 5-членного гетероарила, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкилом;

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_4 - C_9 гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, $-CO_2(C_1$ - C_6 алкил), $-CO(C_1$ - C_6 алкил), где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен $-NMe_2$, и где C_4 - C_9 гетероциклил необязательно замещен $-(C_1$ - C_6 алкил)- $O(C_1$ - C_6 алкил) или $-CO_2(C_1$ - C_6 алкил);

при условии, что по меньшей мере один из R^8 и R^9 независимо выбран из C_3 - C_6 галогеналкильных групп, C_3 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_6 алкоксильных групп, C_3 - C_6 галогеналкоксильных групп, фенила, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, или по меньшей мере один R^3 представляет собой C_2 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или C_1 алкил, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца.

[0066] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (III-Aiv), (III-Av) или (III-Avi):





его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанного, где:

- атом углерода, обозначенный *, характеризуется S-стереохимией или R-стереохимией;

- кольцо А представляет собой фенил, индол, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

- кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо, 3-8-членное циклоалкильное кольцо или 3-8-членный циклоалкенил;

- каждая R¹ независимо выбрана из C₁-C₆алкильных групп, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R¹ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждый R² независимо выбран из C₁-C₆алкильных групп необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C₁-C₆алкоксильными группами, C₁-C₆галогеналкильными группами, C₁-C₆галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой, или необязательно два R² вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил или 6-членное гетероарильное кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп и C₁-C₆галогеналкоксильных групп;

- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R³ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R³ соединены с образованием C₃-C₆циклоалкильного кольца;

- каждый R⁴ независимо выбран из атомов галогена, оксогруппы, гидроксильной группы, цианогруппы и групп -(Y)_k-R⁷, или необязательно два R⁴ вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных

групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп и C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп; где:

- k равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый Y независимо выбран из групп $C(R^5)(R^6)$, $-O-$ и групп $-NR^a-$, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где:

- каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, атомов галогена, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкильных групп и C_3 - C_{10} циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 при одном и том же атоме углерода вместе образуют C_3 - C_{10} циклоалкильную группу или оксо;

- каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, атомов галогена, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп и C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп; и

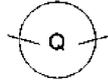
- каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкильных групп; и

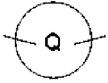
- R^7 выбран из водорода, атомов галогена, цианогруппы и C_3 - C_{10} циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп и атомов галогена;

- q равняется 1, 2, 3 или 4; и

- Z представляет собой двухвалентный линкер формулы $(L)_b$, где:

- r равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый L независимо выбран из групп $C(R^8)(R^9)$, $-O-$,  и групп $-NR^b-$, где

гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z , и где  представляет собой 5- или 6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и где:

- каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, CO_2H , $C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} ;

каждая R^{10} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2H$, C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO_2N$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$,

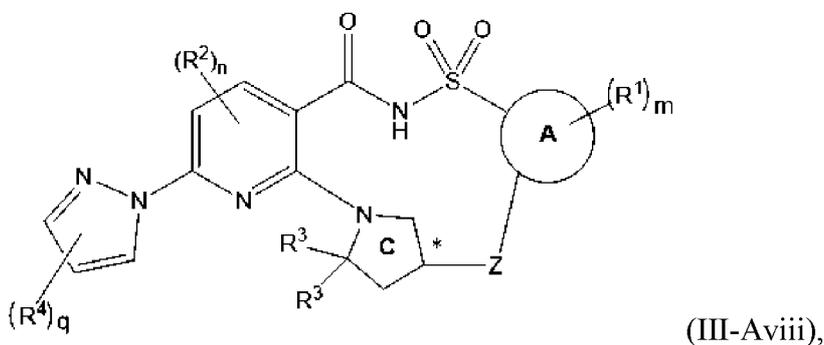
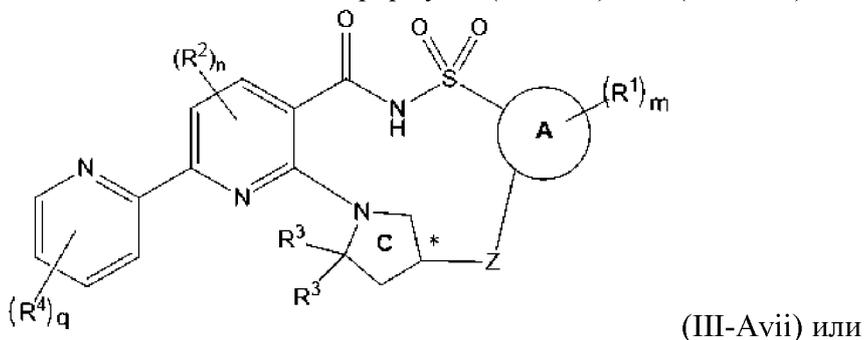
или R^8 и R^9 при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо; и

- каждый R^b независимо выбран из водорода, фенила и C_1 - C_6 алкильных групп, где C_1 - C_6 алкильные группы необязательно и независимо замещены одной или более группами, выбранными из гидроксила, $-C(O)N(R^x)(R^y)$, циано, 4-6-членного гетероциклила, 5-членного гетероарила, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкилом;

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_4 - C_9 гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, $-CO_2(C_1$ - C_6 алкил), $-CO(C_1$ - C_6 алкил), где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен $-NMe_2$, и где C_4 - C_9 гетероциклил необязательно замещен $-(C_1$ - C_6 алкил)- $O(C_1$ - C_6 алкил) или $-CO_2(C_1$ - C_6 алкил);

при условии, что по меньшей мере один из R^8 и R^9 независимо выбран из C_3 - C_6 галогеналкильных групп, C_3 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_6 алкоксильных групп, C_3 - C_6 галогеналкоксильных групп, фенила, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, или по меньшей мере один R^3 представляет собой C_2 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или C_1 алкил, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца.

[0067] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (III-Avii) или (III-Aviii):



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанного, где:

- атом углерода, обозначенный *, характеризуется S-стереохимией или R-стереохимией;

- кольцо А представляет собой фенил, индол, 5-членное гетероарильное кольцо или

6-членное гетероарильное кольцо;

- каждая R^1 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_6 алкильных групп необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C_1 - C_6 алкоксильными группами, C_1 - C_6 галогеналкильными группами, C_1 - C_6 галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой, или необязательно два R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил или 6-членное гетероарильное кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп и C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп;

- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца;

- каждый R^4 независимо выбран из атомов галогена, оксогруппы, гидроксильной группы, цианогруппы и групп $-(Y)_k-R^7$, или необязательно два R^4 вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп и C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп; где:

- k равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый Y независимо выбран из групп $C(R^5)(R^6)$, $-O-$ и групп $-NR^a$, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где:

- каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, атомов галогена, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкильных групп и C_3 - C_6 циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 при одном и том же атоме углерода вместе образуют C_3 - C_6 циклоалкильную группу или оксо;

- каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, атомов галогена, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп и C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп; и

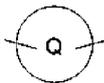
- каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкильных групп; и

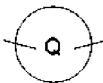
- R^7 выбран из водорода, атомов галогена, цианогруппы и C_3 - C_{10} циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп и атомов галогена;

- q равняется 1, 2, 3 или 4; и

- Z представляет собой двухвалентный линкер формулы $(L)_r$, где:

- r равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый L независимо выбран из групп $C(R^8)(R^9)$, -O-,  и групп $-NR^b$ -, где

гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, и где  представляет собой 5- или 6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и где:

- каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, CO_2H , $C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} ;

каждая R^{10} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2H$, C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO_2Vn$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$,

или R^8 и R^9 при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо; и

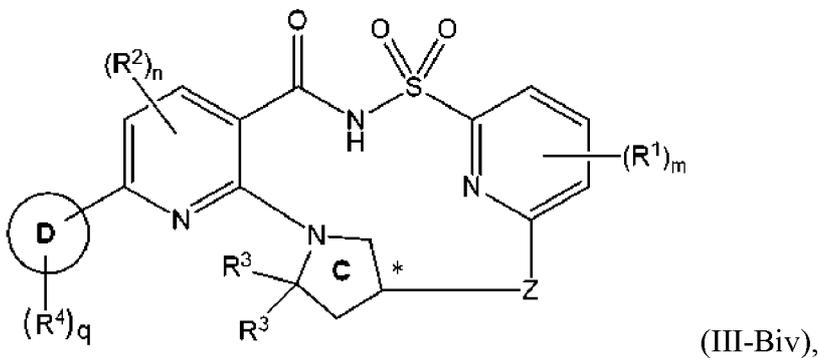
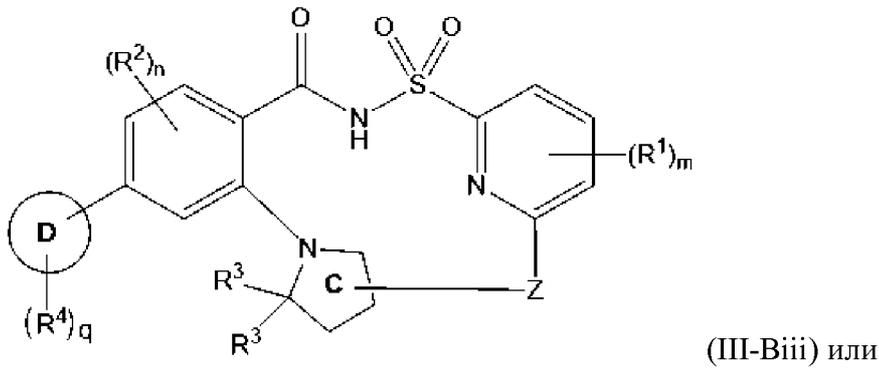
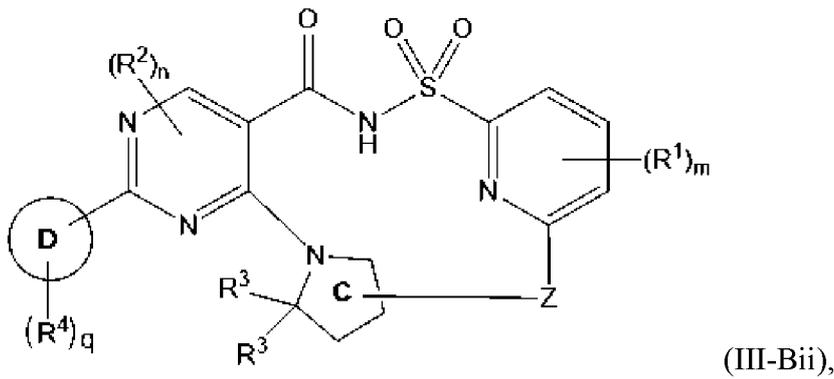
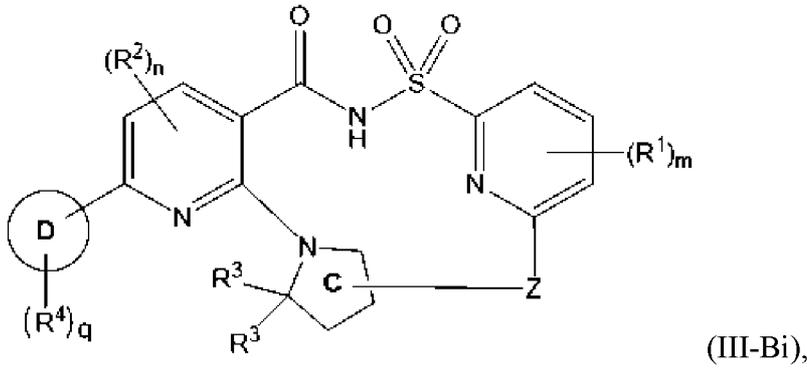
- каждый R^b независимо выбран из водорода, фенила и C_1 - C_6 алкильных групп, где C_1 - C_6 алкильные группы необязательно и независимо замещены одной или более группами, выбранными из гидроксила, $-C(O)N(R^x)(R^y)$, циано, 4-6-членного гетероциклила, 5-членного гетероарила, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкилом;

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_4 - C_9 гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен $-NMe_2$, и где C_4 - C_9 гетероцикл необязательно замещен $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$ или $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$;

при условии, что по меньшей мере один из R^8 и R^9 независимо выбран из C_3 - C_6 галогеналкильных групп, C_3 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_6 алкоксильных групп, C_3 - C_6 галогеналкоксильных групп, фенила, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, или по меньшей мере один R^3 представляет собой C_2 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или C_1 алкил, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 -

С₆циклоалкильного кольца.

[0068] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii) или (III-Biv):



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанного, где:

- атом углерода, обозначенный *, характеризуется S-стереохимией или R-стереохимией;
- кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое

кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо, 3-8-членное циклоалкильное кольцо или 3-8-членный циклоалкенил;

- каждая R^1 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_6 алкильных групп, необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C_1 - C_6 алкоксильными группами, C_1 - C_6 галогеналкильными группами, C_1 - C_6 галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой, или необязательно два R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил или 6-членное гетероарильное кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп и C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп;

- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца;

- каждый R^4 независимо выбран из атомов галогена, оксогруппы, гидроксильной группы, цианогруппы и групп $-(Y)_k-R^7$, или необязательно два R^4 вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп и C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп; где:

- k равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый Y независимо выбран из групп $C(R^5)(R^6)$, $-O-$ и групп $-NR^a$, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где:

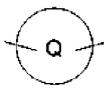
- каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, атомов галогена, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкильных групп и C_3 - C_6 циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 при одном и том же атоме углерода вместе образуют C_3 - C_6 циклоалкильную группу или оксо;

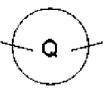
- каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, атомов галогена, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп и C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп; и

- каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкильных групп; и

- R^7 выбран из водорода, атомов галогена, цианогруппы и C_3 - C_{10} циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп и атомов галогена;

- q равняется 1, 2, 3 или 4; и
- Z представляет собой двухвалентный линкер формулы (L)_q, где:
- r равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый L независимо выбран из групп C(R⁸)(R⁹), -O-,  и групп -NR^b-, где

гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, и где  представляет собой 5- или 6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R¹⁰; и где:

- каждый из R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, атомов галогена, C₁-C₆галогеналкильных групп, C₁-C₆алкильных групп, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп, CO₂H, C(O)N(R^x)(R^y), фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R¹⁰;

каждая R¹⁰ независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, -(C₁-C₆алкил)-O(C₁-C₆алкил), -(C₁-C₆алкил)-CO₂(C₁-C₆алкил), -(C₁-C₆алкил)-N(R^x)(R^y), -(C₁-C₆алкил)-CO₂H, C₁-C₆алкоксила, -N(R^x)(R^y), -CO-N(R^x)(R^y), CO₂H, -CO₂(C₁-C₆алкил), -CO₂Vn, -CO(C₁-C₆алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C₃-C₁₀циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп и -CO₂(C₁-C₆алкил),

или R⁸ и R⁹ при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо; и

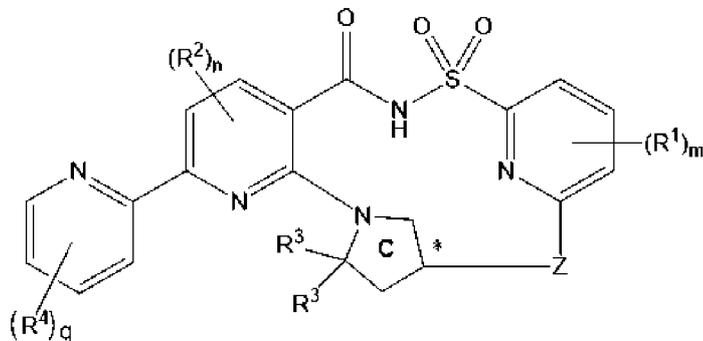
- каждый R^b независимо выбран из водорода, фенила и C₁-C₆алкильных групп, где C₁-C₆алкильные группы необязательно и независимо замещены одной или более группами, выбранными из гидроксила, -C(O)N(R^x)(R^y), циано, 4-6-членного гетероциклила, 5-членного гетероарила, необязательно замещенного C₁-C₆алкилом;

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₄-C₉гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, -CO₂(C₁-C₆алкил), -CO(C₁-C₆алкил), где C₁-C₆алкил необязательно замещен -NMe₂, и где C₄-C₉гетероцикл необязательно замещен -(C₁-C₆алкил)-O(C₁-C₆алкил) или -CO₂(C₁-C₆алкил);

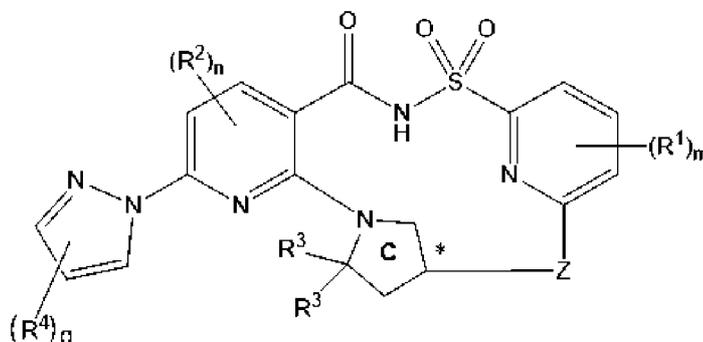
при условии, что по меньшей мере один из R⁸ и R⁹ независимо выбран из C₃-C₆галогеналкильных групп, C₃-C₆алкильных групп, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₆алкоксильных групп, C₃-C₆галогеналкоксильных групп, фенила, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, или по меньшей мере один R³ представляет собой C₂-C₆алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или C₁алкил,

замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца.

[0069] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (III-Bv) или (III-Bvi):



(III-Bv) или



(III-Bvi),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанного, где:

- атом углерода, обозначенный *, характеризуется S-стереохимией или R-стереохимией;

- каждая R^1 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_6 алкильных групп необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C_1 - C_6 алкоксильными группами, C_1 - C_6 галогеналкильными группами, C_1 - C_6 галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой, или необязательно два R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил или 6-членное гетероарильное кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп и C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп;

- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-

членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца;

- каждый R^4 независимо выбран из атомов галогена, оксогруппы, гидроксильной группы, цианогруппы и групп $-(Y)_k-R^7$, или необязательно два R^4 вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп и C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп; где:

- k равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый Y независимо выбран из групп $C(R^5)(R^6)$, $-O-$ и групп $-NR^a$, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где:

- каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, атомов галогена, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкильных групп и C_3 - C_6 циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 при одном и том же атоме углерода вместе образуют C_3 - C_6 циклоалкильную группу или оксо;

- каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, атомов галогена, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп и C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп; и

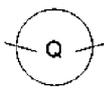
- каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкильных групп; и

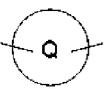
- R^7 выбран из водорода, атомов галогена, цианогруппы и C_3 - C_{10} циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп и атомов галогена;

- q равняется 1, 2, 3 или 4; и

- Z представляет собой двухвалентный линкер формулы $(L)_r$, где:

- r равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый L независимо выбран из групп $C(R^8)(R^9)$, $-O-$,  и групп $-NR^b$, где

гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z , и где  представляет собой 5- или 6-членный гетероциклический или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и где:

- каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, CO_2H , $C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклических групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} ;

каждая R^{10} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, -

(C₁-C₆алкил)-N(R^x)(R^y), -(C₁-C₆алкил)-CO₂H, C₁-C₆алкоксила, -N(R^x)(R^y), -CO-N(R^x)(R^y), CO₂H, -CO₂(C₁-C₆алкил), -CO₂Вп, -CO(C₁-C₆алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C₃-C₁₀циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп и -CO₂(C₁-C₆алкил),

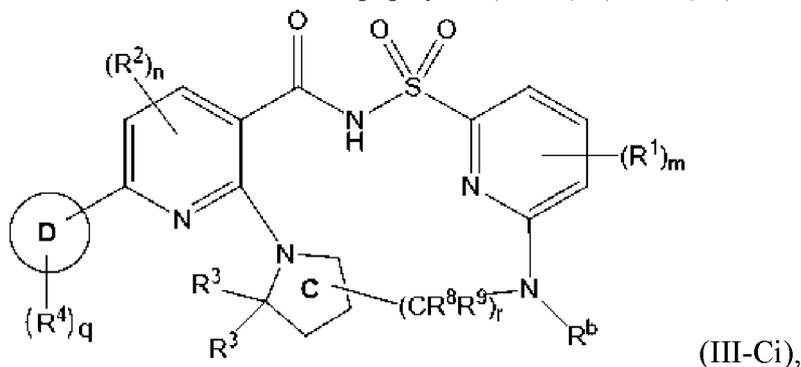
или R⁸ и R⁹ при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо; и

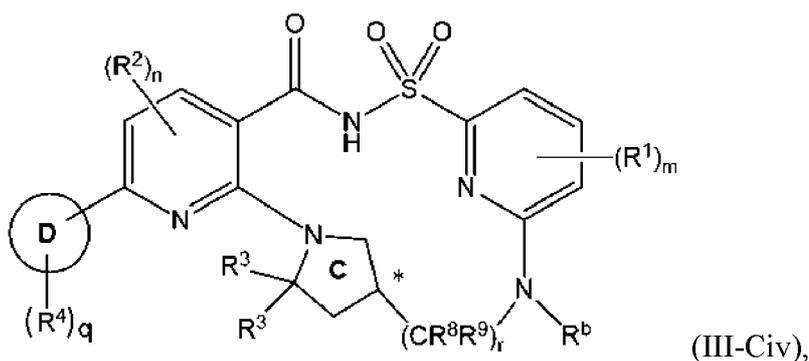
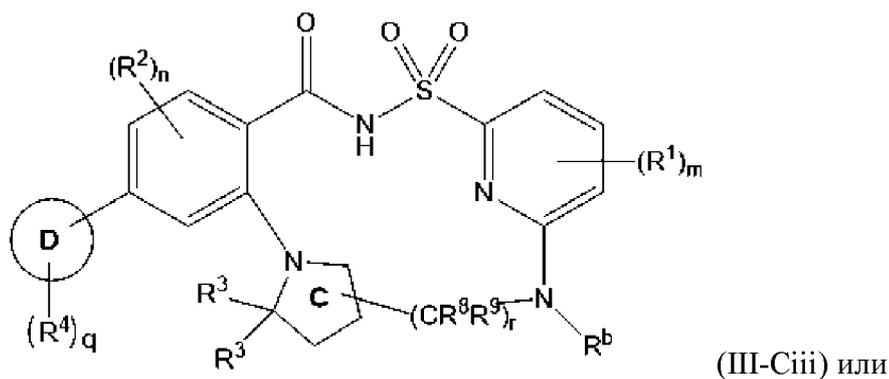
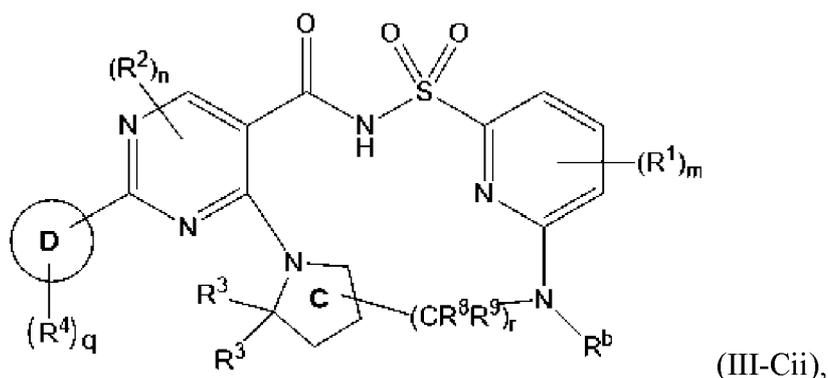
- каждый R^b независимо выбран из водорода, фенила и C₁-C₆алкильных групп, где C₁-C₆алкильные группы необязательно и независимо замещены одной или более группами, выбранными из гидроксила, -C(O)N(R^x)(R^y), циано, 4-6-членного гетероциклила, 5-членного гетероарила, необязательно замещенного C₁-C₆алкилом;

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₄-C₉гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, -CO₂(C₁-C₆алкил), -CO(C₁-C₆алкил), где C₁-C₆алкил необязательно замещен -NMe₂, и где C₄-C₉гетероциклил необязательно замещен -(C₁-C₆алкил)-O(C₁-C₆алкил) или -CO₂(C₁-C₆алкил);

при условии, что по меньшей мере один из R⁸ и R⁹ независимо выбран из C₃-C₆галогеналкильных групп, C₃-C₆алкильных групп, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₆алкоксильных групп, C₃-C₆галогеналкоксильных групп, фенила, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, или по меньшей мере один R³ представляет собой C₂-C₆алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или C₁алкил, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R³ соединены с образованием C₃-C₆циклоалкильного кольца.

[0070] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii) или (III-Civ):





его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанного, где:

- кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо, 3-8-членное циклоалкильное кольцо или 3-8-членный циклоалкенил;

- каждая R^1 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_6 алкильных групп необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C_1 - C_6 алкоксильными группами, C_1 - C_6 галогеналкильными группами, C_1 - C_6 галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой, или необязательно два R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил или 6-членное гетероарильное

кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп и C₁-C₆галогеналкоксильных групп;

- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R³ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R³ соединены с образованием C₃-C₆циклоалкильного кольца;

- каждый R⁴ независимо выбран из атомов галогена, оксогруппы, гидроксильной группы, цианогруппы и групп -(Y)_k-R⁷, или необязательно два R⁴ вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп и C₁-C₆галогеналкоксильных групп; где:

- k равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый Y независимо выбран из групп C(R⁵)(R⁶), -O- и групп -NR^a-, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где:

- каждый из R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, атомов галогена, гидроксильной группы, C₁-C₆алкильных групп и C₃-5циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ при одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃-5циклоалкильную группу или оксо;

- каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₆алкильных групп, C₁-C₆галогеналкильных групп, атомов галогена, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп и C₁-C₆галогеналкоксильных групп; и

- каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкильных групп; и

- R⁷ выбран из водорода, атомов галогена, цианогруппы и C₃-C₁₀циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₆алкильных групп, C₁-C₆галогеналкильных групп и атомов галогена;

- q равняется 1, 2, 3 или 4;

- каждый из R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, атомов галогена, C₁-C₆галогеналкильных групп, C₁-C₆алкильных групп, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп, CO₂H, C(O)N(R^x)(R^y), фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклических групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R¹⁰;

каждая R¹⁰ независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, -(C₁-C₆алкил)-O(C₁-C₆алкил), -(C₁-C₆алкил)-CO₂(C₁-C₆алкил), -(C₁-C₆алкил)-N(R^x)(R^y), -(C₁-C₆алкил)-CO₂H, C₁-C₆алкоксила, -N(R^x)(R^y), -CO-N(R^x)(R^y), CO₂H, -CO₂(C₁-C₆алкил), -CO₂Вп, -CO(C₁-C₆алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C₃-C₁₀циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано,

C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп и -CO₂(C₁-C₆алкил),

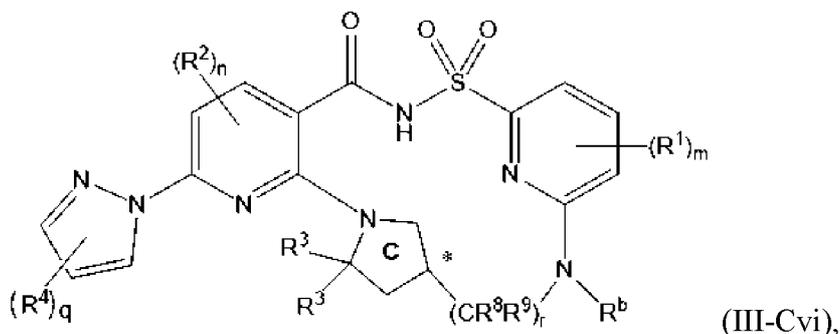
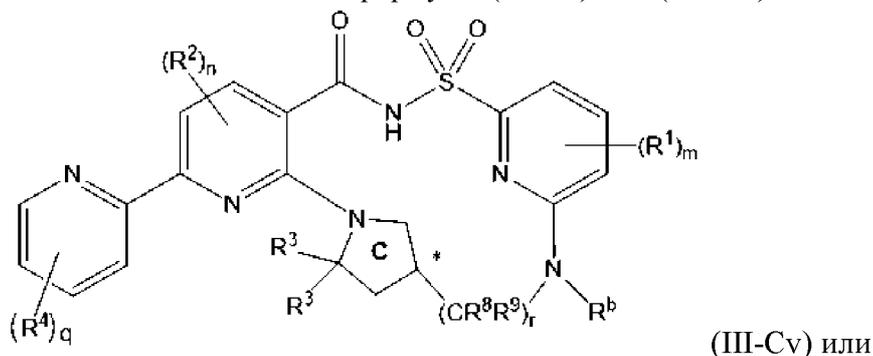
или R⁸ и R⁹ при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо; и

- каждый R^b независимо выбран из водорода, фенила и C₁-C₆алкильных групп, где C₁-C₆алкильные группы необязательно и независимо замещены одной или более группами, выбранными из гидроксила, -C(O)N(R^x)(R^y), циано, 4-6-членного гетероциклила, 5-членного гетероарила, необязательно замещенного C₁-C₆алкилом;

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₄-C₉гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, -CO₂(C₁-C₆алкил), -CO(C₁-C₆алкил), где C₁-C₆алкил необязательно замещен -NMe₂, и где C₄-C₉гетероциклил необязательно замещен -(C₁-C₆алкил)-O(C₁-C₆алкил) или -CO₂(C₁-C₆алкил);

при условии, что по меньшей мере один из R⁸ и R⁹ независимо выбран из C₃-C₆галогеналкильных групп, C₃-C₆алкильных групп, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₆алкоксильных групп, C₃-C₆галогеналкоксильных групп, фенила, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, или по меньшей мере один R³ представляет собой C₂-C₆алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или C₁алкил, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R³ соединены с образованием C₃-C₆циклоалкильного кольца.

[0071] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (III-Cv) или (III-Cvi):



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанного, где:

- каждая R^1 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_6 алкильных групп необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C_1 - C_6 алкоксильными группами, C_1 - C_6 галогеналкильными группами, C_1 - C_6 галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой, или необязательно два R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил или 6-членное гетероарильное кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп и C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп;

- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца;

- каждый R^4 независимо выбран из атомов галогена, оксогруппы, гидроксильной группы, цианогруппы и групп $-(Y)_k-R^7$, или необязательно два R^4 вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп и C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп; где:

- k равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый Y независимо выбран из групп $C(R^5)(R^6)$, $-O-$ и групп $-NR^a$, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где:

- каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, атомов галогена, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкильных групп и C_3 - C_5 циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 при одном и том же атоме углерода вместе образуют C_3 - C_5 циклоалкильную группу или оксо;

- каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, атомов галогена, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп и C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп; и

- каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкильных групп; и

- R^7 выбран из водорода, атомов галогена, цианогруппы и C_3 - C_{10} циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп и атомов галогена;

- q равняется 1, 2, 3 или 4;

- каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила,

гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, CO_2H , $C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклических групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} ;

каждая R^{10} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2H$, C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO_2Vn$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$,

или R^8 и R^9 при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо; и

- каждый R^b независимо выбран из водорода, фенила и C_1 - C_6 алкильных групп, где C_1 - C_6 алкильные группы необязательно и независимо замещены одной или более группами, выбранными из гидроксила, $-C(O)N(R^x)(R^y)$, циано, 4-6-членного гетероциклила, 5-членного гетероарила, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкилом;

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_4 - C_9 гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен $-NMe_2$, и где C_4 - C_9 гетероциклил необязательно замещен $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$ или $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$;

при условии, что по меньшей мере один из R^8 и R^9 независимо выбран из C_3 - C_6 галогеналкильных групп, C_3 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_6 алкоксильных групп, C_3 - C_6 галогеналкоксильных групп, фенила, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклических групп, или по меньшей мере один R^3 представляет собой C_2 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или C_1 алкил, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца.

[0072] Также в данном документе раскрыты соединения, характеризующиеся структурной формулой, изображенной в таблице 3В, их таутомеры, дейтерированные производные этих соединений и таутомеров, а также фармацевтически приемлемые соли любого из вышеуказанного.

Способы лечения

[0073] Любые из новых соединений, раскрытых в данном документе, такие как, например, соединения формулы (I), соединения формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединения 1-298, соединения формул (III), (III-Ai), (III-Aii),

(Ш-Aiii), (Ш-Aiv), (Ш-Av), (Ш-Avi), (Ш-Avii), (Ш-Aviii), (Ш-Bi), (Ш-Bii), (Ш-Biii), (Ш-Biv), (Ш-Bv), (Ш-Bvi), (Ш-Ci), (Ш-Cii), (Ш-Ciii), (Ш-Civ), (Ш-Cv) и (Ш-Cvi), соединения 299-397, соединения 398-436, их таутомеры, дейтерированные производные этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из вышеуказанных, могут действовать в качестве модулятора CFTR, т. е. они модулируют активность CFTR в организме. Индивидуумам, страдающим от мутации в гене, кодирующем CFTR, может быть полезно получать модулятор CFTR. Мутация CFTR может повлиять на количество CFTR, т. е. число каналов CFTR на поверхности клетки, или она может повлиять на функцию CFTR, т. е. функциональную способность каждого канала открываться и транспортировать ионы. Мутации, влияющие на количество CFTR, включают мутации, вызывающие дефекты синтеза (дефект класса I), мутации, вызывающие дефекты процессинга и миграции веществ (дефект класса II), мутации, вызывающие снижение синтеза CFTR (дефект класса V), и мутации, которые снижают поверхностную стабильность CFTR (дефект класса VI). Мутации, которые влияют на функцию CFTR, включают мутации, которые вызывают дефекты воротного механизма ионных каналов (дефект класса III), и мутации, вызывающие дефекты проводимости (дефект класса IV). Некоторые мутации CFTR обладают характеристиками нескольких классов. Некоторые мутации в гене CFTR приводят к муковисцидозу.

[0074] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусматриваются способы лечения, снижения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациента, предусматривающие введение пациенту эффективного количества любых новых соединений, раскрытых в данном документе, таких как, например, соединения формулы (I), соединения формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединения 1-298, соединения формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединения 299-397, соединения 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, отдельно или в комбинации с другим активным ингредиентом, таким как одно или более средств, модулирующих CFTR. В некоторых вариантах осуществления одно или более средств, модулирующих CFTR, выбраны из ивакафтора, D-ивакафтора, лумакафтора и тезакафтора. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет генотип F508del/минимальная функция (MF), генотип F508del/F508del (гомозиготный по мутации F508del), генотип F508del/воротный механизм ионных каналов или генотип F508del/остаточная функция (RF). В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным и имеет одну мутацию F508del. В некоторых вариантах осуществления пациент является гомозиготным по мутации N1303K.

[0075] В некоторых вариантах осуществления ежедневно вводят от 5 мг до 500 мг соединения, раскрытого в данном документе, его таутомера, дейтерированных

производных соединения и таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного.

[0076] В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным и имеет мутацию F508del на одном аллеле и мутацию на другом аллеле, выбранную из таблицы 2.

Таблица 2. Мутации CFTR

Мутация				
Q2X	L218X	Q525X	R792X	E1104X
S4X	Q220X	G542X	E822X	W1145X
W19X	Y275X	G550X	W882X	R1158X
G27X	C276X	Q552X	W846X	R1162X
Q39X	Q290X	R553X	Y849X	S1196X
W57X	G330X	E585X	R851X	W1204X
E60X	W401X	G673X	Q890X	L1254X
R75X	Q414X	Q685X	S912X	S1255X
L88X	S434X	R709X	Y913X	W1282X
E92X	S466X	K710X	Q1042X	Q1313X
Q98X	S489X	Q715X	W1089X	Q1330X
Y122X	Q493X	L732X	Y1092X	E1371X
E193X	W496X	R764X	W1098X	Q1382X
W216X	C524X	R785X	R1102X	Q1411X
185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
296+1G→T	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C	3600+2insT
405+1G→A	1249-1G→A	1811+1.6kbA→G	(G970R)	3850-1G→A
405+3A→C	1341+1G→A	1811+1643G→T	3120G→A	4005+1G→A
406-1G→A	1525-2A→G	1812-1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
621+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→A	3121-2A→G	
711+1G→T		1898+1G→C		
182delT	1078delT	1677delTA	2711delT	3737delA
306insA	1119delA	1782delA	2732insA	3791delC
306delTAGA	1138insG	1824delA	2869insG	3821delT
365-366insT	1154insTC	1833delT	2896insAG	3876delA
394delTT	1161delC	2043delG	2942insT	3878delG
442delA	1213delT	2143delT	2957delT	3905insT

Мутация				
444delA	1259insA	2183AA→G	3007delG	4016insT
457TAT→G	1288insTA	2184delA	3028delA	4021dupT
541delC	1343delG	2184insA	3171delC	4022insT
574delA	1471delA	2307insA	3171insC	4040delA
663delT	1497delGG	2347delG	3271delGG	4279insA
849delG	1548delG	2585delT	3349insT	4326delTC
935delA	1609del CA	2594delGT	3659delC	
CFTRdele1		CFTRdele16-17b	1461ins4	
CFTRdele2		CFTRdele17a,17b	1924del7	
CFTRdele2,3		CFTRdele17a-18	2055del9→A	
CFTRdele2-4		CFTRdele19	2105-2117del13insAGAAA	
CFTRdele3-10,14b-16		CFTRdele19-21	2372del8	
CFTRdele4-7		CFTRdele21	2721del11	
CFTRdele4-11		CFTRdele22-24	2991del32	
CFTR50kbdel		CFTRdele22,23	3667ins4	
CFTRdup6b-10		124del23bp	4010del4	
CFTRdele11		602del14	4209TGTT→AA	
CFTRdele13,14a		852del22		
CFTRdele14b-17b		991del5		
A46D	V520F	Y569D	N1303K	
G85E	A559T	L1065P		
R347P	R560T	R1066C		
L467P	R560S	L1077P		
I507del	A561E	M1101K		

[0077] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение также направлено на способы лечения с применением меченных изотопами соединений, полученных из вышеуказанных соединений или их фармацевтически приемлемых солей, где каждое из формулы и переменных для таких соединений и солей является независимо таким, как описано выше или в любых других вариантах осуществления, описанных выше, при условии, что один или более атомов в них заменены атомом или атомами, характеризующимися атомной массой или массовым числом, которые отличаются от атомной массы или массового числа атома, который традиционно встречается в природе (меченные изотопом). Примеры изотопов, которые являются коммерчески доступными и подходящими для настоящего изобретения, включают изотопы водорода, углерода, азота,

кислорода, фосфора, фтора и хлора, например, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl соответственно.

[0078] Меченные изотопами соединения и соли можно применять множеством полезных способов. Они могут быть подходящими для лекарственных препаратов и/или различных типов анализов, таких как анализы распределения субстрата в тканях. Например, соединения, меченные тритием (^3H) и/или углеродом-14 (^{14}C), являются особенно полезными для различных типов анализов, таких как анализы распределения субстрата в тканях, вследствие относительно простого приготовления и превосходной возможности выявления. Например, соединения, меченные дейтерием (^2H), являются терапевтически полезными с потенциальными терапевтическими преимуществами по сравнению с соединениями, не мечеными ^2H . В целом, соединения и соли, меченные дейтерием (^2H), могут характеризоваться более высокой метаболической стабильностью по сравнению с соединениями, не мечеными изотопами, вследствие описанного ниже кинетического изотопного эффекта. Более высокая метаболическая стабильность непосредственно выражается в увеличении периода полувыведения *in vivo* или в более низких дозировках, что может быть желательно. Меченные изотопами соединения и соли обычно можно получать путем выполнения процедур, раскрытых в схемах синтеза и в соответствующем описании, в части примеров и в части получения в данном тексте, с заменой реагента, не меченного изотопами, на легкодоступный реагент, меченный изотопами.

[0079] В некоторых вариантах осуществления соединения и соли, меченные изотопами, представляют собой соединения, меченные дейтерием (^2H). В некоторых конкретных вариантах осуществления меченные изотопами соединения и соли помечены дейтерием (^2H), где один или более атомов водорода в них заменены дейтерием. В химических структурах дейтерий обозначен «D».

[0080] При открытии и разработке терапевтических средств специалист в данной области техники пытается оптимизировать фармакокинетические параметры при сохранении желаемых свойств *in vitro*. Разумно предположить, что многие соединения с неудовлетворительными фармакокинетическими профилями являются восприимчивыми к окислительному метаболизму.

[0081] Соединения и соли, меченные дейтерием (^2H), могут влиять на окислительный метаболизм соединения посредством первичного кинетического изотопного эффекта. Первичный кинетический изотопный эффект представляет собой изменение скорости химической реакции, которое возникает в результате обмена ядрами изотопов, что, в свою очередь, вызвано изменением энергии основного состояния, необходимой для образования ковалентной связи после этого изотопного обмена. Обмен более тяжелого изотопа обычно приводит в результате к снижению энергии основного состояния химической связи и, таким образом, вызывает уменьшение лимитирующей скорости разрыва связи. Если разрыв связи происходит в седлообразной точке вдоль координаты реакции со множеством продуктов или вблизи нее, то коэффициенты распределения продуктов могут существенно изменяться. Для объяснения: если дейтерий

связан с атомом углерода в незаменяемом положении, то различия в скорости $k_M/k_D=2-7$ являются типичными. Для дальнейшего обсуждения см. S. L. Harbeson and R. D. Tung, *Deuterium In Drug Discovery and Development*, Ann. Rep. Med. Chem. **2011**, 46, 403-417, который включен в данный документ посредством ссылки.

[0082] Концентрацию изотопа(изотопов) (например, дейтерия), включенного(включенных) в меченные изотопами соединения и соль по настоящему изобретению, можно определить с помощью коэффициента изотопного обогащения. Термин «коэффициент изотопного обогащения», используемый в данном документе, означает соотношение между изотопным избытком и природной распространенностью указанного изотопа. В некоторых вариантах осуществления, если заместителем в соединении по настоящему изобретению указан дейтерий, такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (включение атомов дейтерия составляет 52,5% в каждом положении обозначенного атома дейтерия), по меньшей мере 4000 (включение атомов дейтерия составляет 60%), по меньшей мере 4500 (включение атомов дейтерия составляет 67,5%), по меньшей мере 5000 (включение атомов дейтерия составляет 75%), по меньшей мере 5500 (включение атомов дейтерия составляет 82,5%), по меньшей мере 6000 (включение атомов дейтерия составляет 90%), по меньшей мере 6333,3 (включение атомов дейтерия составляет 95%), по меньшей мере 6466,7 (включение атомов дейтерия составляет 97%), по меньшей мере 6600 (включение атомов дейтерия составляет 99%) или по меньшей мере 6633,3 (включение атомов дейтерия составляет 99,5%).

Виды комбинированной терапии

[0083] В одном аспекте, раскрытом в данном документе, предусмотрены способы лечения муковисцидоза и других заболеваний, опосредованных CFTR, с применением любых новых соединений, раскрытых в данном документе, таких как, например, соединения формулы (I), соединения формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединения 1-298, соединения формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединения 299-397, соединения 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным фармацевтическим ингредиентом.

[0084] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из муколитических средств, бронхолитических средств, антибиотиков, противоинфекционных средств и противовоспалительных средств.

[0085] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой антибиотик. Иллюстративные антибиотики, пригодные в данном документе, включают тобрамицин, в том числе порошок тобрамицина для

ингаляций (ТИР), азитромицин, азтреонам, в том числе азтреонам в форме аэрозоля, амикацин, в том числе его липосомальные составы, ципрофлоксацин, в том числе его составы, подходящие для введения путем ингаляции, левофлоксацин, в том числе его составы в форме аэрозоля, и комбинации двух антибиотиков, например, фосфомицина и тобрамицина.

[0086] В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой муколит. Иллюстративные муколиты, пригодные в данном документе, включают Pulmozyme®.

[0087] В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой бронхолитическое средство. Иллюстративные бронхолитические средства включают альбутерол, сульфат метапротенерола, ацетат пирбутерола, салметерол или сульфат тетрабулина.

[0088] В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой противовоспалительное средство, т. е. средство, которое может снижать воспаление в легких. Такие иллюстративные средства, пригодные в данном документе, включают ибупрофен, докозагексановую кислоту (ДНА), силденафил, глутатион для ингаляций, пиоглитазон, гидроксихлорохин или симвастатин.

[0089] В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой питательное средство. Иллюстративные питательные вещества включают панкрелипазу (заменитель фермента поджелудочной железы), в том числе Pancrease®, Pancreacarb®, Ultrase® или Creon®, Liprotomase® (панее Trizyteк®), Aquadeks® или глутатион для ингаляции. В одном варианте осуществления дополнительное питательное средство представляет собой панкрелипазу.

[0090] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из средств, модулирующих CFTR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из (а) тезакафтора и его фармацевтически приемлемой соли; и (b) ивакафтора или D-ивакафтора и фармацевтически приемлемых солей ивакафтора или D-ивакафтора. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления разновидности комбинированной терапии, предусмотренные в данном документе, включают (а) соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного; (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его фармацевтически приемлемых солей; и (c) по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора или D-ивакафтора и их фармацевтически

приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления разновидности комбинированной терапии, представленные в данном документе, включают (a) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного; (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его фармацевтически приемлемых солей; и (c) по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора или D-ивакафтора и их фармацевтически приемлемых солей.

[0091] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, вводят в комбинации с по меньшей мере одним соединением, выбранным из тезакафтора и его фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, вводят в комбинации с по меньшей мере одним соединением, выбранным из ивакафтора и его фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, вводят в комбинации с по меньшей мере одним соединением, выбранным из D-ивакафтора и его

фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, вводят в комбинации с тезакафтором или его фармацевтически приемлемой солью и по меньшей мере одним соединением, выбранным из ивакафтора и его фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, вводят в комбинации с по меньшей мере одним соединением, выбранным из тезакафтора и его фармацевтически приемлемых солей и по меньшей мере одним соединением, выбранным из D-ивакафтора и его фармацевтически приемлемых солей.

[0092] Каждое из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, независимо можно вводить один раз в день, два раза в день или три раза в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-

Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора или D-ивакафтора и их фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-

Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора или D-ивакафтора и их фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день.

[0093] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора или D-ивакафтора и их фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора или D-ивакафтора и их фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из лумакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора или D-ивакафтора и их фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-

Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора или D-ивакафтора и их фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из лумакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день.

[0094] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из D-ивакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из лумакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из D-ивакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день.

[0095] Соединения формулы (I), соединения формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединения 1-298, соединения формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединения 299-397, соединения 398-436, их таутомеры, дейтерированные производные этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемые соли любого из вышеуказанного, тезакафтор (ивакафтор или D-ивакафтор) и их фармацевтически приемлемые соли и их дейтерированные производные можно вводить в составе одной фармацевтической

композиции или отдельных фармацевтических композиций. Такие фармацевтические композиции можно вводить один раз в день или несколько раз в день, например, два раза в день. При использовании в данном документе выражение того, что данное количество АРІ (например, тезакафтор (ивакафтор или D-ивакафтор) или их фармацевтически приемлемую соль) вводят один или два раза в день или в сутки, означает, что указанное количество вводят на дозу один или два раза в день.

[0096] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, вводят в составе первой фармацевтической композиции; по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе второй фармацевтической композиции; и по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе третьей фармацевтической композиции.

[0097] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, вводят в составе первой фармацевтической композиции; по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе второй фармацевтической композиции; по меньшей мере одно соединение, выбранное из D-ивакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе третьей фармацевтической композиции.

[0098] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, вводят в

составе первой фармацевтической композиции; по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора или D-ивакафтора и их фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе второй фармацевтической композиции; по меньшей мере одно соединение, выбранное из лумакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе третьей фармацевтической композиции.

[0099] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, вводят в составе первой фармацевтической композиции; и по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора или D-ивакафтора и их фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе второй фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления вторая фармацевтическая композиция содержит половину суточной дозы указанного по меньшей мере одного соединения, выбранного из ивакафтора или D-ивакафтора и их фармацевтически приемлемых солей, а другую половину указанного по меньшей мере одного соединения, выбранного из ивакафтора или D-ивакафтора и их фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе третьей фармацевтической композиции.

[00100] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного; по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора или D-ивакафтора и их фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе первой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления первую фармацевтическую композицию вводят пациенту два раза в день. В некоторых вариантах осуществления первую фармацевтическую композицию вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления первую фармацевтическую композицию вводят один раз в день и вторую композицию, содержащую только ивакафтор, вводят один раз в день.

[00101] Можно применять любые подходящие фармацевтические композиции для

соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, тезакафтора, ивакафтора, D-ивакафтора, лумакафтора и их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного. Некоторые иллюстративные фармацевтические композиции для тезакафтора и его фармацевтически приемлемых солей могут быть найдены в WO 2011/119984 и WO 2014/014841, включенных в данный документ посредством ссылки. Некоторые иллюстративные фармацевтические композиции для ивакафтора и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в WO 2007/134279, WO 2010/019239, WO 2011/019413, WO 2012/027731 и WO 2013/130669, и некоторые иллюстративные фармацевтические композиции на для D-ивакафтора и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в патенте США № 8865902, патенте США № 9181192, патенте США № 9512079, WO 2017/053455, и WO 2018/080591, все из которых включены в данный документ посредством ссылки. Некоторые иллюстративные фармацевтические композиции для лумакафтора и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в WO 2010/037066, WO 2011/127421 и WO 2014/071122, включенных в данный документ посредством ссылки.

Фармацевтические композиции

[00102] В другом аспекте в настоящем изобретении предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00103] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусматриваются фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из

вышеуказанного, в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным фармацевтическим ингредиентом. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой модулятор CFTR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой корректор CFTR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой стимулятор CFTR. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, и по меньшей мере два дополнительных активных фармацевтических ингредиента, один из которых представляет собой корректор CFTR, а другой - стимулятор CFTR.

[00104] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая (a) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, и (c) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00105] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая (a) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора, D-

ивакафтора и их фармацевтически приемлемых солей, и (с) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00106] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая (а) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, (с) по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, и (d) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00107] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая (а) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из тезакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, (с) по меньшей мере одно соединение, выбранное из D-ивакафтора и его фармацевтически приемлемых солей, и (d) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00108] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая (а) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений формулы (I), соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), соединений 1-298, соединений формул (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii), (III-Civ), (III-Cv) и (III-Cvi), соединений 299-397, соединений 398-436, их таутомеров, дейтерированных производных этих соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного, (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из ивакафтора или D-ивакафтора и их фармацевтически приемлемых солей, (с) по меньшей мере одно соединение, выбранное из лумакафтора и его фармацевтически приемлемых солей и (d) по

меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00109] Любая фармацевтическая композиция, раскрытая в данном документе, может содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель выбран из фармацевтически приемлемых сред-носителей и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вещество выбрано из фармацевтически приемлемых наполнителей, разрыхлителей, поверхностно-активных веществ, связующих, смазывающих средств.

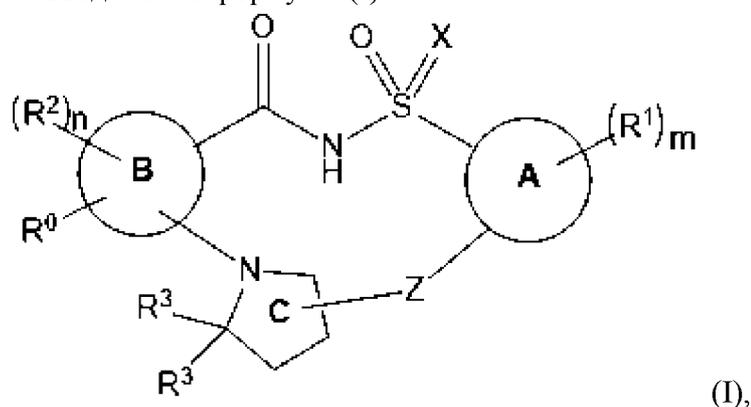
[00110] Описанные в данном документе фармацевтические композиции являются пригодными для лечения муковисцидоза и других заболеваний, опосредованных CFTR.

[00111] Как описано выше, фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, необязательно могут дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель может быть выбран из вспомогательных средств и сред-носителей. По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, используемый в данном документе, включает все возможные растворители, разбавители, другие жидкие среды-носители, добавки для образования дисперсии, добавки для образования суспензии, поверхностно-активные средства, изотонические средства, загустители, эмульгирующие средства, консерванты, твердые связующие и смазывающие средства, которые подходят для конкретной желаемой лекарственной формы. В Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, и *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York раскрыты различные носители, применяемые при составлении фармацевтических композиций, и известные методики для их получения. За исключением случаев, когда любой традиционный носитель является несовместимым с соединениями по настоящему изобретению, как, например, вследствие обеспечения любого нежелательного биологического эффекта или иного взаимодействия пагубным образом с любым(любыми) другим(другими) компонентом(компонентами) фармацевтической композиции, его применение предусмотрено в пределах объема настоящего изобретения. Неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых носителей включают без ограничения ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки (такие как сывороточный альбумин человека), буферные вещества (такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота и сорбат калия), смеси неполных глицеридов из насыщенных жирных кислот растительного происхождения, воду, соли и электролиты (такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия и соли цинка), коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена, ланолин, сахара (такие как лактоза, глюкоза и сахароза), виды крахмала (такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал), целлюлозу и ее

производные (такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетилцеллюлоза), порошкообразный трагакант, солод, желатин, тальк, вспомогательные вещества (такие как масло какао и воски для суппозиториев), масла (такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), гликоли (такие как пропиленгликоль и полиэтиленгликоль), сложные эфиры (такие как этилолеат и этиллаурат), агар, буферные средства (такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия), альгиновую кислоту, апирогенную воду, изотонический солевой раствор, раствор Рингера, этиловый спирт, фосфатные буферные растворы, нетоксичные совместимые смазывающие средства (такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния), красящие средства, разделительные средства, средства для нанесения покрытия, подсластители, вкусовые средства, ароматизирующие средства, консерванты и антиоксиданты.

[00112] Дополнительные варианты осуществления включают следующее.

1. Соединение формулы (I):



или его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где:

- кольцо А представляет собой фенил, индол, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

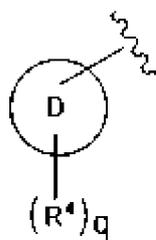
- кольцо В представляет собой фенильное, пиридиныльное или пиримидинильное кольцо;

- X представляет собой O, NH или $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$;

- каждая R^1 независимо выбрана из $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкильных}$ групп, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкоксильных}$ групп, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкильных}$ групп, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкоксильных}$ групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждая R^2 независимо выбрана из $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкильных}$ групп, необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкоксильными}$ группами, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкильными}$ группами, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкоксильными}$ группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой;



- R⁰ представляет собой R¹¹ или ;

- кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо, 3-8-членное циклоалкильное кольцо или 3-8-членный циклоалкенил;

- каждый R⁴ независимо выбран из атомов галогена, оксогруппы, гидроксильной группы, цианогруппы и групп -(Y)_k-R⁷, или необязательно два R⁴ вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп и C₁-C₆галогеналкоксильных групп; где:

- k равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый Y независимо выбран из групп C(R⁵)(R⁶), -O- и групп -NR^a-, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где:

- каждый из R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, атомов галогена, гидроксильной группы, C₁-C₆алкильных групп и C₃-5циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ при одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃-5циклоалкильную группу или оксо;

- каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₆алкильных групп, C₁-C₆галогеналкильных групп, атомов галогена, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп и C₁-C₆галогеналкоксильных групп; и

- каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкильных групп; и

- R⁷ выбран из водорода, атомов галогена, цианогруппы и C₃-C₁₀циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₆алкильных групп, C₁-C₆галогеналкильных групп и атомов галогена;

- q равняется 1, 2, 3 или 4;

- R¹¹ выбран из водорода, галогена, C₁-C₆алкильных групп, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп, C₂-C₆алкенильных групп, C₂-C₆алкинильных групп, бензила, -O-(C₃-C₆циклоалкила) и цианогруппы, каждое из которых замещено 0, 1, 2 или 3 группами R¹², или необязательно один из R² и R¹¹ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероциклический или 6-членное арильное кольцо, которое замещено фенильным кольцом, 5-членным гетероциклическим кольцом, 6-членным гетероциклическим кольцом, 5-членным гетероарильным кольцом, 6-членным гетероарильным кольцом, 3-8-членным циклоалкильным кольцом, 3-8-членным циклоалкенилом или 0, 1, 2, 3 или 4 группами R²;

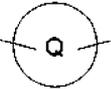
- каждая R^{12} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2H$, C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO_2Vn$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$;

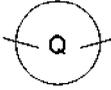
- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца;

- Z представляет собой двухвалентный линкер формулы $(L)_b$, где:

- r равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый L независимо выбран из групп $C(R^8)(R^9)$, $-O-$,  и групп $-NR^b-$, где

гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z , и где  представляет собой 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и где:

- каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, CO_2H , $C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} ;

- каждая R^{10} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2H$, C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO_2Vn$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$,

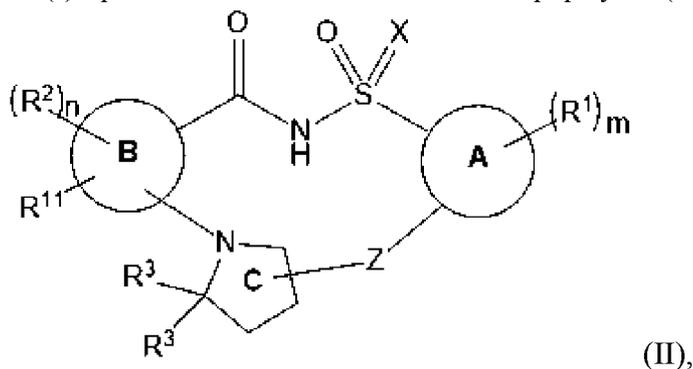
или R^8 и R^9 при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо;

- каждый R^b независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, $-CO_2H$, $-C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных

групп и 5-6-членных гетероциклических групп, каждая из которых замещена 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} , или необязательно один R^1 и один R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_4 - C_9 гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, $-CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-CO(C_1-C_6$ алкил), где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен $-NMe_2$, и где C_4 - C_9 гетероциклил необязательно замещен $-(C_1-C_6$ алкил)- $O(C_1-C_6$ алкил) или $-CO_2(C_1-C_6$ алкил).

2. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II):



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где:

- кольцо А представляет собой фенил, индол, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

- кольцо В представляет собой фенильное, пиридиновое или пиримидиновое кольцо;

- X представляет собой O, NH или $N(C_1-C_6$ алкил);

- каждая R^1 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждая R^2 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C_1 - C_6 алкоксильными группами, C_1 - C_6 галогеналкильными группами, C_1 - C_6 галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой;

- R^{11} выбран из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, C_2 - C_6 алкильных групп, бензила, $-O-(C_3-C_6$ циклоалкила) и цианогруппы, каждое из которых замещено 0, 1, 2 или 3 группами R^{12} , или необязательно один из R^2 и R^{11} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный циклоалкил, 5-6-членный

гетероциклил или 6-членное арильное кольцо, которое замещено фенильным кольцом, 5-членным гетероциклильным кольцом, 6-членным гетероциклильным кольцом, 5-членным гетероарильным кольцом, 6-членным гетероарильным кольцом, 3-8-членным циклоалкильным кольцом, 3-8-членным циклоалкенилом или 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^2 ;

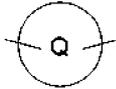
- каждая R^{12} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2H$, C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO_2Vn$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$;

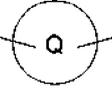
- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца;

- Z представляет собой двухвалентный линкер формулы $(L)_g$, где:

- g равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый L независимо выбран из групп $C(R^8)(R^9)$, $-O-$,  и групп $-NR^b-$, где

гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, и где  представляет собой 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и где:

- каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, CO_2H , $C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} ;

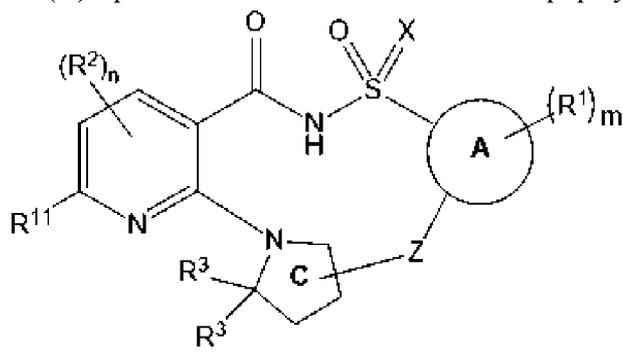
- каждая R^{10} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2H$, C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO_2Vn$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$,

или R^8 и R^9 при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо;

- каждый R^b независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, $-CO_2H$, $-C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклических групп, каждая из которых замещена 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} , или необязательно один R^1 и один R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_4 - C_9 гетероцикла, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, $-CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-CO(C_1-C_6$ алкил), где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен $-NMe_2$, и где C_4 - C_9 гетероцикл необязательно замещен $-(C_1-C_6$ алкил)- $O(C_1-C_6$ алкил) или $-CO_2(C_1-C_6$ алкил).

3. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 2, где соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-Ai):



(II-Ai),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где:

- кольцо А представляет собой фенил, индол, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

- X представляет собой O, NH или $N(C_1-C_6$ алкил);

- каждая R^1 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждая R^2 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C_1 - C_6 алкоксильными группами, C_1 - C_6 галогеналкильными группами, C_1 - C_6 галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой;

- R^{11} выбран из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, C_2 - C_6 алкенильных

групп, C_2 - C_6 алкинильных групп, бензила, $-O-(C_3-C_6$ циклоалкила) и цианогруппы, каждое из которых замещено 0, 1, 2 или 3 группами R^{12} , или необязательно один из R^2 и R^{11} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероциклил или 6-членное арильное кольцо, которое замещено фенильным кольцом, 5-членным гетероциклильным кольцом, 6-членным гетероциклильным кольцом, 5-членным гетероарильным кольцом, 6-членным гетероарильным кольцом, 3-8-членным циклоалкильным кольцом, 3-8-членным циклоалкенилом или 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^2 ;

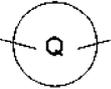
- каждая R^{12} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6$ алкил)- $O(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6$ алкил)- CO_2H , C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-CO_2Vn$, $-CO(C_1-C_6$ алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6$ алкил),

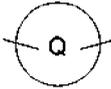
- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца;

- Z представляет собой двухвалентный линкер формулы $(L)_r$, где:

- r равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый L независимо выбран из групп $C(R^8)(R^9)$, $-O-$,  и групп $-NR^b-$, где

гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z , и где  представляет собой 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и где:

- каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, CO_2H , $C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} ;

- каждая R^{10} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6$ алкил)- $O(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6$ алкил)- CO_2H , C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-CO_2Vn$, $-CO(C_1-C_6$ алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано,

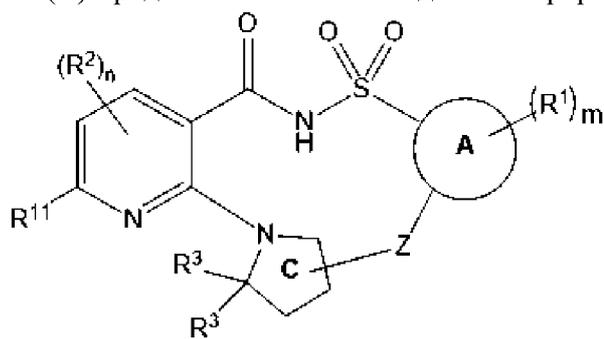
C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп и -CO₂(C₁-C₆алкил),

или R⁸ и R⁹ при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо;

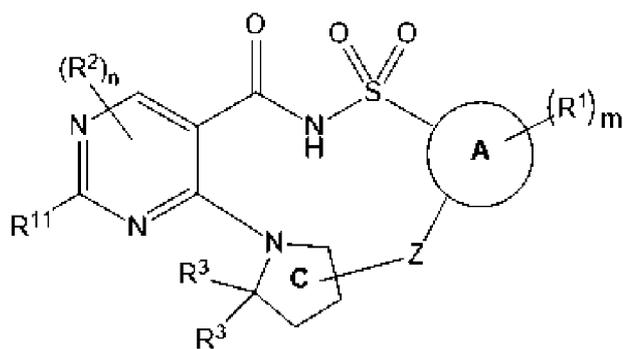
- каждый R^b независимо выбран из водорода, атомов галогена, C₁-C₆галогеналкильных групп, C₁-C₆алкильных групп, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, гидроксильных групп, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп, -CO₂H, -C(O)N(R^x)(R^y), фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждая из которых замещена 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R¹⁰, или необязательно один R¹ и один R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3 или 4 группами R¹⁰; и

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₄-C₉гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, -CO₂(C₁-C₆алкил), -CO(C₁-C₆алкил), где C₁-C₆алкил необязательно замещен -NMe₂, и где C₄-C₉гетероциклил необязательно замещен -(C₁-C₆алкил)-O(C₁-C₆алкил) или -CO₂(C₁-C₆алкил).

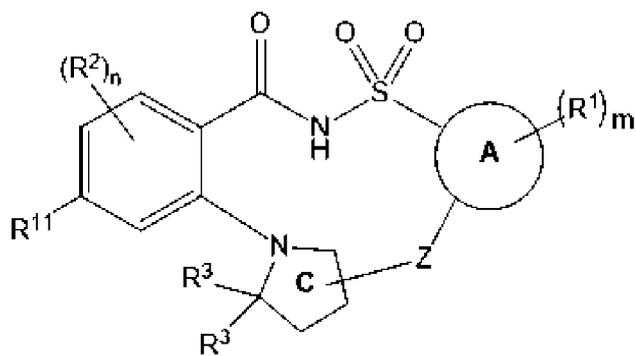
4. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 2, где соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-Aii), (II-Aiii) или (II-Aiv):



(II-Aii),



(II-Aiii) или



(II-Aiv),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где:

- кольцо А представляет собой фенил, индол, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

- каждая R^1 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждая R^2 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C_1 - C_6 алкоксильными группами, C_1 - C_6 галогеналкильными группами, C_1 - C_6 галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой;

- R^{11} выбран из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, C_2 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкинильных групп, бензила, $-O-(C_3-C_6$ циклоалкила) и цианогруппы, каждое из которых замещено 0, 1, 2 или 3 группами R^{12} , или необязательно один из R^2 и R^{11} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероциклил или 6-членное арильное кольцо, которое замещено фенильным кольцом, 5-членным гетероциклильным кольцом, 6-членным гетероциклильным кольцом, 5-членным гетероарильным кольцом, 6-членным гетероарильным кольцом, 3-8-членным циклоалкильным кольцом, 3-8-членным циклоалкенилом или 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^2 ;

- каждая R^{12} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6$ алкил)- $O(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6$ алкил)- CO_2H , C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-CO_2Bn$, $-CO(C_1-C_6$ алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6$ алкил),

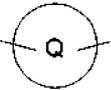
- n равняется 0, 1 или 2;

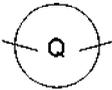
- каждый R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-

членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R³ соединены с образованием C₃-C₆циклоалкильного кольца;

- Z представляет собой двухвалентный линкер формулы (L)_g, где:

- g равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый L независимо выбран из групп C(R⁸)(R⁹), -O-,  и групп -NR^b-, где

гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, и где  представляет собой 5- или 6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R¹⁰; и где:

- каждый из R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, атомов галогена, C₁-C₆галогеналкильных групп, C₁-C₆алкильных групп, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп, CO₂H, C(O)N(R^x)(R^y), фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R¹⁰;

- каждая R¹⁰ независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, -(C₁-C₆алкил)-O(C₁-C₆алкил), -(C₁-C₆алкил)-CO₂(C₁-C₆алкил), -(C₁-C₆алкил)-N(R^x)(R^y), -(C₁-C₆алкил)-CO₂H, C₁-C₆алкоксила, -N(R^x)(R^y), -CO-N(R^x)(R^y), CO₂H, -CO₂(C₁-C₆алкил), -CO₂Вп, -CO(C₁-C₆алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C₃-C₁₀циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп и -CO₂(C₁-C₆алкил),

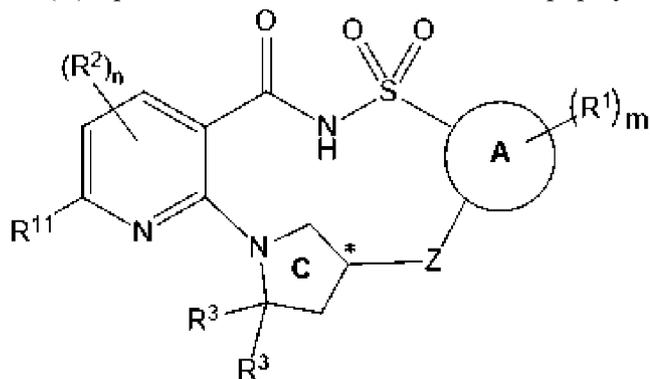
или R⁸ и R⁹ при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо;

- каждый R^b независимо выбран из водорода, атомов галогена, C₁-C₆галогеналкильных групп, C₁-C₆алкильных групп, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, гидроксильных групп, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп, -CO₂H, -C(O)N(R^x)(R^y), фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждая из которых замещена 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R¹⁰, или необязательно один R¹ и один R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3 или 4 группами R¹⁰; и

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₄-C₉гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, -CO₂(C₁-C₆алкил), -CO(C₁-C₆алкил), где C₁-C₆алкил необязательно замещен -NMe₂, и где C₄-C₉гетероцикл необязательно замещен -(C₁-C₆алкил)-O(C₁-C₆алкил) или -CO₂(C₁-C₆алкил).

5. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 2, где соединение

формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-Av):



(II-Av),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где:

- атом углерода, обозначенный *, характеризуется S-стереохимией или R-стереохимией;

- кольцо А представляет собой фенил, индол, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

- каждая R^1 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждая R^2 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C_1 - C_6 алкоксильными группами, C_1 - C_6 галогеналкильными группами, C_1 - C_6 галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой;

- R^{11} выбран из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, C_2 - C_6 алкенильных групп, C_2 - C_6 алкинильных групп, бензила, $-O-(C_3-C_6$ циклоалкила) и цианогруппы, каждое из которых замещено 0, 1, 2 или 3 группами R^{12} , или необязательно один из R^2 и R^{11} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероциклил или 6-членное арильное кольцо, которое замещено фенильным кольцом, 5-членным гетероциклильным кольцом, 6-членным гетероциклильным кольцом, 5-членным гетероарильным кольцом, 6-членным гетероарильным кольцом, 3-8-членным циклоалкильным кольцом, 3-8-членным циклоалкенилом или 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{12} ;

- каждая R^{12} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6$ алкил)- $O(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6$ алкил)- CO_2H , C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-CO_2Bn$, $-CO(C_1-C_6$ алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано,

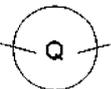
C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6$ алкил),

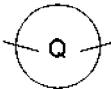
- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца;

- Z представляет собой двухвалентный линкер формулы $(L)_g$, где:

- g равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый L независимо выбран из групп $C(R^8)(R^9)$, $-O-$,  и групп $-NR^b-$, где

гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z , и где  представляет собой 5- или 6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и где:

- каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, CO_2H , $C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} ;

- каждая R^{10} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6$ алкил)- $O(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6$ алкил)- CO_2H , C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-CO_2Vn$, $-CO(C_1-C_6$ алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6$ алкил),

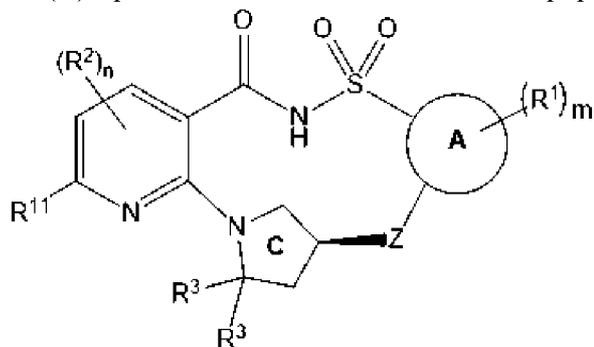
или R^8 и R^9 при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо;

- каждый R^b независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, $-CO_2H$, $-C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждая из которых замещена 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} , или необязательно один R^1 и один R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_4 - C_9 гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных

гетероарильных групп, бензила, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$, где $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$ необязательно замещен $-\text{NMe}_2$, и где $\text{C}_4\text{-C}_9\text{гетероцикл}$ необязательно замещен $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$ или $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$.

6. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 2, где соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-Avi):



(II-Avi),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где:

- кольцо А представляет собой фенил, индол, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

- каждая R^1 независимо выбрана из $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкильных}$ групп, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкоксильных}$ групп, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкильных}$ групп, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкоксильных}$ групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждая R^2 независимо выбрана из $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкильных}$ групп, необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкоксильными}$ группами, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкильными}$ группами, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкоксильными}$ группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой;

- R^{11} выбран из водорода, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкильных}$ групп, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкоксильных}$ групп, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкильных}$ групп, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкоксильных}$ групп, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенильных}$ групп, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинильных}$ групп, бензила, $-\text{O}(\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкила})$ и цианогруппы, каждое из которых замещено 0, 1, 2 или 3 группами R^{12} , или необязательно один из R^2 и R^{11} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероцикл или 6-членное арильное кольцо, которое замещено фенильным кольцом, 5-членным гетероциклическим кольцом, 6-членным гетероциклическим кольцом, 5-членным гетероарильным кольцом, 6-членным гетероарильным кольцом, 3-8-членным циклоалкильным кольцом, 3-8-членным циклоалкенилом или 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^2 ;

- каждая R^{12} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенила}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинила}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})\text{-CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})\text{-N}(\text{R}^x)(\text{R}^y)$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})\text{-CO}_2\text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкоксила}$, $-\text{N}(\text{R}^x)(\text{R}^y)$, $-\text{CO}\text{-N}(\text{R}^x)(\text{R}^y)$, CO_2H , $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$, $-\text{CO}_2\text{Bn}$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероцикла и $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{циклоалкила}$, каждый из которых необязательно и

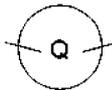
независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп и -CO₂(C₁-C₆алкил),

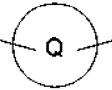
- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R³ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R³ соединены с образованием C₃-C₆циклоалкильного кольца;

- Z представляет собой двухвалентный линкер формулы (L)_r, где:

- r равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый L независимо выбран из групп C(R⁸)(R⁹), -O-,  и групп -NR^b-, где

гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, и где  представляет собой 5- или 6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R¹⁰; и где:

- каждый из R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, атомов галогена, C₁-C₆галогеналкильных групп, C₁-C₆алкильных групп, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп, CO₂H, C(O)N(R^x)(R^y), фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R¹⁰;

- каждая R¹⁰ независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, -(C₁-C₆алкил)-O(C₁-C₆алкил), -(C₁-C₆алкил)-CO₂(C₁-C₆алкил), -(C₁-C₆алкил)-N(R^x)(R^y), -(C₁-C₆алкил)-CO₂H, C₁-C₆алкоксила, -N(R^x)(R^y), -CO-N(R^x)(R^y), CO₂H, -CO₂(C₁-C₆алкил), -CO₂Вп, -CO(C₁-C₆алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C₃-C₁₀циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп и -CO₂(C₁-C₆алкил),

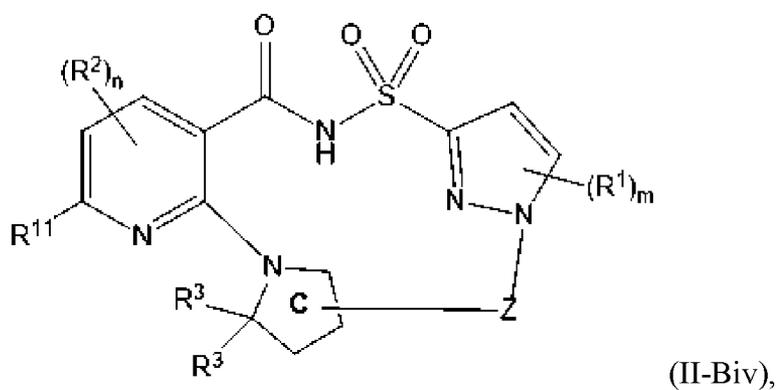
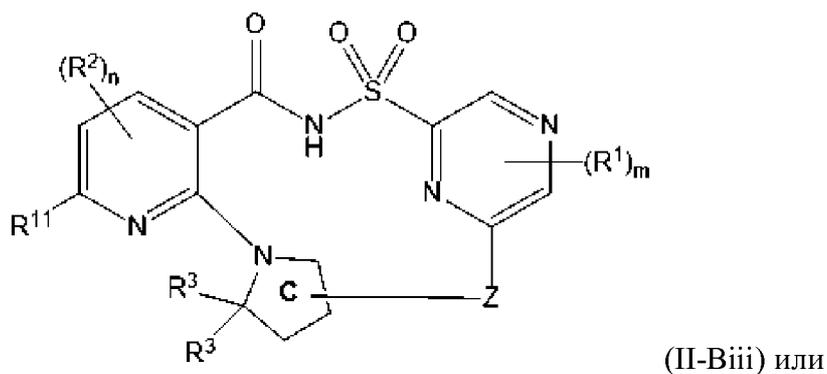
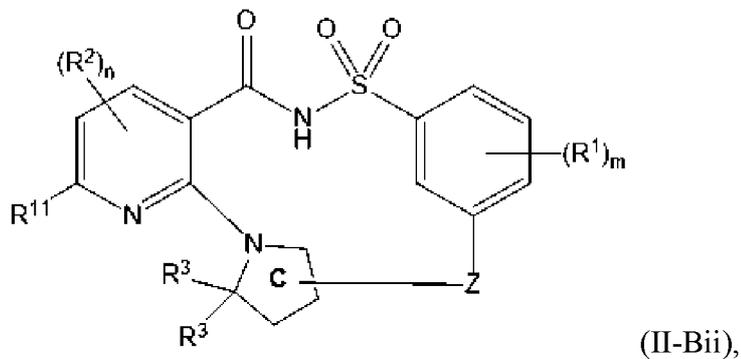
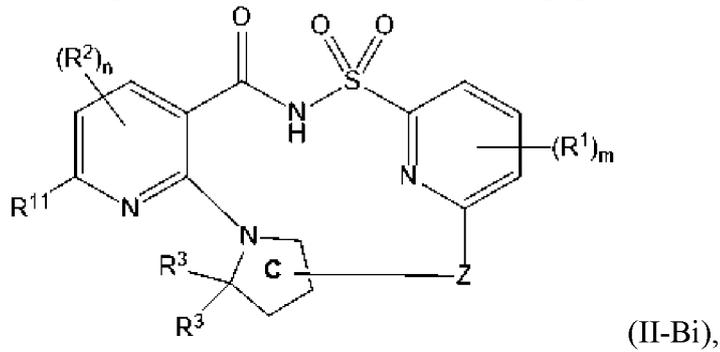
или R⁸ и R⁹ при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо;

- каждый R^b независимо выбран из водорода, атомов галогена, C₁-C₆галогеналкильных групп, C₁-C₆алкильных групп, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, гидроксильных групп, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп, -CO₂H, -C(O)N(R^x)(R^y), фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждая из которых замещена 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R¹⁰, или необязательно один R¹ и один R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3 или 4 группами R¹⁰; и

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила, C₁-

С₆галогеналкила, С₄-С₉гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, -CO₂(С₁-С₆алкил), -CO(С₁-С₆алкил), где С₁-С₆алкил необязательно замещен -NMe₂, и где С₄-С₉гетероциклил необязательно замещен -(С₁-С₆алкил)-O(С₁-С₆алкил) или -CO₂(С₁-С₆алкил).

7. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 2, где соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii) или (II-Biv):



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где:

- каждая R^1 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждая R^2 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C_1 - C_6 алкоксильными группами, C_1 - C_6 галогеналкильными группами, C_1 - C_6 галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой;

- R^{11} выбран из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, C_2 - C_6 алкенильных групп, C_2 - C_6 алкинильных групп, бензила, $-O-(C_3-C_6$ циклоалкила) и цианогруппы, каждое из которых замещено 0, 1, 2 или 3 группами R^{12} , или необязательно один из R^2 и R^{11} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероциклил или 6-членное арильное кольцо, которое замещено фенильным кольцом, 5-членным гетероциклильным кольцом, 6-членным гетероциклильным кольцом, 5-членным гетероарильным кольцом, 6-членным гетероарильным кольцом, 3-8-членным циклоалкильным кольцом, 3-8-членным циклоалкенилом или 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^2 ;

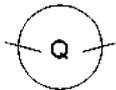
- каждая R^{12} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6$ алкил)- $O(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6$ алкил)- CO_2H , C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-CO_2Vn$, $-CO(C_1-C_6$ алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3-C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6$ алкил),

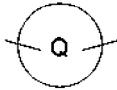
- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца;

- Z представляет собой двухвалентный линкер формулы $(L)_r$, где:

- r равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый L независимо выбран из групп $C(R^8)(R^9)$, $-O-$,  и групп $-NR^b-$, где

гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z , и где  представляет собой 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и где:

- каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 -

С₆галогеналкильных групп, С₁-С₆алкильных групп, С₂-С₆алкенила, С₂-С₆алкинила, гидроксильной группы, С₁-С₆алкоксильных групп, С₁-С₆галогеналкоксильных групп, СО₂Н, С(О)N(R^x)(R^y), фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R¹⁰;

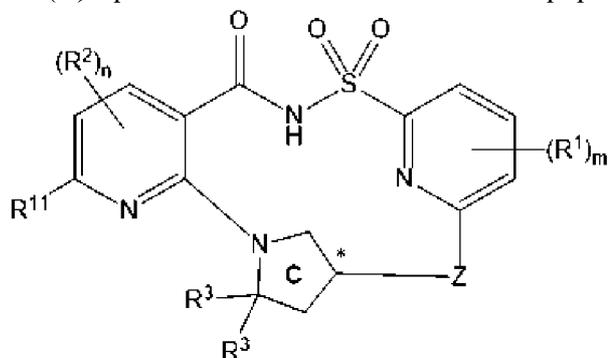
- каждая R¹⁰ независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, С₁-С₆алкила, С₂-С₆алкенила, С₂-С₆алкинила, -(С₁-С₆алкил)-О(С₁-С₆алкил), -(С₁-С₆алкил)-СО₂(С₁-С₆алкил), -(С₁-С₆алкил)-N(R^x)(R^y), -(С₁-С₆алкил)-СО₂Н, С₁-С₆алкоксила, -N(R^x)(R^y), -СО-N(R^x)(R^y), СО₂Н, -СО₂(С₁-С₆алкил), -СО₂Вп, -СО(С₁-С₆алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и С₃-С₁₀циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, С₁-С₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, С₁-С₆алкоксильных групп, С₁-С₆галогеналкоксильных групп и -СО₂(С₁-С₆алкил),

или R⁸ и R⁹ при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо;

- каждый R^b независимо выбран из водорода, атомов галогена, С₁-С₆галогеналкильных групп, С₁-С₆алкильных групп, С₂-С₆алкенила, С₂-С₆алкинила, гидроксильных групп, С₁-С₆алкоксильных групп, С₁-С₆галогеналкоксильных групп, -СО₂Н, -С(О)N(R^x)(R^y), фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждая из которых замещена 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R¹⁰, или необязательно один R¹ и один R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3 или 4 группами R¹⁰; и

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, С₁-С₆алкила, С₁-С₆галогеналкила, С₄-С₉гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, -СО₂(С₁-С₆алкил), -СО(С₁-С₆алкил), где С₁-С₆алкил необязательно замещен -NMe₂, и где С₄-С₉гетероциклил необязательно замещен -(С₁-С₆алкил)-О(С₁-С₆алкил) или -СО₂(С₁-С₆алкил).

8. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 2, где соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-Bv):



(II-Bv),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где:

- атом углерода, обозначенный *, характеризуется S-стереохимией или R-

стереохимией;

- каждая R^1 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждая R^2 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C_1 - C_6 алкоксильными группами, C_1 - C_6 галогеналкильными группами, C_1 - C_6 галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой;

- R^{11} выбран из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, C_2 - C_6 алкенильных групп, C_2 - C_6 алкинильных групп, бензила, $-O-(C_3-C_6$ циклоалкила) и цианогруппы, каждое из которых замещено 0, 1, 2 или 3 группами R^{12} , или необязательно один из R^2 и R^{11} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероциклил или 6-членное арильное кольцо, которое замещено фенильным кольцом, 5-членным гетероциклильным кольцом, 6-членным гетероциклильным кольцом, 5-членным гетероарильным кольцом, 6-членным гетероарильным кольцом, 3-8-членным циклоалкильным кольцом, 3-8-членным циклоалкенилом или 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^2 ;

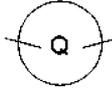
- каждая R^{12} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6$ алкил)- $O(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6$ алкил)- CO_2H , C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-CO_2Vn$, $-CO(C_1-C_6$ алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3-C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6$ алкил),

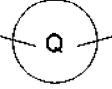
- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца;

- Z представляет собой двухвалентный линкер формулы $(L)_r$, где:

- r равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый L независимо выбран из групп $C(R^8)(R^9)$, $-O-$,  и групп $-NR^b-$, где

гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z , и где  представляет собой 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и где:

- каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, CO_2H , $C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклических групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} ;

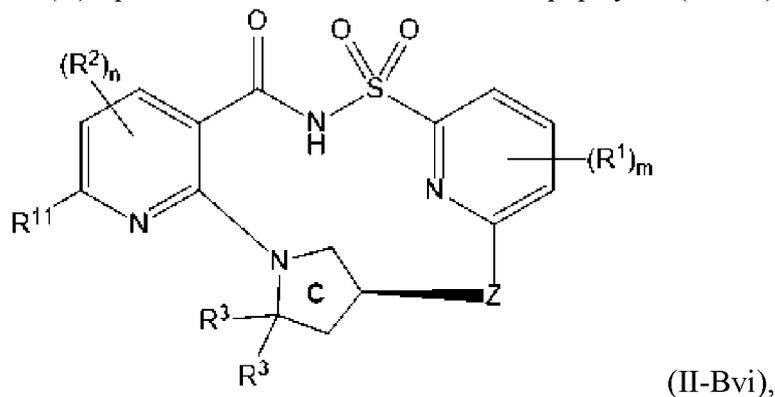
- каждая R^{10} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2H$, C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO_2\text{Вп}$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$,

или R^8 и R^9 при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо;

- каждый R^b независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, $-CO_2H$, $-C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклических групп, каждая из которых замещена 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} , или необязательно один R^1 и один R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_4 - C_9 гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен $-NMe_2$, и где C_4 - C_9 гетероциклил необязательно замещен $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$ или $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$.

9. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-Bvi):



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или

фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где:

- каждая R^1 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждая R^2 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C_1 - C_6 алкоксильными группами, C_1 - C_6 галогеналкильными группами, C_1 - C_6 галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой;

- R^{11} выбран из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, C_2 - C_6 алкенильных групп, C_2 - C_6 алкинильных групп, бензила, $-O-(C_3-C_6$ циклоалкила) и цианогруппы, каждое из которых замещено 0, 1, 2 или 3 группами R^{12} , или необязательно один из R^2 и R^{11} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероциклил или 6-членное арильное кольцо, которое замещено фенильным кольцом, 5-членным гетероциклильным кольцом, 6-членным гетероциклильным кольцом, 5-членным гетероарильным кольцом, 6-членным гетероарильным кольцом, 3-8-членным циклоалкильным кольцом, 3-8-членным циклоалкенилом или 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^2 ;

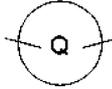
- каждая R^{12} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6$ алкил)- $O(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6$ алкил)- CO_2H , C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-CO_2Vn$, $-CO(C_1-C_6$ алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3-C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6$ алкил),

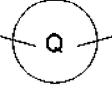
- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца;

- Z представляет собой двухвалентный линкер формулы $(L)_r$, где:

- r равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый L независимо выбран из групп $C(R^8)(R^9)$, $-O-$,  и групп $-NR^b-$, где

гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z , и где  представляет собой 5- или 6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и где:

- каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, CO_2H , $C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклических групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} ;

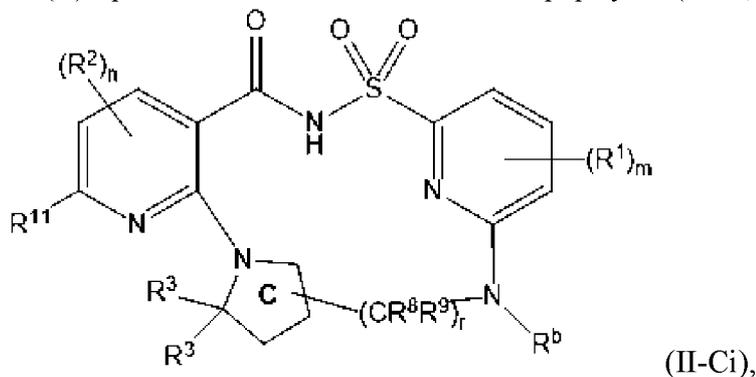
- каждая R^{10} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2H$, C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO_2\text{Вп}$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$,

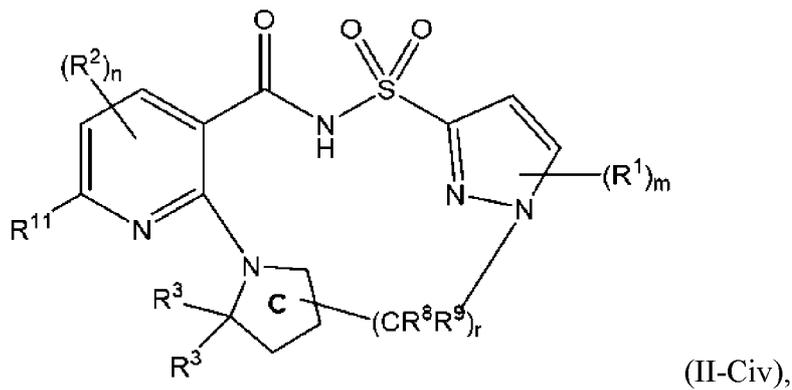
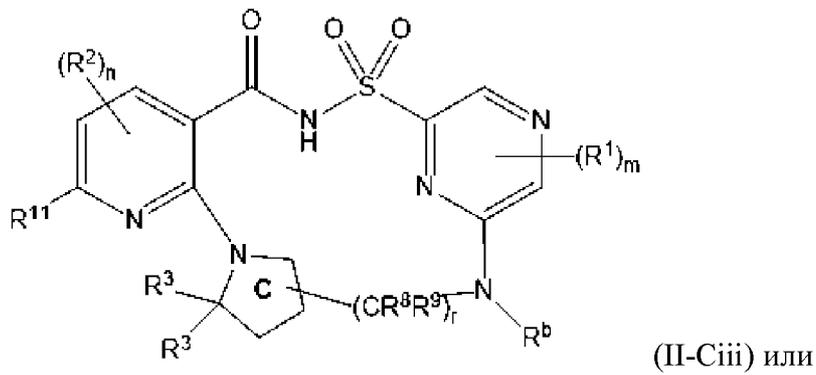
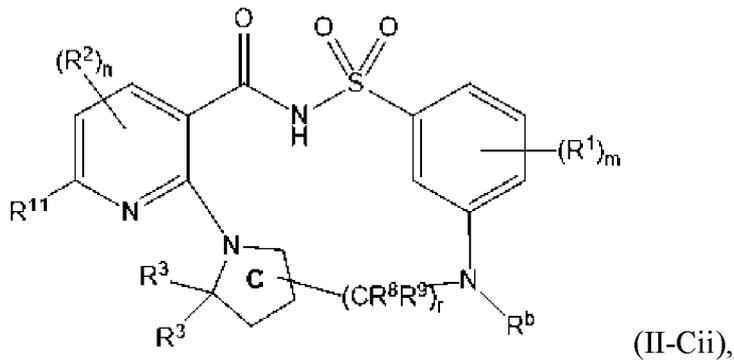
или R^8 и R^9 при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо;

- каждый R^b независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, $-CO_2H$, $-C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклических групп, каждая из которых замещена 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} , или необязательно один R^1 и один R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_4 - C_9 гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен $-NMe_2$, и где C_4 - C_9 гетероциклил необязательно замещен $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$ или $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$.

10. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 2, где соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii) или (II-Civ):





его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где:

- каждая R^1 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждая R^2 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C_1 - C_6 алкоксильными группами, C_1 - C_6 галогеналкильными группами, C_1 - C_6 галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой;

- R^{11} выбран из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, C_2 - C_6 алкенильных групп, C_2 - C_6 алкинильных групп, бензила, $-O-(C_3-C_6$ циклоалкила) и цианогруппы, каждое из которых замещено 0, 1, 2 или 3 группами R^{12} , или необязательно один из R^2 и R^{11} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный циклоалкил, 5-6-членный

гетероциклил или 6-членное арильное кольцо, которое замещено фенильным кольцом, 5-членным гетероциклильным кольцом, 6-членным гетероциклильным кольцом, 5-членным гетероарильным кольцом, 6-членным гетероарильным кольцом, 3-8-членным циклоалкильным кольцом, 3-8-членным циклоалкенилом или 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^2 ;

- каждая R^{12} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2H$, C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO_2Vn$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$,

- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца;

- r равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, CO_2H , $C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} ;

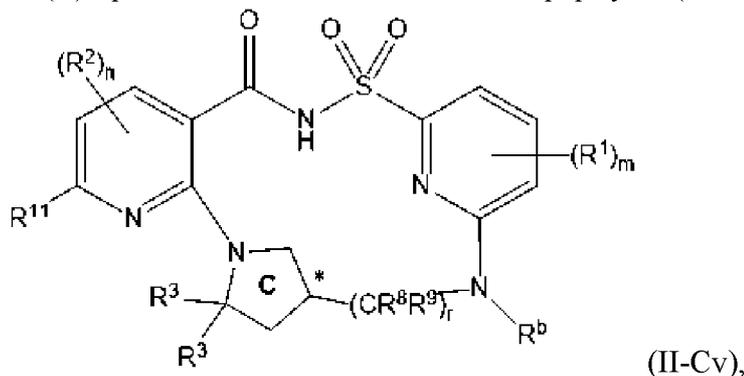
- каждая R^{10} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2H$, C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO_2Vn$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$,

или R^8 и R^9 при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо;

- каждый R^b независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, $-CO_2H$, $-C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждая из которых замещена 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} , или необязательно один R^1 и один R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_4 - C_9 гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, $-CO_2(C_1$ - C_6 алкил), $-CO(C_1$ - C_6 алкил), где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен $-NMe_2$, и где C_4 - C_9 гетероциклил необязательно замещен $-(C_1$ - C_6 алкил)- $O(C_1$ - C_6 алкил) или $-CO_2(C_1$ - C_6 алкил).

11. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 2, где соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-Cv):



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где:

- атом углерода, обозначенный *, характеризуется S-стереохимией или R-стереохимией;

- каждая R^1 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждая R^2 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C_1 - C_6 алкоксильными группами, C_1 - C_6 галогеналкильными группами, C_1 - C_6 галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой;

- R^{11} выбран из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, C_2 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкинильных групп, бензила, $-O-(C_3$ - C_6 циклоалкила) и цианогруппы, каждое из которых замещено 0, 1, 2 или 3 группами R^{12} , или необязательно один из R^2 и R^{11} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероциклил или 6-членное арильное кольцо, которое замещено фенильным кольцом, 5-членным гетероциклильным кольцом, 6-членным гетероциклильным кольцом, 5-членным гетероарильным кольцом, 6-членным гетероарильным кольцом, 3-8-членным циклоалкильным кольцом, 3-8-членным циклоалкенилом или 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^2 ;

- каждая R^{12} независимо выбрана из галогена, гидроксид, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1$ - C_6 алкил)- $O(C_1$ - C_6 алкил), $-(C_1$ - C_6 алкил)- $CO_2(C_1$ - C_6 алкил), $-(C_1$ - C_6 алкил)- $N(R^x)(R^y)$, $-(C_1$ - C_6 алкил)- CO_2H , C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$,

CO₂H, -CO₂(C₁-C₆алкил), -CO₂Vn, -CO(C₁-C₆алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C₃-C₁₀циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп и -CO₂(C₁-C₆алкил),

- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R³ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R³ соединены с образованием C₃-C₆циклоалкильного кольца;

- r равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый из R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, атомов галогена, C₁-C₆галогеналкильных групп, C₁-C₆алкильных групп, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп, CO₂H, C(O)N(R^x)(R^y), фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R¹⁰;

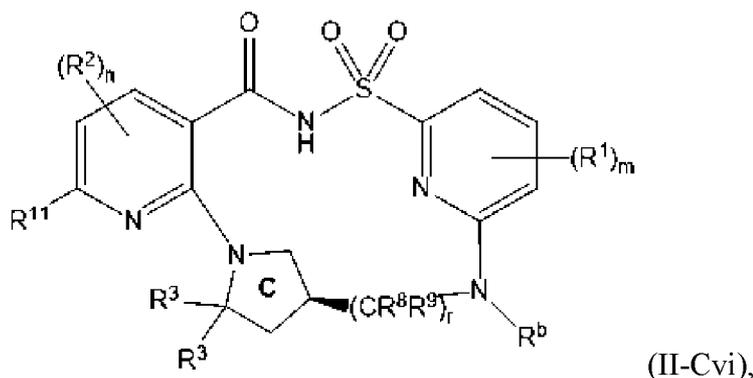
- каждая R¹⁰ независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, -(C₁-C₆алкил)-O(C₁-C₆алкил), -(C₁-C₆алкил)-CO₂(C₁-C₆алкил), -(C₁-C₆алкил)-N(R^x)(R^y), -(C₁-C₆алкил)-CO₂H, C₁-C₆алкоксила, -N(R^x)(R^y), -CO-N(R^x)(R^y), CO₂H, -CO₂(C₁-C₆алкил), -CO₂Vn, -CO(C₁-C₆алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C₃-C₁₀циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп и -CO₂(C₁-C₆алкил),

или R⁸ и R⁹ при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо;

- каждый R^b независимо выбран из водорода, атомов галогена, C₁-C₆галогеналкильных групп, C₁-C₆алкильных групп, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, гидроксильных групп, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп, -CO₂H, -C(O)N(R^x)(R^y), фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждая из которых замещена 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R¹⁰, или необязательно один R¹ и один R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3 или 4 группами R¹⁰; и

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₄-C₉гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, -CO₂(C₁-C₆алкил), -CO(C₁-C₆алкил), где C₁-C₆алкил необязательно замещен -NMe₂, и где C₄-C₉гетероциклил необязательно замещен -(C₁-C₆алкил)-O(C₁-C₆алкил) или -CO₂(C₁-C₆алкил).

12. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 2, где соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-Cvi):



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где:

- каждая R^1 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждая R^2 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C_1 - C_6 алкоксильными группами, C_1 - C_6 галогеналкильными группами, C_1 - C_6 галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой;

- R^{11} выбран из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, C_2 - C_6 алкенильных групп, C_2 - C_6 алкинильных групп, бензила, $-O-(C_3-C_6$ циклоалкила) и цианогруппы, каждое из которых замещено 0, 1, 2 или 3 группами R^{12} , или необязательно один из R^2 и R^{11} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероциклил или 6-членное арильное кольцо, которое замещено фенильным кольцом, 5-членным гетероциклильным кольцом, 6-членным гетероциклильным кольцом, 5-членным гетероарильным кольцом, 6-членным гетероарильным кольцом, 3-8-членным циклоалкильным кольцом, 3-8-членным циклоалкенилом или 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^2 ;

- каждая R^{12} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6$ алкил)- $O(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6$ алкил)- CO_2H , C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-CO_2Bn$, $-CO(C_1-C_6$ алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6$ алкил),

- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца;

- г равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;
 - каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, CO_2H , $C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} ;
 - каждая R^{10} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2H$, C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO_2Bn$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$,
или R^8 и R^9 при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо;
 - каждый R^b независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, $-CO_2H$, $-C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждая из которых замещена 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} , или необязательно один R^1 и один R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и
 - каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_4 - C_9 гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен $-NMe_2$, и где C_4 - C_9 гетероциклил необязательно замещен $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$ или $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$.
13. Соединение, соль или дейтерированное производное в соответствии с вариантом осуществления 2 или 3, где X представляет собой O.
14. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 2-6, где кольцо A выбрано из фенила, пиридина, пиразина и пиразола.
15. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 2-7, где:
- кольцо A представляет собой фенил; и
 - один R^1 и один R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пиррол или пиридин.
16. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически

приемлемая соль в соответствии с вариантом осуществления 2 или 4, где кольцо В представляет собой пиридиныльное кольцо.

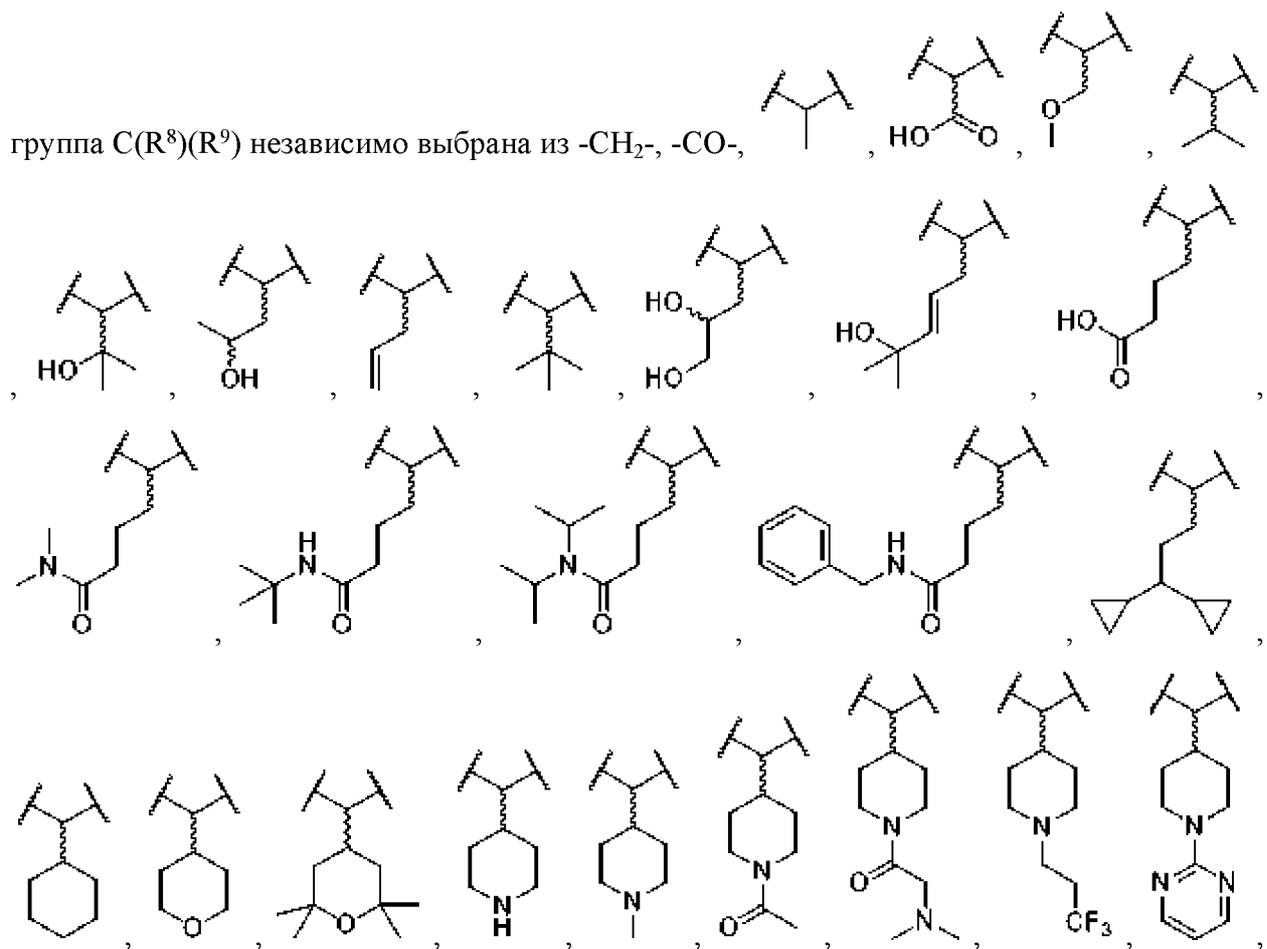
17. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 2-12, где R^1 выбран из водорода и гидроксила.

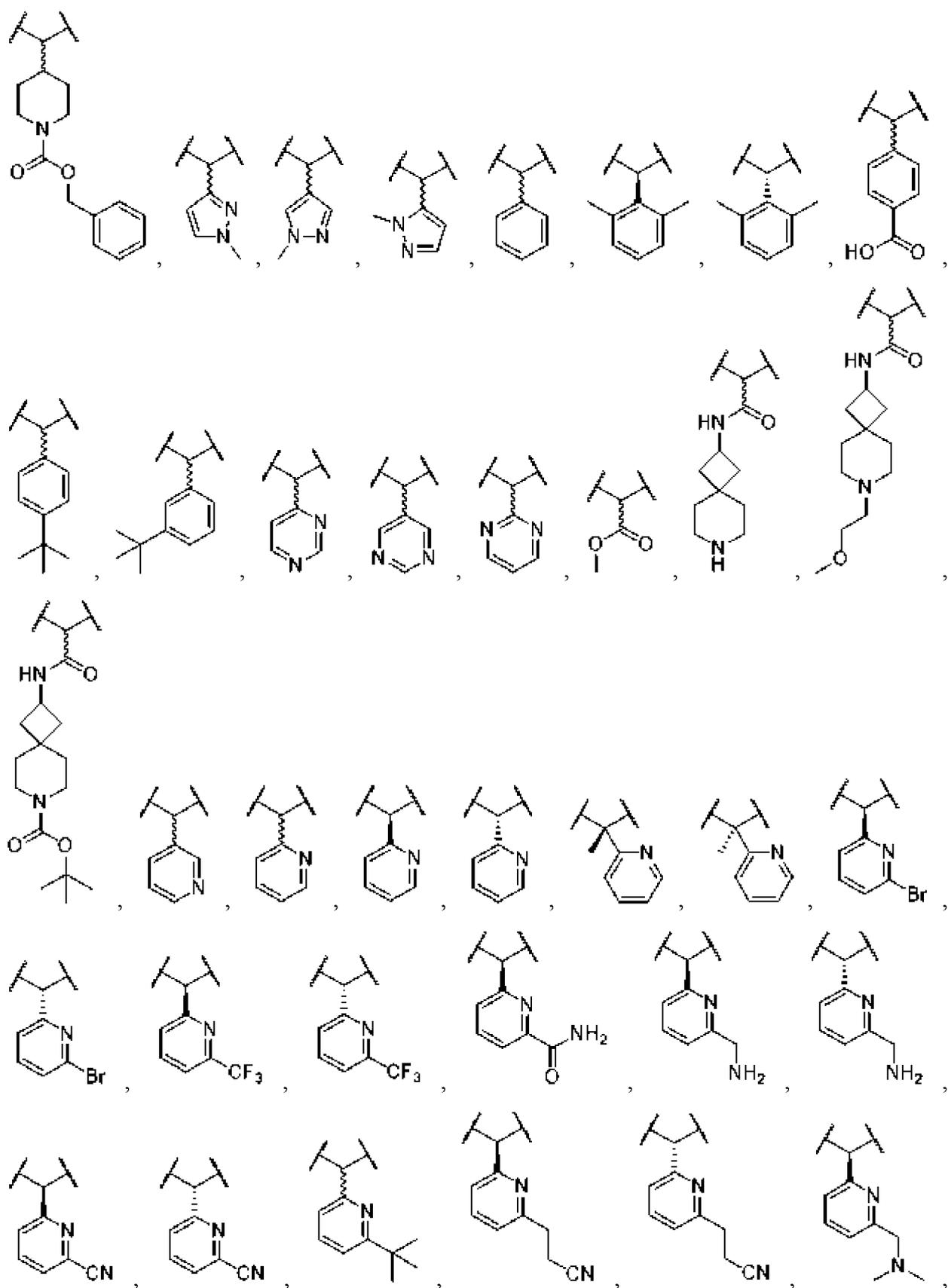
18. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 2-12, где R^3 представляет собой C1-С6алкил, замещенный фенилом.

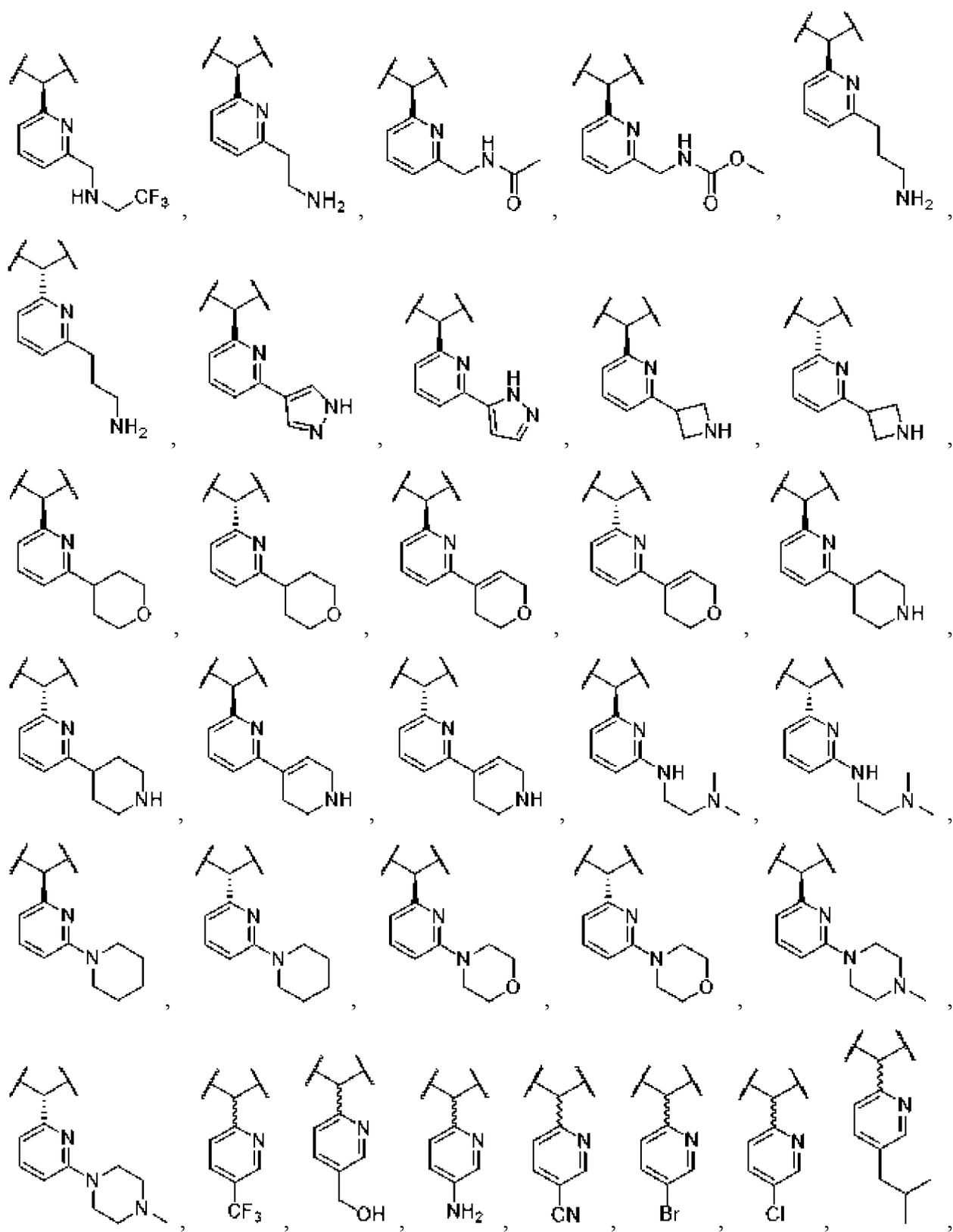
19. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 2-12, где R^3 представляет собой бензил.

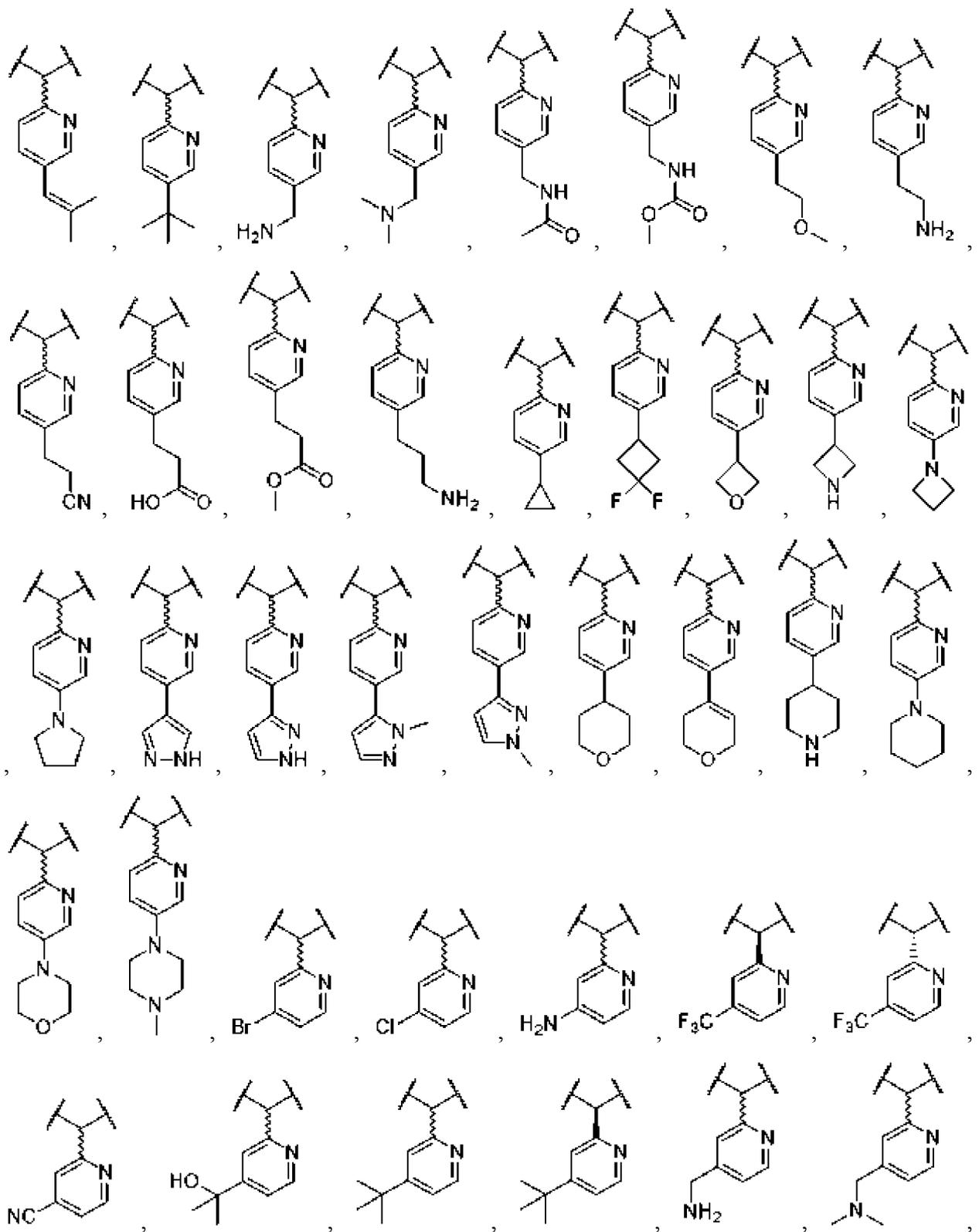
20. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 2-12, где R^b выбран из H, CH_3 , фенила и изобутила.

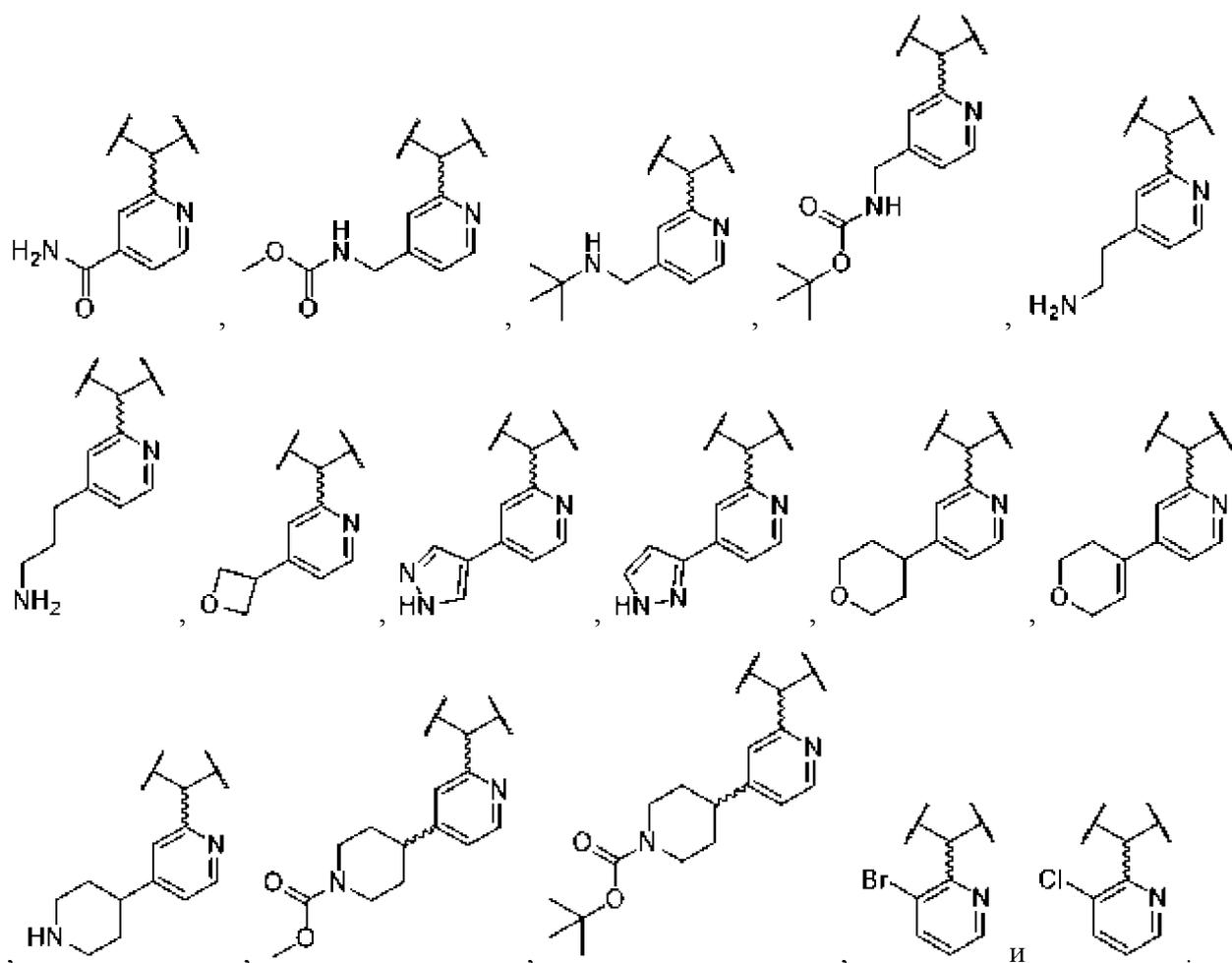
21. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 2-12, где каждая





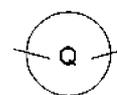




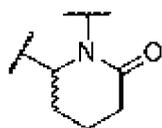


22. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически

приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 2-9, где



представляет собой



23. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 2-12, где R^{11} выбран

из водорода, галогена, циано, и *t*-Bu.

24. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 2-12, где R^{11} представляет собой *t*-Bu.

25. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 2-12, где:

- один R^2 и R^{11} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют

фенильное, тетрагидропирановое или циклогексильное кольцо, которое замещено фенильным кольцом, 5-членным гетероциклическим кольцом, 6-членным гетероциклическим кольцом, 5-членным гетероарильным кольцом, 6-членным гетероарильным кольцом, 3-8-членным циклоалкильным кольцом, 3-8-членным циклоалкенилом или 0, 1, 2, 3 или 4 группами R²; и

- каждый R² независимо выбран из C₁-C₆алкильных групп, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы.

26. Соединение, выбранное из соединений 1-298 (таблица 3А), их таутомеров, дейтерированных производных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного.

27. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-26 и фармацевтически приемлемый носитель.

28. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 27, дополнительно содержащая одно или более дополнительных терапевтических средств.

29. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 28, где одно или более дополнительных терапевтических средств выбраны из тезакафтора, ивакафтора, D-ивакафтора, лумакафтора и их фармацевтически приемлемых солей.

30. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 29, где композиция содержит тезакафтор и ивакафтор.

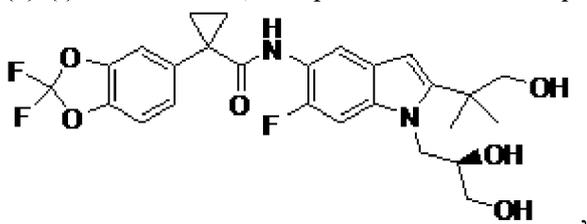
31. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 29, где композиция содержит тезакафтор и D-ивакафтор.

32. Фармацевтическая композиция, содержащая:

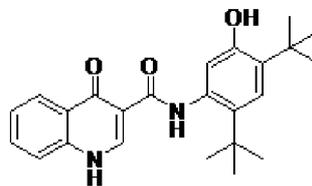
(a) по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-26;

(b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель и необязательно одно или более из:

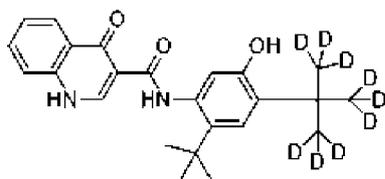
(c) (i) соединения, выбранного из тезакафтора:



и его фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных; и



(ii) соединения, выбранного из ивакафтора, D-ивакафтора



и их фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных.

33. Способ лечения муковисцидоза, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-26 или фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 27-32.

34. Способ в соответствии с вариантом осуществления 33, дополнительно предусматривающий введение пациенту одного или более дополнительных терапевтических средств перед соединением или фармацевтической композицией, одновременно с ними или после них.

35. Способ в соответствии с вариантом осуществления 33, где одно или более дополнительных терапевтических средств предусматривают соединение, выбранное из тезакафтора, ивакафтора, D-ивакафтора, лумакафтора и их фармацевтически приемлемых солей.

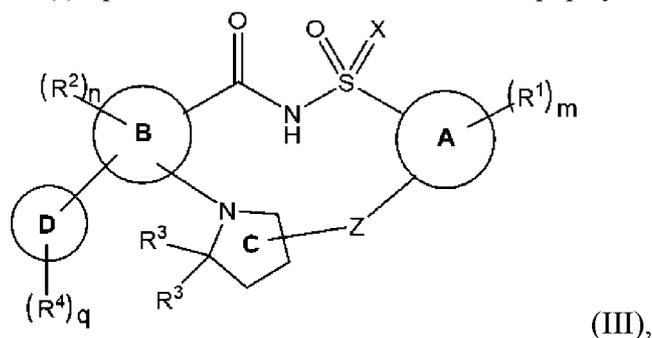
36. Способ в соответствии с вариантом осуществления 35, где одно или более дополнительных терапевтических средств предусматривают тезакафтор и ивакафтор.

37. Способ в соответствии с вариантом осуществления 35, где одно или более дополнительных терапевтических средств предусматривают тезакафтор и D-ивакафтор.

38. Соединение, соль или дейтерированное производное в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-26 или фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 27-32 для применения в лечении муковисцидоза.

39. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-26 или фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 27-32 для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

40. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (III):



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или

фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанного,

где

- кольцо А представляет собой фенил, индол, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

- кольцо В представляет собой фенильное, пиридинильное или пиримидинильное кольцо;

- кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо, 3-8-членное циклоалкильное кольцо или 3-8-членный циклоалкенил;

- X представляет собой O, NH или N(C₁-C₆алкил);

- каждая R¹ независимо выбрана из C₁-C₆алкильных групп, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R¹ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждый R² независимо выбран из C₁-C₆алкильных групп, необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C₁-C₆алкоксильными группами, C₁-C₆галогеналкильными группами, C₁-C₆галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой, или необязательно два R² вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил или 6-членное гетероарильное кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп и C₁-C₆галогеналкоксильных групп;

- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R³ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R³ соединены с образованием C₃-C₆циклоалкильного кольца;

- каждый R⁴ независимо выбран из атомов галогена, оксогруппы, гидроксильной группы, цианогруппы и групп -(Y)_k-R⁷, или необязательно два R⁴ вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп и C₁-C₆галогеналкоксильных групп; где:

- k равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый Y независимо выбран из групп C(R⁵)(R⁶), -O- и групп -NR^a-, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где:

- каждый из R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, атомов галогена, гидроксильной группы, C₁-C₆алкильных групп и C₃-циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ при одном и том

же атоме углерода вместе образуют C_3 -циклоалкильную группу или оксо;

- каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, атомов галогена, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп и C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп; и

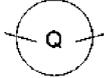
- каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкильных групп; и

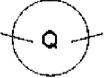
- R^7 выбран из водорода, атомов галогена, цианогруппы и C_3 - C_{10} циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп и атомов галогена;

- q равняется 1, 2, 3 или 4; и

- Z представляет собой двухвалентный линкер формулы $(L)_b$, где:

- r равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый L независимо выбран из групп $C(R^8)(R^9)$, $-O-$,  и групп $-NR^b-$, где

гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z , и где  представляет собой 5- или 6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и где:

- каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, CO_2H , $C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} ;

- каждая R^{10} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2H$, C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO_2Bn$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$,

или R^8 и R^9 при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо; и

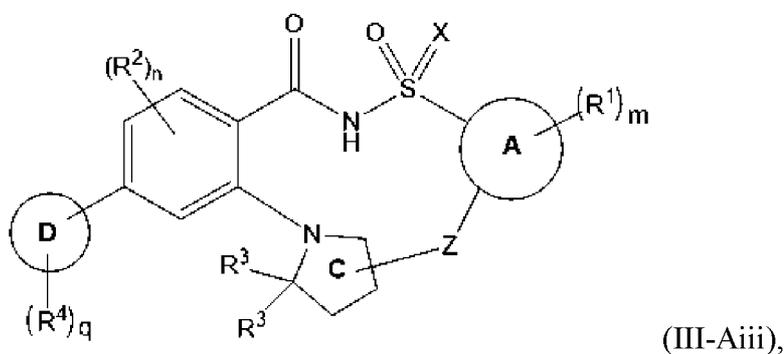
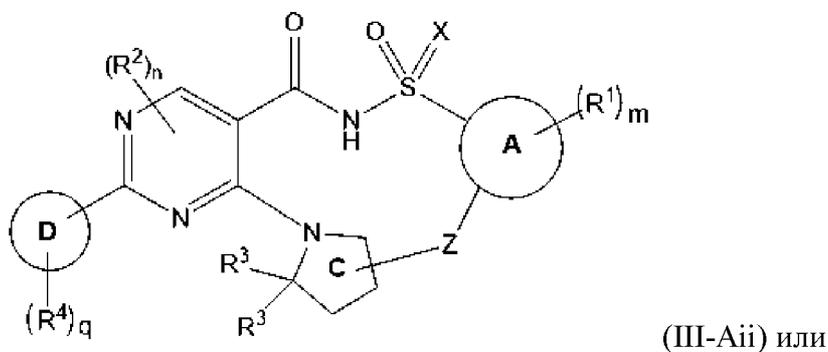
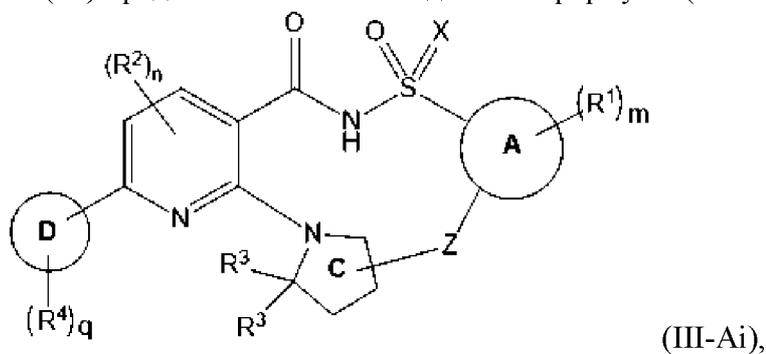
- каждый R^b независимо выбран из водорода, фенила и C_1 - C_6 алкильных групп, где C_1 - C_6 алкильные группы необязательно и независимо замещены одной или более группами, выбранными из гидроксила, $-C(O)N(R^x)(R^y)$, циано, 4-6-членного гетероциклила, 5-членного гетероарила, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкилом;

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_4 - C_9 гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, где C_1 - C_6 алкил

необязательно замещен $-NMe_2$, и где C_4 - C_9 гетероциклил необязательно замещен $-(C_1$ - C_6 алкил)- $O(C_1$ - C_6 алкил) или $-CO_2(C_1$ - C_6 алкил);

при условии, что по меньшей мере один из R^8 и R^9 независимо выбран из C_3 - C_6 галогеналкильных групп, C_3 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_6 алкоксильных групп, C_3 - C_6 галогеналкоксильных групп, фенила, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, или по меньшей мере один R^3 представляет собой C_2 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или C_1 алкил, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца.

41. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 40, где соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (III-Ai), (III-Aii) или (III-Aiii):



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где:

- кольцо А представляет собой фенил, индол, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

- кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо, 3-8-членное циклоалкильное кольцо или 3-8-членный циклоалкенил;

- X представляет собой O, NH или N(C₁-C₆алкил);

- каждая R¹ независимо выбрана из C₁-C₆алкильных групп, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R¹ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждый R² независимо выбран из C₁-C₆алкильных групп, необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C₁-C₆алкоксильными группами, C₁-C₆галогеналкильными группами, C₁-C₆галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой, или необязательно два R² вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил или 6-членное гетероарильное кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп и C₁-C₆галогеналкоксильных групп;

- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R³ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R³ соединены с образованием C₃-C₆циклоалкильного кольца;

- каждый R⁴ независимо выбран из атомов галогена, оксогруппы, гидроксильной группы, цианогруппы и групп -(Y)_k-R⁷, или необязательно два R⁴ вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп и C₁-C₆галогеналкоксильных групп; где:

- k равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый Y независимо выбран из групп C(R⁵)(R⁶), -O- и групп -NR^a-, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где:

- каждый из R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, атомов галогена, гидроксильной группы, C₁-C₆алкильных групп и C₃-5циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ при одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃-5циклоалкильную группу или оксо;

- каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₆алкильных групп, C₁-C₆галогеналкильных групп, атомов галогена, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп и C₁-C₆галогеналкоксильных групп; и

- каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкильных групп; и

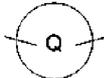
- R⁷ выбран из водорода, атомов галогена, цианогруппы и C₃-C₁₀циклоалкильных

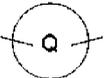
групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп и атомов галогена;

- q равняется 1, 2, 3 или 4; и

- Z представляет собой двухвалентный линкер формулы $(L)_b$, где:

- r равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый L независимо выбран из групп $C(R^8)(R^9)$, $-O-$,  и групп $-NR^b-$, где

гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z , и где  представляет собой 5- или 6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и где:

- каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, CO_2H , $C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} ;

- каждая R^{10} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2H$, C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO_2Vn$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$,

или R^8 и R^9 при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо; и

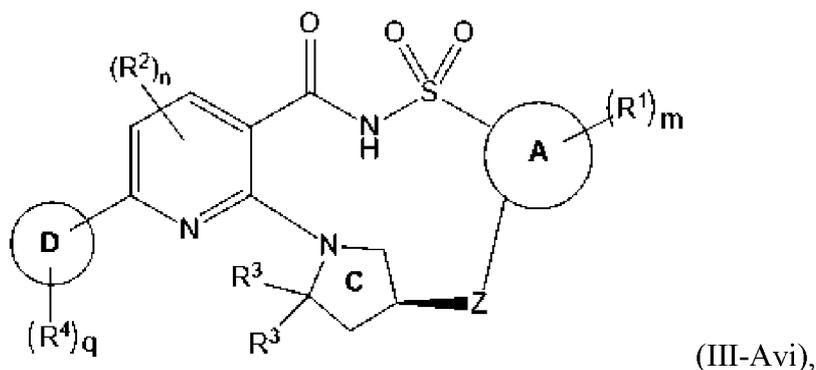
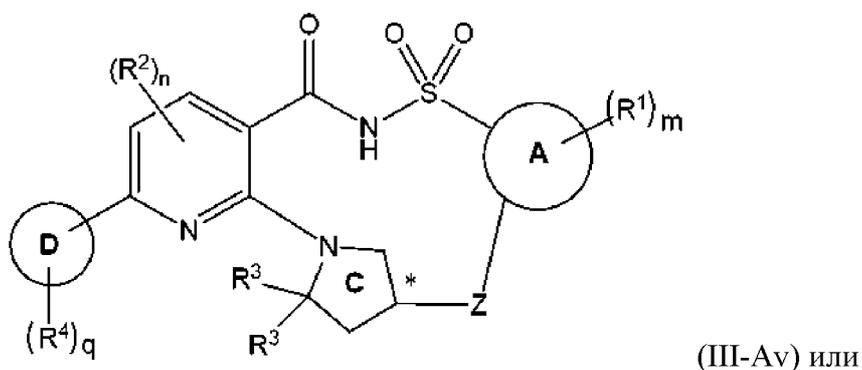
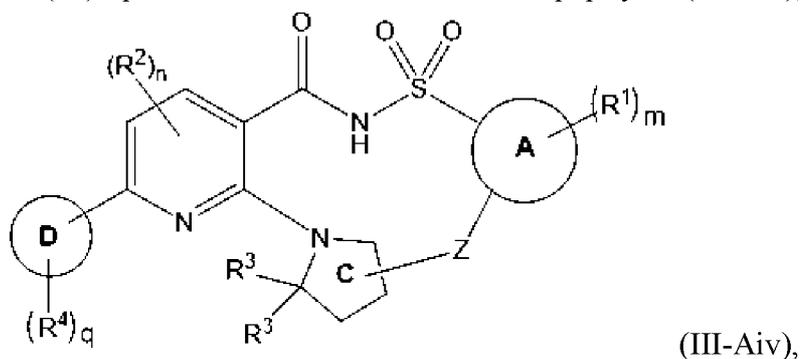
- каждый R^b независимо выбран из водорода, фенила и C_1 - C_6 алкильных групп, где C_1 - C_6 алкильные группы необязательно и независимо замещены одной или более группами, выбранными из гидроксила, $-C(O)N(R^x)(R^y)$, циано, 4-6-членного гетероциклила, 5-членного гетероарила, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкилом;

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_4 - C_9 гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен $-NMe_2$, и где C_4 - C_9 гетероцикл необязательно замещен $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$ или $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$;

при условии, что по меньшей мере один из R^8 и R^9 независимо выбран из C_3 - C_6 галогеналкильных групп, C_3 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_6 алкоксильных групп, C_3 - C_6 галогеналкоксильных групп, фенила, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, или по меньшей мере один

R^3 представляет собой C_2 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или C_1 алкил, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца.

42. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 40, где соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (III-Aiv), (III-Av) или (III-Avi):



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где:

- атом углерода, обозначенный *, характеризуется S-стереохимией или R-стереохимией;

- кольцо A представляет собой фенил, индол, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

- кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо, 3-8-членное циклоалкильное кольцо или 3-8-членный

циклоалкенил;

- каждая R^1 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_6 алкильных групп, обязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C_1 - C_6 алкоксильными группами, C_1 - C_6 галогеналкильными группами, C_1 - C_6 галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой, или обязательно два R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил или 6-членное гетероарильное кольцо, которое обязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп и C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп;

- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца;

- каждый R^4 независимо выбран из атомов галогена, оксогруппы, гидроксильной группы, цианогруппы и групп $-(Y)_k-R^7$, или обязательно два R^4 вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое обязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп и C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп; где:

- k равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый Y независимо выбран из групп $C(R^5)(R^6)$, $-O-$ и групп $-NR^a$, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где:

- каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, атомов галогена, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкильных групп и C_3 - C_6 циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 при одном и том же атоме углерода вместе образуют C_3 - C_6 циклоалкильную группу или оксо;

- каждый из R^5 и R^6 обязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, атомов галогена, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп и C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп; и

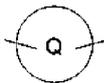
- каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкильных групп; и

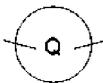
- R^7 выбран из водорода, атомов галогена, цианогруппы и C_3 - C_{10} циклоалкильных групп, обязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп и атомов галогена;

- q равняется 1, 2, 3 или 4; и

- Z представляет собой двухвалентный линкер формулы $(L)_r$, где:

- г равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый L независимо выбран из групп $C(R^8)(R^9)$, -O-,  и групп $-NR^b$ -, где

гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, и где  представляет собой 5- или 6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и где:

- каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, CO_2H , $C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} ;

каждая R^{10} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2H$, C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO_2Vn$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$,

или R^8 и R^9 при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо; и

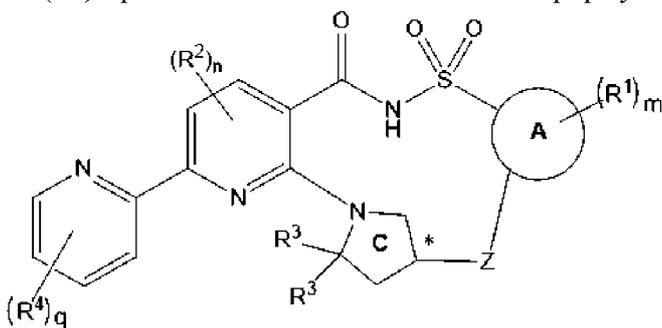
- каждый R^b независимо выбран из водорода, фенила и C_1 - C_6 алкильных групп, где C_1 - C_6 алкильные группы необязательно и независимо замещены одной или более группами, выбранными из гидроксила, $-C(O)N(R^x)(R^y)$, циано, 4-6-членного гетероциклила, 5-членного гетероарила, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкилом;

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_4 - C_9 гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен $-NMe_2$, и где C_4 - C_9 гетероцикл необязательно замещен $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$ или $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$;

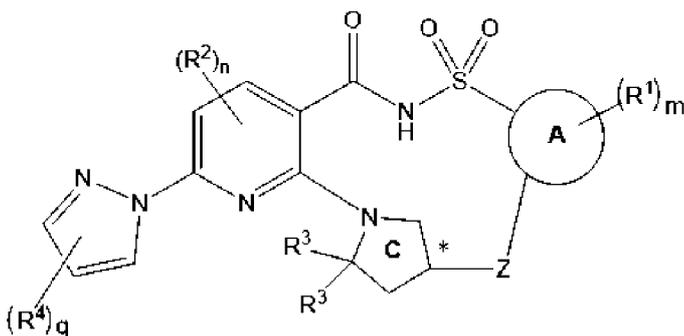
при условии, что по меньшей мере один из R^8 и R^9 независимо выбран из C_3 - C_6 галогеналкильных групп, C_3 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_6 алкоксильных групп, C_3 - C_6 галогеналкоксильных групп, фенила, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, или по меньшей мере один R^3 представляет собой C_2 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или C_1 алкил, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 -

C_6 циклоалкильного кольца.

43. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 40, где соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (III-Avii) или (III-Aviii):



(III-Avii) или



(III-Aviii),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где:

- атом углерода, обозначенный *, характеризуется S-стереохимией или R-стереохимией;

- кольцо A представляет собой фенил, индол, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

- каждая R^1 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_6 алкильных групп обязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C_1 - C_6 алкоксильными группами, C_1 - C_6 галогеналкильными группами, C_1 - C_6 галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой, или обязательно два R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил или 6-членное гетероарильное кольцо, которое обязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп и C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп;

- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или

два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца;

- каждый R^4 независимо выбран из атомов галогена, оксогруппы, гидроксильной группы, цианогруппы и групп $-(Y)_k-R^7$, или необязательно два R^4 вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп и C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп; где:

- k равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый Y независимо выбран из групп $C(R^5)(R^6)$, $-O-$ и групп $-NR^a$, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где:

- каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, атомов галогена, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкильных групп и C_3 - C_5 циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 при одном и том же атоме углерода вместе образуют C_3 - C_5 циклоалкильную группу или оксо;

- каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, атомов галогена, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп и C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп; и

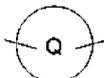
- каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкильных групп; и

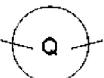
- R^7 выбран из водорода, атомов галогена, цианогруппы и C_3 - C_{10} циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп и атомов галогена;

- q равняется 1, 2, 3 или 4; и

- Z представляет собой двухвалентный линкер формулы $(L)_r$, где:

- r равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый L независимо выбран из групп $C(R^8)(R^9)$, $-O-$,  и групп $-NR^b$, где

гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z , и где  представляет собой 5- или 6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^{10} ; и где:

- каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, CO_2H , $C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклических групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} ;

- каждая R^{10} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2H$, C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$,

CO₂H, -CO₂(C₁-C₆алкил), -CO₂Вп, -CO(C₁-C₆алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C₃-C₁₀циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп и -CO₂(C₁-C₆алкил),

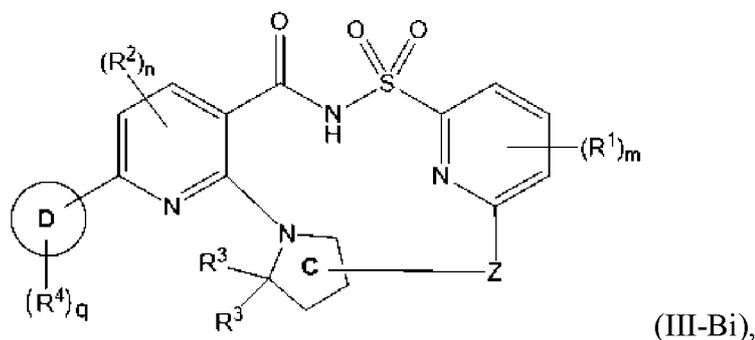
или R⁸ и R⁹ при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо; и

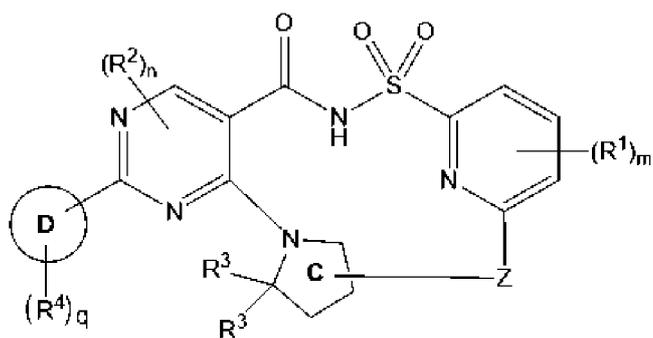
- каждый R^b независимо выбран из водорода, фенила и C₁-C₆алкильных групп, где C₁-C₆алкильные группы необязательно и независимо замещены одной или более группами, выбранными из гидроксила, -C(O)N(R^x)(R^y), циано, 4-6-членного гетероциклила, 5-членного гетероарила, необязательно замещенного C₁-C₆алкилом;

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₄-C₉гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, -CO₂(C₁-C₆алкил), -CO(C₁-C₆алкил), где C₁-C₆алкил необязательно замещен -NMe₂, и где C₄-C₉гетероциклил необязательно замещен -(C₁-C₆алкил)-O(C₁-C₆алкил) или -CO₂(C₁-C₆алкил);

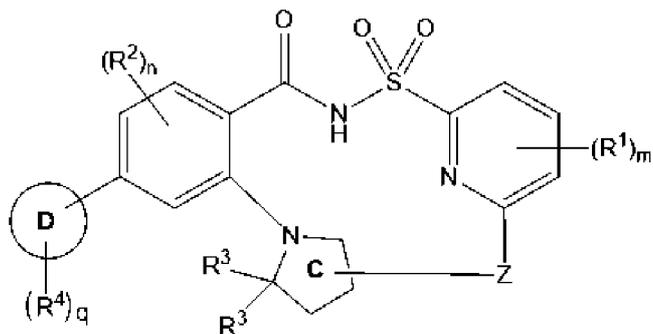
при условии, что по меньшей мере один из R⁸ и R⁹ независимо выбран из C₃-C₆галогеналкильных групп, C₃-C₆алкильных групп, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₆алкоксильных групп, C₃-C₆галогеналкоксильных групп, фенила, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, или по меньшей мере один R³ представляет собой C₂-C₆алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или C₁алкил, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R³ соединены с образованием C₃-C₆циклоалкильного кольца.

44. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 40, где соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii) или (III-Biv):

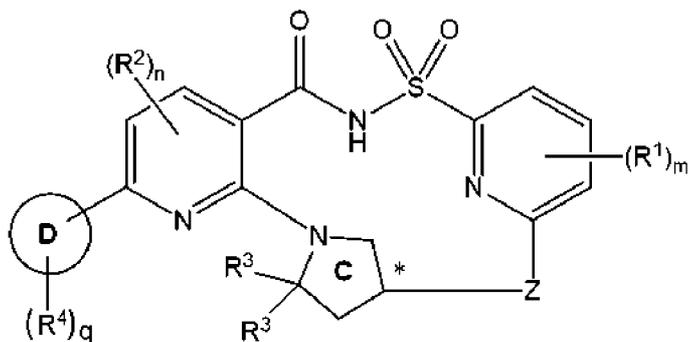




(III-Bii),



(III-Biii) или



(III-Biv),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где:

- атом углерода, обозначенный *, характеризуется S-стереохимией или R-стереохимией;

- кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо, 3-8-членное циклоалкильное кольцо или 3-8-членный циклоалкенил;

- каждая R^1 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_6 алкильных групп необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C_1 - C_6 алкоксильными группами, C_1 - C_6 галогеналкильными группами, C_1 - C_6 галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой, или необязательно два R^2 вместе с

атомами, к которым они присоединены, образуют фенил или 6-членное гетероарильное кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп и C₁-C₆галогеналкоксильных групп;

- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R³ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R³ соединены с образованием C₃-C₆циклоалкильного кольца;

- каждый R⁴ независимо выбран из атомов галогена, оксогруппы, гидроксильной группы, цианогруппы и групп -(Y)_k-R⁷, или необязательно два R⁴ вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп и C₁-C₆галогеналкоксильных групп; где:

- k равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый Y независимо выбран из групп C(R⁵)(R⁶), -O- и групп -NR^a-, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где:

- каждый из R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, атомов галогена, гидроксильной группы, C₁-C₆алкильных групп и C₃-5циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ при одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃-5циклоалкильную группу или оксо;

- каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₆алкильных групп, C₁-C₆галогеналкильных групп, атомов галогена, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп и C₁-C₆галогеналкоксильных групп; и

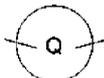
- каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкильных групп; и

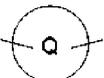
- R⁷ выбран из водорода, атомов галогена, цианогруппы и C₃-C₁₀циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₆алкильных групп, C₁-C₆галогеналкильных групп и атомов галогена;

- q равняется 1, 2, 3 или 4; и

- Z представляет собой двухвалентный линкер формулы (L)_r, где:

- r равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый L независимо выбран из групп C(R⁸)(R⁹), -O-,  и групп -NR^b-, где

гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, и где  представляет собой 5- или 6-членный гетероциклический или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R¹⁰; и где:

- каждый из R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, атомов галогена, C₁-C₆галогеналкильных групп, C₁-C₆алкильных групп, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила,

гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, CO_2H , $C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклических групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} ;

- каждая R^{10} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2H$, C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO_2Vn$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$,

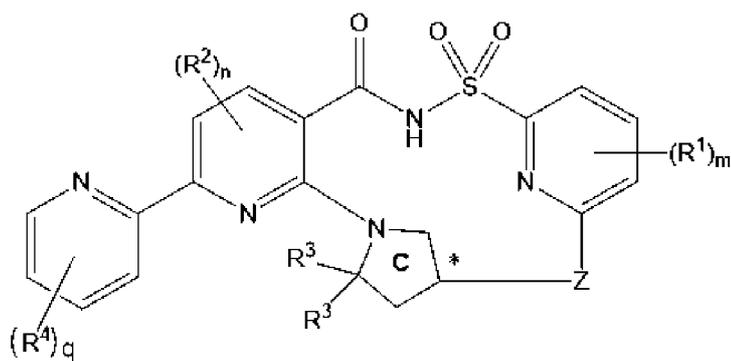
или R^8 и R^9 при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо; и

- каждый R^b независимо выбран из водорода, фенила и C_1 - C_6 алкильных групп, где C_1 - C_6 алкильные группы необязательно и независимо замещены одной или более группами, выбранными из гидроксила, $-C(O)N(R^x)(R^y)$, циано, 4-6-членного гетероциклила, 5-членного гетероарила, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкилом;

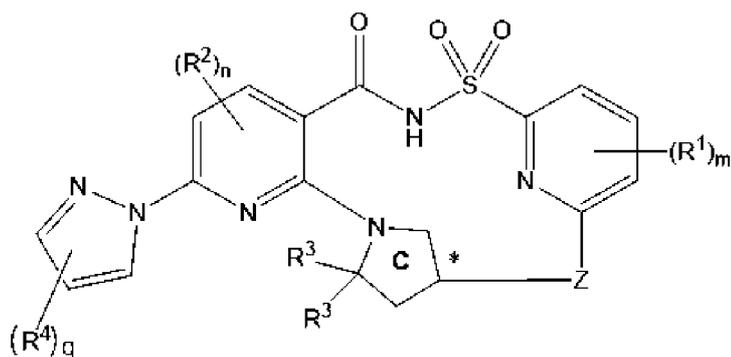
- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_4 - C_9 гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен $-NMe_2$, и где C_4 - C_9 гетероциклил необязательно замещен $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$ или $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$;

при условии, что по меньшей мере один из R^8 и R^9 независимо выбран из C_3 - C_6 галогеналкильных групп, C_3 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_6 алкоксильных групп, C_3 - C_6 галогеналкоксильных групп, фенила, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклических групп, или по меньшей мере один R^3 представляет собой C_2 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или C_1 алкил, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца.

45. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 40, где соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (III-Bv) или (III-Bvi):



(III-Bv) или



(III-Bvi),

его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где:

- атом углерода, обозначенный *, характеризуется S-стереохимией или R-стереохимией;

- каждая R^1 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_6 алкильных групп необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C_1 - C_6 алкоксильными группами, C_1 - C_6 галогеналкильными группами, C_1 - C_6 галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой, или необязательно два R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил или 6-членное гетероарильное кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп и C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп;

- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца;

- каждый R^4 независимо выбран из атомов галогена, оксогруппы, гидроксильной группы, цианогруппы и групп $-(Y)_k-R^7$, или необязательно два R^4 вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или

гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп и C₁-C₆галогеналкоксильных групп; где:

- k равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый Y независимо выбран из групп C(R⁵)(R⁶), -O- и групп -NR^a-, где гетероатом в -(Y)_k-R⁷ не связан с другим гетероатомом в -(Y)_k-R⁷, где:

- каждый из R⁵ и R⁶ независимо выбран из водорода, атомов галогена, гидроксильной группы, C₁-C₆алкильных групп и C₃-5-циклоалкильных групп, или R⁵ и R⁶ при одном и том же атоме углерода вместе образуют C₃-5-циклоалкильную группу или оксо;

- каждый из R⁵ и R⁶ необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C₁-C₆алкильных групп, C₁-C₆галогеналкильных групп, атомов галогена, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп и C₁-C₆галогеналкоксильных групп; и

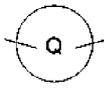
- каждый R^a независимо выбран из водорода и C₁-C₆алкильных групп; и

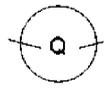
- R⁷ выбран из водорода, атомов галогена, цианогруппы и C₃-C₁₀циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C₁-C₆алкильных групп, C₁-C₆галогеналкильных групп и атомов галогена;

- q равняется 1, 2, 3 или 4; и

- Z представляет собой двухвалентный линкер формулы (L)_b, где:

- r равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый L независимо выбран из групп C(R⁸)(R⁹), -O-,  и групп -NR^b-, где

гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, и где  представляет собой 5- или 6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R¹⁰; и где:

- каждый из R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, атомов галогена, C₁-C₆галогеналкильных групп, C₁-C₆алкильных групп, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп, CO₂H, C(O)N(R^x)(R^y), фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклических групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R¹⁰;

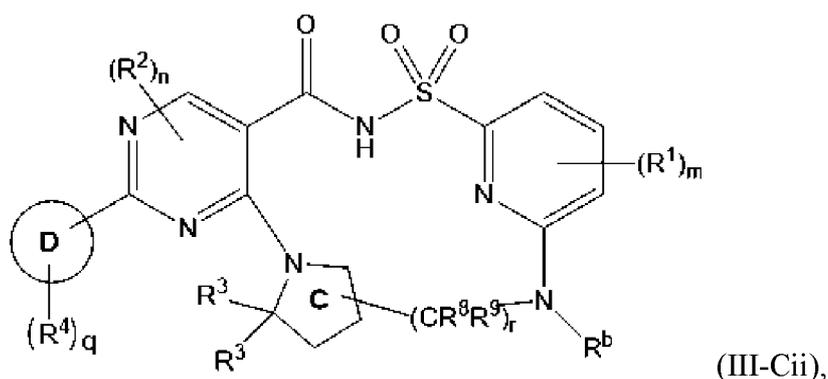
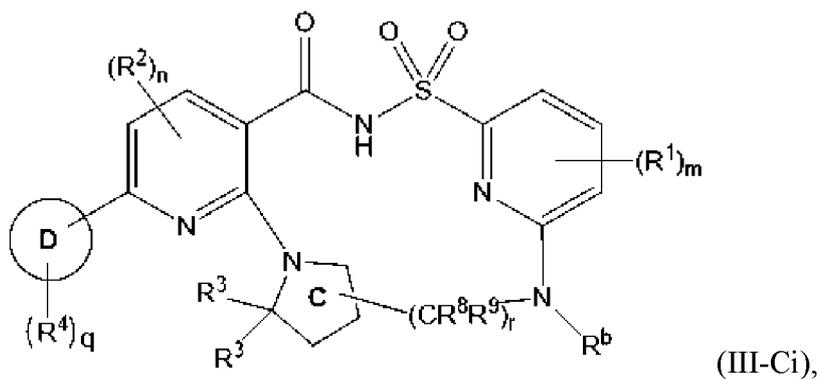
каждая R¹⁰ независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, -(C₁-C₆алкил)-O(C₁-C₆алкил), -(C₁-C₆алкил)-CO₂(C₁-C₆алкил), -(C₁-C₆алкил)-N(R^x)(R^y), -(C₁-C₆алкил)-CO₂H, C₁-C₆алкоксила, -N(R^x)(R^y), -CO-N(R^x)(R^y), CO₂H, -CO₂(C₁-C₆алкил), -CO₂Vn, -CO(C₁-C₆алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероцикла и C₃-C₁₀циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-

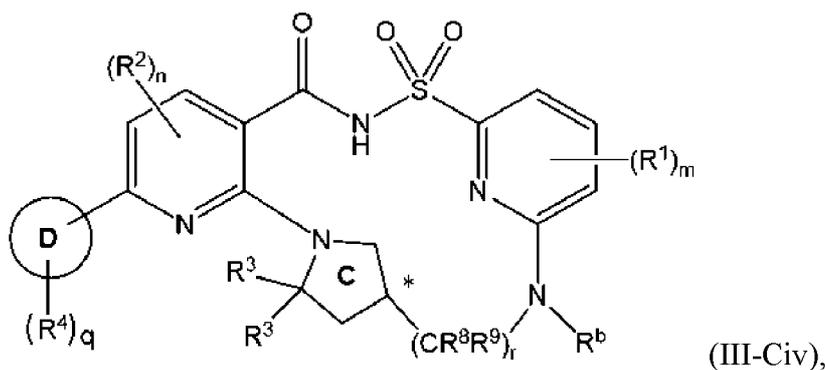
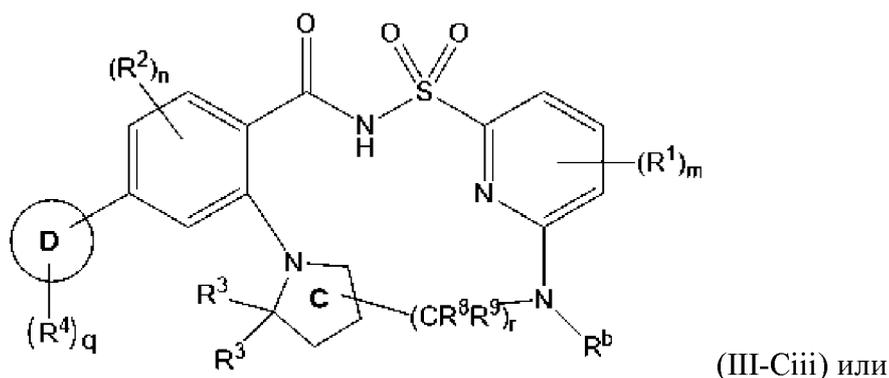
С₆алкоксильных групп, С₁-С₆галогеналкоксильных групп и -СО₂(С₁-С₆алкил),
или R⁸ и R⁹ при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо; и
- каждый R^b независимо выбран из водорода, фенила и С₁-С₆алкильных групп, где
С₁-С₆алкильные группы необязательно и независимо замещены одной или более группами,
выбранными из гидроксила, -С(О)N(R^x)(R^y), циано, 4-6-членного гетероциклила, 5-
членного гетероарила, необязательно замещенного С₁-С₆алкилом;

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, С₁-С₆алкила, С₁-
С₆галогеналкила, С₄-С₉гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных
гетероарильных групп, бензила, -СО₂(С₁-С₆алкил), -СО(С₁-С₆алкил), где С₁-С₆алкил
необязательно замещен -NMe₂, и где С₄-С₉гетероциклил необязательно замещен -(С₁-
С₆алкил)-О(С₁-С₆алкил) или -СО₂(С₁-С₆алкил);

при условии, что по меньшей мере один из R⁸ и R⁹ независимо выбран из С₃-
С₆галогеналкильных групп, С₃-С₆алкильных групп, С₂-С₆алкенила, С₂-С₆алкинила, С₃-
С₆алкоксильных групп, С₃-С₆галогеналкоксильных групп, фенила, 5-6-членных
гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, или по меньшей мере один
R³ представляет собой С₂-С₆алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными
циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или С₁алкил,
замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-
членными арильными группами, или два R³ соединены с образованием С₃-
С₆циклоалкильного кольца.

46. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 40, где соединение
формулы (III) представляет собой соединение формулы (III-Ci), (III-Cii), (III-Ciii) или (III-
Civ):





его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где:

- кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклическое кольцо, 6-членное гетероциклическое кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо, 3-8-членное циклоалкильное кольцо или 3-8-членный циклоалкенил;

- каждая R^1 независимо выбрана из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждый R^2 независимо выбран из C_1 - C_6 алкильных групп необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C_1 - C_6 алкоксильными группами, C_1 - C_6 галогеналкильными группами, C_1 - C_6 галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой, или необязательно два R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил или 6-членное гетероарильное кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп и C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп;

- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца;

- каждый R^4 независимо выбран из атомов галогена, оксогруппы, гидроксильной

группы, цианогруппы и групп $-(Y)_k-R^7$, или необязательно два R^4 вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C_1-C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1-C_6 алкоксильных групп и C_1-C_6 галогеналкоксильных групп; где:

- k равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый Y независимо выбран из групп $C(R^5)(R^6)$, $-O-$ и групп $-NR^a$, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где:

- каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, атомов галогена, гидроксильной группы, C_1-C_6 алкильных групп и C_3-C_5 циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 при одном и том же атоме углерода вместе образуют C_3-C_5 циклоалкильную группу или оксо;

- каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1-C_6 алкильных групп, C_1-C_6 галогеналкильных групп, атомов галогена, гидроксильной группы, C_1-C_6 алкоксильных групп и C_1-C_6 галогеналкоксильных групп; и

- каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1-C_6 алкильных групп; и

- R^7 выбран из водорода, атомов галогена, цианогруппы и C_3-C_{10} циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1-C_6 алкильных групп, C_1-C_6 галогеналкильных групп и атомов галогена;

- q равняется 1, 2, 3 или 4;

- каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1-C_6 галогеналкильных групп, C_1-C_6 алкильных групп, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, гидроксильной группы, C_1-C_6 алкоксильных групп, C_1-C_6 галогеналкоксильных групп, CO_2H , $C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклических групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} ;

- каждая R^{10} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, $-(C_1-C_6алкил)-O(C_1-C_6алкил)$, $-(C_1-C_6алкил)-CO_2(C_1-C_6алкил)$, $-(C_1-C_6алкил)-N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6алкил)-CO_2H$, C_1-C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6алкил)$, $-CO_2Vn$, $-CO(C_1-C_6алкил)$, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3-C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1-C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1-C_6 алкоксильных групп, C_1-C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6алкил)$,

или R^8 и R^9 при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо; и

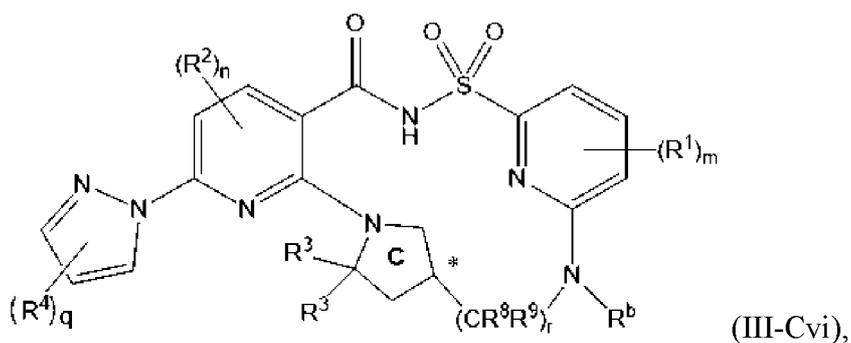
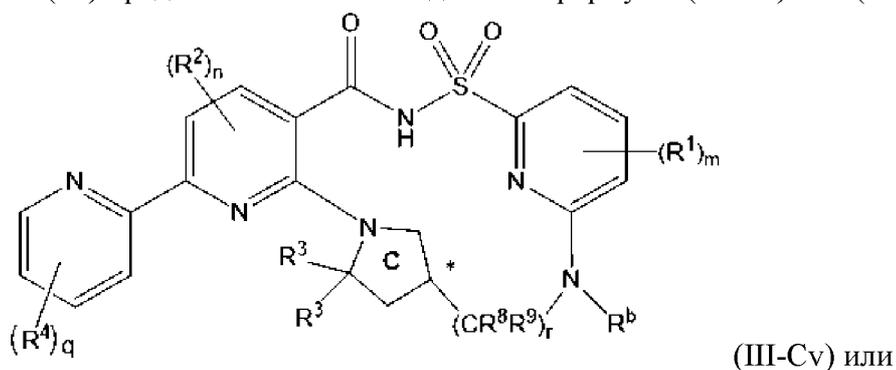
- каждый R^b независимо выбран из водорода, фенила и C_1-C_6 алкильных групп, где C_1-C_6 алкильные группы необязательно и независимо замещены одной или более группами, выбранными из гидроксила, $-C(O)N(R^x)(R^y)$, циано, 4-6-членного гетероциклила, 5-членного гетероарила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкилом;

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-

С₆галогеналкила, С₄-С₉гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, -CO₂(С₁-С₆алкил), -CO(С₁-С₆алкил), где С₁-С₆алкил необязательно замещен -NMe₂, и где С₄-С₉гетероциклил необязательно замещен -(С₁-С₆алкил)-O(С₁-С₆алкил) или -CO₂(С₁-С₆алкил);

при условии, что по меньшей мере один из R⁸ и R⁹ независимо выбран из С₃-С₆галогеналкильных групп, С₃-С₆алкильных групп, С₂-С₆алкенила, С₂-С₆алкинила, С₃-С₆алкоксильных групп, С₃-С₆галогеналкоксильных групп, фенила, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, или по меньшей мере один R³ представляет собой С₂-С₆алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или С₁алкил, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R³ соединены с образованием С₃-С₆циклоалкильного кольца.

47. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 40, где соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (III-Cv) или (III-Cvi):



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где:

- каждая R¹ независимо выбрана из С₁-С₆алкильных групп, С₁-С₆алкоксильных групп, С₁-С₆галогеналкильных групп, С₁-С₆галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R¹ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждый R² независимо выбран из С₁-С₆алкильных групп необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, С₁-С₆алкоксильными группами, С₁-С₆галогеналкильными группами, С₁-С₆галогеналкоксильными группами, атомами

галогена, цианогруппой и гидроксильной группой, или необязательно два R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил или 6-членное гетероарильное кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп и C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп;

- n равняется 0, 1 или 2;

- каждый R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца;

- каждый R^4 независимо выбран из атомов галогена, оксогруппы, гидроксильной группы, цианогруппы и групп $-(Y)_k-R^7$, или необязательно два R^4 вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более группами, выбранными из атомов галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп и C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп; где:

- k равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый Y независимо выбран из групп $C(R^5)(R^6)$, $-O-$ и групп $-NR^a$, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где:

- каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, атомов галогена, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкильных групп и C_3 - C_6 циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 при одном и том же атоме углерода вместе образуют C_3 - C_6 циклоалкильную группу или оксо;

- каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, атомов галогена, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп и C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп; и

- каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкильных групп; и

- R^7 выбран из водорода, атомов галогена, цианогруппы и C_3 - C_{10} циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп и атомов галогена;

- q равняется 1, 2, 3 или 4;

- каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из водорода, атомов галогена, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, CO_2H , $C(O)N(R^x)(R^y)$, фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклических групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{10} ;

- каждая R^{10} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6\text{алкил})-O(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-CO_2H$, C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6\text{алкил})$, $-CO_2Vn$, $-CO(C_1-C_6\text{алкил})$, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-

членного гетероцикла и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6$ алкил),

или R^8 и R^9 при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо; и

- каждый R^b независимо выбран из водорода, фенила и C_1 - C_6 алкильных групп, где C_1 - C_6 алкильные группы необязательно и независимо замещены одной или более группами, выбранными из гидроксила, $-C(O)N(R^x)(R^y)$, циано, 4-6-членного гетероцикла, 5-членного гетероарила, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкилом;

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_4 - C_9 гетероцикла, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, $-CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-CO(C_1-C_6$ алкил), где C_1 - C_6 алкил необязательно замещен $-NMe_2$, и где C_4 - C_9 гетероцикл необязательно замещен $-(C_1-C_6$ алкил)- $O(C_1-C_6$ алкил) или $-CO_2(C_1-C_6$ алкил);

при условии, что по меньшей мере один из R^8 и R^9 независимо выбран из C_3 - C_6 галогеналкильных групп, C_3 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_6 алкоксильных групп, C_3 - C_6 галогеналкоксильных групп, фенила, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклических групп, или по меньшей мере один R^3 представляет собой C_2 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или C_1 алкил, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца.

48. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с вариантом осуществления 40 или 41, где X представляет собой O.

49. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 40-43 или 48, где кольцо A выбрано из фенила, пиридина, пиразина и пиразола.

50. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 40-43 или 48, где:

- кольцо A представляет собой фенил; и

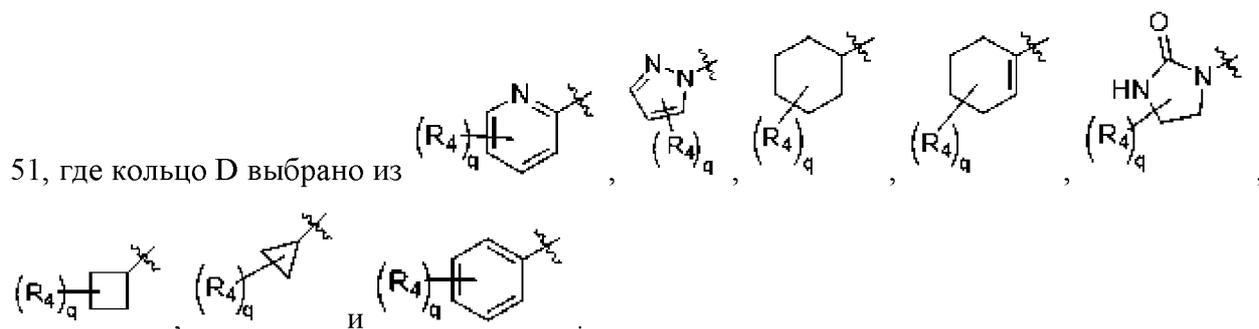
- один R^1 и один R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пиррол или пиридин.

51. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 40 или 48-50, где кольцо B представляет собой пиридиныльное кольцо.

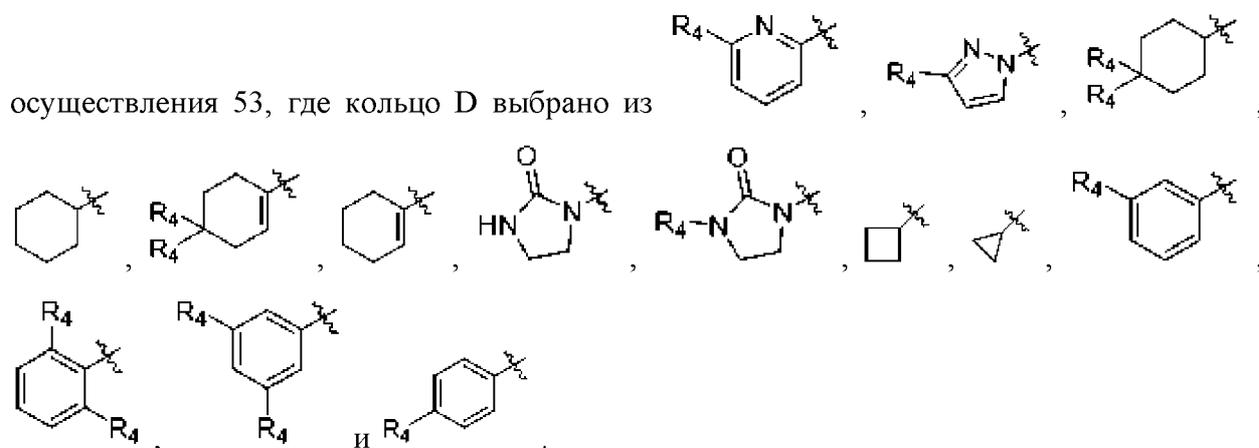
52. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 40-42, 44, 46 или 48-51, где кольцо D выбрано из пиридина, пиррола, циклогексана, циклогексена,

имидазолидинонила, циклобутила и фенила, каждый из которых замещен q единицами R^4 .

53. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 40-42, 44, 46 или 48-



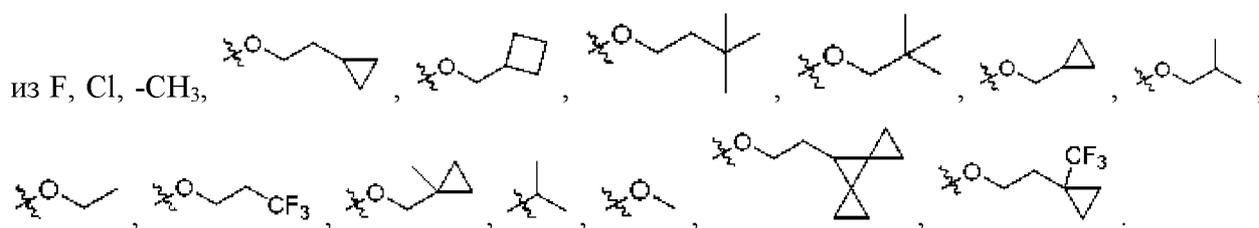
54. Соединение, соль или дейтерированное производное в соответствии с вариантом



55. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 40-47, где R^4 выбран из атомов галогена, оксогруппы и групп $-(Y)_k-R^7$.

56. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 40-54, где R^4 выбран из атомов галогена и групп $-(Y)_k-R^7$.

57. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 40-56, где R^4 выбран



58. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 40-57, где m равняется 0.

59. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 40-57, где R^1

представляет собой гидроксил.

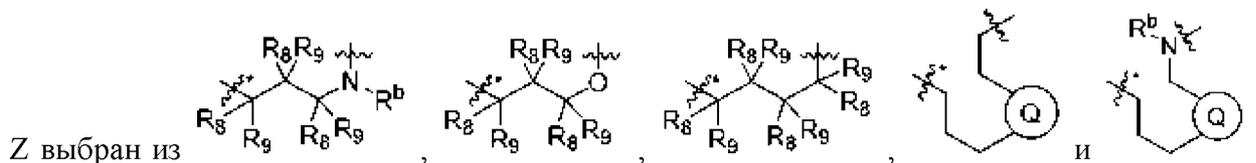
60. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 40-59, где R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный фенилом.

61. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с вариантом осуществления 60, где R^3 представляет собой бензил.

62. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 40-59, где каждый R^3 представляет собой C_1 алкил.

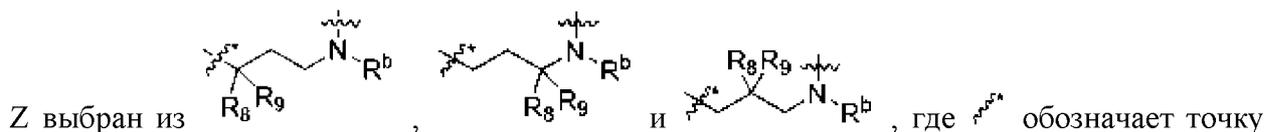
63. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 40-62, где n равняется 0.

64. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 40-45 или 48-63, где



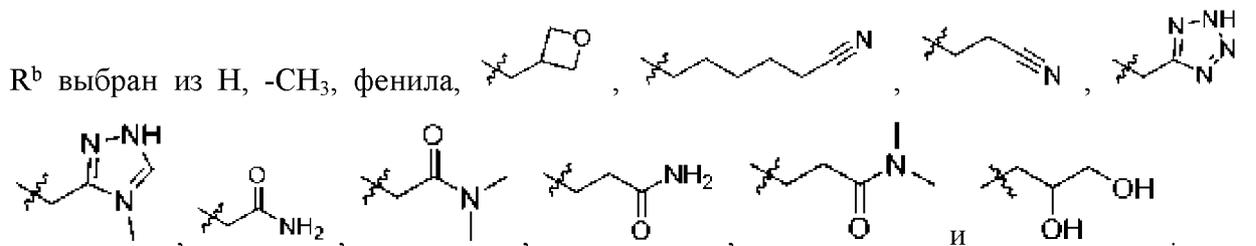
где  обозначает точку присоединения Z к кольцу C , и  обозначает точку присоединения Z к кольцу A .

65. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 40-45 или 48-63, где

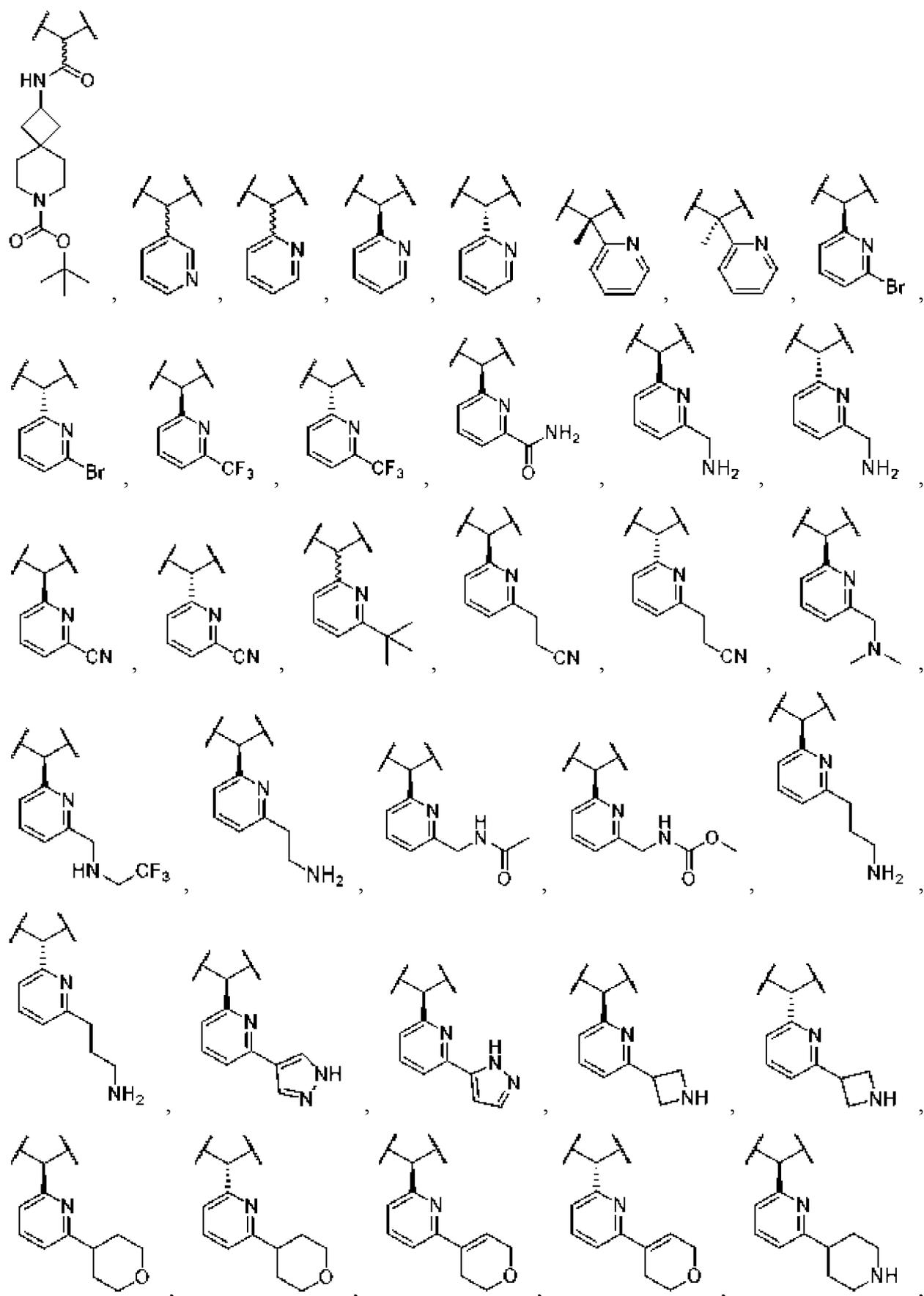


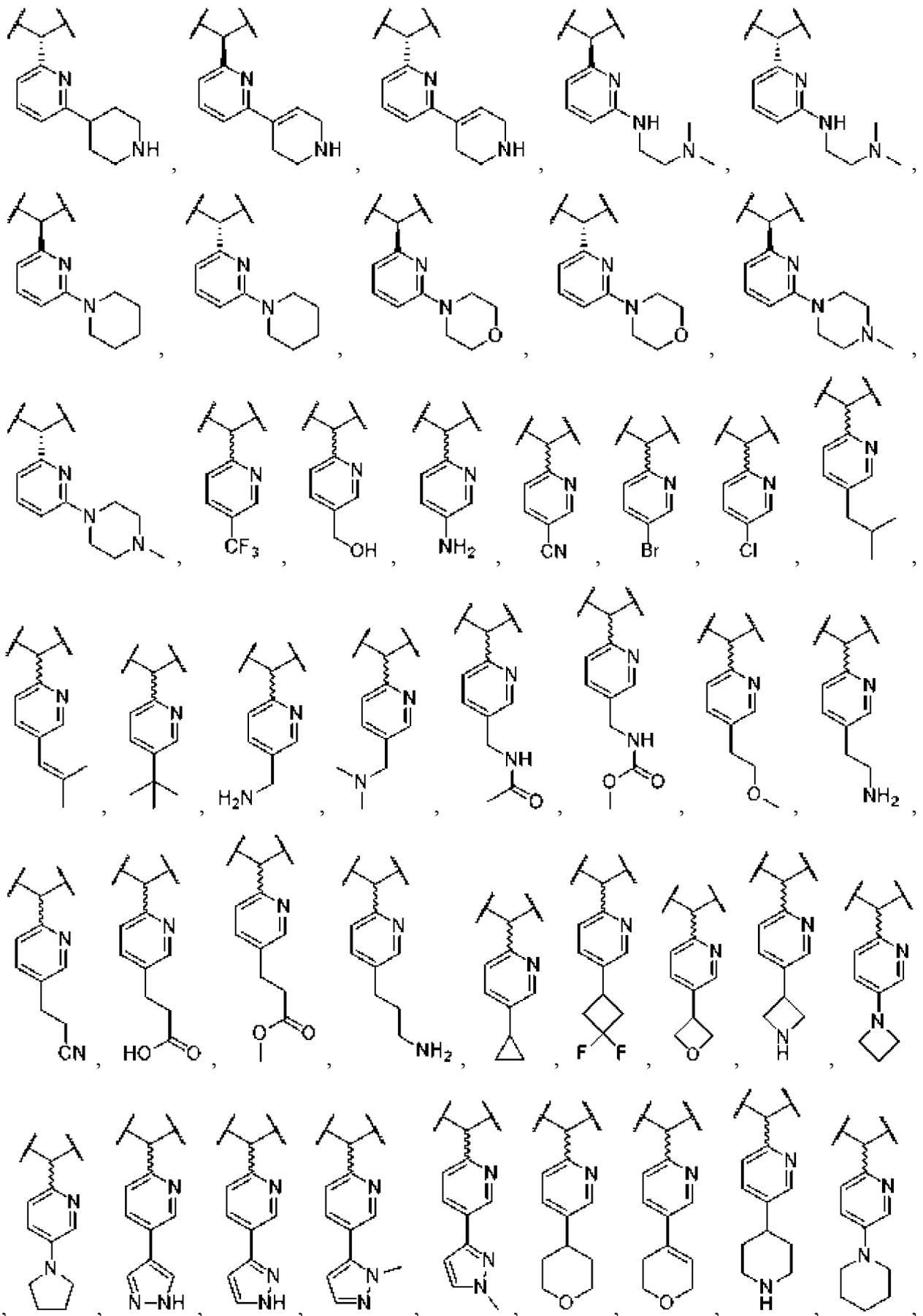
где  обозначает точку присоединения Z к кольцу C , и  обозначает точку присоединения Z к кольцу A .

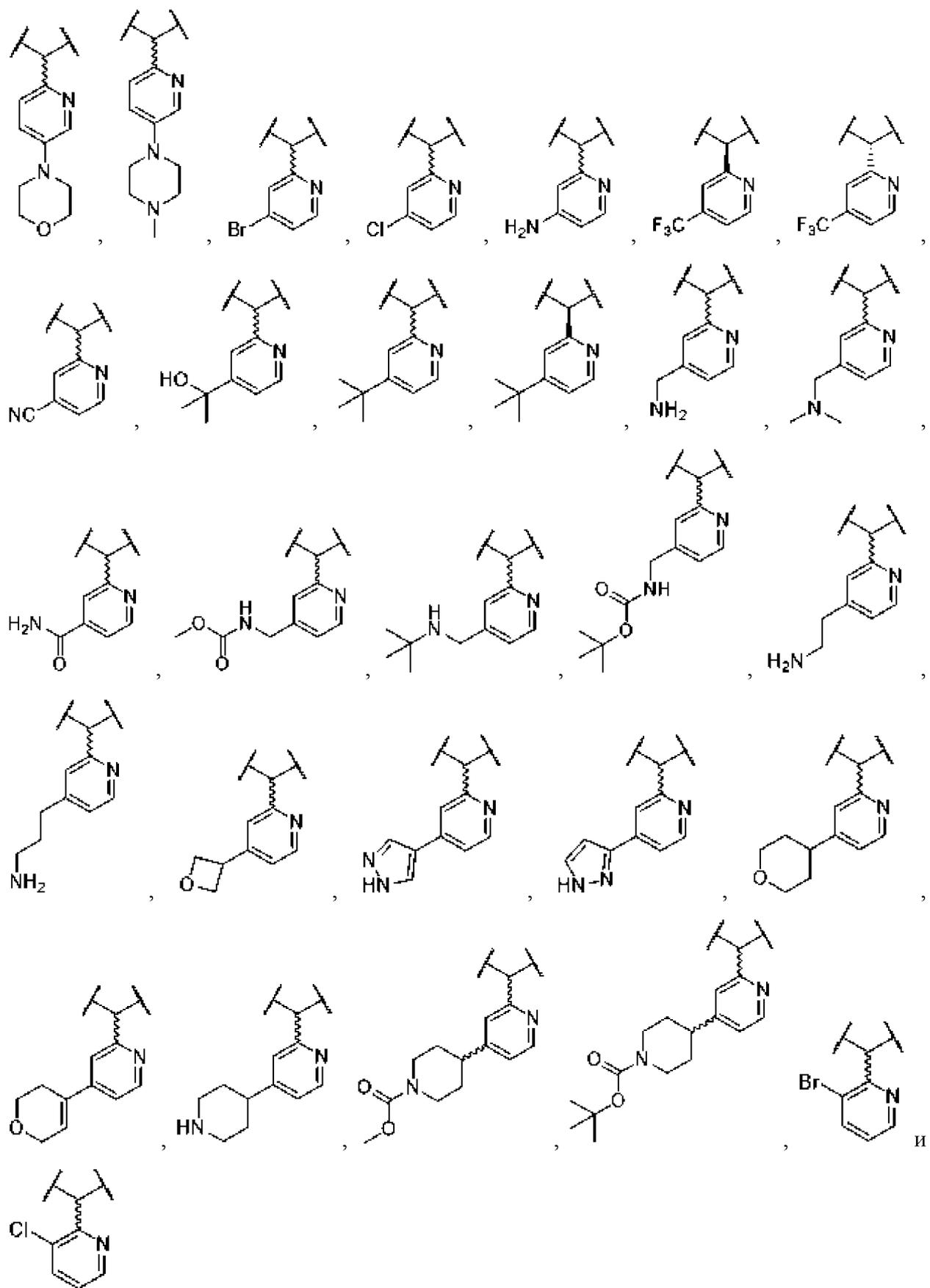
66. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 40-45 или 48-63, где



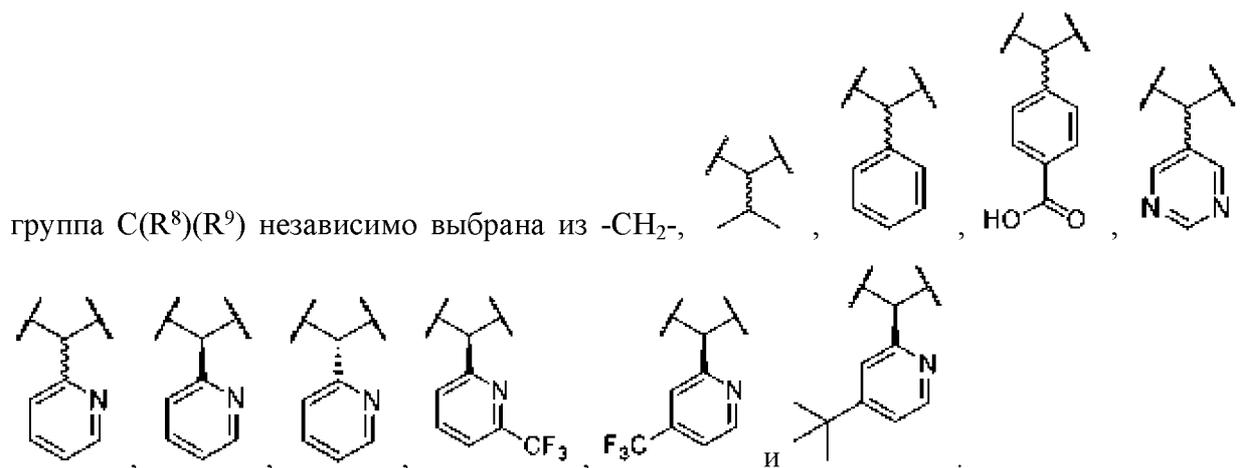
67. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 40-66, где каждая



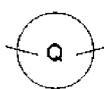


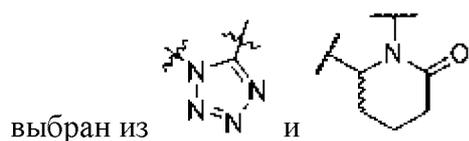


68. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 40-67, где каждая



69. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически

приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 40-68, где 



70. Соединение, выбранное из соединений 299-397 (таблица 3B), их таутомеров, дейтерированного производного соединения и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного.

71. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 40-70 и фармацевтически приемлемый носитель.

72. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 71, дополнительно содержащая одно или более дополнительных терапевтических средств.

73. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 72, где одно или более дополнительных терапевтических средств предусматривают соединение, выбранное из тезакафтора, ивакафтора, D-ивакафтора и их фармацевтически приемлемых солей.

74. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 72, где композиция содержит тезакафтор и ивакафтор.

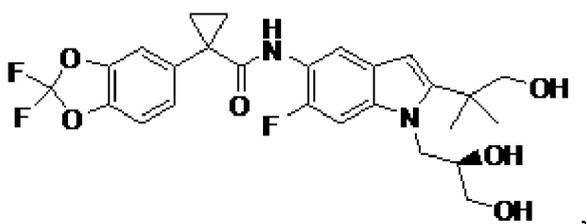
75. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 72, где композиция содержит тезакафтор и D-ивакафтор.

76. Фармацевтическая композиция, содержащая:

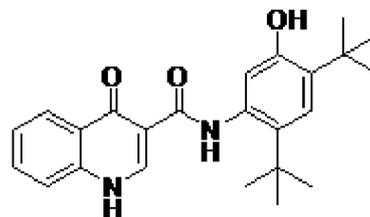
(a) по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 40-70;

(b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель и необязательно одно или более из:

(c) (i) соединения, выбранного из тезакафтора:

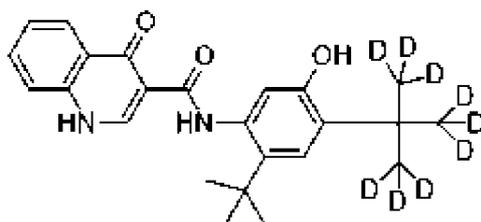


и его фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных; и



(ii) соединения, выбранного из ивакафтора

, D-



ивакафтора:

, и их фармацевтически приемлемых солей

и дейтерированных производных.

77. Способ лечения муковисцидоза, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из вариантов осуществления 40-70 или фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 71-76.

78. Способ в соответствии с вариантом осуществления 77, дополнительно предусматривающий введение пациенту одного или более дополнительных терапевтических средств перед соединением или фармацевтической композицией, одновременно с ними или после них.

79. Способ в соответствии с вариантом осуществления 78, где одно или более дополнительных терапевтических средств предусматривают соединение, выбранное из тезакафтора, ивакафтора, D-ивакафтора, лумакафтора и их фармацевтически приемлемых солей.

80. Способ в соответствии с вариантом осуществления 79, где одно или более дополнительных терапевтических средств предусматривают тезакафтор и ивакафтор.

81. Способ в соответствии с вариантом осуществления 79, где одно или более дополнительных терапевтических средств предусматривают ивакафтор и D-ивакафтор.

82. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 40-70 или фармацевтической композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 71-76 для применения в лечении муковисцидоза.

83. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически

приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 40-70 или фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 71-76 для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

84. Соединение, выбранное из соединений 398-436 (таблица 4), их таутомеров, дейтерированных производных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанного.

85. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль в соответствии с вариантом осуществления 84 и фармацевтически приемлемый носитель.

86. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 85, дополнительно содержащая одно или более дополнительных терапевтических средств.

87. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 86, где одно или более дополнительных терапевтических средств выбраны из тезакафтора, ивакафтора, D-ивакафтора, лумакафтора и их фармацевтически приемлемых солей.

88. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 87, где композиция содержит тезакафтор и ивакафтор.

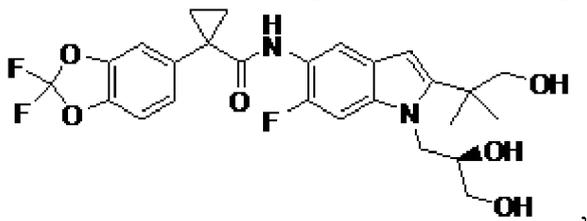
89. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 87, где композиция содержит тезакафтор и D-ивакафтор.

90. Фармацевтическая композиция, содержащая:

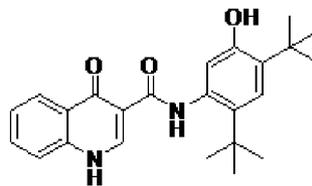
(a) по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль в соответствии с вариантом осуществления 84;

(b) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель и необязательно одно или более из:

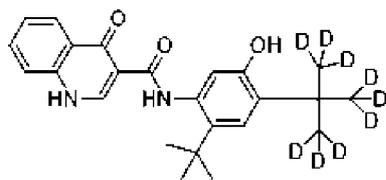
(c) (i) соединения, выбранного из тезакафтора:



и его фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных; и



(ii) соединения, выбранного из ивакафтора



и их фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных

производных.

91. Способ лечения муковисцидоза, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли в соответствии с вариантом осуществления 84 или фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 85.

92. Способ в соответствии с вариантом осуществления 91, дополнительно предусматривающий введение пациенту одного или более дополнительных терапевтических средств перед соединением или фармацевтической композицией, одновременно с ними или после них.

93. Способ в соответствии с вариантом осуществления 91, где одно или более дополнительных терапевтических средств предусматривают соединение, выбранное из тезакафтора, ивакафтора, D-ивакафтора, лумакафтора и их фармацевтически приемлемых солей.

94. Способ в соответствии с вариантом осуществления 93, где одно или более дополнительных терапевтических средств предусматривают тезакафтор и ивакафтор.

95. Способ в соответствии с вариантом осуществления 93, где одно или более дополнительных терапевтических средств предусматривают тезакафтор и D-ивакафтор.

96. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с вариантом осуществления 84 или фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 85 для применения в лечении муковисцидоза.

97. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с вариантом осуществления 84 или фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 85 для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

Примеры

Список сокращений:

ACN: Ацетонитрил

Вос-ангидрид ((Вос)₂O): Ди-*трет*-бутилдикарбонат

CDI: Карбонилдиимидазол

COMU: Гексафторфосфат (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбения

DAVCO: 1,4-Диазабицикло[2.2.2]октан

DBU: 1,8-Диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен

DCM: Дихлорметан

DI: Деионизированный

DIAD: Диизопропилазодикарбоксилат

DI EA: (DIPEA; *N, N*-диизопропилэтиламин)

DMA: *N, N*-Диметилацетамид

DMAP: 4-Диметиламинопиридин

DMF: *N, N*-Диметилформамид

DMSO: Диметилсульфоксид
 EA: Этилацетат
 EDC: 1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
 ELSD: Испарительный детектор светорассеяния
 Et₂O: Диэтиловый эфир
 EtOAc: Этилацетат
 EtOH: Этанол
 HATU: Гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]н]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-
 b]пиридиний 3-оксида
 HPLC: Высокоэффективная жидкостная хроматография
 HMPA: Гексаметилфосфорамид
 Катализатор Ховейды-Граббса 2^{го} поколения: (1,3-Бис-(2,4,6-триметилфенил)-2-
 имидазолидинилиден)дихлор(о-изопропоксифенилметиле)н)рутений, дихлор[1,3-бис(2,4,6-
 триметилфенил)-2-имидазолидинилиден](2-изопропоксифенилметиле)н)рутений(II)
 IPA: Изопропанол
 [Ir{dF(CF₃)ppy}2(dtbpv)]PF₆: Гексафторфосфат [4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-
 бипиридин-*N*1,*N*1']бис[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридинил-*N*]фенил-
 С]иридия(III)
 LAlH: Алюмогидрид лития
 LC: Жидкостная хроматография
 LDA: Диизопропиламид лития
 MeCN: Ацетонитрил
 MeOH: Метанол
 MTBE: Метил-*трет*-бутиловый эфир
 MeTHF или 2-MeTHF: 2-Метилтетрагидрофуран
 NMP: *N*-Метил-2-пирролидон
 NMM: *N*-Метилморфолин
 Pd(dppf)Cl₂: [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
 PTFE: Политетрафторэтилен
 к. т.: Комнатная температура
 SFC: Сверхкритическая жидкостная хроматография
 TBS-Cl: *трет*-Бутилдиметилсилилхлорид
 TEA: Триэтиламин
 TFA: Трифторуксусная кислота
 THF: Тетрагидрофуран
 TMS: Триметилсилил
 TMSCl: Триметилсилилхлорид
 Комплекс TPPO-DIAD: комплекс трифенилфосфиноксида с
 диизопропилазодикарбоксилатом
p-TsOH: *p*-Толуолсульфоновая кислота

UPLC: Сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография

Общие способы

[00113] Если не указано иное, реагенты и исходные материалы получали из коммерческих источников и использовали без очистки.

[00114] ЯМР-спектры протонов и углерода получали либо на FTNMR-спектрометре Bruker Biospin DRX 400 МГц, работающем при резонансной частоте ^1H и ^{13}C 400 и 100 МГц соответственно, или на ЯМР-спектрометре 300 МГц. Одномерные протонные и углеродные спектры получали с использованием широкополосного зонда для наблюдения (BBFO) с вращением образца при 20 Гц с цифровым разрешением 0,1834 и 0,9083 Гц/точка соответственно. Все протонные и углеродные спектры получали с контролем температуры при 30°C с использованием стандартных, ранее опубликованных последовательностей импульсов и общепринятых параметров обработки.

[00115] ЯМР-спектры (1D & 2D) также записывали на спектрометре Bruker AVNEO 400 МГц, работающем при 400 МГц и 100 МГц соответственно, оснащенный 5 мм мультиядерными Iprobe.

[00116] ЯМР-спектры также записывали на приборе для ЯМР Varian Mercury при 300 МГц для ^1H с применением угла импульса в 45 градусов, широты спектра в 4800 Гц и полученного значения 28860. FID были заполнены нулями до 32 тыс. точек, а перед преобразованием Фурье применяли расширение линии в 0,3 Гц. ^{19}F ЯМР-спектр записывали при 282 МГц с применением угла импульса 30 градусов, широты спектра 100 кГц и полученного значения 59202. FID были заполнены нулями до 64 тыс. точек, а перед преобразованием Фурье применяли расширение линии в 0,5 Гц.

[00117] ЯМР-спектры также записывали на приборе для ЯМР Bruker Avance III HD при 400 МГц для ^1H с применением угла импульса в 30 градусов, широты спектра в 8000 Гц и полученного значения 128 тыс. FID были заполнены нулями до 256 тыс. точек, а перед преобразованием Фурье применяли расширение линии в 0,3 Гц. ^{19}F ЯМР-спектры записывали при 377 МГц с применением угла импульса 30 градусов, широты спектра 89286 Гц и полученного значения 128 тыс. FID были заполнены до 256 тыс. точек, а перед преобразованием Фурье применяли расширение линии в 0,3 Гц.

[00118] ЯМР-спектры также записывали на приборе Bruker AC 250 МГц оснащенный: 5мм-зондом QNP($^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{19}\text{F}/^3\text{P}$) (тип: 250-SB, s#23055/0020) или на приборе Varian 500 МГц, оснащенным ID PFG, 5 мм-зондом, 50-202/500 МГц (№ модели/партии 99337300).

[00119] Конечную чистоту соединений определяли с помощью UPLC с обращенной фазой с применением колонки C_{18} Acquity UPLC BEH (50×2,1 мм, частицы 1,7 мкм), изготовленной Waters (номер по каталогу: 186002350), и хроматографии с двойным градиентом от 1% до 99% подвижной фазы В в течение 3,0 минуты. Подвижная фаза А=H₂O (0,05% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=CH₃CN (0,035% CF₃CO₂H). Расход=1,2 мл/мин., объем вводимого образца=1,5 мкл и температура колонки=60°C. Окончательную чистоту рассчитывали путем усреднения площади под кривой (AUC) двух УФ-кривых (220 нм, 254

нм). Масс-спектры низкого разрешения идентифицировали как тип $[M+1]^+$, полученный с применением одноквадрупольного масс-спектрометра, оснащенного источником ионизации электрораспылением (ESI), способным достичь точности измерения массы до 0,1 Да и минимального разрешения 1000 (для разрешения не указаны единицы измерения) по всему диапазону обнаружения. Оптическую чистоту метил-(2*S*)-2,4-диметил-4-нитропентаноата определяли с применением анализа хиральной газовой хроматографии (GC) на приборе Agilent 7890A/MSD 5975C с применением колонки Restek Rt- β DEXcst (30 м x 0,25 мм x 0,25 мкм_толщина пленки), с расходом 2,0 мл/мин. (газ-носитель H_2), при температуре блока ввода проб 220°C и температуре термостата 120°C, 15 минут.

Общие аналитические способы UPLC/HPLC

[00120] **Способ А на основе LC.** Аналитическая UPLC с обращенной фазой с применением колонки Acquity UPLC BEH C_{18} (50 × 2,1 мм, частицы 1,7 мкм), изготовленной Waters (номер по каталогу: 186002350), и хроматографии с двойным градиентом от 1 до 99% подвижной фазы В в течение 2,9 минуты. Подвижная фаза А=H₂O (0,05% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=CH₃CN (0,035% CF₃CO₂H). Расход=1,2 мл/мин., объем вводимого образца=1,5 мкл и температура колонки=60°C.

[00121] **Способ В на основе LC.** Колонка C_{18} Merckmillipore Chromolith SpeedROD (50 × 4,6 мм) и хроматография с двойным градиентом от 5% до 100% подвижной фазы В в течение 6 минут. Подвижная фаза А=вода (0,1% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=ацетонитрил (0,1% CF₃CO₂H).

[00122] **Способ С на основе LC.** Колонка C_{18} Merckmillipore Chromolith SpeedROD (50 × 4,6 мм) и хроматография с двойным градиентом от 5% до 100% подвижной фазы В в течение 12 минут. Подвижная фаза А=вода (0,1% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=ацетонитрил (0,1% CF₃CO₂H).

[00123] **Способ D на основе LC.** Колонка Acquity UPLC BEH C_{18} (30 × 2,1 мм, частицы 1,7 мкм), изготовленная Waters (номер по каталогу: 186002349), и хроматография с двойным градиентом от 1 до 99% подвижной фазы В в течение 1,0 минуты. Подвижная фаза А=H₂O (0,05% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=CH₃CN (0,035% CF₃CO₂H). Расход=1,5 мл/мин., объем вводимого образца=1,5 мкл и температура колонки=60°C.

[00124] **Способ Е на основе LC.** Колонка LuNa C_{18} (2) 50 × 3мм, 3 мкм. хроматография: 2,5 мин. Подвижная фаза: исходная 95% H₂O, содержащей 0,1% муравьиной кислоты/5% MeCN, содержащий 0,1% муравьиной кислоты, линейный градиент до 95% MeCN, содержащего 0,1% муравьиной кислоты в течение 1,3 мин., выдерживали 1,2 мин. при 95% MeCN, содержащем 0,1% муравьиной кислоты. Температура: 45°C, поток: 1,5 мл/мин.

[00125] **Способ F на основе LC.** Колонка SunFire C_{18} 75 × 4,6мм 3,5 мкм, хроматография: 6 мин. Условия подвижной фазы: исходная 95% H₂O+0,1% муравьиная кислота/ 5% MeCN+0,1% муравьиная кислота, линейный градиент до 95% MeCN в течение 4 мин., выдерживали в течение 2 мин. при 95% MeCN. Т: 45°C, поток: 1,5 мл/мин.

[00126] **Способ G на основе LC.** Аналитическая UPLC с обращенной фазой с

применением колонки Acquity UPLC BEH C₁₈ (50 × 2,1 мм, частицы 1,7 мкм), изготовленной Waters (номер по каталогу: 186002350), и хроматографии с двойным градиентом от 30 до 99% подвижной фазы В в течение 2,9 минуты. Подвижная фаза А=Н₂О (0,05% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=MeCN (0,035% CF₃CO₂H). Расход=1,2 мл/мин., объем вводимого образца=1,5 мкл и температура колонки=60°C.

[00127] **Способ Н на основе LC.** Колонка Water Cortex 2,7 мкм C₁₈ (3,0 мм x 50 мм), темп.: 55°C; поток: 1,2 мл/мин.; подвижная фаза: 100% вода с 0,1% трифторуксусной (TFA) кислотой, затем 100% ацетонитрил с 0,1% TFA кислотой, градиент 5%-100% В в течение 4 мин., с остановкой на 100% В в течение 0,5 мин., установление равновесия до 5% В в течение 1,5 мин.

[00128] **Способ I на основе LC.** UPLC с обращенной фазой с применением колонки Acquity UPLC BEH C₁₈ (30 × 2,1 мм, частицы 1,7 мкм), изготовленной Waters (номер по каталогу: 186002349), и хроматографии с двойным градиентом от 30 до 99% подвижной фазы В в течение 1,0 минуты. Подвижная фаза А=Н₂О (0,05% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=CH₃CN (0,035% CF₃CO₂H). Расход=1,5 мл/мин., объем вводимого образца=1,5 мкл и температура колонки=60°C.

[00129] **Способ J на основе LC.** Аналитическая UPLC с обращенной фазой с применением колонки Acquity UPLC BEH C₁₈ (30 × 2,1 мм, частицы 1,7 мкм), изготовленной Waters (номер по каталогу: 186002349), и хроматографии с двойным градиентом от 1 до 99% подвижной фазы В в течение 1,2 минуты. Подвижная фаза А=вода (0,05% трифторуксусная кислота). Подвижная фаза В=ацетонитрил (0,035% трифторуксусная кислота). Расход=1,5 мл/мин., объем вводимого образца=1,5 мкл и температура колонки=60°C.

[00130] **Способ K на основе LC.** Аналитическая UPLC с обращенной фазой с применением колонки Acquity UPLC BEH C₁₈ (50 × 2,1 мм, частицы 1,7 мкм), изготовленной Waters (номер по каталогу: 186002350), и хроматографии с двойным градиентом от 1 до 99% подвижной фазы В в течение 5,0 минуты. Подвижная фаза А=вода (0,05% трифторуксусная кислота). Подвижная фаза В=ацетонитрил (0,035% трифторуксусная кислота). Расход=1,2 мл/мин, объем вводимого образца=1,5 мкл и температура колонки=60°C.

[00131] **Способ L на основе LC.** Аналитическая UPLC с обращенной фазой с применением колонки Acquity UPLC BEH C₁₈ (50 × 2,1 мм, частицы 1,7 мкм), изготовленной Waters (номер по каталогу: 186002350), и хроматографии с двойным градиентом от 1 до 99% подвижной фазы В в течение 2,5 минуты. Подвижная фаза А=вода (0,05% трифторуксусная кислота). Подвижная фаза В=ацетонитрил (0,035% трифторуксусная кислота). Расход=1,2 мл/мин., объем вводимого образца=1,5 мкл и температура колонки=60°C.

[00132] **Способ M на основе LC.** UPLC с обращенной фазой с применением колонки Acquity UPLC BEH C₁₈ (50 × 2,1 мм, частицы 1,7 мкм), изготовленной Waters (номер по каталогу: 186002350), и хроматографии с двойным градиентом от 50 до 99% подвижной

фазы В в течение 2,9 минуты. Подвижная фаза А=H₂O (0,05% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=CH₃CN (0,035% CF₃CO₂H). Расход=1,2 мл/мин., объем вводимого образца=1,5 мкл и температура колонки=60°C.

[00133] **Способ N на основе LC.** Zorbax C₁₈ 4,6 × 50 мм 3,5 мкм. Поток: 2,0 мл/мин., 95% вода (0,1% трифторуксусная кислота) + 5% ацетонитрил (0,1% трифторуксусная кислота) до 95% ацетонитрила (0,1% трифторуксусная кислота), градиент (2,0 мин.), затем выдерживали при 95% ацетонитриле (0,1% трифторуксусная кислота) в течение 1,0 мин.

[00134] **Способ O на основе LC.** Kinetex C₁₈ 4,6 × 50 мм 2,6 мкм. Темп.: 45°C, поток: 2,0 мл/мин., время хроматографирования: 3 мин. Подвижная фаза: исходная 95% вода (0,1% муравьиная кислота) и 5% ацетонитрил (0,1% муравьиная кислота) линейный градиент до 95% ацетонитрила (0,1% муравьиная кислота) в течение 2,0 мин., затем выдерживали при 95% ацетонитриле (0,1% муравьиная кислота) в течение 1,0 мин.

[00135] **Способ P на основе LC.** HPLC с обращенной фазой с применением колонки Kinetex C₁₈ (50 × 3,0 мм) и хроматографии с двойным градиентом от 5 до 100% подвижной фазы В в течение 6 минут. Подвижная фаза А=H₂O (0,1% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=CH₃CN (0,1% CF₃CO₂H). Расход=1,5 мл/мин., объем вводимого образца=2 мкл и температура колонки=60°C.

[00136] **Способ Q на основе LC.** HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Onyx Monolithic C₁₈ (50 × 4,6 мм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: СНО-7644), и хроматографии с двойным градиентом от 1 до 99% подвижной фазы В в течение 3,0 минуты. Подвижная фаза А=H₂O (0,05% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=CH₃CN (0,035% CF₃CO₂H). Расход=12 мл/мин., объем вводимого образца=50 мкл и температура колонки=25°C.

[00137] **Способ R на основе LC.** UPLC с обращенной фазой с применением колонки Acquity UPLC BEH C₁₈ (50 × 2,1 мм, частицы 1,7 мкм), изготовленной Waters (номер по каталогу: 186002350), и хроматографии с двойным градиентом от 1 до 99% подвижной фазы В в течение 4,5 минуты. Подвижная фаза А=H₂O (0,05% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=CH₃CN (0,035% CF₃CO₂H). Расход=1,2 мл/мин., объем вводимого образца=1,5 мкл и температура колонки=60°C.

[00138] **Способ S на основе LC.** HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Onyx Monolithic C₁₈ (50 × 4,6 мм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: СНО-7644), и хроматографии с двойным градиентом от 1 до 99% подвижной фазы В в течение 2,9 минуты. Подвижная фаза А=H₂O (0,05% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=CH₃CN (0,035% CF₃CO₂H). Расход=12 мл/мин., объем вводимого образца=50 мкл и температура колонки=25°C.

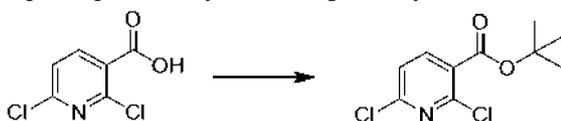
[00139] **Способ T на основе LC.** HPLC-MS с применением колонки Onyx Monolithic C₁₈ (50 × 4,6 мм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: СНО-7644), и хроматографии с двойным градиентом от 1 до 99% подвижной фазы В в течение 1,2 минуты. Подвижная фаза А=H₂O (0,05% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=CH₃CN (0,035% CF₃CO₂H). Расход=12 мл/мин., объем вводимого образца=50 мкл и температура

колонки=25°C.

[00140] **Способ U на основе LC.** UPLC с применением колонки Acquity UPLC BEH C₁₈ (30 × 2,1 мм, частицы 1,7 мкм), изготовленной Waters (номер по каталогу: 186002349), и хроматографии с двойным градиентом от 50 до 99% подвижной фазы В в течение 1,0 минуты. Подвижная фаза А=Н₂О (0,05% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=СН₃CN (0,035% CF₃CO₂H). Расход=1,5 мл/мин., объем вводимого образца=1,5 мкл и температура колонки=60°C.

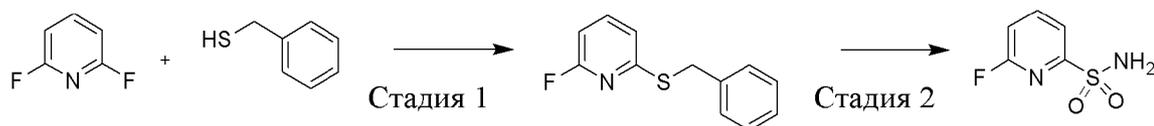
[00141] **Способ V на основе LC.** Конечную чистоту определяли с помощью UPLC с обращенной фазой с применением колонки Acquity UPLC BEH C₁₈ (50 × 2,1 мм, частицы 1,7 мкм), изготовленной Waters (номер по каталогу: 186002350), и хроматографии с двойным градиентом от 1 до 99% подвижной фазы В в течение 2,9 минуты. Подвижная фаза А=Н₂О (0,05% NH₄НСO₂). Подвижная фаза В=СН₃CN. Расход=1,2 мл/мин., объем вводимого образца=1,5 мкл и температура колонки=60°C.

Пример 1. Получение *трет*-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилата

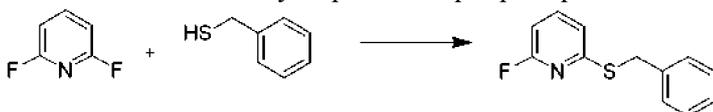


[00142] Раствор 2,6-дихлорпиридин-3-карбоновой кислоты (10 г, 52,08 ммоль) в тетрагидрофуране (210 мл) последовательно обрабатывали ди-*трет*-бутилдикарбонатом (17 г, 77,89 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридином (3,2 г, 26,19 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. На данном этапе добавляли 1 н. хлористоводородную кислоту (400 мл) и смесь энергично перемешивали в течение приблизительно 10 мин. Продукт экстрагировали этилацетатом (2 × 300 мл) и объединенные органические слои промывали водой (300 мл) и соевым раствором (150 мл), и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 12,94 г (выход 96%) *трет*-бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилата в виде бесцветного масла. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,60 (s, 9H), 7,30 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,05 (d, J=8,2 Гц, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 247,02, обнаруженное 248,1 (M+1)⁺; время удерживания: 1,79 мин. (способ А на основе LC).

Пример 2. Получение 6-фторпиридин-2-сульфонамида



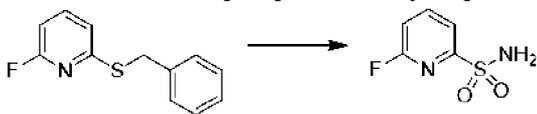
Стадия 1. 2-Бензилсульфанил-6-фтор-пиридин



[00143] 2,6-Дифторпиридин (200 г, 1,738 моль) растворяли в диметилсульфоксиде (2 л) в трехгорлой круглодонной колбе объемом 5 л, оснащенной верхнеприводной мешалкой,

температурным зондом и капельной воронкой. Добавляли карбонат цезия (572,4 г, 1,757 моль). Фенилметантиол (206 мл, 1,755 моль) добавляли по каплям *через* капельную воронку. Во время добавления наблюдали экзотермический эффект. Температура поднималась примерно до 40°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали дихлорметаном. Экстракт дважды промывали водой и фильтровали через небольшой через слой силикагеля. Слой элюировали дихлорметаном и фильтрат выпаривали *in vacuo* с получением 2-бензилсульфанил-6-фтор-пиридина (366 г, 96%) в виде окрашенного в персиковый цвет масла, которое затвердевало под вакуумом до больших тупоконечных пластин. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,58 (q, J=7,9 Гц, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,36-7,25 (m, 3H), 7,06 (dd, J=7,6, 2,1 Гц, 1H), 6,62 (dd, J=7,9, 2,6 Гц, 1H), 4,43 (s, 2H).

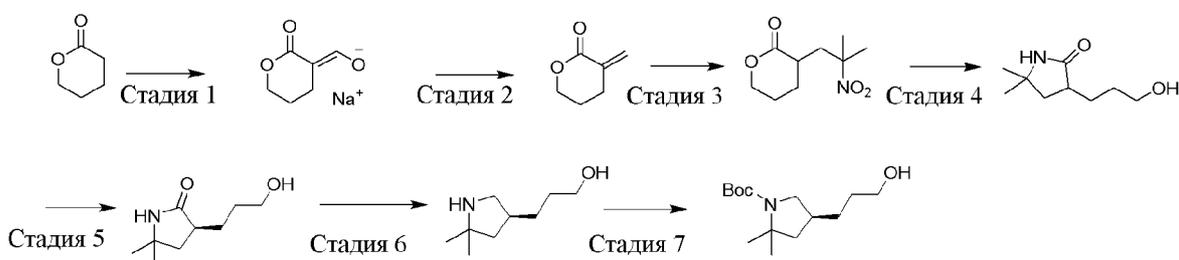
Стадия 2. 6-Фторпиридин-2-сульфонамид



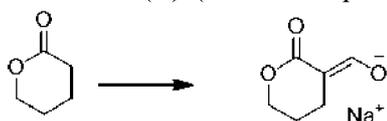
[00144] 2-Бензилсульфанил-6-фтор-пиридин (303,2 г, 1,383 моль) растворяли в хлороформе (2,0 л) в трехгорлой круглодонной колбе объемом 12 л, оснащенной верхнеприводной мешалкой и температурным зондом. Добавляли воду (1,5 л) и смесь охлаждали на ледяной бане до 0°C и энергично перемешивали. Газообразный хлор, полученный из бутылки, энергично барботировали в реакционную смесь посредством пипетки Пастера, вставленной через прокладку на третьем горлышке колбы. Быстро образовывался белый осадок. Во время добавления наблюдали экзотермический эффект. Добавление хлора останавливали, когда температура поднималась до 20°C. Снова обеспечивали охлаждение реакционной смеси перед добавлением большего количества газообразного хлора. Прибавление продолжали до тех пор, пока реакционная смесь не стала желтовато-зеленого цвета и оставалась такой после перемешивания в течение 30 мин. На данном этапе не наблюдали дополнительный экзотермический эффект. Реакционную смесь выливали в 40% водный раствор бисульфита натрия. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали другой порцией хлороформа. Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали *in vacuo* с получением слегка желтоватого масла. Масло растворяли в дихлорметане (1,5 л) и добавляли по каплям к гидроксиду аммония (1,5 л 40% вес/об. раствора, 17,12 моль) в трехгорлой круглодонной колбе объемом 12 л, оснащенной верхнеприводной мешалкой, температурным зондом и капельной воронкой. Перед добавлением раствор гидроксида аммония охлаждали до 0°C на ледяной бане. Скорость добавления регулировали таким образом, чтобы температура реакционной смеси оставалась ниже 10°C. Полученный в результате зеленовато-желтый раствор перемешивали в течение часа и выливали на лед. Слои разделяли (органический слой был темно-зеленый) и водный слой экстрагировали большим количеством дихлорметана. Органические слои отбрасывали. Водный слой охлаждали на ледяной бане и концентрировали, добавляли порциями водный раствор хлористоводородной кислоты к

водному слою до становления рН сильнокислотным. При добавлении каждой порции полученную смесь перемешивали. Полученный в результате водный раствор дважды экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали *in vacuo* с получением светло-коричневого твердого вещества. Твердое вещество смешивали с дихлорметаном (примерно 500 мл) и перемешивали с помощью магнитной мешалки до тех пор, пока большая часть крупных комков не разбивалась. Добавляли примерно 1,5 л пентана, который осаждал большое количество светло-коричневого твердого вещества. Полученную смесь быстро перемешивали и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали пентаном и высушивали *in vacuo* с получением 6-фторпиридин-2-сульфонамида (204,1 г, 84%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 8,52-8,11 (m, 1H), 7,89 (dd, $J=7,8, 2,7$ Гц, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,57-7,44 (m, 1H).

Пример 3. Получение *трет*-бутил-(4*S*)-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата



Стадия 1. (Е)-(2-Оксотетрагидропиран-3-илиден)метанолат (натриевая соль)



[00145] 3-горлую круглодонную колбу объемом 5 л снабжали механической мешалкой, колбонагревателем, капельной воронкой, температурным зондом/контроллером J-Кем и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали гидрид натрия (59,91 г, 60% вес./вес., 1,498 моль), а затем гептан (1,5 л), что обеспечивало получение серой суспензии. Начинали перемешивание и регистрировали температуру в емкости на уровне 19°C. Затем в сосуд загружали этиловый спирт (3,451 г, 74,91 ммоль), добавляемый *через* шприц, что приводило к выделению газа. В капельную воронку загружали прозрачный бледно-желтый раствор тетрагидропиран-2-она (150 г, 1,498 моль) и этилформиата (111 г, 1,50 моль). Раствор добавляли по каплям в течение 1 ч., что приводило к выделению газа и постепенному экзотермическому нагреву до 45°C. Затем полученную густую белую суспензию нагревали до 65°C в течение 2 часов, а затем обеспечивали охлаждение до комнатной температуры. Смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение ночи (приблизительно 10 ч.). Реакционную смесь фильтровали под вакуумом через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой (средняя пористость) в токе азота. Осадок на фильтре промывали с вытеснением гептаном (2 × 250

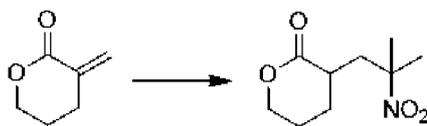
мл) и вытягивали в течение нескольких мин. Слегка увлажненный гептаном осадок переносили на стеклянный поддон и высушивали в вакуумном сушильном шкафу при 45°C в течение 15 ч. с получением белого твердого вещества (205 г, 1,36 моль, выход 91%) в качестве требуемого продукта, (*E*)-(2-оксотетрагидропиран-3-илиден)метанолат (натриевая соль).

Стадия 2. 3-Метилентетрагидропиран-2-он



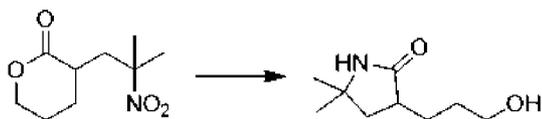
[00146] 3-горлую круглодонную колбу объемом 5 л снабжали механической мешалкой, колбонагревателем, капельной воронкой, температурным зондом/контроллером J-Кем и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали (*E*)-(2-оксотетрагидропиран-3-илиден)метанолат (натриевую соль) (205 г, 1,366 моль) (205 г, 1,366 моль) и тетрагидрофуран (1640 мл), что обеспечивало получение белой суспензии. Начинали перемешивание и регистрировали температуру в емкости на уровне 19°C. Затем в сосуд загружали параформальдегид (136,6 г, 4,549 моль), добавляемый одной порцией в виде твердого вещества. Полученную суспензию нагревали до 63°C и условия поддерживали в течение 15 ч. При нагревании реакционная смесь становилась слегка гелеобразной. Белую гелеобразную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части тетрагидрофурана. Оставшийся остаток разделяли с помощью этилацетата (1000 мл), насыщенного хлорида натрия (500 мл) и насыщенного гидрокарбоната натрия (500 мл) в делительной воронке. Органический слой удаляли и оставшийся водный слой экстрагировали этилацетатом (5 × 300 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия (500 г) и затем фильтровали в вакууме через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой со слоем целита 20 мм. Осадок на фильтре промывали с вытеснением этилацетатом (250 мл). Прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением прозрачного бледно-желтого масла (135 г) в качестве требуемого неочищенного продукта. Материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (жидкая загрузка) с элюированием градиентом от 100% гексана до 60% этилацетата в гексане в течение 1 ч., собирая фракции по 450 мл. Продукт детектировали с помощью анализа TLC на силикагеле с элюированием смесью гексан/этилацетат 3:1, и визуализировали под УФ. Фракции продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением прозрачного бесцветного масла (132 г, 1,18 моль, выход 72% с содержанием 16 вес. % остаточного этилацетата по данным ЯМР) в качестве требуемого продукта, 3-метилентетрагидропиран-2-она. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 6,18 (q, *J*=1,9 Гц, 1H), 5,60 (q, *J*=1,9 Гц, 1H), 4,40-4,26 (m, 2H), 2,61 (ddt, *J*=7,0, 6,3, 2,0 Гц, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H).

Стадия 3. 3-(2-Метил-2-нитро-пропил)тетрагидропиран-2-он



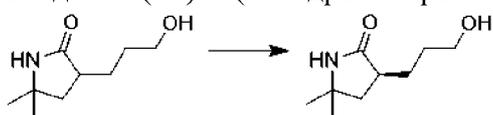
[00147] 3-горлую круглодонную колбу объемом 5000 мл снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, используемой в качестве вторичной защитной оболочки, температурным зондом J-Кет, капельной воронкой и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали 2-нитропропан (104,9 г, 1,177 моль). Начинали перемешивание и регистрировали температуру в емкости на уровне 19°C. Затем в сосуд загружали 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (22,41 г, 147,2 ммоль), добавляемый в чистом виде одной порцией, что приводило к образованию прозрачного светло-желтого раствора. Экзотермического нагрева не наблюдали. В капельную воронку загружали раствор 3-метилентетрагидропиран-2-она (110 г, 981,0 ммоль) в ацетонитриле (1100 мл), который добавляли по каплям в течение 1 ч., что приводило к получению прозрачного светло-желтого раствора и постепенному экзотермическому нагреву до 24°C. Реакционную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 3,5 ч., а затем концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся остаток растворяли в дихлорметане (1000 мл) и разделяли с помощью 500 мл смеси 1-молярного раствора лимонной кислоты/насыщенного раствора хлорида натрия при соотношении 3:2. Полученная органическая фаза представляла собой прозрачный бледно-голубой раствор, а водная фаза представляла собой слегка мутный очень бледный голубой раствор. Органический слой удаляли, а оставшийся водный слой экстрагировали дихлорметаном (300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (300 мл), высушивали над сульфатом натрия (250 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до объема приблизительно 200 мл. Прозрачный бледно-голубой раствор дихлорметана разбавляли метил-*трет*-бутиловым эфиром (1500 мл) и мутный раствор концентрировали при пониженном давлении до объема приблизительно 200 мл, что обеспечивало образование суспензии. Смесь снова разбавляли метил-*трет*-бутиловым эфиром (1500 мл) и концентрировали при пониженном давлении до объема приблизительно 250 мл. Полученную суспензию оставляли отстояться при комнатной температуре (приблизительно 12 ч.) в течение ночи. Твердое вещество собирали с помощью вакуумной фильтрации на воронке Бюхнера со стеклянной фриттой, осадок на фильтре промывали с вытеснением холодным метил-*трет*-бутиловым эфиром (2 × 150 мл) и затем вытягивали в течение 30 мин. Материал дополнительно высушивали в вакуумном сушильном шкафу при 45°C в течение 5 часов с получением (160 г, 0,795 моль, выход 81%) белого твердого вещества в качестве требуемого продукта, 3-(2-метил-2-нитропропил)тетрагидропиран-2-она. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 4,34 (ddd, *J*=11,1, 9,3, 4,3 Гц, 1H), 4,20 (dt, *J*=11,1, 5,1 Гц, 1H), 2,75-2,62 (m, 1H), 2,56 (dd, *J*=14,9, 5,2 Гц, 1H), 2,01-1,89 (m, 2H), 1,89-1,67 (m, 2H), 1,55 (d, *J*=6,0 Гц, 6H), 1,44 (dddd, *J*=12,8, 11,5, 8,1, 6,6 Гц, 1H).

Стадия 4. 3-(3-Гидроксипропил)-5,5-диметил-пирролидин-2-он



[00148] 3-горлую круглодонную колбу объемом 1000 мл снабжали тефлоновой магнитной мешалкой, колбонагревателем, температурным зондом/контроллером J-Kem и резиновыми прокладками. В сосуд загружали 3-(2-метил-2-нитропропил)тетрагидропиран-2-он (25 г, 124,2 ммоль) и этиловый спирт (375 мл), что обеспечивало получение белой суспензии. Начинали перемешивание и суспензию нагревали до 40°C в течение 10 минут, что обеспечивало получение прозрачного бесцветного раствора. Затем сосуд снабжали трубкой для диспергирования газа и раствор дегазировали азотом в течение 15 минут. Затем в сосуд загружали никель Ренея (8,019 г, 50% вес/вес, 68,31 ммоль), и затем сосуд снабжали прокладками. Сосуд вакуумировали и помещали в атмосферу водорода. Процесс повторяли в течение трех циклов. Затем сосуд помещали в атмосферу водорода с давлением 1 атмосфера и реакцию смесь постепенно нагревали до 60°C. Реакционную смесь продолжали перемешивать при 60°C в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры сосуд снабжали трубкой для диспергирования газа и реакцию смесь дегазировали азотом в течение 15 минут. Смесь фильтровали *in vacuo* через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой со слоем целита 20 мм. Осадок на фильтре промывали с вытеснением этанолом (2 × 100 мл) и вытягивали до тех пор, пока он слегка не смачивался этиловым спиртом, затем смачивали водой, и использованный никелевый катализатор Ренея сливали под водой. Прозрачный фильтрат бледно-янтарного цвета концентрировали при пониженном давлении до прозрачного вязкого масла светло-янтарного цвета. Масло разбавляли метил-*трет*-бутиловым эфиром (1500 мл) и мутный раствор концентрировали при пониженном давлении до объема приблизительно 150 мл, что обеспечивало образование суспензии. Смесь снова разбавляли метил-*трет*-бутиловым эфиром (1500 мл) и концентрировали при пониженном давлении до объема приблизительно 150 мл. Полученную суспензию оставляли отстояться при комнатной температуре (приблизительно 12 ч.) в течение ночи. Твердое вещество собирали с помощью вакуумной фильтрации на воронке Бюхнера со стеклянной фриттой и осадок на фильтре промывали с вытеснением холодным метил-*трет*-бутиловым эфиром (2 × 50 мл) и затем вытягивали в течение 30 минут. Материал дополнительно высушивали в вакуумном сушильном шкафу при 45°C в течение 3 часов с получением белого твердого вещества (19 г, 0,111 моль, выход 89%) в качестве продукта, 3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметилпирролидин-2-она. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 7,63 (s, 1H), 3,38 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,37 (tdd, J=9,8, 8,5, 4,4 Гц, 1H), 2,02 (dd, J=12,3, 8,6 Гц, 1H), 1,72 (tdd, J=9,6, 7,5, 4,4 Гц, 1H), 1,52-1,32 (m, 3H), 1,28-1,03 (m, 7H).

Стадия 5. (3S)-3-(3-Гидроксипропил)-5,5-диметилпирролидин-2-он



[00149] Рацемический 3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметилпирролидин-2-он (100 г, 566,5 ммоль) разделяли с помощью хиральной хроматографии SFC с применением ChiralPak AD-H (колонка 2 × 25 см) с подвижной фазой 30% метанол/диоксид углерода при 60 мл/мин. (объем вводимого образца=1 мл 20 мг/мл раствора в метаноле) с получением в качестве первого элюированного энантиомера (3*S*)-3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметилпирролидин-2-она (47 г, 48%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 7,63 (s, 1H), 4,38 (t, *J*=5,1 Гц, 1H), 3,39 (t, *J*=5,6 Гц, 2H), 2,37 (ddt, *J*=13,9, 9,6, 4,4 Гц, 1H), 2,02 (dd, *J*=12,3, 8,6 Гц, 1H), 1,78-1,64 (m, 1H), 1,42 (td, *J*=12,8, 12,3, 8,4 Гц, 3H), 1,16 (d, *J*=17,9 Гц, 7H). ESI-MS масса/заряд расч. 171,12593, обнаруженное 172,0 (M+1)⁺; время удерживания: 0,61 мин. (способ А на основе LC).

Стадия 6. 3-[(3*S*)-5,5-Диметилпирролидин-3-ил]пропан-1-ол



[00150] 3-горлую круглодонную колбу объемом 5 л снабжали механической мешалкой, колбонагревателем, капельной воронкой, температурным зондом/контроллером J-Кем и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали гранулы алюмогидрида лития (46,53 г, 1,226 моль). Затем в сосуд загружали тетрагидрофуран (500 мл, 20 мл/г). Начинали перемешивание и регистрировали температуру в емкости на уровне 20°C. Обеспечивали перемешивание смеси при комнатной температуре в течение 0,5 ч. для обеспечения растворения гранул. Регистрировали температуру в емкости с полученной серой суспензией на уровне 24°C. В капельную воронку загружали раствор (3*S*)-3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметилпирролидин-2-она (60 г, 350,4 ммоль) в тетрагидрофуране (600 мл) и добавляли по каплям прозрачный бледно-желтый раствор в течение 90 мин. Для появления раствора требовалось небольшое нагревание. После завершения добавления регистрировали температуру в емкости с полученной сероватой суспензией на уровне 24°C. Затем смесь нагревали до температуры в емкости 65°C и условия поддерживали в течение 72 часов. Анализ реакционной смеси на этом этапе показал, что все еще остается некоторое количество остаточного исходного материала и отсутствуют изменения в образовании продукта. Впоследствии реакцию останавливали на этом этапе. Колбонагреватель удаляли и сосуд снабжали охлаждающей баней. Суспензию охлаждали до 0°C с помощью охлаждающей бани со смесью колотый лед/вода, а затем гасили очень медленным добавлением воды по каплям (46,53 мл), с последующим добавлением 15 вес. % раствора гидроксида натрия (46,53 мл) и затем, наконец, воды (139,59 мл). Регистрировали температуру в емкости с полученной белой суспензией на уровне 5°C. Охлаждающую баню удаляли и сосуд снова снабжали колбонагревателем. Суспензию нагревали до 60°C и условия поддерживали в течение 30 минут. Теплую суспензию фильтровали под вакуумом через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой со слоем целита 25 мм. Затем осадок на фильтре промывали с вытеснением тетрагидрофураном при 60°C (2 × 350 мл) и затем вытягивали в течение 30

мин. Прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (55 г, 0,349 моль, выход 99%) прозрачного светло-желтого вязкого масла в качестве требуемого продукта, 3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропан-1-ола (55 г, 100%). ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 3,36 (t, *J*=6,3 Гц, 3H), 2,95 (dd, *J*=10,6, 7,6 Гц, 1H), 2,40 (dd, *J*=10,6, 7,7 Гц, 1H), 2,12-1,97 (m, 1H), 1,69 (dd, *J*=12,1, 8,2 Гц, 1H), 1,47-1,25 (m, 5H), 1,08 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).

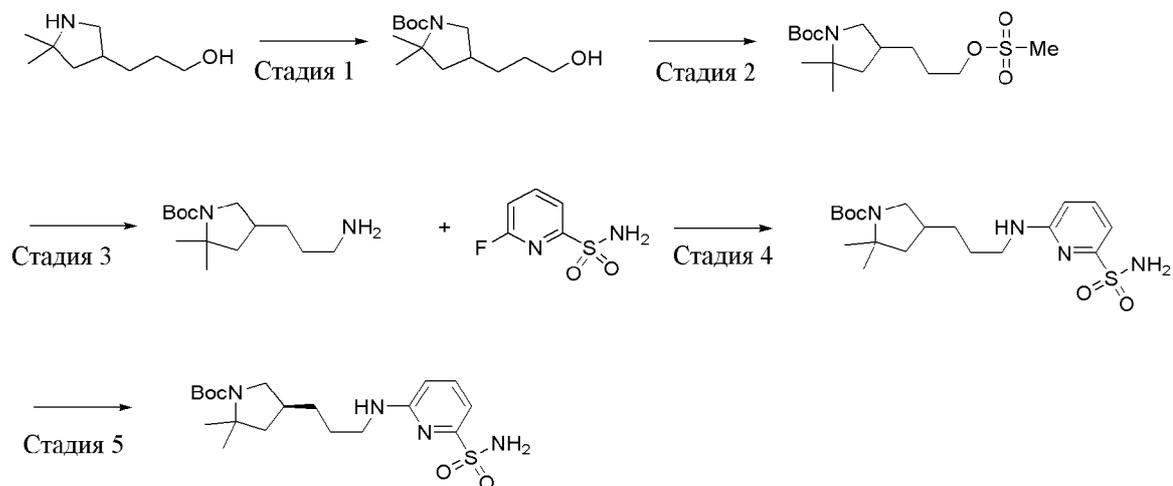
Стадия 7. трет-Бутил-(4*S*)-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



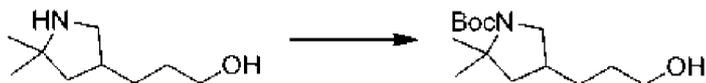
[00151] 3-горлую круглодонную колбу объемом 1 л снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, капельной воронкой, температурным зондом J-Kem и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали 3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропан-1-ол (25 г, 159,0 ммоль) и дихлорметан (250 мл), что обеспечивало получение прозрачного светло-желтого раствора. Начинали перемешивание и регистрировали температуру в емкости на уровне 19°C. В охлаждающую баню загружали смесь колотый лед/вода и температуру в емкости понижали до 0°C. В капельную воронку загружали триэтиламин (22,16 мл, 159,0 ммоль), который последовательно добавляли в чистом виде по каплям в течение 5 мин. Экзотермического эффекта не наблюдали. Затем в капельную воронку загружали ди-*трет*-бутилдикарбонат (31,32 г, 143,5 ммоль), растворенный в дихлорметане (150 мл). Затем прозрачный бледно-желтый раствор добавляли по каплям в течение 30 минут, что в результате приводило к слабому выделению газа. Экзотермического нагрева не наблюдалось. Охлаждающую баню удаляли и обеспечивали нагревание полученного в результате прозрачного светло-желтого раствора до комнатной температуры, и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь переносили в делительную воронку и разделяли с водой (75 мл). Органический слой удаляли и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (75 мл), высушивали над сульфатом натрия (150 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (45 г) прозрачного светло-желтого масла в качестве требуемого неочищенного продукта. Материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (жидкая загрузка с дихлорметаном) с элюированием градиентом от 100% дихлорметана до 10% метилового спирта в дихлорметане в течение 60 минут, собирая фракции по 50 мл. Фракции требуемого продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (39 г, 95%). ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 4,35 (t, *J*=5,2 Гц, 1H), 3,54 (dt, *J*=12,2, 6,3 Гц, 1H), 3,38 (t, *J*=5,8 Гц, 2H), 2,76 (q, *J*=10,2 Гц, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,44-1,28 (m, 18H), 1,24 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 257,1991,

обнаруженное 258,1 (M+1)⁺; время удерживания: 1,55 мин. (способ А на основе LC).

Пример 4. Получение *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата



Стадия 1. *трет*-Бутил-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00152] 3-горлую круглодонную колбу объемом 1 л снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, капельной воронкой, температурным зондом J-Кет и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали 3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропан-1-ол (15 г, 95,39 ммоль) и дихлорметан (225 мл, 15 мл/г), что обеспечивало получение прозрачного светло-желтого раствора. Начинали перемешивание и температуру в емкости регистрировали на уровне 19°C. В охлаждающую баню загружали смесь колотый лед/вода и температуру в емкости понижали до 0°C. В капельную воронку загружали триэтиламин (12,55 г, 124,0 ммоль), который затем добавляли по каплям в чистом виде в течение 5 минут. Экзотермическое нагревание не наблюдали. Затем в капельную воронку загружали ди-*трет*-бутилдикарбонат (22,89 г, 104,9 ммоль), растворенный в дихлорметане (225 мл). Затем прозрачный бледно-желтый раствор добавляли по каплям в течение 30 минут, что в результате приводило к слабому выделению газа. Экзотермического нагрева не наблюдалось. Охлаждающую баню удаляли и обеспечивали нагревание полученного в результате прозрачного светло-желтого раствора до комнатной температуры, и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь переносили в делительную воронку и разделяли с водой (75 мл). Органический слой удаляли и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (75 мл), высушивали над сульфатом натрия (150 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (30 г) прозрачного светло-желтого масла в качестве требуемого неочищенного продукта. Материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (жидкая загрузка с дихлорметаном) с элюированием градиентом от 100%

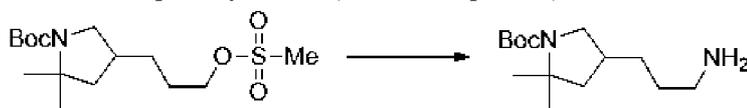
дихлорметана до 10% метилового спирта в дихлорметане в течение 60 минут, собирая фракции по 50 мл. Фракции требуемого продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (22 г, 0,0855 моль, выход 90%) в виде прозрачного бледно-желтого вязкого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 4,38 (td, $J=5,2$, 1,4 Гц, 1H), 3,54 (dt, $J=10,3$, 6,7 Гц, 1H), 3,38 (td, $J=6,6$, 3,5 Гц, 2H), 2,76 (q, $J=10,3$ Гц, 1H), 2,07 (td, $J=11,6$, 5,7 Гц, 1H), 1,87 (ddd, $J=16,7$, 12,1, 6,0 Гц, 1H), 1,37 (dd, $J=14,2$, 10,4 Гц, 17H), 1,24 (s, 3H).

Стадия 2. *трет*-Бутил-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилоксипропил)пирролидин-1-карбоксилат



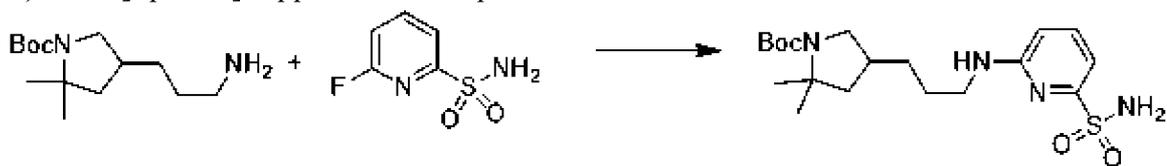
[00153] *трет*-Бутил-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (50,5 г, 196,22 ммоль) и триэтиламин (39,711 г, 54,698 мл, 392,44 ммоль) растворяли в дихлорметане (500 мл) и полученный раствор охлаждали на бане с ледяной водой в течение 30 мин. Мезилхлорид (24,725 г, 16,706 мл, 215,84 ммоль) добавляли по каплям в течение периода в 30 мин., затем ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Затем реакцию гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (200 мл). Фазы разделяли и органическую фазу экстрагировали насыщенным раствором бикарбоната натрия (200 мл) и водой (2×100 мл). Водные фазы отбрасывали, а органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением *трет*-бутил-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилоксипропил)пирролидин-1-карбоксилата (64,2 г, 93%) в виде бледно-желтого масла. ESI-MS масса/заряд расч. 335,1766, обнаруженное 336,4 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 5,54 мин. (способ С на основе LC).

Стадия 3. *трет*-Бутил-4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



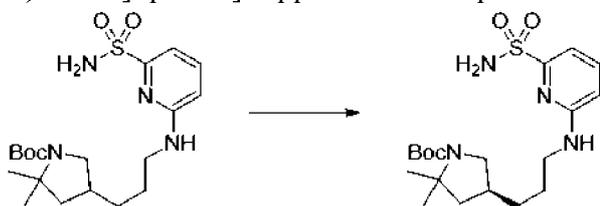
[00154] *Трет*-бутил-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилоксипропил)пирролидин-1-карбоксилат (64,2 г, 191,38 ммоль) растворяли в диоксане (650 мл) и затем добавляли гидроксид аммония (650 мл) и полученную смесь нагревали до 45°C в течение 18 ч. Через 18 ч. реакцию гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (200 мл) и затем экстрагировали диэтиловым эфиром (3×650 мл). Водную фазу отбрасывали и объединенные органические фазы экстрагировали водой (2×200 мл). Водные фазы отбрасывали и органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением *трет*-бутил-4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (48,9 г, 95%) в виде бледно-желтого масла. ESI-MS масса/заряд расч. 256,2151, обнаруженное 257,3 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 3,70 мин. (способ С на основе LC).

Стадия 4. трет-Бутил-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



[00155] К *tert*-бутил-4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилату (8,91 г, 34,8 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамиду (6,13 г, 34,8 ммоль) в диметилсульфоксиде (75 мл) добавляли карбонат калия (4,91 г, 35,5 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. и затем обеспечивали охлаждение до температуры окружающей среды и перемешивали в течение дополнительных 4 ч. (в общей сложности 16 ч.). Реакционную смесь медленно выливали в хлористоводородную кислоту (35 мл 1 М раствора, 35,00 ммоль) в воде (200 мл) (некоторое пенообразование) и разбавляли этилацетатом (250 мл). Органическую фазу отделяли и промывали с помощью 100 мл солевого раствора. Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали через целит и концентрировали *in vacuo* с получением темно-желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием от 0 до 100% этилацетата в гексане. Собирали как чистые фракции (9,0 г), так и фракции с примесями (3 г). Очищали фракции с примесями с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием от 0 до 100% этилацетата в гексанах с получением в итоге *tert*-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (10,0 г, 69%). ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 7,52 (dd, *J*=8,5, 7,2 Гц, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,95 (dd, *J*=7,2, 0,7 Гц, 2H), 6,61 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 3,55 (q, *J*=9,1 Гц, 1H), 3,32-3,24 (m, 2H), 2,79 (q, *J*=10,0 Гц, 1H), 2,13 (d, *J*=16,1 Гц, 1H), 1,96-1,82 (m, 1H), 1,51 (dt, *J*=18,0, 9,3 Гц, 2H), 1,37 (dd, *J*=12,9, 10,6 Гц, 15H), 1,24 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 412,21442, обнаруженное 413,1 (M+1)⁺; время удерживания: 2,34 мин. (способ К на основе LC).

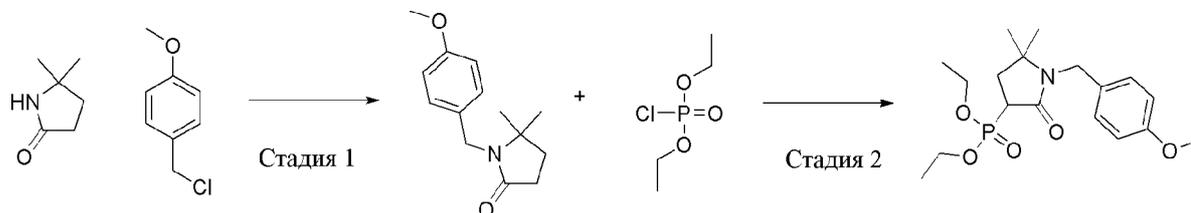
Стадия 5. трет-Бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



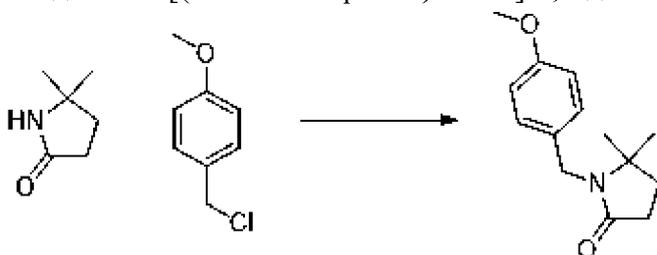
[00156] Рацемический *tert*-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (7 г, 16,97 ммоль) подвергали хиральному разделению с помощью хроматографии SFC с применением ChiralPak IG (колонка 250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 40% метанол/60% диоксид углерода при скорости 70 мл/мин. в течение 11,0 мин. (объем вводимого образца=500 мкл 32 мг/мл раствора в метаноле) с получением в качестве продукта, соответствующего первому элюируемому пику, *tert*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-

пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (3,4481 г, 99%). ESI-MS масса/заряд расч. 412,21442, обнаруженное 413,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,63 мин. (способ J на основе LC).

Пример 5. Получение 3-диэтоксифосфорил-1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-она



Стадия 1. 1-[(4-Метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-он



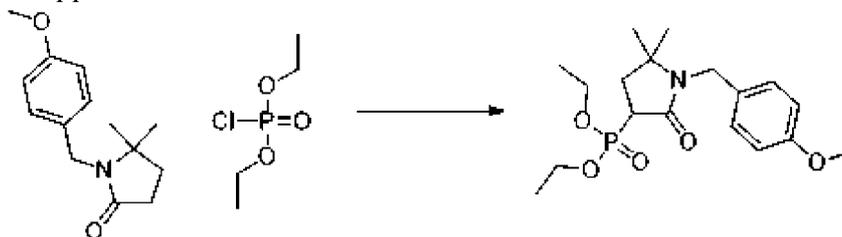
[00157] Реакцию проводили двумя партиями.

[00158] Партия 1. Раствор 5,5-диметилпирролидин-2-она (121 г, 1,069 моль) в DMF (1,8 л) охлаждали до 3°C на бане с ледяной водой, затем добавляли порциями 60% NaH в минеральном масле (64,150 г, 1,604 моль) в течение периода времени, составлявшего примерно тридцать минут. Смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение дополнительных тридцати минут, затем при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Полученную грязно-белую взвесь снова нагревали до 3°C на бане с ледяной водой, затем добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (251,19 г, 1,604 моль). Баню с ледяной водой удаляли после добавления и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь осторожно гасили водой (100 мл) и хранили в морозильной камере в течение ночи. Смесь объединяли со второй партией материала перед обработкой и очисткой.

[00159] Партия 2. Раствор 5,5-диметилпирролидин-2-она (484 г, 4,277 моль) в DMF (7,2 л) охлаждали до 3°C в реакторе с рубашкой объемом 20 л, затем добавляли порциями 60% NaH в минеральном масле (256,61 г, 6,416 моль) в течение периода в четыре часа. Полученную смесь перемешивали при 3°C в течение дополнительного одного часа, затем при комнатной температуре в течение двух ч. Полученную взвесь снова нагревали до 3°C, затем добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (1,0048 кг, 6,416 моль). Систему охлаждения деактивировали после завершения добавления и полученную взвесь перемешивали в течение ночи, в то же время обеспечивая нагревание до комнатной температуры. Реакционную смесь осторожно гасили водой (500 мл), объединяли с реакционной смесью партии 1 и разделяли на две равные порции. Каждую порцию обрабатывали следующим образом. Ее разбавляли насыщенным раствором хлорида

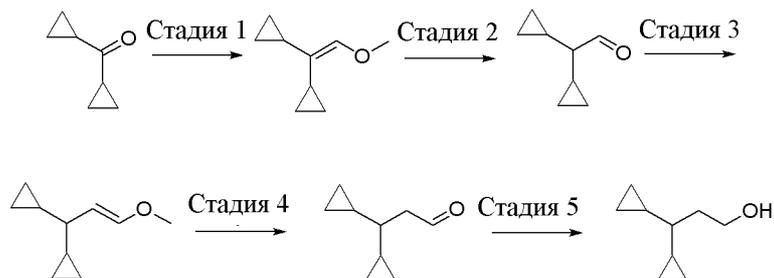
аммония (10 л), затем экстрагировали этилацетатом (4 × 2 л). Водную фазу отбрасывали и затем объединенные органические фазы разбавляли гексаном (2 л) и экстрагировали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 2 л), затем водой (2 л). Водные фазы отбрасывали и органическую фазу высушивали над сульфатом натрия. Объединенные органические фазы из обеих обработок концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного 1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-она в виде коричневого масла (1,5 кг). Один килограмм неочищенного продукта очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат:гексан) с получением чистого 1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-она (608 г, 58%) в виде желтого масла. ESI-MS масса/заряд расч. 233,1416, обнаруженное 234,3 (M+1)⁺; время удерживания: 3,97 мин. (способ С на основе LC).

Стадия 2. 3-Диэтоксифосфорил-1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-он

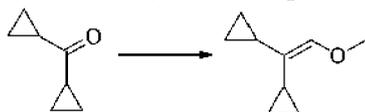


[00160] Раствор диизопропиламина (529,14 г, 732,88 мл, 5,23 моль) в тетрагидрофуране (3,5 л) охлаждали до -75°C на бане с сухим льдом-ацетоном, затем добавляли медленным потоком *n*-бутиллитий (2,092 л 2,5 М раствора в гексанах, 5,2292 моль). В ходе добавления температуру поддерживали ниже -70°C . Полученный в результате желтый раствор перемешивали в течение тридцати минут, затем добавляли медленным потоком раствор 1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-она (488 г, 2,0917 моль) в тетрагидрофуране (1,5 л) и затем перемешивали в течение дополнительного одного часа. Обеспечивали температуру не выше -70°C в ходе добавления. 1-[Хлор(этокси)фосфорил]оксиэтан (541,38 г, 451,15 мл, 3,1376 моль) добавляли по каплям к реакционной смеси, обеспечивая поддержание температуры ниже -70°C в ходе добавления. Полученную смесь перемешивали в течение шестнадцати ч., в то же время обеспечивая оттаивание до комнатной температуры. Затем реакционную смесь гасили 1 М раствором хлористоводородной кислоты (3 л) и экстрагировали этилацетатом (2 × 2,4 л). Водную фазу отбрасывали и объединенные органические фазы экстрагировали водой (3 × 2,4 л). Водные фазы отбрасывали и органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат/гексан), и затем концентрировали *in vacuo* с получением 3-диэтоксифосфорил-1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-она (677 г, 81%). ESI-MS масса/заряд расч. 369,1705, обнаруженное 370,1 (M+1)⁺; время удерживания: 4,2 мин. (способ С на основе LC).

Пример 6. Получение 3,3-дициклопропилпропан-1-ола



Стадия-1. (1-Циклопропил-2-метоксивинил)циклопропан



[00161] Круглодонную колбу объемом 5000 мл снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, применяемой в качестве вторичной защитной оболочки, температурным зондом J-Кет, капельной воронкой, обратным холодильником с водяным охлаждением и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали хлорид (метоксиметил)трифенилфосфония (97,3 г, 284 ммоль) и тетрагидрофуран (375 мл), что обеспечивало получение белой суспензии. Начинали перемешивание и регистрировали температуру в емкости на уровне 19°C. Затем в сосуд загружали *трет*-бутоксид калия (31,85 г, 0,2838 моль), добавляемый порциями в виде твердого вещества в течение 10 мин., что приводило к получению красновато-оранжевого раствора и экзотермическому нагреву до 21°C. Смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 30 мин. В капельную воронку загружали дициклопропилкетон (дициклопропилметанон) (25,0 г, 227,0 ммоль), который последовательно добавляли в чистом виде по каплям в течение 25 мин., что приводило к постепенному экзотермическому нагреву до 35°C. Обеспечивали постепенное охлаждение полученного красновато-оранжевого раствора до комнатной температуры и затем продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем реакцию гасили холодной водой (375 мл), добавляемой по каплям в течение 25 мин. Полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку и оставляли отстояться в течение 5 мин. Водную фазу отводили и оставшуюся органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (375 мл). Органический слой удаляли и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого масла, которое все еще содержало некоторое количество воды. Смесь разбавляли этилацетатом (500 мл) и затем переносили в делительную воронку, и разделяли водой (150 мл). Органический слой удаляли, высушивали над сульфатом натрия (150 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого масла с некоторым количеством суспендированных твердых веществ (оксид трифенилфосфина). Смесь разбавляли гексаном (500 мл) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой со слоем силикагеля 40 мм. Осадок на фильтре промывали с вытеснением гексаном (2 × 500 мл). Фильтрат

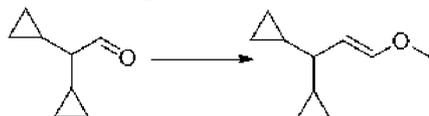
концентрировали при пониженном давлении с получением (1-циклопропил-2-метокси-винил)циклопропана в виде прозрачного бледно-желтого масла (27 г, 0,1953 моль, выход 86%). ESI-MS масса/заряд расч. 138,10446, обнаруженное 138,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,73 мин. (способ В на основе LC).

Стадия-2. 2,2-Дициклопропилацетальдегид



[00162] К раствору (1-циклопропил-2-метокси-винил)циклопропана (128 г, 709,4 ммоль) в тетрагидрофуране (700 мл) добавляли водный раствор хлористоводородной кислоты (250 мл 3 М раствора, 750,0 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч., затем перемешивали при 55°C в течение 4 ч. и затем обеспечивали охлаждение до температуры окружающей среды в течение 12 ч. Смесь разбавляли 500 мл солевого раствора и водную фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали 500 мл МТВЕ и органические фазы объединяли. Органические фазы промывали 500 мл солевого раствора, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное масло разбавляли 250 мл МТВЕ и остаточную воду удаляли с применением делительной воронки. Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 2,2-дициклопропилацетальдегида (99,2 г, 96%) в виде светло-оранжевого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,74 (d, J=2,9 Гц, 1H), 1,06 (td, J=8,9, 2,9 Гц, 1H), 0,94-0,81 (m, 2H), 0,64-0,49 (m, 4H), 0,32-0,20 (m, 4H).

Стадия-3. [(E)-1-Циклопропил-3-метокси-аллил]циклопропан



[00163] Круглодонную колбу объемом 5000 мл снабжали механической мешалкой, колбонагревателем, температурным зондом J-Kem, капельной воронкой, обратным холодильником с водяным охлаждением и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали хлорид (метоксиметил)трифенилфосфония (116,8 г, 340,7 ммоль) и тетрагидрофуран (423 мл), что обеспечивало получение белой суспензии. Начинали перемешивание и регистрировали температуру емкости на уровне 19°C. Затем в сосуд загружали *трет*-бутоксид калия (38,22 г, 340,6 ммоль), добавляемый порциями в виде твердого вещества в течение 30 мин. (порцию 12,74 г добавляли каждые 10 мин.), что приводило к образованию красновато-оранжевого раствора и экзотермическому нагреву до 40°C. Смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 30 мин. На данном этапе регистрировали температуру емкости на уровне 36°C. Затем в капельную воронку загружали 2,2-дициклопропилацетальдегид (47 г 60% вес/вес раствора, загрязненного оксидом трифенилфосфина из предыдущей стадии, 227,1 ммоль), который последовательно добавляли в чистом виде по каплям в течение 25 мин., что привело к

постепенному экзотермическому нагреву до 47°C. Обеспечивали постепенное охлаждение до комнатной температуры полученного красновато-оранжевого раствора и затем продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 15 ч. Затем реакционную смесь (темп. емкости=19°C) гасили холодной водой (1000 мл), что приводило к экзотермическому нагреву до 22°C. Смесь продолжали перемешивать в течение 10 мин. Полученную двухфазную смесь переносили в делительную воронку и оставляли отстояться в течение 5 мин. Органическую фазу удаляли и остаточную водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 300 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением масла темно-янтарного цвета, которое все еще содержало некоторое количество воды. Смесь разбавляли этилацетатом (500 мл) и затем переносили в делительную воронку, и разделяли водой (150 мл). Органический слой удаляли и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (200 мл), высушивали над сульфатом натрия (200 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением масла бледно-янтарного цвета с некоторым количеством суспендированных твердых веществ (оксид трифенилфосфина). Смесь разбавляли гептаном (500 мл) и затем оставляли отстояться при комнатной температуре в течение 30 мин. Суспензию фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой и осадок на фильтре промывали с вытеснением гептаном (2 × 100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до объема приблизительно 200 мл. Раствор бледно-янтарного цвета охлаждали до 0°C на охлаждающей бане со смесью колотый лед/вода в течение 30 мин., во время чего осаждались более твердые вещества. Суспензию фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой и осадок на фильтре промывали с вытеснением гептаном (2 × 50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением [(E)-1-циклопропил-3-метокси-аллил]циклопропана (30 г, 87%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,31 (dd, J=12,7, 1,1 Гц, 1H), 4,68 (dd, J=12,7, 7,6 Гц, 1H), 3,51 (s, 3H), 0,77 (qt, J=8,1, 5,0 Гц, 2H), 0,54-0,32 (m, 2H), 0,28-0,12 (m, 5H), 0,08 (ddd, J=9,3, 5,3, 4,1 Гц, 2H).

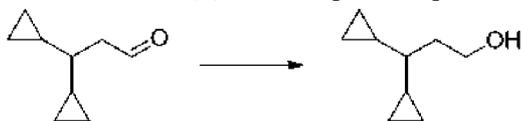
Стадия-4. 3,3-Дициклопропилпропаналь



[00164] К раствору [(E)-1-циклопропил-3-метокси-аллил]циклопропана (141 г, 555,7 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) добавляли водный раствор хлористоводородной кислоты (100 мл 3 М раствора, 300,0 ммоль) и смесь нагревали до 50°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и удаляли тетрагидрофуран *in vacuo*. Остаток разбавляли дихлорметаном (700 мл) и водную фазу отделяли (легкая эмульсия). Органическую фазу промывали 500 мл солевого раствора, высушивали над сульфатом магния и фильтровали. К фильтрату добавляли MgCl₂ (50 г, 525,1 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Взвесь фильтровали через целит (она забивала целит и было необходимо соскабливание). Фильтрат был слегка

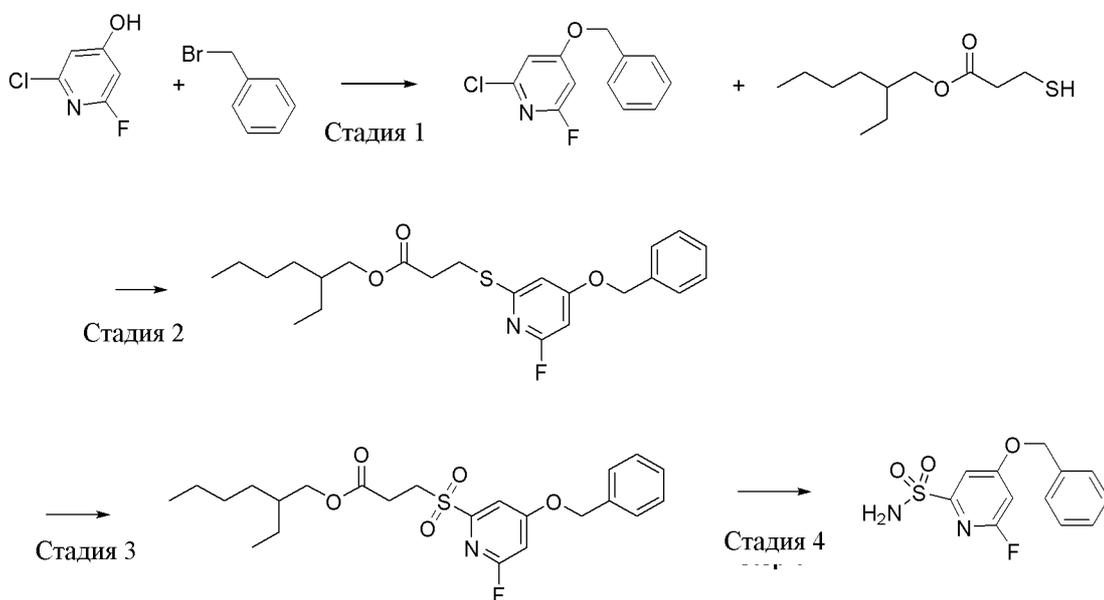
мутным и его промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 3,3-дициклопропилпропанала (76,8 г, 100%), ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,83 (t, $J=2,7$ Гц, 1H), 2,71-2,39 (m, 2H), 0,73 (ddt, $J=5,5, 4,2, 2,9$ Гц, 3H), 0,56-0,47 (m, 2H), 0,42 (dddd, $J=9,2, 7,6, 4,0, 2,6$ Гц, 2H), 0,28-0,21 (m, 2H), 0,11-0,04 (m, 2H).

Стадия-5. 3,3-Дициклопропилпропан-1-ол

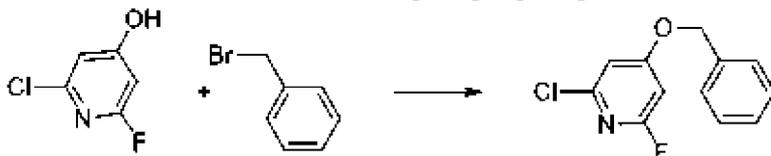


[00165] Ко взвеси алюмогидрида лития (10,4 г, 266,9 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) добавляли по каплям раствор 3,3-дициклопропилпропанала (76 г, 549,9 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл), обеспечивая медленное нагревание с обратным холодильником. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали с помощью ледяной бани и гасили медленным добавлением воды (10,4 мл, 577,3 ммоль) с последующим добавлением водного гидроксида натрия (10,4 мл 4 М раствора, 41,60 ммоль), затем воды (31,2 мл, 1,732 моль). Взвесь фильтровали через целит, промывали тетрагидрофураном и концентрировали *in vacuo* с получением 3,3-дициклопропилпропан-1-ола (112 г, 73%), ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,81 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,76 (q, $J=6,9$ Гц, 2H), 0,63 (dt, $J=8,8, 8,0, 5,1$ Гц, 2H), 0,50-0,34 (m, 4H), 0,27-0,14 (m, 3H), 0,14-0,02 (m, 2H).

Пример 7. Получение 4-бензилокси-6-фтор-пиридин-2-сульфонамида

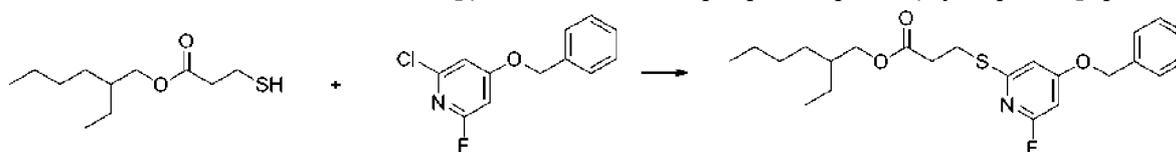


Стадия 1. 4-Бензилокси-2-хлор-6-фтор-пиридин



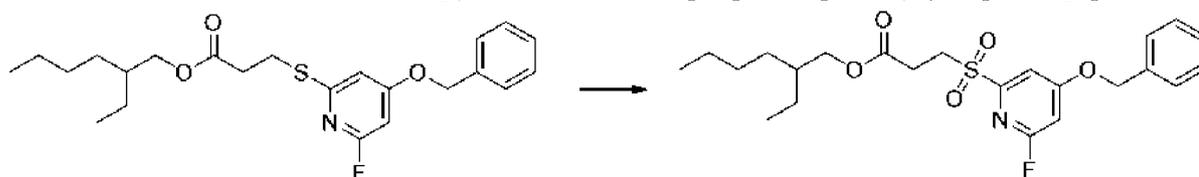
[00166] К раствору 2-хлор-6-фтор-пиридин-4-ола (4,62 г, 31,315 ммоль) в ацетонитриле (90 мл) добавляли карбонат цезия (15,3 г, 46,959 ммоль) и бензилбромид (4,1 мл, 34,472 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор растворяли в этилацетате (350 мл) и воде (100 мл). Водную фазу удаляли и органическую фазу промывали водой (100 мл) и солевым раствором (75 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом от 0% до 10% этилацетата в гептанах с получением 4-бензилокси-2-хлор-6-фтор-пиридина (7,01 г, 94%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 237,0357, обнаруженное 238,1 (M+1)⁺; время удерживания: 2,38 мин. (способ N на основе LC).

Стадия 2. 2-Этилгексил-3-[(4-бензилокси-6-фтор-2-пиридил)сульфанил]пропаноат



[00167] Раствор 4-бензилокси-2-хлор-6-фтор-пиридина (6,77 г, 28,486 ммоль) и диизопропилэтиламина (7,4200 г, 10 мл, 57,411 ммоль) в толуоле (250 мл) дегазировали барботированием азота в течение 5 мин. Добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (783 мг, 0,8551 ммоль), Xantphos (990 мг, 1,7110 ммоль) и 2-этилгексил-3-сульфанилпропаноат (6,5280 г, 6,8 мл, 29,896 ммоль) и смесь нагревали при 125°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 10% этилацетата в гептане с получением 2-этилгексил-3-[(4-бензилокси-6-фтор-2-пиридил)сульфанил]пропаноата (12,06 г, количественный выход) в виде оранжевого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,80-0,95 (m, 6H), 1,19-1,43 (m, 8H), 1,51-1,63 (m, 1H), 2,77 (t, J=7,0 Гц, 2H), 3,37 (t, J=6,9 Гц, 2H), 4,02 (dd, J=5,9, 1,2 Гц, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,18 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,65 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,28-7,49 (m, 5H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -65,7 (s, 1F). ESI-MS масса/заряд расч. 419,193, обнаруженное 420,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,8 мин. (способ O на основе LC).

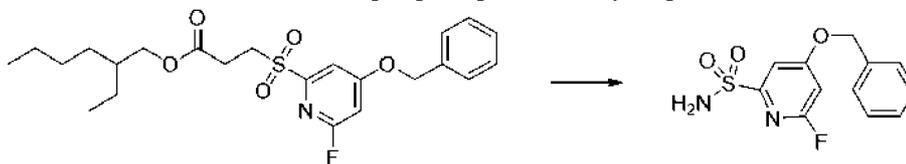
Стадия 3. 2-Этилгексил-3-[(4-бензилокси-6-фтор-2-пиридил)сульфонил]пропаноат



[00168] *m*-Хлорпербензойную кислоту (12,9 г, 57,561 ммоль) медленно добавляли при 0°C к раствору 2-этилгексил-3-[(4-бензилокси-6-фтор-2-пиридил)сульфанил]пропаноата (12,06 г, 28,745 ммоль) в дихлорметане (150 мл). Смесь перемешивали при данной температуре в течение ночи. Добавляли этилацетат (150 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и 0,5 М раствором

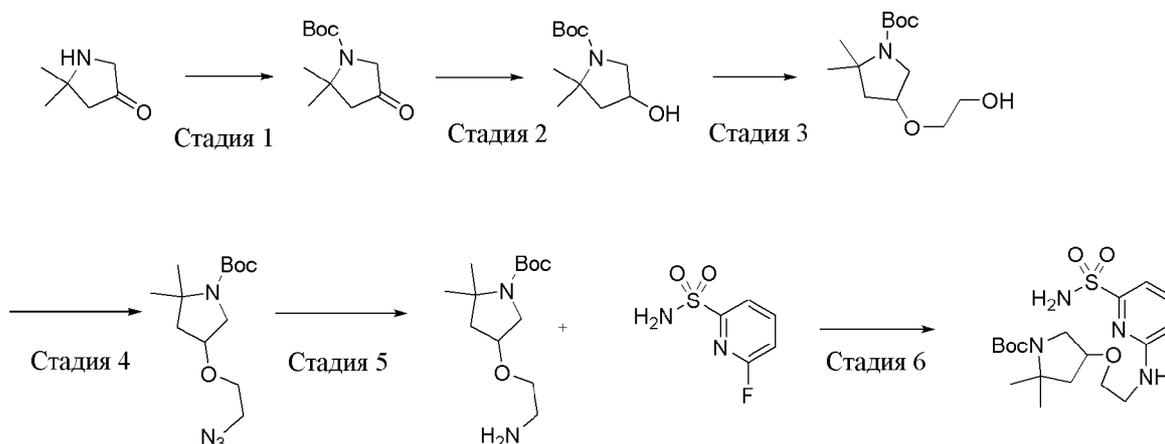
гидроксида натрия (2 × 100 мл). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-этилгексил-3-[(4-бензилокси-6-фтор-2-пиридил)сульфонил]пропаноата (12,05 г, 93%) в виде бесцветного масла. ESI-MS масса/заряд расч. 451,1829, обнаруженное 452,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,54 мин. (способ O на основе LC).

Стадия 4. 4-Бензилокси-6-фтор-пиридин-2-сульфонамид

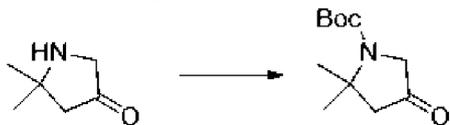


[00169] К раствору 2-этилгексил-3-[(4-бензилокси-6-фтор-2-пиридил)сульфонил]пропаноата (10,69 г, 23,674 ммоль) в диметилсульфоксиде (60 мл) добавляли 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (7,0700 г, 7 мл, 46,441 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре и добавляли раствор гидросиламин-О-сульфоновой кислоты (13,3 г, 117,60 ммоль) и ацетата натрия (7,7 г, 93,864 ммоль) в воде (40 мл) при 10°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал растирали в порошок в течение ночи со смесью гептан:этилацетат в соотношении 9:1 (100 мл). Продукт выделяли с помощью фильтрации. Продукт повторно растворяли в этилацетате и фильтровали через слой силикагеля, с элюированием этилацетатом (500 мл) и концентрировали с получением 4-бензилокси-6-фтор-пиридин-2-сульфонамида (5,56 г, 83%). ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 5,34 (s, 2H), 7,15 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,30-7,54 (m, 6H), 7,62 (s, 2H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ -66,0 (s, 1F). ESI-MS масса/заряд расч. 282,0474, обнаруженное 283,1 (M+1)⁺; время удерживания: 1,75 мин. (способ O на основе LC).

Пример 8. Получение *tert*-бутил-2,2-диметил-4-[2-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]этокси]пирролидин-1-карбоксилата

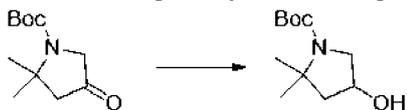


Стадия 1. трет-Бутил-2,2-диметил-4-оксо-пирролидин-1-карбоксилат



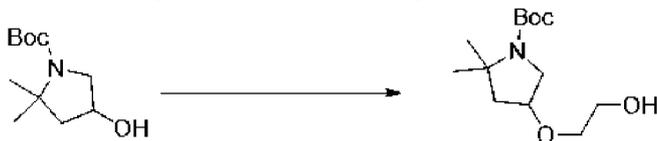
[00170] Ди-*трет*-бутилдикарбонат (22,9 г, 24,11 мл, 104,9 ммоль) добавляли к раствору 5,5-диметилпирролидин-3-она (гидрохлорид) (13,08 г, 87,42 ммоль), триэтиламина (17,71 г, 24,4 мл, 175,0 ммоль) и DMAP (1,1 г, 9,004 ммоль) в дихлорметане (325 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь промывали 1 н. раствором хлористоводородной кислоты (300 мл) и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2 × 250 мл). Органические слои объединяли, промывали 5% раствором бикарбоната натрия (250 мл) и соевым раствором (150 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-2,2-диметил-4-оксо-пирролидин-1-карбоксилата (18,5 г, 99%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,33-1,66 (m, 15H), 2,51 (s, 2H), 3,85 (br. s., 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 213,27, обнаруженное 158,2 ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8$) $^+$; время удерживания: 1,91 мин. (способ O на основе LC).

Стадия 2. трет-Бутил-4-гидрокси-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[00171] *трет*-Бутил-2,2-диметил-4-оксо-пирролидин-1-карбоксилат (150 мг, 0,7033 ммоль) растворяли в безводном метаноле (2,5 мл) и охлаждали на ледяной бане. Осторожно добавляли NaBH_4 (30 мг, 0,7930 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и 1 М водным раствором хлористоводородной кислоты (0,5 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 25 мл) и органические слои объединяли, промывали соевым раствором (10 мл), высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*, получая *трет*-бутил-4-гидрокси-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (150 мг, 99%), который применяли непосредственно на следующей стадии. ESI-MS масса/заряд расч. 215,15215, обнаруженное 216,2 ($\text{M}+1$) $^+$; время удерживания: 0,48 мин. (способ J на основе LC).

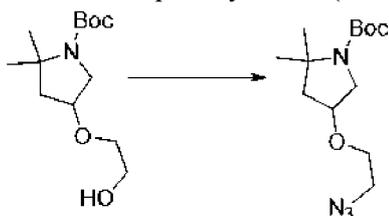
Стадия 3. трет-Бутил-4-(2-гидроксиэтокси)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат.



[00172] В колбе объемом 250 мл *трет*-бутил-4-гидрокси-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (3 г, 13,93 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (15 мл) при 0°C и осторожно добавляли гидрид натрия (1,8 г 60% вес/вес раствора в минеральном масле, 45,00 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. и затем добавляли по каплям 2-бромэтокси-*трет*-бутилдиметилсилан (9 мл, 41,95 ммоль) при 0°C и обеспечивали нагревание смеси до комнатной температуры. Смесь перемешивали в течение 16 ч. Затем

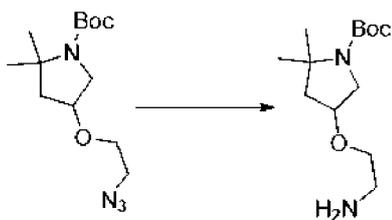
смесь охлаждали до 0°C, гасили водой и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический экстракт промывали водой, высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное в результате оранжевое масло очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом от 0 до 30% этилацетата в гексанах с получением промежуточного соединения на основе *трет*-бутил(диметил)силила с защитной группой, которое растворяли в тетрагидрофуране (20 мл), обрабатывали раствором TBAF (28 мл 1 М раствора, 28,00 ммоль) в тетрагидрофуране и перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Смесь концентрировали и остаток растворяли в дихлорметане, промывали водой, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Полученный неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом от 0 до 20% метанола в дихлорметане с получением *трет*-бутил-4-(2-гидроксиэтоксид)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,6 г, выход 44%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,97 (d, J=4,0 Гц, 1H), 3,80-3,34 (m, 6H), 2,05 (t, J=6,1 Гц, 1H), 1,97 (d, J=16,4 Гц, 2H), 1,52-1,30 (m, 15H). ESI-MS *масса/заряд* расч. 259,17834, обнаруженное 260,17 (M+1)⁺; время удерживания: 0,55 мин. (способ J на основе LC).

Стадия 4. *трет*-Бутил-4-(2-азидоэтоксид)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



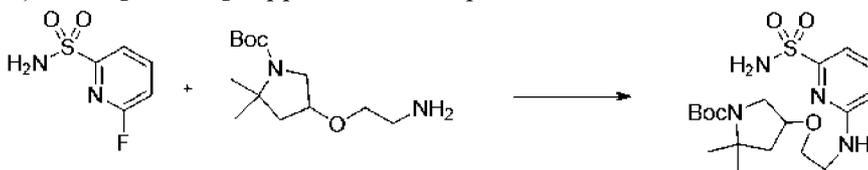
[00173] К раствору *трет*-бутил-4-(2-гидроксиэтоксид)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,6 г, 6,169 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли триэтиламин (5,2 мл, 37,31 ммоль) с последующим добавлением метансульфонилхлорида (1,4 мл, 18,09 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и дихлорметаном и полученные в результате слои разделяли, и органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного мезилата, который объединяли с азидом натрия (1,2 г, 18,46 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде, (10 мл) и смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия, выпаривали *in vacuo* и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом от 0 до 50% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-4-(2-азидоэтоксид)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,33 г, 76%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,96 (q, J=4,6 Гц, 1H), 3,69-3,31 (m, 6H), 2,06-1,91 (m, 2H), 1,53-1,32 (m, 15H).

Стадия 5. *трет*-Бутил-4-(2-аминоэтоксид)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



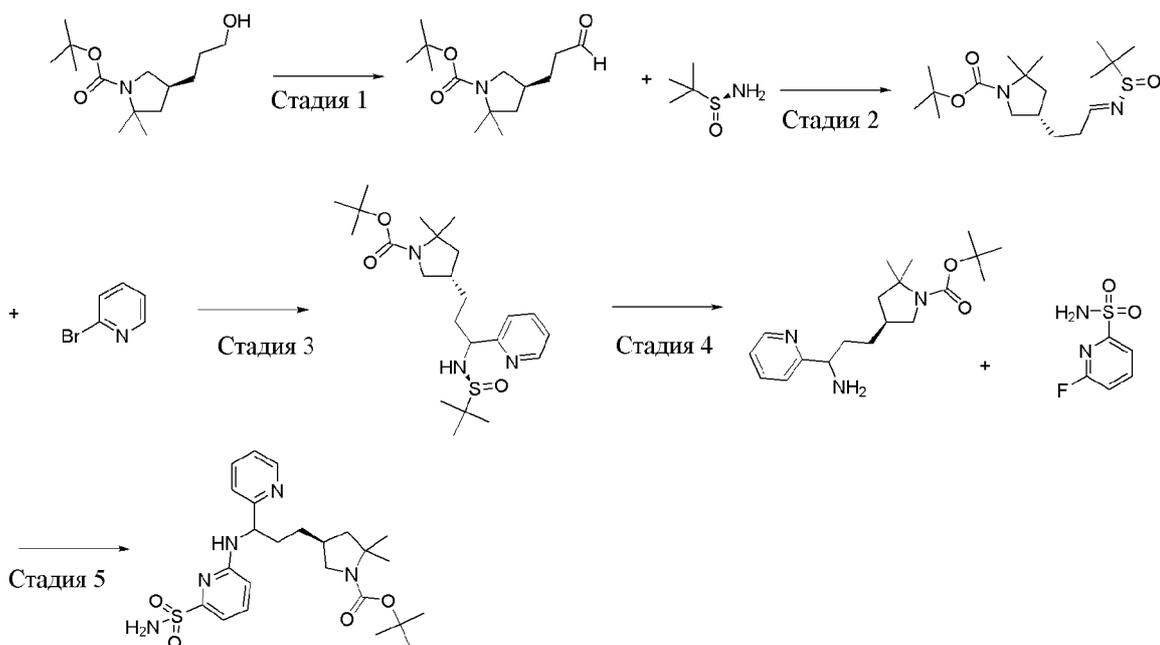
[00174] К раствору *трет*-бутил-4-(2-азидоэтоксид)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,33 г, 4,677 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли палладий на угле (500 мг 10% вес/вес раствора, 0,470 ммоль). Смесь насыщали газообразным водородом и перемешивали при комнатной температуре, в то же время осуществляя барботирование водородом через реакционную смесь в течение 2 ч. Смесь фильтровали и выпаривали *in vacuo* с получением *трет*-бутил-4-(2-аминоэтоксид)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,188 г, 98%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,00-3,87 (m, 1H), 3,69-3,35 (m, 4H), 2,94-2,71 (m, 2H), 2,07-1,83 (m, 2H), 1,47 (q, $J=9,4, 8,4$ Гц, 15H).

Стадия 6. *трет*-Бутил-2,2-диметил-4-[2-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]этоксид]пирролидин-1-карбоксилат

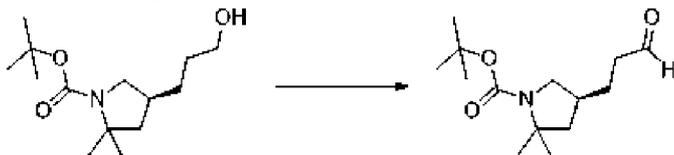


[00175] В герметично закрытом флаконе для микроволновой обработки объемом 20 мл при 150°C в течение 16 ч. перемешивали раствор *трет*-бутил-4-(2-аминоэтоксид)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,188 г, 4,598 ммоль), 6-фторпиридин-2-сульфонамида (810 мг, 4,598 ммоль) и диизопропилэтиламина (4 мл, 22,96 ммоль) в *n*-BuOH (10 мл). Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток растворяли в дихлорметане и промывали водой. Органический экстракт высушивали над сульфатом натрия, выпаривали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом от 0 до 40% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-2,2-диметил-4-[2-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]этоксид]пирролидин-1-карбоксилата (1,500 г, 66%). ESI-MS *масса/заряд* расч. 414,1937, обнаруженное 415,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,61 мин. (способ J на основе LC).

Пример 9. Получение *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-(2-пиридил)-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата



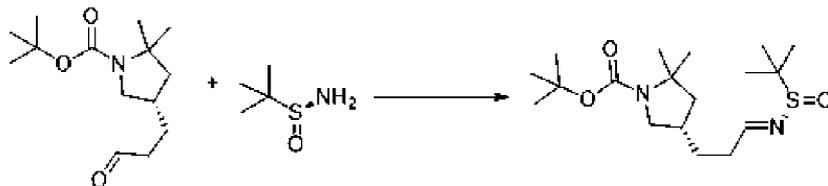
Стадия 1. трет-Бутил-(4S)-2,2-диметил-4-(3-оксипропил)пирролидин-1-карбоксилат



[00176] Забуференный раствор жавелевой воды получали с помощью растворения бикарбоната натрия (5,61 г, 66,78 ммоль) в растворе гипохлорита натрия (1,47 М раствор в воде) (87 мл, 127,89 ммоль) и этот раствор охлаждали на ледяной бане. Затем раствор добавляли по каплям ко второму раствору, перемешиваемому механически, который получали заблаговременно с помощью добавления бромида натрия (640 мг, 6,22 ммоль) (растворенный в воде (3,6 мл)) и затем ТЕМПО (42 мг, 0,2688 ммоль) к *трет*-бутил-(4S)-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилату (30 г, 116,56 ммоль) в DCM (400 мл), выдерживаемому при -13°C . Во время добавления забуференного раствора жавелевой воды к раствору субстрата внутреннюю температуру выдерживали ниже -10°C и после завершения добавления реакцию смесь выдерживали при -14°C в течение 15 мин. Затем избыток жавелевой воды гасили этанолом (3 мл, 51,38 ммоль). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении при 25°C . Полученный осадок разделяли между этилацетатом (300 мл) и водой (100 мл). Водную фазу отделяли и промывали этилацетатом (100 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением чистого *трет*-бутил-(4S)-2,2-диметил-4-(3-оксипропил)пирролидин-1-карбоксилата (27,9 г, 89%) в виде прозрачного масла; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,78 (s, 1H), 3,81-3,57 (m, 1H), 2,99-2,81 (m, 1H), 2,46 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,19-2,04 (m, 1H), 1,89 (td, $J=12,2, 5,9$ Гц, 1H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,59-1,21 (m, 16H). ESI-MS масса/заряд расч. 255,1834, обнаруженное 200,2 (M-99) $^+$; время удерживания:

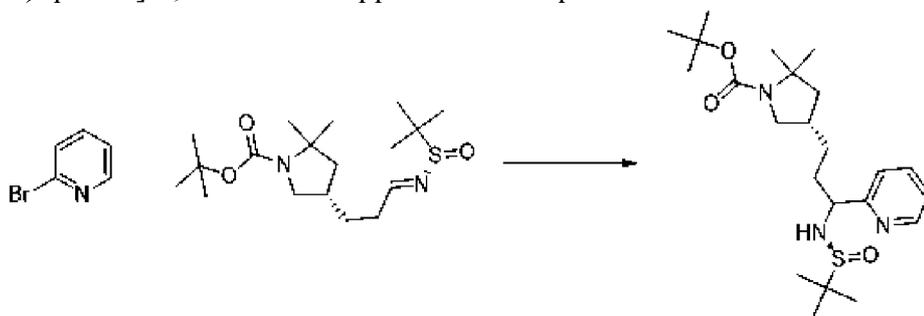
1,86 минуты (способ E на основе LC).

Стадия 2. трет-Бутил-(4S)-4-[(3E)-3-[(S)-трет-бутилсульфинил]аминопропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[00177] *трет*-Бутил-(4S)-2,2-диметил-4-(3-оксопропил)пирролидин-1-карбоксилат (12,02 г, 44,72 ммоль) растворяли в DCM (170 мл). (S)-2-Метилпропан-2-сульфинамид (11,10 г, 89,75 ммоль), сульфат магния (32,96 г, 272,46 ммоль) и пиридиний-п-толуолсульфонат (6,93 г, 27,02 ммоль) добавляли последовательно. Смесь энергично перемешивали в атмосфере азота в течение 18 ч. при к. т., фильтровали через слой целита, промывали с помощью DCM (2 × 250 мл). Объединенный фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт (28,57 г, бело-желтое твердое вещество) подвергали флэш-хроматографии (предварительно адсорбировали на SiO₂) (330 г SiO₂, с элюированием от 0 до 30% EtOAc/гексаны за 65 мин.). Подходящие фракции собирали и концентрировали под вакуумом. *трет*-Бутил-(4S)-4-[(3E)-3-[(S)-*трет*-бутилсульфинил]аминопропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (14,8 г, 88%). ESI-MS масса/заряд расч. 358,229, обнаруженное 359,6 (M+1)⁺; время удерживания: 3,23 минуты (способ B на основе LC).

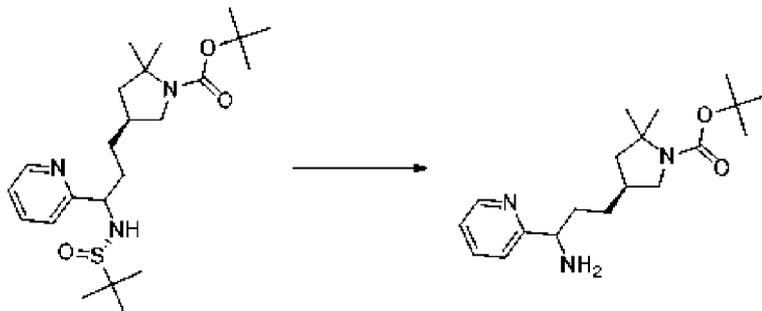
Стадия 3. трет-Бутил-(4S)-4-[3-[(S)-трет-бутилсульфинил]амино]-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00178] К смеси 2-бромпиридина (3,81 г, 2,3 мл, 24,12 ммоль) в безводном THF (72 мл), энергично перемешиваемой при -78°C в атмосфере азота, добавляли по каплям *n*-бутиллитий (9,5 мл 2,5 М раствора в гексанах, 23,750 ммоль). Смесь энергично перемешивали в течение 0,5 ч. при -78°C и добавляли по каплям раствор *трет*-бутил-(4S)-4-[(3E)-3-[(S)-*трет*-бутилсульфинил]аминопропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (4,50 г, 11,923 ммоль) в безводном THF (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при -78°C. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (200 мл) и обеспечивали ее нагревание до к. т. Добавляли H₂O (200 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 250 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного материала в виде оранжевого пенистого масла. *трет*-Бутил-

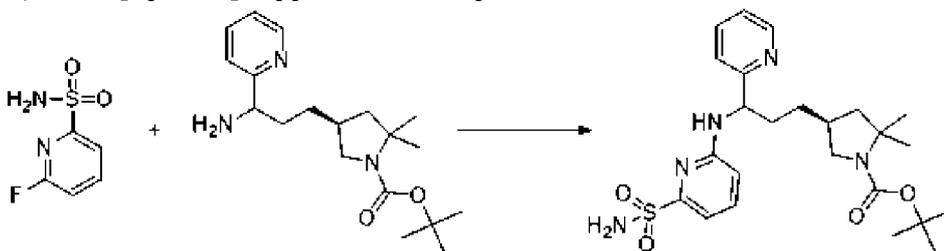
(4*S*)-4-[3-[[*S*]-*трет*-бутилсульфинил]амино]-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (6,1350 г, 106%). ESI-MS масса/заряд расч. 437,2712, обнаруженное 438,0 (M+1)⁺; время удерживания: 2,42 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 4. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00179] *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[*S*]-*трет*-бутилсульфинил]амино]-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (13,5 г, 26,22 ммоль) растворяли в THF (180 мл) и воде (36 мл). Добавляли молекулярный йод (2 г, 7,88 ммоль). Смесь перемешивали при 35°C в течение 16 ч. Затем ее охлаждали до к. т. и разделяли между EtOAc (300 мл) и Na₂S₂O₃ (50 г) в насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (300 мл). Слои разделяли и водный слой один раз экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл). Органический слой концентрировали и остаток растворяли в 1 М растворе HCl (500 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (300 мл). Повышали основность водного слоя с помощью 2,5 М раствора NaOH и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 300 мл). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (8,5 г, 92%). ESI-MS масса/заряд расч. 333,2416, обнаруженное 334,6 (M+1)⁺; время удерживания: 2,55 минуты (способ В на основе LC).

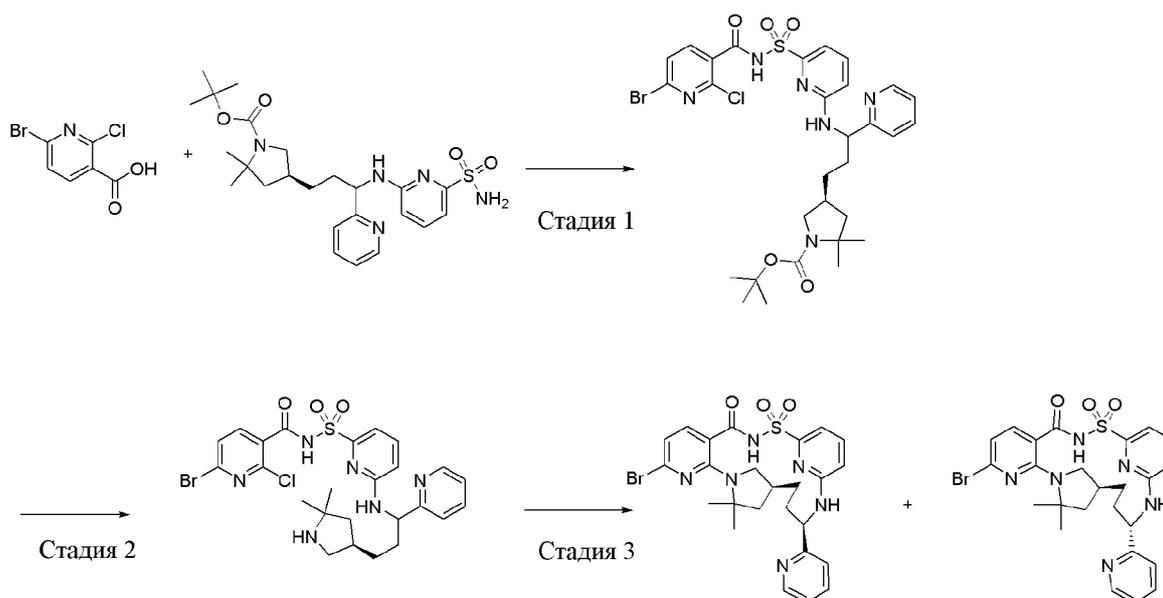
Стадия 5. *трет*-Бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-(2-пиридил)-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



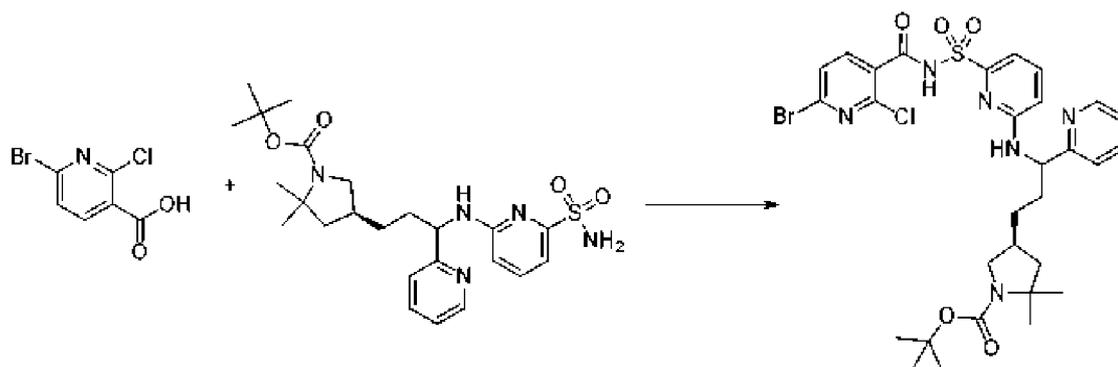
[00180] К смеси *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (8,5 г, 24,215 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамида (8 г, 43,140 ммоль) в DMSO (22 мл) добавляли DIEA (12 мл, 68,893 ммоль). Смесь перемешивали при 115°C в течение 20 ч. Затем ее охлаждали до к. т. и разделяли между EtOAc (300 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (300 мл). Водный слой экстрагировали большим количеством EtOAc (300 мл). Объединенный раствор в EtOAc

промывали соевым раствором (2 × 500 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением от 5 до 100% EtOAc в гексанах с получением трет-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-(2-пиридил)-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (10,41 г, 83%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,54 (d, J=4,6 Гц, 1H), 7,72 (td, J=7,7, 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,57-7,42 (m, 3H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,96 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,76-6,68 (m, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,58-3,48 (m, 1H), 2,83-2,69 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,95-1,78 (m, 3H), 1,42-1,30 (m, 15H), 1,22 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 489,241, обнаруженное 490,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,82 минуты (способ H на основе LC).

Пример 10. Получение (14*S*,17*R*)-8-бром-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 246 (менее полярный изомер) и (14*S*,17*S*)-8-бром-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 247 (более полярный изомер)

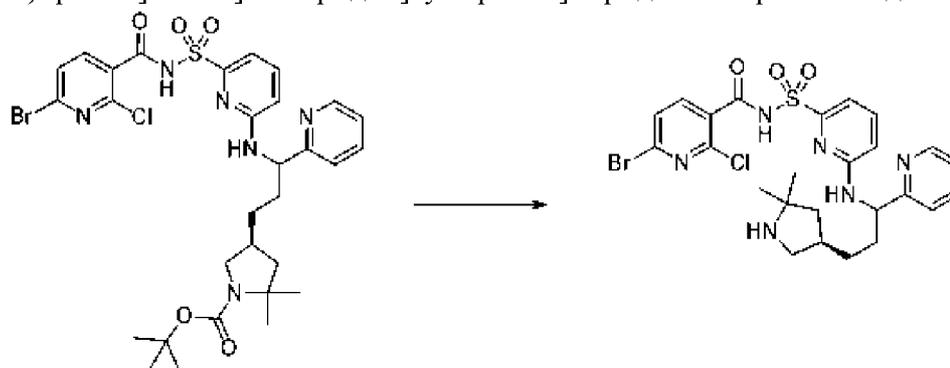


Стадия 1. трет-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-бром-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00181] 6-Бром-2-хлор-пиридин-3-карбоновую кислоту (2,9 г, 12,26 ммоль) и CDI (2,0 г, 12,33 ммоль) растворяли в THF (18 мл) и смесь перемешивали при 60°C в течение 45 мин., затем добавляли *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-(2-пиридил)-3-[[6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (3000 мг, 6,127 ммоль) с последующим добавлением DBU (4,12 мл, 27,55 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали 1 н. раствором в воде, водой, соевым раствором, высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали (флэш-хроматография: 80 г SiO₂, от 50 до 100% EtOAc в гексанах) с получением требуемого продукта *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[[6-бром-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил)амино]-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (4,11 г, 95%). ESI-MS масса/заряд расч. 706,134, обнаруженное 706,9 (M+1)⁺; время удерживания: 0,59 минуты (способ I на основе LC).

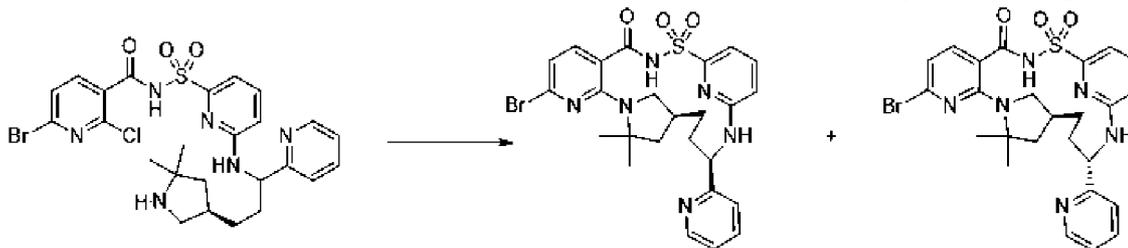
Стадия 2. 6-Бром-2-хлор-N-[[6-[[3-[(3*R*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-(2-пиридил)пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид



[00182] К раствору *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[[6-бром-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил)амино]-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1123 мг, 1,586 ммоль) в DCM (7,9 мл) добавляли TFA (3,7 мл, 48,03 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Раствор концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении, затем выпаривали совместно с толуолом (2 × 5 мл), затем высушивали под высоким вакуумом при к. т. в течение 16 ч. с получением 6-бром-2-хлор-N-[[6-[[3-[(3*R*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-(2-пиридил)пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль) (1600 мг, 106%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,63 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,02 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,73-7,65 (m, 2H), 7,51 (t, J=6,5 Гц, 1H), 6,93 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,07 (s,

1H), 3,44-3,32 (m, 1H), 2,82 (ddt, $J=17,9, 11,4, 6,1$ Гц, 1H), 2,39 (dt, $J=9,8, 6,1$ Гц, 1H), 2,04-1,81 (m, 3H), 1,63-1,39 (m, 2H), 1,36 (d, $J=4,3$ Гц, 4H), 1,27 (d, $J=2,8$ Гц, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 606,08154, обнаруженное 607,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,3 минуты (способ D на основе LC).

Стадия 3. (14S,17R)-8-Бром-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 246 (менее полярный изомер) и (14S,17S)-8-бром-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 247 (более полярный изомер)

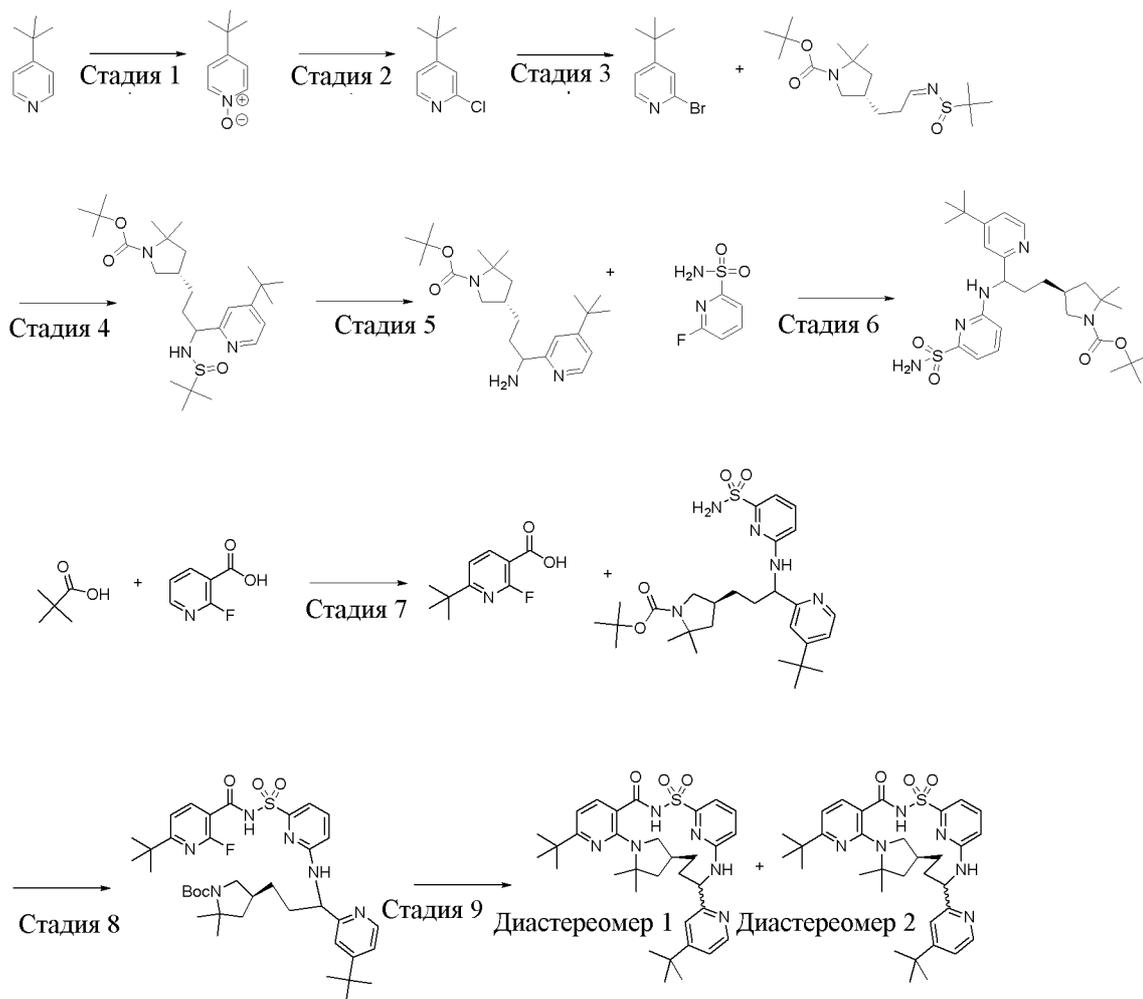


[00183] Смесь 6-бром-2-хлор-*N*-[[[6-[[[3-[(3*R*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-(2-пиридил)пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид] (трифторацетатная соль) (3,62 г, 3,810 ммоль) и карбоната калия (2,63 г, 19,03 ммоль) в DMA (38 мл) нагревали при 140°C в течение 5 ч., охлаждали с помощью ледяной бани, добавляли 38 мл воды и затем 38 мл 1 М раствора HCl, что обеспечивало получение смеси с pH < 2. К данной пенистой смеси добавляли 10 мл 1 М раствора бикарбоната натрия, который разрушал большую часть пены и преобразовывал pH смеси до 7. После обеспечения повышения температуры смеси до к. т. с помощью перемешивания пена преобразовывалась в желтовато-коричневое гранулированное твердое вещество. Твердое вещество собирали с помощью фильтрации и высушивали под вакуумом с получением 700 мг желтовато-коричневого твердого вещества. Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc (4 × 120 мл). Продукт оставался в водном слое и поэтому его pH преобразовывали до 4 с помощью добавления 3 мл 1 М раствора HCl. Затем его экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 120 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (MgSO₄) и выпаривали до образования масла, которое переносили в колбу объемом 100 мл и подвергали ротационному выпариванию при 50 C/4 мм рт. ст. с получением 1,7 г продукта в виде смолистого твердого вещества. Оба полученные твердый осадок и смолистое твердое вещество содержали смесь изомеров продукта *примерно* 1:1 в соответствии с UPLC. Оба образца растворяли в смеси ACN/MeOH 1:1 с помощью нагрева при концентрации 100 мг/мл. Такие растворы очищали с помощью препаративной SFC с элюированием градиентом от 5 mM NH₃ в метаноле до CO₂ (от 50 до 80% в течение 10 мин.) на колонке OD-3 21,2 × 250 мм, размер частиц 5 мкм, с помощью серии введений образца объемом 333 мкл с получением в виде белого твердого вещества (после выпаривания собранных фракций), первого менее полярного изомера (14*S*,17*R*)-8-бром-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-

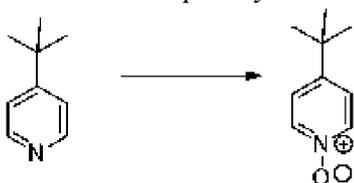
1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (546 мг, 25%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,52 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,66 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,57 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 6,77 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,68 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,62 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,39 (q, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,45-3,33 (m, 1H), 2,95 (t, $J=10,5$ Гц, 1H), 2,56 (s, 1H), 2,00 (dd, $J=12,2, 6,8$ Гц, 1H), 1,91 (s, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,61-1,57 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,54-1,46 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 570,10486, обнаруженное 572,8 (M+3)⁺; время удерживания: 1,17 минуты (способ A LC).

[00184] Затем элюировался более полярный изомер: (14*S*,17*S*)-8-бром-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (830 мг, 38%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,58 (s, 1H), 7,86 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,71 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,30 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 3,63-3,53 (m, 1H), 3,32-3,17 (m, 1H), 2,42-2,25 (m, 2H), 2,11-1,80 (m, 5H), 1,72 (t, $J=12,0$ Гц, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,53 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 570,10486, обнаруженное 572,8 (M+3)⁺; время удерживания: 1,14 минуты (способ A LC).

Пример 11. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 76 (диастереомер 1) и соединения 75 (диастереомер 2)

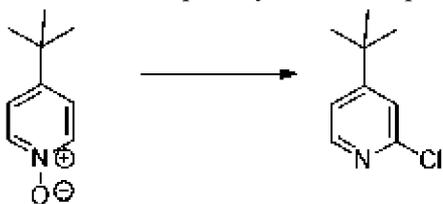


Стадия 1. 4-трет-бутил-1-оксидо-пиридин-1-ий



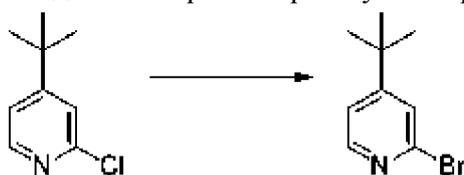
[00185] В круглодонной колбе объемом 2 л 4-трет-бутилпиридин (73,030 г, 81 мл, 529,34 ммоль) добавляли к ледяной уксусной кислоте (600 мл). Далее добавляли пероксид водорода (30% раствор в воде, 450 мл) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником на воздухе в течение 4 ч. Добавляли дополнительный пероксид водорода (30% раствор в воде, 450 мл) и продолжали нагревание с обратным холодильником в течение ночи (16 ч.). Растворитель удаляли в роторном испарителе, и оставшийся раствор нейтрализовали насыщенным раствором карбоната натрия и затем экстрагировали метиленхлоридом (2 × 500 мл) со смесью хлороформ/изопропанол (3:1 об.:об., 3 × 200 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 4-трет-бутил-1-оксидо-пиридин-1-ия (89 г, 100%). ESI-MS масса/заряд расч. 151,0997, обнаруженное 152,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,92 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 2. 4-трет-Бутил-2-хлор-пиридин



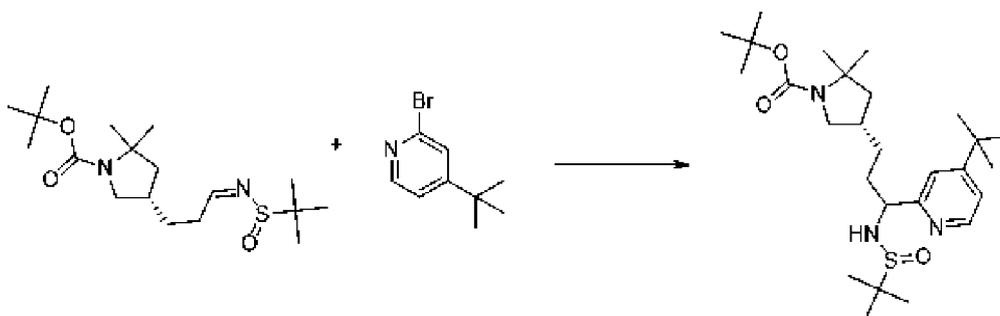
[00186] 4-трет-Бутил-1-оксидо-пиридин-1-ий (50,6 г, 301,18 ммоль) помещали в реакционную колбу и охлаждали на ледяной бане. Медленно добавляли POCl_3 (250 мл) в реакционную колбу с получением смеси. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 20 ч. После этого температуру медленно понижали до 20°C , растворитель удаляли из смеси с помощью выпаривания под вакуумом, водный раствор карбоната натрия добавляли для нейтрализации и содержимое экстрагировали с применением этилацетата (2×800 мл). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением от 0 до 30% этилацетата в гексане с получением 4-трет-бутил-2-хлор-пиридина (38,6 г, 72%) в виде жидкости янтарного цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,32 (dd, $J=5,3, 0,7$ Гц, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 1,27 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 169,0658, обнаруженное 170,3 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 3,11 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 3. 2-Бром-4-трет-бутилпиридин



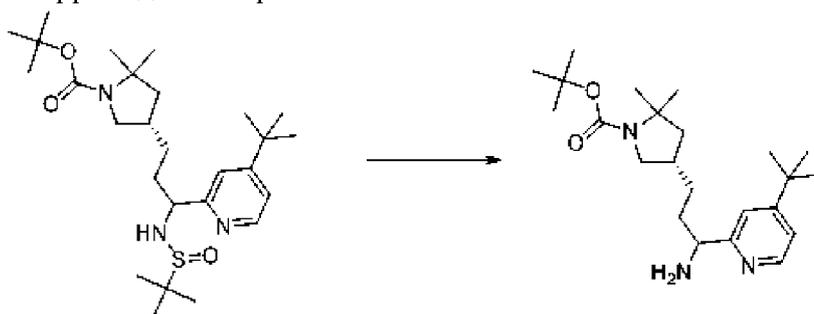
[00187] Раствор 4-трет-бутил-2-хлор-пиридина (27,07 г, 151,58 ммоль) и триметилсиллилбромид (170,52 г, 150 мл, 1,092 моль) в пропионитриле (450 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 21 ч. Содержимое реакционной колбы откачивали под вакуумом с удалением растворителей, добавляли для нейтрализации водный раствор карбоната натрия и содержимое в реакционной колбе экстрагировали с применением этилацетата (2×800 мл). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 0%-30% этилацетата в гексане с получением 2-бром-4-трет-бутилпиридина (34,2 г, 100%) в виде жидкости янтарного цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,29 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (dd, $J=5,2, 1,7$ Гц, 1H), 1,27 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 213,0153, обнаруженное 214,3 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 5,01 минуты (способ С на основе LC).

Стадия 4. трет-Бутил-(4S)-4-[3-(4-трет-бутил-2-пиридил)-3-(трет-бутилсульфиниламино)пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[00188] 2-Бром-4-*трет*-бутилпиридин (6 г, 26,623 ммоль) растворяли в диэтиловом эфире (60 мл) и раствор охлаждали на бане с сухим льдом и ацетоном ($<-70^{\circ}\text{C}$) в атмосфере азота из баллона. Добавляли по каплям *n*-BuLi (12 мл 2,5 М раствора в гексанах, 30,00 ммоль). Смесь перемешивали при данной температуре в течение 40 мин. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[(3*Z*)-3-*трет*-бутилсульфинилиминопропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (4,45 г, 11,79 ммоль) добавляли в виде раствора в THF (5 мл). Смесь перемешивали при -78°C - -40°C в течение 45 мин. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (80 мл). Обеспечивали нагревание смеси до к. т. и смесь разделяли между водой (80 мл) и EtOAc (100 мл). Данную гашеную смесь разделяли на два слоя и водный слой один раз экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением от 0 до 20% этилацетата в гексане с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-(*трет*-бутилсульфиниламино)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (4,87 г, 79%). ESI-MS масса/заряд расч. 493,3338, обнаруженное 494,6 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 3,01 минуты (способ В на основе LC).

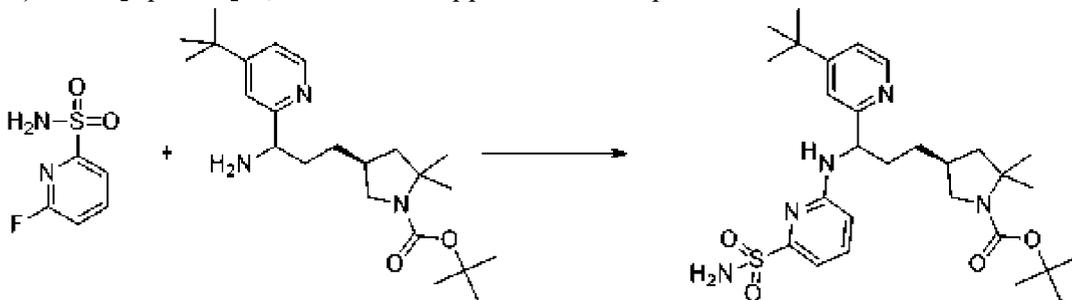
Стадия 5. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00189] *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-(*трет*-бутилсульфиниламино)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (4,87 г, 9,37 ммоль) растворяли в THF (43 мл) и воде (8,3 мл). Добавляли молекулярный йод (750 мг, 2,95 ммоль). Смесь перемешивали при 52°C в течение 3 ч. Затем полученное охлаждали до к. т. и разделяли между EtOAc (200 мл) и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (60 г) в насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (200 мл). Слои разделяли и водный слой один раз экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-

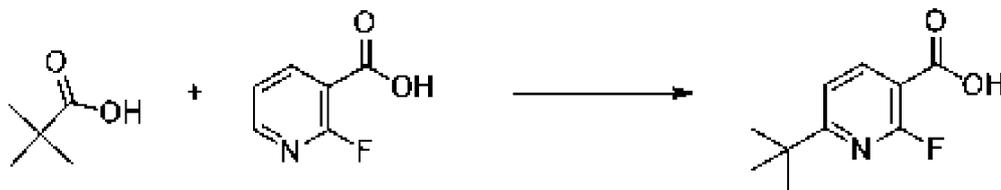
[3-амино-3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (3,9 г, 102%). ESI-MS масса/заряд расч. 389,3042, обнаруженное 390,7 (M+1)⁺; время удерживания: 2,94 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 6. трет-Бутил-(4S)-4-[3-(4-трет-бутил-2-пиридил)-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00190] К смеси *трет*-бутил-(4S)-4-[3-амино-3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (3,9 г, 9,510 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамида (3 г, 16,178 ммоль) в DMSO (10 мл) добавляли DIEA (5 мл, 28,706 ммоль). Смесь перемешивали при 115°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и затем разбавляли водой (100 мл) и EtOAc (100 мл). Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором (2 × 100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 120 г) с применением от 0 до 80% EtOAc в гексанах с получением *трет*-бутил-(4S)-4-[3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (3,66 г, 67%) в виде твердого вещества бледного цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,43 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,44 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,24 (dd, J=5,2, 1,9 Гц, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,95 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,57-3,43 (m, 1H), 2,81-2,65 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,94-1,73 (m, 3H), 1,48-1,35 (m, 11H), 1,35-1,29 (m, 4H), 1,26 (s, 9H), 1,21 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 545,3036, обнаруженное 546,1 (M+1)⁺; время удерживания: 2,19 минуты (способ Н на основе LC).

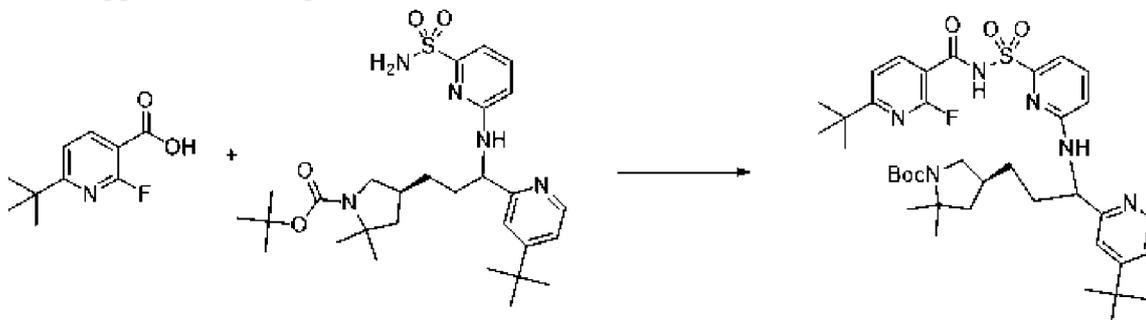
Стадия 7. 6-трет-Бутил-2-фтор-пиридин-3-карбоновая кислота



[00191] Получали взвесь 2-фторпиридин-3-карбоновой кислоты (300 г, 2,126 моль), пивалевой кислоты (651,5 г, 6,379 моль) и нитрата серебра (54,2 г, 319,06 ммоль) в воде (2,4 л). Добавляли по каплям серную кислоту (208,5 г, 113,32 мл, 2,126 моль) в течение периода в десять минут: внутренняя температура увеличивалась до 31°C. Затем раствор персульфата аммония (970,4 г, 4,252 моль) в воде (2,4 л) добавляли по каплям со скоростью, достаточной для поддержания внутренней температуры от 45°C до 51°C. Обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение ночи при комнатной температуре, затем охлаждали на бане с ледяной водой и регулировали рН до 3-4 с применением водного раствора NaOH (50%

вес/об.). Смесь разбавляли с помощью DCM (2,5 л) и фильтровали через слой целита. Твердые вещества отбрасывали и фазы разделяли: водную фазу экстрагировали с помощью DCM (1,7 л) и затем отбрасывали. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением темного масла, которое очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением 3% метанола в дихлорметане с получением 6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбоновой кислоты (148 г, 34%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,33 (dd, $J=10,0, 7,8$ Гц, 1H), 7,49 (dd, $J= 7,9, 2,0$ Гц, 1H), 1,30 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 197,0852, обнаруженное 198,1 (M+1) $^+$; время удерживания: 1,92 минуты (способ Н на основе LC).

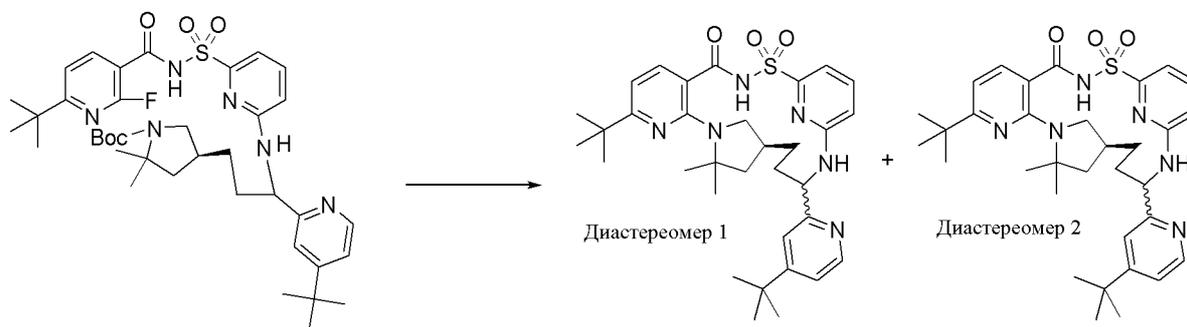
Стадия 8. *трет*-Бутил-(4S)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00192] В круглодонной колбе объемом 1 л 6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбоновую кислоту (13,8 г, 69,98 ммоль) растворяли в THF (300 мл), к которому добавляли CDI (11 г, 67,84 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 26 ч. После данного времени добавляли *трет*-бутил-(4S)-4-[3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[[6-(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (20,0 г, 35,04 ммоль) и DBU (22 мл, 147,1 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. После данного времени смесь концентрировали *in vacuo*. Затем смесь выливали в этилацетат (1 л). Затем данную смесь промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (500 мл), водным раствором HCl (0,1 н., 500 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (500 мл), затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Полученное в результате коричневое масло очищали с помощью слоя силикагеля (200 г диоксида кремния; элюируют смесью этилацетат:гексаны 3:1) и выпаривали *in vacuo* с получением бежевой пены: *трет*-бутил-(4S)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (25,49 г, 100%). ESI-MS масса/заряд расч. 724,37823, обнаруженное 725,4 (M+1) $^+$; время удерживания: 1,89 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 9. (14S)-8-*трет*-Бутил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 76 (диастереомер 1) и (14S)-8-

трет-бутил-17-(4-трет-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 75 (диастереомер 2)



[00193] Этап 1. В круглодонной колбе объемом 1 л *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]-3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (25,49 г, 35,16 ммоль) растворяли в дихлорметане (400 мл). Добавляли TFA (50 мл, 649,0 ммоль) и полученный раствор оставляли отстояться при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем смесь выпаривали *in vacuo*, разбавляли диоксаном и снова выпаривали *in vacuo*. Это приводило к получению оранжевого масла, ~45 г (выход более 100%).

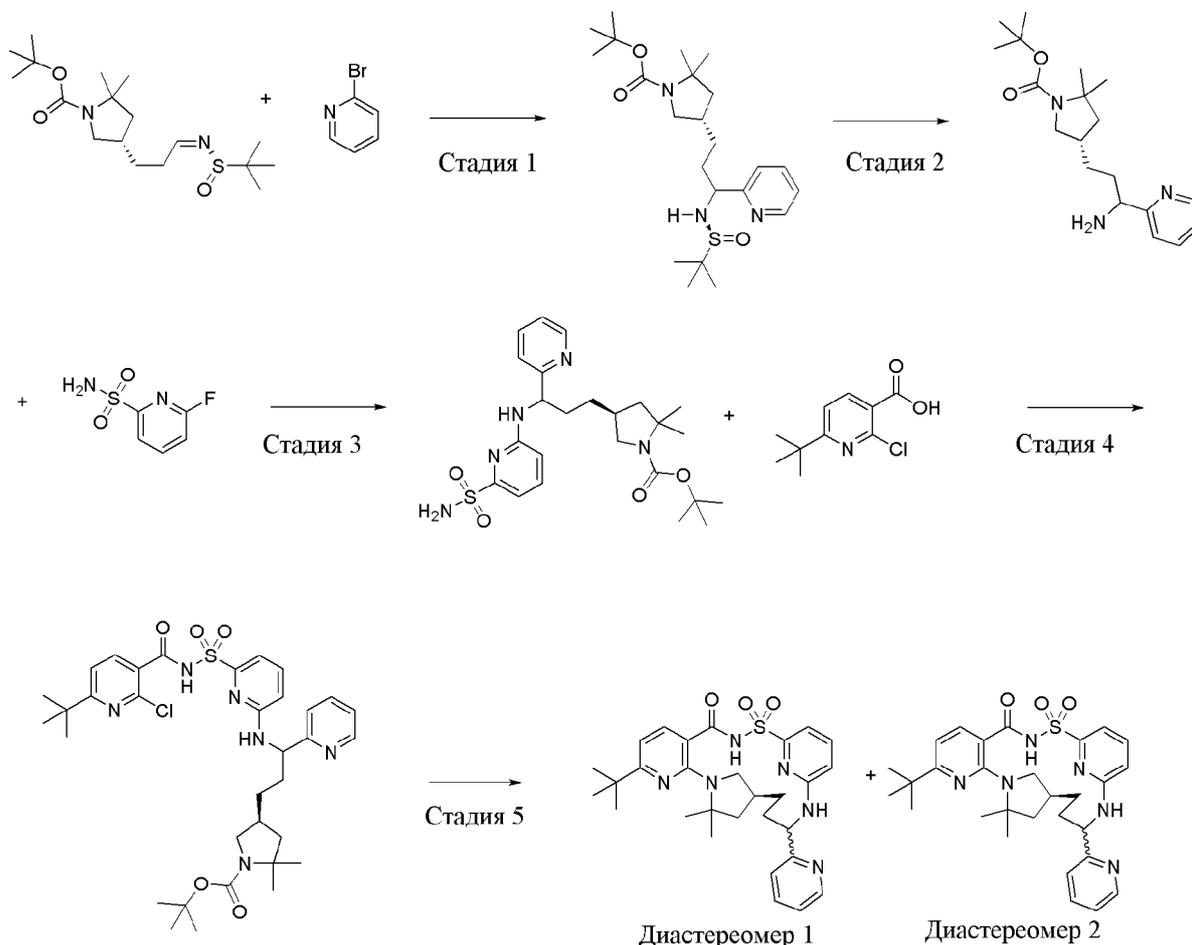
[00194] Этап 2. В круглодонной колбе объемом 1 л неочищенный продукт со стадии 1 растворяли в NMP (400 мл), к которому добавляли K₂CO₃ (40,72 г, 294,6 ммоль). Полученную смесь продували азотом, затем перемешивали при 150°C в течение 17 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали *in vacuo* до ~1/4 первоначального объема. Полученную смесь выливали в колбу объемом 2 л, содержащую холодную воду (400 мл). [Примечание: вспенивание.] Затем данную смесь смешивали с водным раствором HCl (1 н.; 700 мл), затем экстрагировали этилацетатом (2 × 800 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (1 л) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1 л), затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Получали коричневое смолистое твердое вещество (~30 г) в качестве неочищенного продукта. Несколько очисток с помощью хроматографии на силикагеле обеспечивали получение двух разделенных продуктов, которые дополнительно очищали с помощью осаждения из раствора этанол/вода.

[00195] Диастереомер 1: «пик 1», (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (3,6701 г, 17%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,23 (s, 1H), 8,44 (d, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,68 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,62 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,25 (d, *J*=4,4 Гц, 1H), 7,21 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 6,86 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,63 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 5,11-4,77 (m, 1H), 3,22-3,00 (m, 2H), 2,37-2,24 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,85 (dd, *J*=11,9, 5,9 Гц, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,51-1,38 (m, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,23 (s, 9H), 1,20-1,07 (m, 1H). [Примечание: 1H отсутствует в общем количестве 44 продуктов (C₃₃H₄₄N₆O₃S)]. ESI-MS масса/заряд расч. 604,3196,

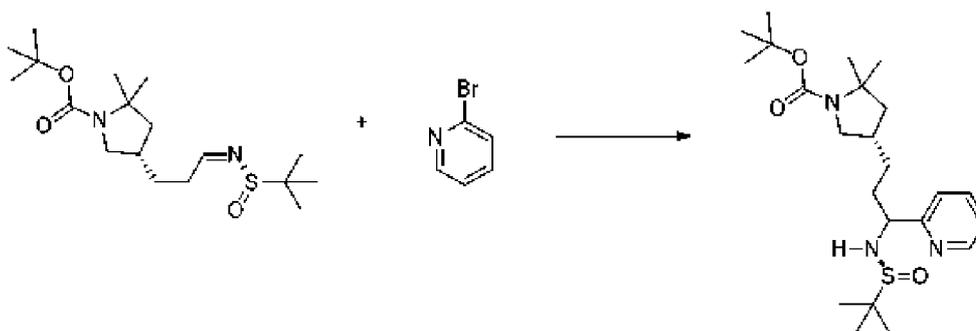
обнаруженное 605,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,72 минуты (способ А на основе LC).

[00196] Диастереомер 2: «пик 2», (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (4,7440 г, 22%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,41 (s, 1H), 8,40 (d, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,69-7,57 (m, 3H), 7,51-7,43 (m, 1H), 7,23 (dd, *J*=5,3, 1,9 Гц, 1H), 7,09 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,87 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,66 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 5,32-5,22 (m, 1H), 3,28-3,19 (m, 1H), 2,76 (t, *J*=10,5 Гц, 1H), 2,28-2,15 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,84 (dd, *J*=11,8, 5,3 Гц, 1H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,57 (t, *J*=12,4 Гц, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,49-1,41 (m, 1H), 1,28 (s, 9H), 1,23 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 604,3196, обнаруженное 605,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,76 минуты (способ А на основе LC).

Пример 12. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 293 (диастереомер 1) и соединения 292 (диастереомер 2)

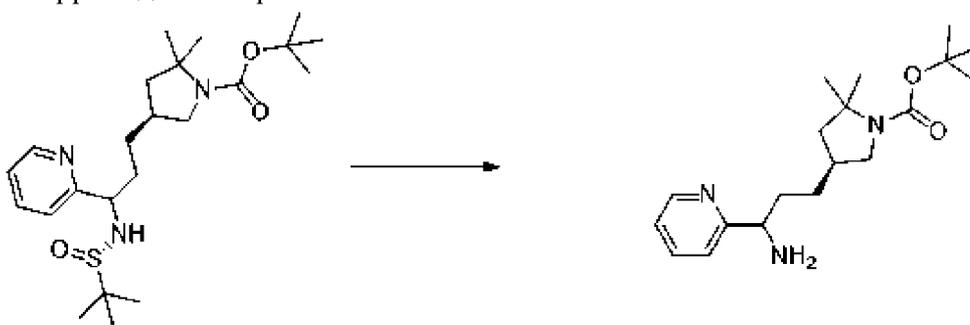


Стадия 1. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[*S*]-*трет*-бутилсульфинил]амино]-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00197] 2-Бромпиридин (0,8 мл, 8,223 ммоль) растворяли в THF (24 мл) и раствор охлаждали на бане с сухим льдом и ацетоном ($<-70^{\circ}\text{C}$) в атмосфере азота из баллона. Добавляли *n*-BuLi (3 мл 2,5 М раствора в гексанах, 7,500 ммоль). Окрашенную в красноватый цвет смесь перемешивали при данной температуре в течение 15 мин. Метан-*трет*-бутил-(4*S*)-4-[(3*Z*)-3-[(*S*)-*трет*-бутилсульфинил]иминопропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (1,5 г, 3,9745 ммоль) добавляли в виде раствора в THF (4 мл). Смесь перемешивали при -78°C - -40°C в течение 30 мин. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (20 мл). Обеспечивали нагревание смеси до к. т. и смесь разделяли между водой (80 мл) и EtOAc (100 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали большим количеством EtOAc (100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, концентрировали с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[(*S*)-*трет*-бутилсульфинил]амино]-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (2,5 г, 101%). ESI-MS масса/заряд расч. 437,2712, обнаруженное 438,6 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 2,67 минуты (способ В на основе LC).

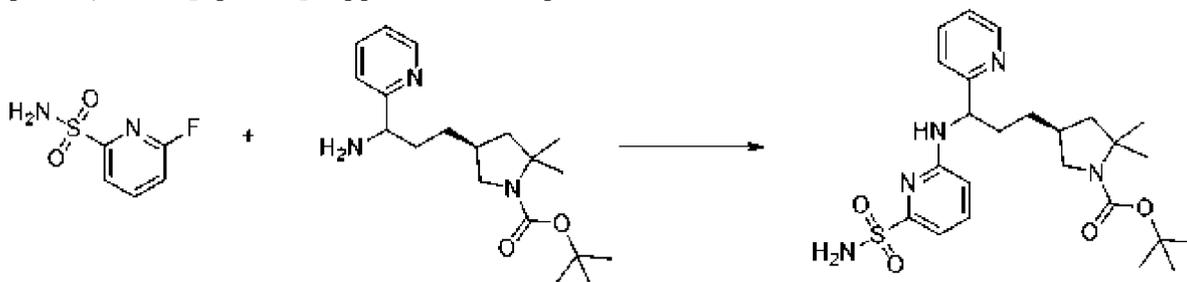
Стадия 2. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00198] *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[(*S*)-*трет*-бутилсульфинил]амино]-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (13,5 г, 26,220 ммоль) растворяли в THF (180 мл) и воде (36 мл). Добавляли молекулярный йод (2 г, 7,880 ммоль). Смесь перемешивали при 35°C в течение 16 ч. Затем ее охлаждали до к. т. и разделяли между EtOAc (300 мл) и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 г) в насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (300 мл). Слои разделяли и водный слой один раз экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл). Органический слой концентрировали. Остаток растворяли в 1 М растворе HCl (500 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (300 мл). Повышали основность водного слоя с помощью 2,5 М раствора NaOH и экстрагировали с помощью EtOAc (2×300 мл). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 ,

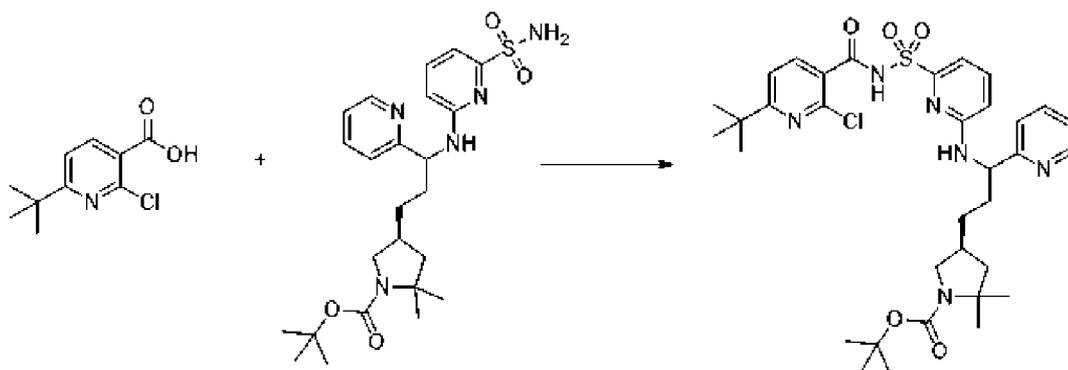
фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (8,5 г, 92%). ESI-MS масса/заряд расч. 333,2416, обнаруженное 334,6 (M+1)⁺; время удерживания: 2,55 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 3. *трет*-Бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-(2-пиридил)-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



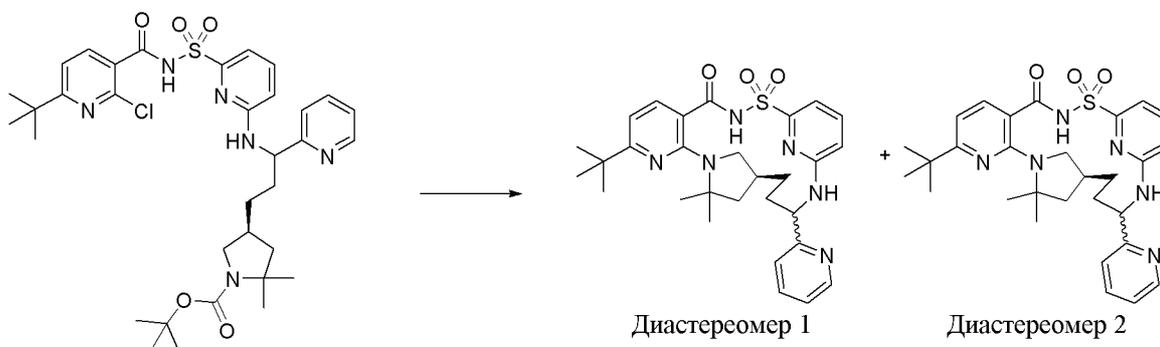
[00199] К смеси *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (8,5 г, 24,215 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамида (8 г, 43,140 ммоль) в DMSO (22 мл) добавляли DIEA (12 мл, 68,893 ммоль). Смесь перемешивали при 115°C в течение 20 ч. Затем ее охлаждали до к. т. и разделяли между EtOAc (300 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (300 мл). Водный слой экстрагировали большим количеством EtOAc (300 мл). Объединенный раствор в EtOAc промывали солевым раствором (2 × 500 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением от 5 до 100% EtOAc в гексанах с получением *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-(2-пиридил)-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (10,41 г, 83%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,54 (d, *J*=4,6 Гц, 1H), 7,72 (td, *J*=7,7, 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,57-7,42 (m, 3H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,96 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,76-6,68 (m, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,58-3,48 (m, 1H), 2,83-2,69 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,95-1,78 (m, 3H), 1,42-1,30 (m, 15H), 1,22 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 489,241, обнаруженное 490,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,82 минуты (способ Н на основе LC).

Стадия 4. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00200] К раствору 6-*трет*-бутил-2-хлор-пиридин-3-карбоновой кислоты (400 мг, 1,872 ммоль) в THF (10 мл) добавляли CDI (310 мг, 1,912 ммоль) (перекристаллизованный из THF) и смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч., затем добавляли *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-(2-пиридил)-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (555 мг, 1,134 ммоль) с последующим добавлением DBU (550 мкл, 3,678 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой дополнительно промывали 10% раствором лимонной кислоты с последующим промыванием соевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, выпаривали и затем очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 80 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата в виде грязно-белого твердого вещества (450 мг, 58%). ESI-MS масса/заряд расч. 684,2861, обнаруженное 685,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,76 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 5. (14*S*)-8-трет-Бутил-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 293 (диастереомер 1) и (14*S*)-8-трет-бутил-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 292 (диастереомер 2)



[00201] Этап 1. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (450,2 мг, 0,6569 ммоль) растворяли в DCM (20 мл) и к смеси добавляли HCl (5 мл 4 М раствора в диоксане, 20,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч. реакция завершилась. Повышали основность реакционной смеси водным раствором карбоната натрия до тех пор, пока pH не составлял ~8. Затем разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой экстрагировали и затем дополнительно промывали соевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, выпаривали и затем помещали в насос высокого вакуума в течение 1 ч. с получением

промежуточного соединения *6-трет*-бутил-2-хлор-*N*-[[6-[[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-(2-пиридил)пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид в виде грязно-белого твердого вещества (гидрохлоридная соль). ESI-MS *масса/заряд* расч. 584,23364, обнаруженное 585,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,07 минуты (способ A LC).

[00202] Этап 2. Объединяли материал из стадии 1 и K₂CO₃ (1 г, 7,236 ммоль), молекулярные сита с размером пор 3 Å и DMSO (20 мл) во флаконе, продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 155°C и перемешивали в течение 72 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали и концентрировали в потоке азота с получением остатка, который очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и способа на основе HPLC-MS с применением градиента от 25 до 60% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl), 30 минут) с получением пиков, соответствующих двум продуктам, разделяли диастереомеры:

[00203] диастереомер 1, более полярный, грязно-белое твердое вещество: (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (гидрохлоридная соль) (3,8 мг, 3%). ESI-MS *масса/заряд* расч. 548,25696, обнаруженное 549,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,55 минуты (способ A на основе LC).

[00204] Диастереомер 2, менее полярный, грязно-белое твердое вещество: (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (гидрохлоридная соль) (36,85 мг, 27%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,50 (s, 1H), 8,85 (d, *J*=5,8 Гц, 1H), 8,57 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 8,24 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 8,16 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,94 (t, *J*=6,7 Гц, 1H), 7,74 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,63 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,21 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,01 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,65 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 5,57 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 3,39 (t, *J*=8,5 Гц, 1H), 2,66 (t, *J*=10,1 Гц, 1H), 2,50-2,38 (m, 2H), 2,07 (s, 2H), 1,89-1,73 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,55 (t, *J*=12,3 Гц, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,27 (s, 9H). ESI-MS *масса/заряд* расч. 548,25696, обнаруженное 549,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,63 минуты (способ A на основе LC).

[00205] Представлен следующий перечень реагентов на основе алкила, арила и гетероарилгалогенида, которые являются коммерчески доступными.

- 3-Бромпиридин
- 3-Бром-1-метилпиразол
- 4-Йодпиридин
- 5-Бромпиримидин
- 2-Бромпиримидин
- 2-Бром-6-(трифторметил)пиридин
- 2-Бром-4-(трифторметил)пиридин
- 1-Бром-3-*трет*-бутилбензол

1-Бром-4-*трет*-бутилбензол

2-Бром-5-(трифторметил)пиридин

2-Бром-3-хлор-пиридин

[00206] Соединения, представленные в следующих таблицах, получали способом, аналогичным описанному выше с применением коммерчески доступных реагентов на основе алкила, арила и гетероарилгалогенида, приведенных в таблице выше.

[00207] Для получения соединения 279 и соединения 278 литирующее средство на стадии 1 представляло собой *m*-BuLi. Для получения соединения 217 и соединения 216 литирующее средство на стадии 1 представляло собой LDA. Для получения соединения 285 и соединения 284 литирующий реагент на стадии 1 образовывали с помощью реакции *n*-BuLi с 1-метилпиразолом при -70°C .

[00208] Для получения соединения 245 и соединения 244 литирующий реагент на стадии 1 представлял собой коммерчески доступный *m*-BuLi.

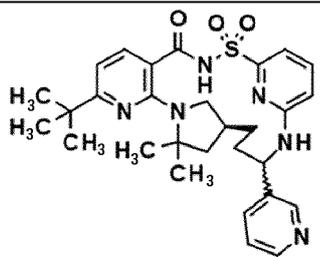
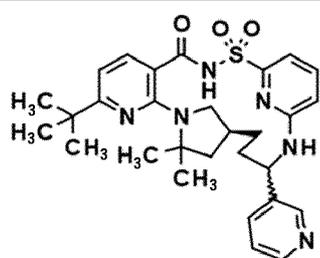
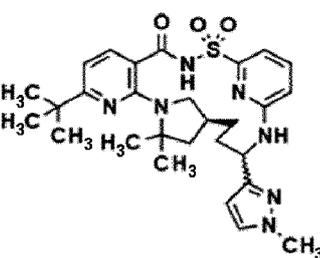
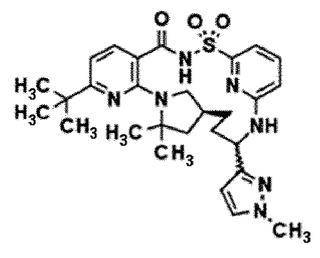
[00209] Если не указано иное, для каждой полученной пары диастереомеров диастереомер 1 представлял собой первый изомер, который элюировался во время процедуры разделения. Диастереомер 2 представлял собой изомер, который элюировался вторым.

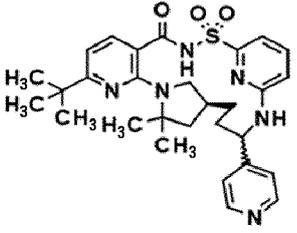
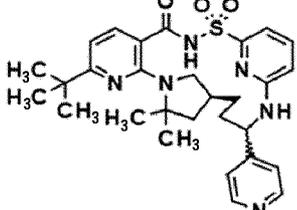
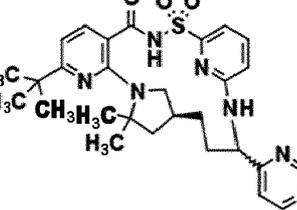
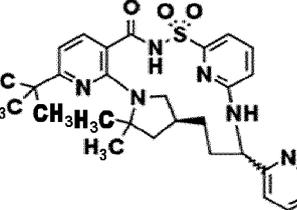
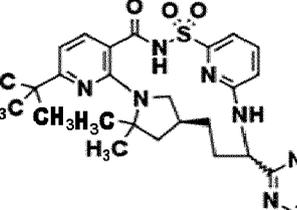
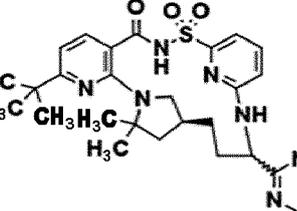
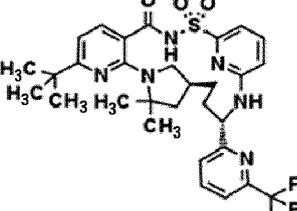
[00210] Диастереомеры, представленные в следующей таблице, разделяли с помощью следующих способов.

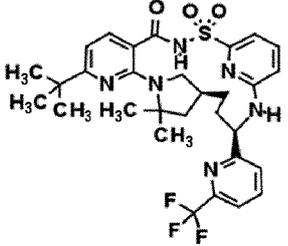
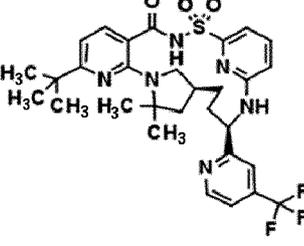
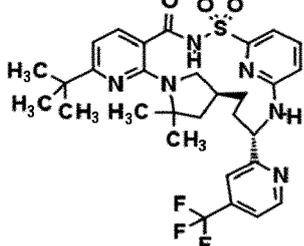
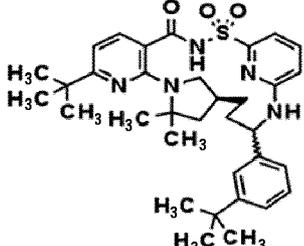
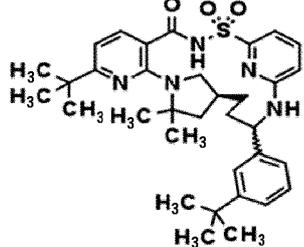
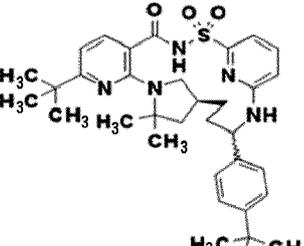
Номер соединения	Способ разделения
Соединение 283 (диастереомер 1) и соединение 282 (диастереомер 2)	Препаративная HPLC, колонка C ₁₈ и способ HPLC-MS с градиентом от 10 до 60% ацетонитрила в воде+5 mM HCl, в течение 15 минут
Соединение 279 (диастереомер 1) и соединение 278 (диастереомер 2)	Препаративная SFC с применением колонки Phenomenex LUX-4 (250 × 21,2 мм, 5 мкм), 35°C, подвижная фаза 34% MeOH (без модификатора), 66% CO ₂ , поток 10 мл/мин., концентрации 28 мг/мл в MeOH (без модификатора), объем вводимого образца 70 мкл, давление 138 бар, длина волны 210 нм
Соединение 233 (диастереомер 1) и соединение 232 (диастереомер 2)	Препаративная HPLC, колонка C ₁₈ и способ HPLC-MS с градиентом от 1 до 60% ацетонитрила в воде+5 mM HCl, в течение 15 минут

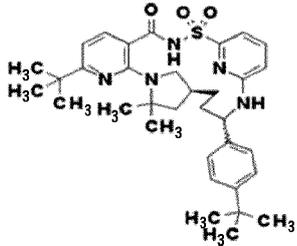
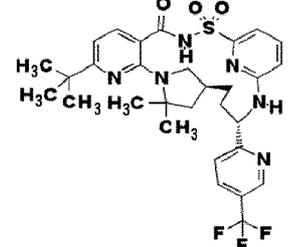
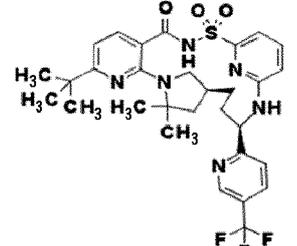
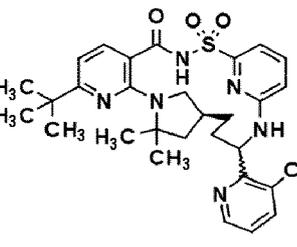
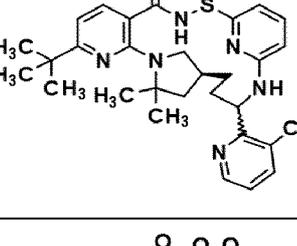
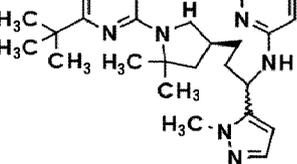
Соединение 217 (диастереомер 1) и соединение 216 (диастереомер 2)	Препаративная HPLC, колонка C ₁₈ и способ HPLC-MS с градиентом 30-99% ацетонитрил-вода+5 мМ HCl, в течение 15 минут
Соединение 207 (диастереомер 1) и соединение 206 (диастереомер 2)	Препаративная хроматография SFC с применением колонки Phenomenex LUX-4 (колонка 250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм) и хроматография с двойным градиентом от 50 до 80% подвижной фазы В в течение 14,5 мин. (подвижная фаза А=CO ₂ , подвижная фаза В=MeOH (содержащая 20 мМ NH ₃), расход=40 мл/мин. и температура колонки=40°C
Соединение 95 (диастереомер 1) и соединение 94 (диастереомер 2)	Препаративная SFC с элюированием градиентом от 5 мМ NH ₃ в метаноле до CO ₂ (от 40 до 70% в течение 10 мин.) на колонке 2-PIС 21,2 × 250 мм, частицы 5 мкм
Соединение 93 (диастереомер 1) и соединение 92 (диастереомер 2)	Препаративная SFC с элюированием градиентом от 5 мМ NH ₃ в метаноле до CO ₂ (от 40 до 70% в течение 10 мин.) на колонке 2-PIС 21,2 × 250 мм, частицы 5 мкм
Соединение 81 (диастереомер 2) и соединение 80 (диастереомер 1)	Препаративная SFC с элюированием градиентом от 5 мМ NH ₃ в метаноле до CO ₂ (от 40 до 70% в течение 10 мин.) на колонке 2-PIС 21,2 × 250 мм, частицы 5 мкм
Соединение 41 (диастереомер 1) и соединение 40 (диастереомер 2)	Хроматография на силикагеле (40 г диоксида кремния) с применением элюента с градиентом от 1 до 50% EtOAc в гексанах. Диастереомер 2 (менее полярный) элюировался первым и диастереомер 1 (более полярный) элюировался последним.
Соединение 38 (диастереомер 1) и соединение 37 (диастереомер 2)	Хроматография на силикагеле (24 г диоксида кремния) с применением градиентного элюента от 0 до 40% EtOAc в гексанах. Диастереомер 2 (менее полярный) элюировался первым и диастереомер 1 (более полярный) элюировался последним.
Соединение 66 (диастереомер 1) и соединение 65 (диастереомер 2)	Хроматография на силикагеле (220 г диоксида кремния) с применением градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата. Диастереомер 1 (менее полярный) элюировался первым и диастереомер 2 (более полярный) элюировался последним.

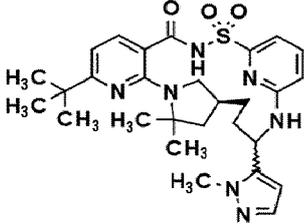
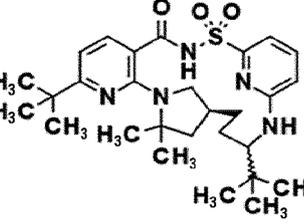
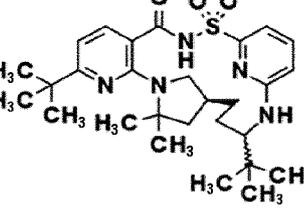
Соединение 285 (диастереомер 1) и соединение 284 (диастереомер 2)	Препаративная хроматография SFC с применением Regis-[R, R]- Whelk-O (колонка 250 × 10 мм, размер частиц 5 мкм) с 28% MeOH/72% CO ₂ подвижной фазой при 10 мл/мин. в течение 6,0 минуты (объем вводимого образца=70 мкл раствора 23 мг/мл в 88/12 MeOH/DMSO
Соединение 245 (диастереомер 1) и соединение 244 (диастереомер 2)	Препаративная HPLC, колонка C ₁₈ и способ HPLC-MS с градиентом 30-99% ацетонитрил-вода+5 мМ HCl, в течение 15 минут

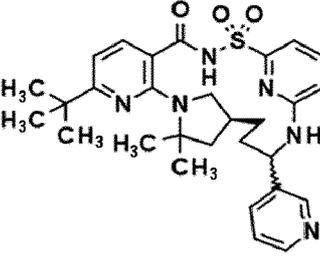
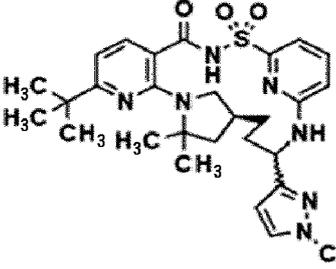
Номер соединения	Структура	Время удерживания в соответствии с LCMS (мин.)	Точная масса	M+1	Способ на основе LCMS
Соединение 283 (диастереомер 1), гидрохлоридная соль		1,53	548,257	549,2	Способ А на основе LC
Соединение 282 (диастереомер 2), гидрохлоридная соль		1,62	548,257	549,2	Способ А на основе LC
Соединение 279 (диастереомер 1)		1,97	551,268	552,2	Способ А на основе LC
Соединение 278 (диастереомер 2)		1,92	551,268	552,2	Способ А на основе LC

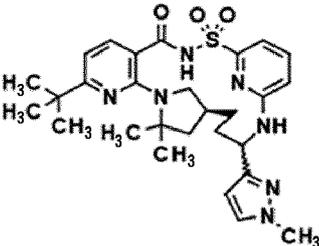
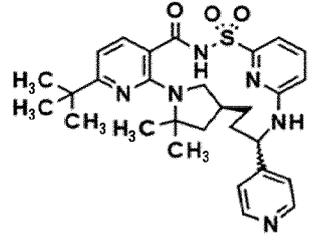
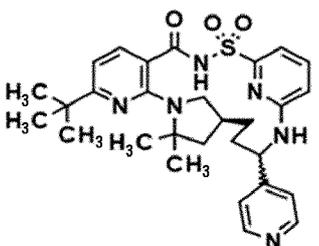
Соединение 233 (диастереомер 1), гидрохлоридная соль		1,5	548,257	549,2	Способ А на основе LC
Соединение 232 (диастереомер 2), гидрохлоридная соль		1,61	548,257	549,2	Способ А на основе LC
Соединение 217 (диастереомер 1)		1,32	549,252	550,3	Способ Г на основе LC
Соединение 216 (диастереомер 2)		1,43	549,252	550,4	Способ Г на основе LC
Соединение 207 (диастереомер 1)		3	549,252	550,3	Способ А на основе LC
Соединение 206 (диастереомер 2)		2,99	549,252	550,4	Способ А на основе LC
Соединение 95 (диастереомер 1)		1,9	616,244	617,2	Способ А на основе LC

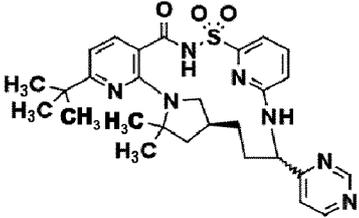
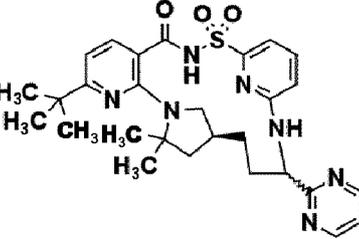
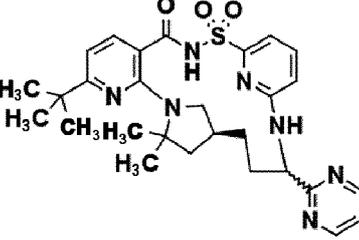
Соединение 94 (диастереомер 2)		1,89	616,244	617,1	Способ А на основе LC
Соединение 93 (диастереомер 1)		1,83	616,244	617,2	Способ А на основе LC
Соединение 92 (диастереомер 2)		1,83	616,244	617,2	Способ А на основе LC
Соединение 41 (диастереомер 1)		2,42	603,324	604,3	Способ А на основе LC
Соединение 40 (диастереомер 2)		2,5	603,324	604,4	Способ А на основе LC
Соединение 38 (диастереомер 1)		2,43	603,324	604,3	Способ А на основе LC

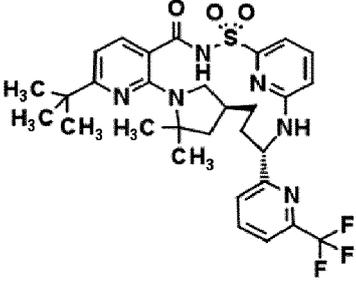
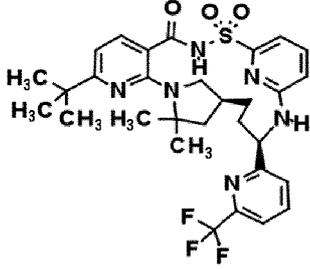
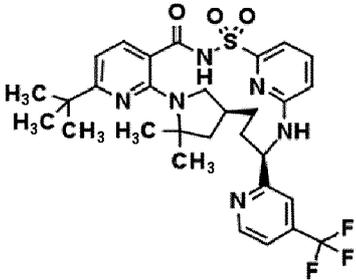
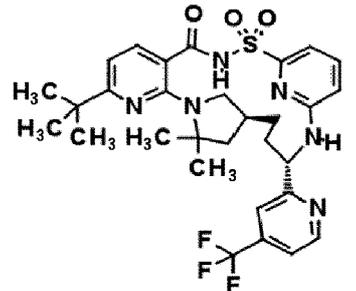
Соединение 37 (диастереомер 2)		2,51	603,324	604,4	Способ А на основе LC
Соединение 81 (диастереомер 2)		1,88	616,244	617,1	Способ А на основе LC
Соединение 80 (диастереомер 1)		1,87	616,244	617,1	Способ А на основе LC
Соединение 66 (диастереомер 1)		2,11	582,218	583,2	Способ А на основе LC
Соединение 65 (диастереомер 2)		2,09	582,218	583,2	Способ А на основе LC
Соединение 285 (диастереомер 1)		1,92	551,268	552,2	Способ А на основе LC

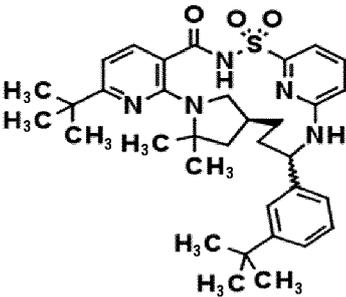
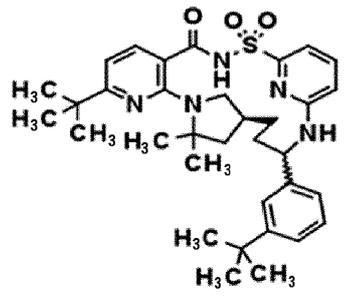
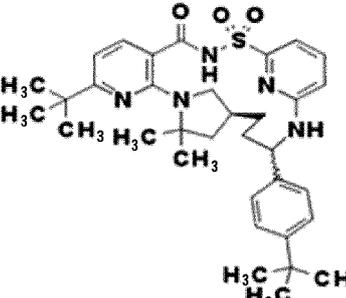
Соединение 284 (диастереомер 2)		1,90	551,268	552,1	Способ А на основе LC
Соединение 245 (диастереомер 1)		2,34	527,293	528,2	Способ А на основе LC
Соединение 244 (диастереомер 2)		2,30	527,293	528,2	Способ А на основе LC

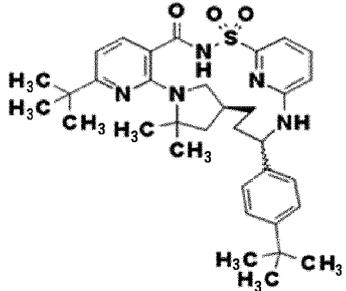
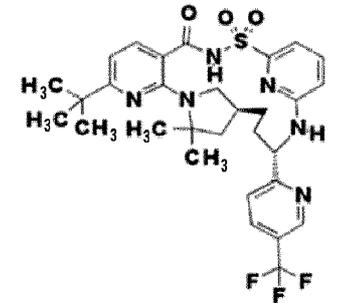
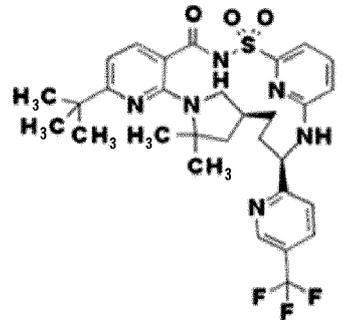
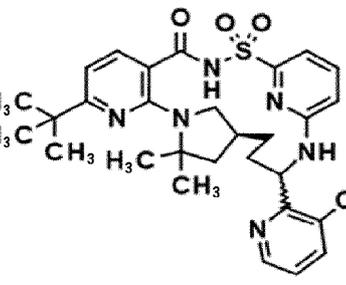
Номер соединения	Структура	ЯМР
Соединение 282 (диастереомер 2), гидрохлоридная соль		^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12,51 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,81 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,64 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,05 (dd, $J=8,2, 4,4$ Гц, 2H), 7,73-7,67 (m, 2H), 7,16 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,67 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,37 (t, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,29 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 2,72 (t, $J=10,2$ Гц, 1H), 2,33 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 2,04 (dt, $J=13,5, 7,6$ Гц, 1H), 1,84 (dd, $J=11,6, 5,1$ Гц, 2H), 1,77 (dd, $J=15,6, 6,1$ Гц, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,58 (t, $J=12,3$ Гц, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,50-1,43 (m, 1H), 1,29 (s, 9H).
Соединение 279 (диастереомер 1)		^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12,54 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,49 (d, $J=28,6$ Гц, 2H), 7,08 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,65 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,15 (s, 1H), 2,75 (d, $J=12,1$ Гц, 1H), 2,19 (s, 1H), 1,97-

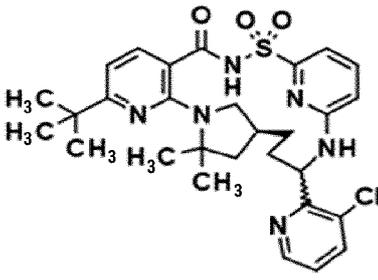
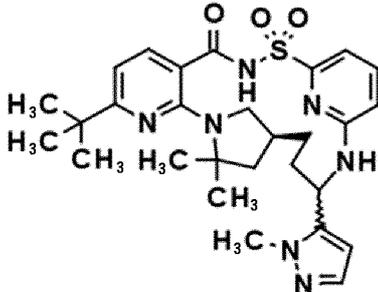
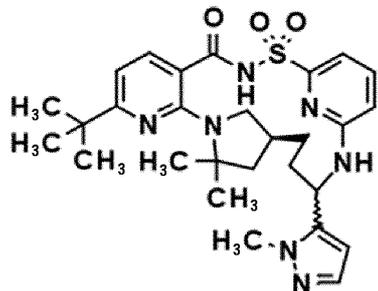
		1,77 (m, 3H), 1,65 (s, 4H), 1,53 (d, $J=24,0$ Гц, 4H), 1,42 (s, 1H), 1,28 (s, 9H).
Соединение 278 (диастереомер 2)		^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12,34 (s, 1H), 7,64-7,41 (m, 4H), 7,20 (s, 1H), 6,77 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,18 (s, 2H), 2,27 (d, $J=12,7$ Гц, 1H), 1,95-1,78 (m, 2H), 1,71 (s, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,53 (s, 4H), 1,28 (s, 10H), 1,17 (s, 1H).
Соединение 233 (диастереомер 1), гидрохлоридная соль		^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 8,89 (d, $J=6,2$ Гц, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,16 (d, $J=6,9$ Гц, 2H), 7,70 (dd, $J=8,5, 7,3$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,94 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,63 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,04 (s, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,32 (s, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,94-1,73 (m, 2H), 1,55 (d, $J=5,0$ Гц, 6H), 1,50 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,42-1,27 (m, 1H), 1,26 (s, 9H), 1,16 (d, $J=27,6$ Гц, 1H).
Соединение 232 (диастереомер 2), гидрохлоридная соль		^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12,54 (s, 1H), 8,97-8,87 (m, 2H), 8,28 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,23-8,14 (m, 2H), 7,71 (dd, $J=8,5, 7,2$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,97 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,66 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,41-5,36 (m, 1H), 3,27 (dd, $J=9,9, 6,8$ Гц, 1H), 2,72 (t, $J=10,3$ Гц, 1H), 2,36 (s, 1H), 1,99 (td, $J=13,4, 5,8$ Гц, 1H), 1,80 (dq, $J=35,0, 6,7, 5,9$ Гц, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,56 (t, $J=12,4$ Гц, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,46 (d, $J=12,3$ Гц, 1H), 1,31 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,28 (s, 9H).

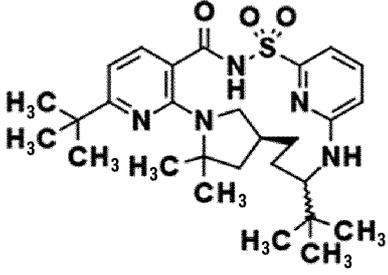
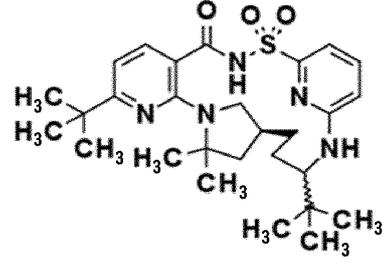
<p>Соединение 217 (диастереомер 1)</p>		<p>^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,50 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,76 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,69 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,94 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,66 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,23 (t, $J=10,3$ Гц, 1H), 3,18 (dt, $J=7,6, 4,6$ Гц, 1H), 2,75 (t, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,27 (d, $J=22,9$ Гц, 1H), 1,99 (t, $J=13,0$ Гц, 1H), 1,88 (ddd, $J=24,4, 12,4, 5,6$ Гц, 2H), 1,76 (dd, $J=14,4, 5,7$ Гц, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,45 (dd, $J=25,5, 13,7$ Гц, 1H), 1,28 (s, 9H).</p>
<p>Соединение 207 (диастереомер 1)</p>		<p>^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,56 (s, 1H), 8,77 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 7,60 (d, $J=8,0$ Гц, 3H), 7,38 (t, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,63 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,43 (t, $J=11,0$ Гц, 1H), 3,27 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,22 (s, 1H), 1,96 (t, $J=12,7$ Гц, 1H), 1,87 (ddd, $J=22,4, 11,9, 5,2$ Гц, 2H), 1,72 (d, $J=14,3$ Гц, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,52 (s, 5H), 1,29 (s, 9H).</p>
<p>Соединение 206 (диастереомер 2)</p>		<p>^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,26 (s, 1H), 8,84 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,44 (t, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,19 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,28 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 2,18 (s, 1H), 2,00 (s, 1H), 1,84 (dd, $J=12,0, 6,1$ Гц, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,57 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,39-1,31 (m, 1H), 1,28 (s, 10H), 0,85 (t, $J=6,6$ Гц, 1H).</p>

<p>Соединение 95 (диастереомер 1)</p>		<p>¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,91 (s, 1H), 8,15 (d, <i>J</i>=8,1 Гц, 1H), 7,90 (t, <i>J</i>=7,9 Гц, 1H), 7,63 (d, <i>J</i>=7,8 Гц, 3H), 7,52 (d, <i>J</i>=7,3 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,26 (t, <i>J</i>=9,6 Гц, 1H), 2,59 (d, <i>J</i>=14,2 Гц, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,02 (d, <i>J</i>=29,9 Гц, 1H), 1,83 (dq, <i>J</i>=21,7, 12,0, 10,8 Гц, 4H), 1,59 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).</p>
<p>Соединение 94 (диастереомер 2)</p>		<p>¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,52 (s, 1H), 7,95 (d, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 7,82 (t, <i>J</i>=7,8 Гц, 1H), 7,56 (dd, <i>J</i>=14,5, 8,2 Гц, 4H), 6,93-6,81 (m, 1H), 6,70 (d, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 5,85 (d, <i>J</i>=8,6 Гц, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,14-2,90 (m, 2H), 2,20 (s, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,63 (s, 6H), 1,54 (dd, <i>J</i>=12,4, 8,9 Гц, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,27 (d, <i>J</i>=10,1 Гц, 1H).</p>
<p>Соединение 93 (диастереомер 1)</p>		<p>¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,75 (d, <i>J</i>=5,0 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,54 (d, <i>J</i>=12,3 Гц, 3H), 7,43 (d, <i>J</i>=5,0 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,67 (d, <i>J</i>=7,9 Гц, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,49 (q, <i>J</i>=7,2 Гц, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,00 (d, <i>J</i>=8,8 Гц, 1H), 2,19 (d, <i>J</i>=12,6 Гц, 1H), 1,93 (s, 1H), 1,74 (s, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,60-1,42 (m, 3H), 1,31 (s, 9H), 1,27 (d, <i>J</i>=7,9 Гц, 1H).</p>
<p>Соединение 92 (диастереомер 2)</p>		<p>¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,00 (s, 1H), 8,76 (d, <i>J</i>=5,0 Гц, 1H), 8,15 (d, <i>J</i>=8,1 Гц, 1H), 7,66 (dd, <i>J</i>=17,5, 7,6 Гц, 2H), 7,54-7,42 (m, 2H), 7,06 (d, <i>J</i>=8,1 Гц, 1H), 6,78 (d, <i>J</i>=8,2 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,25 (s, 1H), 2,70-2,53 (m, 1H), 2,35 (s, 1H), 2,11 (d, <i>J</i>=11,2 Гц, 1H), 2,00 (s, 1H), 1,81 (q, <i>J</i>=14,3, 10,5 Гц, 1H), 1,61 (s, 3H),</p>

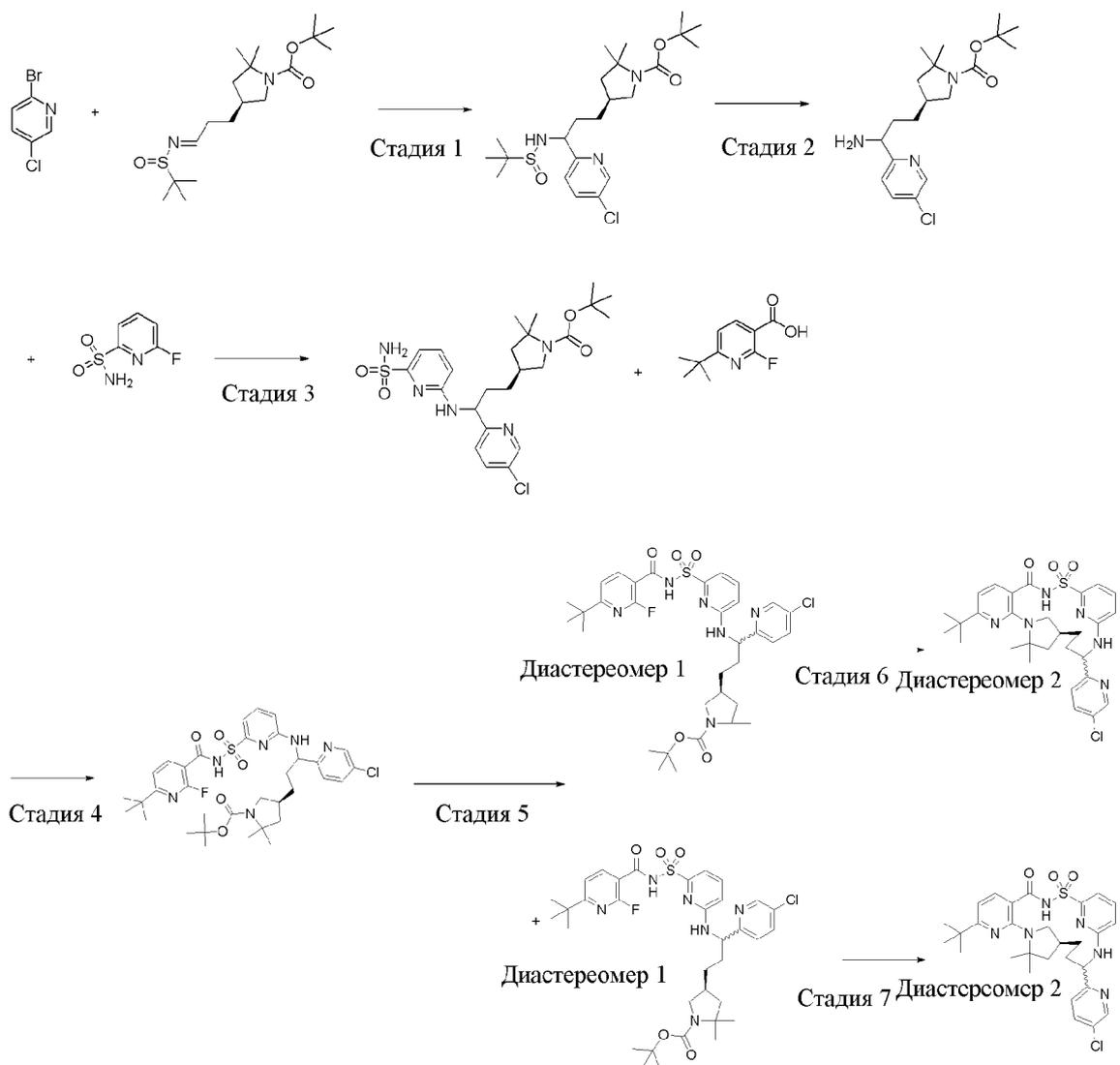
		1,57 (s, 3H), 1,45 (d, $J=26,6$ Гц, 1H), 1,32 (s, 9H), 1,23 (d, $J=19,3$ Гц, 1H).
Соединение 41 (диастереомер 1)		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 7,68-7,54 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,26-7,13 (m, 3H), 7,06 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,66 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,23-5,13 (m, 1H), 3,23 (dd, $J=10,3, 6,9$ Гц, 1H), 2,77 (t, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,31-2,18 (m, 1H), 1,92 (td, $J=13,4, 5,7$ Гц, 1H), 1,83 (dd, $J=11,6, 5,1$ Гц, 1H), 1,76 (d, $J=13,8$ Гц, 1H), 1,73-1,68 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,56 (t, $J=12,4$ Гц, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,49-1,40 (m, 1H), 1,28 (s, 9H), 1,25 (s, 9H)
Соединение 40 (диастереомер 2)		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,21 (s, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,54-7,42 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,17 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,77 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,64 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,01-4,72 (m, 1H), 3,27-3,02 (m, 2H), 2,43-2,15 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,85 (dd, $J=11,8, 5,7$ Гц, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,52-1,42 (m, 1H), 1,28 (s, 9H), 1,27 (s, 9H), 1,21-1,03 (m, 1H)
Соединение 38 (диастереомер 1)		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 7,70-7,55 (m, 3H), 7,36-7,24 (m, 4H), 7,05 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,66 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,17 (t, $J=11,0$ Гц, 1H), 3,23 (dd, $J=10,3, 6,9$ Гц, 1H), 2,78 (t, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,30-2,18 (m, 1H), 1,92 (dt, $J=13,3, 7,0$ Гц, 1H), 1,83 (dd, $J=11,8, 5,2$ Гц, 1H), 1,71 (dd, $J=14,5, 8,3$ Гц, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,57 (t, $J=12,4$ Гц, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,45 (d, $J=11,9$ Гц, 1H), 1,28 (s, 9H), 1,24 (s, 9H)

<p>Соединение 37 (диастереомер 2)</p>		<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,19 (s, 1H), 7,58 (t, <i>J</i>=7,8 Гц, 2H), 7,56-7,47 (m, 1H), 7,42 (d, <i>J</i>=8,1 Гц, 2H), 7,34 (d, <i>J</i>=7,9 Гц, 2H), 7,16 (d, <i>J</i>=7,2 Гц, 1H), 6,74 (d, <i>J</i>=8,5 Гц, 1H), 6,65 (d, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 4,97-4,74 (m, 1H), 3,27-3,04 (m, 2H), 2,35-2,27 (m, 1H), 2,26-2,05 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,84 (dd, <i>J</i>=11,8, 5,8 Гц, 1H), 1,76-1,64 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,51-1,45 (m, 1H), 1,28 (s, 9H), 1,26 (s, 9H), 1,16-1,01 (m, 1H)</p>
<p>Соединение 81 (диастереомер 2)</p>		<p>¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,84 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,49 (d, <i>J</i>=26,1 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,74 (d, <i>J</i>=25,9 Гц, 2H), 4,88 (s, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,26 (s, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,31 (s, 1H), 2,12-1,66 (m, 6H), 1,58 (s, 6H), 1,31 (s, 9H).</p>
<p>Соединение 80 (диастереомер 1)</p>		<p>¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,81 (s, 1H), 7,92 (d, <i>J</i>=7,8 Гц, 1H), 7,86 (d, <i>J</i>=8,1 Гц, 1H), 7,56 (d, <i>J</i>=11,5 Гц, 2H), 7,45 (d, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,67 (d, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,47 (d, <i>J</i>=8,1 Гц, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,18 (s, 1H), 1,90 (s, 1H), 1,78 (s, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,55 (t, <i>J</i>=10,9 Гц, 2H), 1,31 (s, 9H).</p>
<p>Соединение 66 (диастереомер 1)</p>		<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,15 (s, 1H), 8,61 (d, <i>J</i>=4,6 Гц, 1H), 7,96 (dd, <i>J</i>=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,61 (t, <i>J</i>=7,9 Гц, 1H), 7,51 (d, <i>J</i>=9,1 Гц, 2H), 7,41 (dd, <i>J</i>=8,1, 4,7 Гц, 1H), 7,21 (d, <i>J</i>=6,8 Гц, 1H), 6,91 (d, <i>J</i>=8,5 Гц, 1H), 6,65 (d, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 5,75-5,62 (m, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,27-2,10 (m, 1H), 1,82 (dd, <i>J</i>=12,0, 6,0 Гц, 1H), 1,70 (s, 2H), 1,66 (s, 3H),</p>

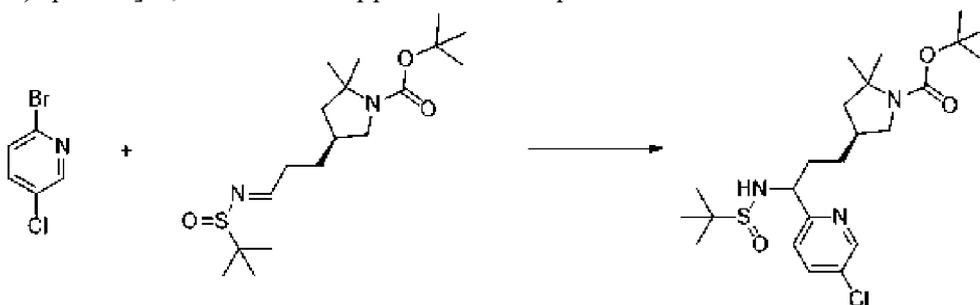
		1,60 (s, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,28 (s, 9H).
Соединение 65 (диастереомер 2)		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,59-8,43 (m, 1H), 7,89 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> =9,5 Гц, 1H), 7,67-7,56 (m, 2H), 7,33 (dd, <i>J</i> =8,1, 4,6 Гц, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 6,91 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 6,67 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 5,79 (t, <i>J</i> =10,6 Гц, 1H), 3,32 (t, <i>J</i> =8,6 Гц, 1H), 2,86 (t, <i>J</i> =10,4 Гц, 1H), 2,22 (dt, <i>J</i> =12,1, 4,9 Гц, 1H), 1,88 (ddd, <i>J</i> =17,6, 12,6, 5,8 Гц, 2H), 1,74 (dd, <i>J</i> =14,6, 4,6 Гц, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,61-1,53 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,46 (d, <i>J</i> =13,2 Гц, 1H), 1,29 (s, 9H).
Соединение 285 (диастереомер 1)		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,51 (s, 1H), 7,71-7,61 (m, 3H), 7,27 (d, <i>J</i> =2,1 Гц, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 6,19 (d, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 5,28 (t, <i>J</i> =11,1 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,19 (t, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 2,78 (t, <i>J</i> =10,3 Гц, 1H), 2,27 (s, 1H), 2,02 (q, <i>J</i> =10,4, 9,1 Гц, 1H), 1,83 (dd, <i>J</i> =11,9, 5,3 Гц, 1H), 1,77-1,69 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,57 (t, <i>J</i> =12,3 Гц, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,49-1,41 (m, 1H), 1,29 (s, 9H).
Соединение 284 (диастереомер 2)		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,25 (s, 1H), 7,72-7,57 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 1H), 6,74 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 6,66 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,16 (d, <i>J</i> =17,4 Гц, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,31 (s, 1H), 1,94 (s, 1H), 1,84 (dd, <i>J</i> =12,3, 5,9 Гц, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,15 (s, 1H).

<p>Соединение 245 (диастереомер 1)</p>		^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12,22 (s, 1H), 7,63-7,47 (m, 2H), 7,09 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,63 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,92 (d, $J=21,2$ Гц, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,23 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 1,82 (td, $J=15,1, 13,5, 6,8$ Гц, 2H), 1,63 (d, $J=14,8$ Гц, 6H), 1,52 (s, 3H), 1,45-1,32 (m, 1H), 1,28 (s, 9H), 0,89 (s, 9H).
<p>Соединение 244 (диастереомер 2)</p>		^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12,41 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,55 (dd, $J=8,5, 7,2$ Гц, 1H), 7,01 (dd, $J=7,1, 0,7$ Гц, 1H), 6,88 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 6,76 (dd, $J=8,5, 0,8$ Гц, 1H), 6,65 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,84 (ddd, $J=11,7, 9,0, 2,2$ Гц, 1H), 3,15-3,03 (m, 1H), 2,65 (t, $J=10,5$ Гц, 1H), 2,02 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 1,80 (dd, $J=11,7, 5,3$ Гц, 1H), 1,65 (dd, $J=13,7, 5,4$ Гц, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,60-1,55 (m, 1H), 1,52 (d, $J=12,4$ Гц, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,26-1,16 (m, 1H), 0,87 (s, 9H).

Пример 13. Получение изомеров (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(5-хлорпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 209 (диастереомер 1) и соединения 208 (диастереомер 2)



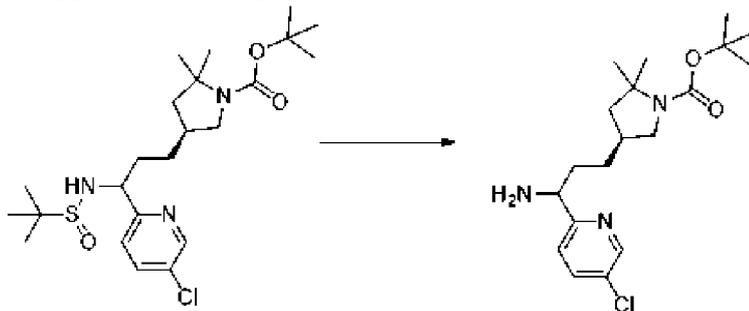
Стадия 1. трет-Бутил-(4S)-4-[3-(трет-бутилсульфиниламино)-3-(5-хлор-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00211] 2-Бром-5-хлор-пиридин (8,8 г, 44,814 ммоль) растворяли в диэтиловом эфире (250 мл) и охлаждали на бане с сухим льдом и ацетоном ($<-70^{\circ}\text{C}$) в атмосфере азота из баллона. Смесь перемешивали в течение 15 мин. Быстро по каплям добавляли *n*-BuLi (18 мл 2,5 М раствора в гексанах, 45,00 ммоль). Смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 мин. Добавляли одной порцией *трет*-бутил-(4S)-4-[(3E)-3-*трет*-бутилсульфинилиминопропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (4 г, 10,599 ммоль) в THF (прополаскивание 5 мл с 1 мл). Смесь перемешивали в течение еще 15 мин. после добавления. Добавляли NH_4Cl (20 мл, насыщенный водный раствор). Смесь вынимали из

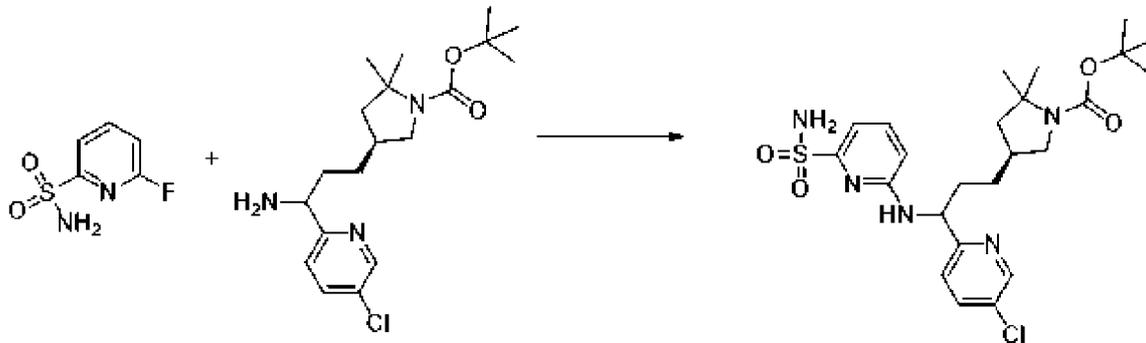
бани с сухим льдом и ацетоном и разбавляли с помощью EtOAc (200 мл) и водой (100 мл). Слои разделяли и органический слой фильтровали через слой безводного Na₂SO₄. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 120 г) с применением от 10 до 80% EtOAc в гексанах с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(*трет*-бутилсульфинамино)-3-(5-хлор-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (2,31 г, 45%) в виде белой пены. ESI-MS масса/заряд расч. 471,2322, обнаруженное 472,7 (M+1)⁺; время удерживания: 3,8 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 2. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(5-хлор-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00212] *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-(*трет*-бутилсульфинамино)-3-(5-хлор-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (8,95 г, 18,011 ммоль) растворяли в смеси растворителей THF (100 мл) и воды (20 мл). Молекулярный йод (1,38 г, 5,437 ммоль) добавляли одной порцией. Смесь помещали на масляную баню при 50°C и перемешивали в атмосфере азота из баллона в течение 3 ч. Затем ее охлаждали до к. т., разбавляли с помощью Na₂S₂O₃ (5 г в 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия) и EtOAc (50 мл). Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором (~30 мл), высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Данный неочищенный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS масса/заряд расч. 367,20267, обнаруженное 368,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,91 минуты (способ В на основе LC).

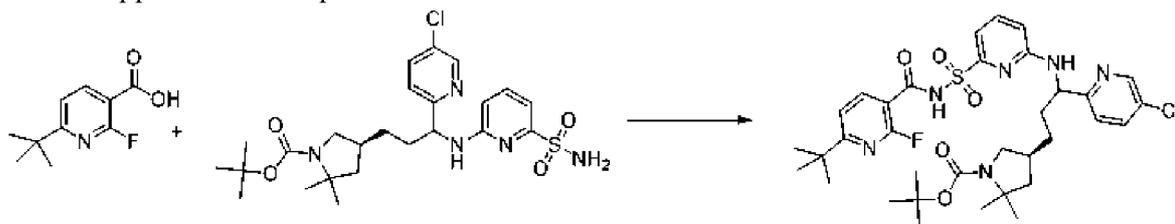
Стадия 3. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-(5-хлор-2-пиридил)-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00213] *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(5-хлор-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (4,73 г, 12,213 ммоль) растворяли в DMSO (6 мл). Добавляли 6-фторпиридин-2-сульфонамид (2,5 г, 14,191 ммоль) с последующим

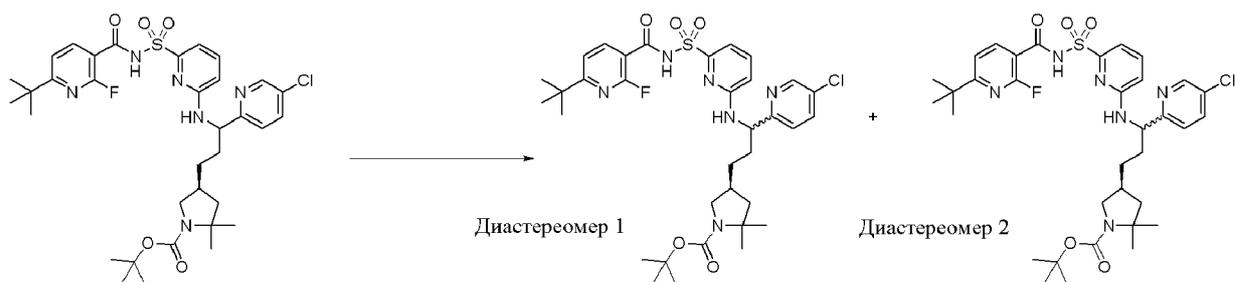
добавлением Na_2CO_3 (3,7 г, 34,910 ммоль). Смесь нагревали на масляной бане при 110°C в атмосфере азота из баллона в течение 20 ч. Затем ее охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и водой (40 мл). Слои разделяли и органический слой промывали большим количеством воды (40 мл) и соевым раствором (30 мл). Затем ее высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 80 г) с применением от 5 до 80% EtOAc в гексанах с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(5-хлор-2-пиридил)-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата в виде белой пены (3,88 г, 58%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,83 (dd, $J=8,4, 2,6$ Гц, 1H), 7,63-7,45 (m, 3H), 7,06 (s, 2H), 6,97 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,70 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,54 (dd, $J=18,9, 10,0$ Гц, 1H), 2,84-2,67 (m, 1H), 2,08 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 1,94-1,74 (m, 3H), 1,45-1,30 (m, 15H), 1,23 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 523,202, обнаруженное 524,5 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 2,69 минуты (способ Н на основе LC).

Стадия 4. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]-3-(5-хлор-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00214] К раствору 6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбоновой кислоты (773 мг, 3,920 ммоль) в THF (15 мл) добавляли CDI (642 мг, 3,959 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч., затем добавляли *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(5-хлор-2-пиридил)-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (1,7 г, 3,244 ммоль) с последующим добавлением DBU (1,5 мл, 10,03 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили смесью насыщенного раствора хлорида аммония и солевого раствора 1:1, затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Полученный осадок применяли на следующей стадии.

Стадия 5. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]-3-(5-хлор-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат, диастереомер 1 и *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]-3-(5-хлор-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат, диастереомер 2

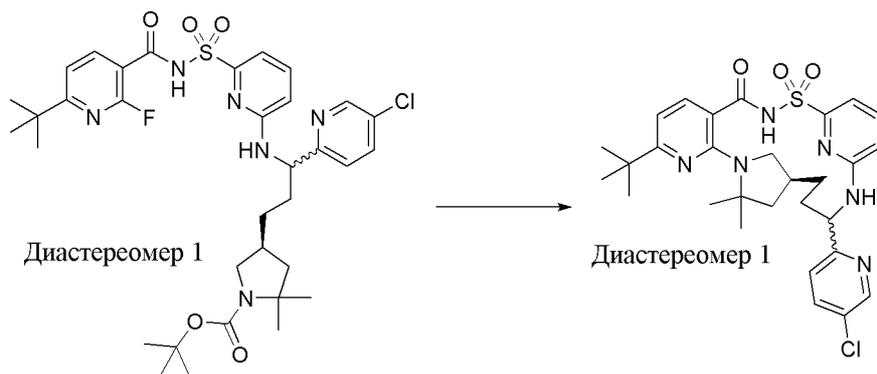


[00215] *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(5-хлор-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (2,38 г, 3,384 ммоль) очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с градиентом от 20% ацетонитрила в воде до 100% воды (~500 мг в 2,5 мл на введение, в количестве 5 введений) с получением в качестве двух изомеров в виде белых твердых веществ.

[00216] Диастереомер 1: *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(5-хлор-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (662 мг, 56%). ESI-MS масса/заряд расч. 702,2767, обнаруженное 703,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,29 минуты (способ А на основе LC).

[00217] Диастереомер 2: *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(5-хлор-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (472 мг, 40%), значение ESI-MS масса/заряд расч. 702,2767, обнаруженное 703,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,3 минуты (способ А на основе LC).

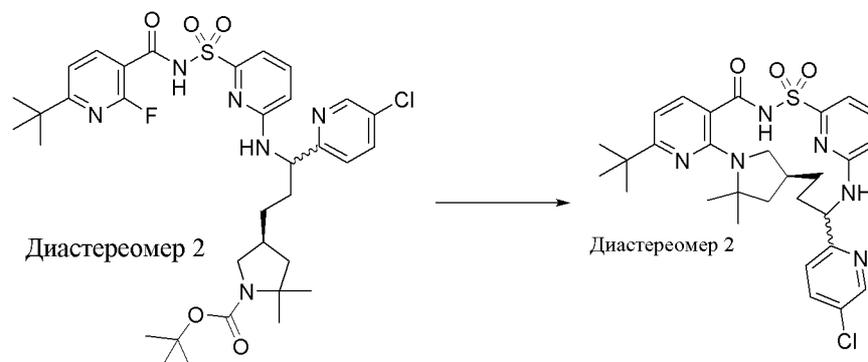
Стадия 6. (14*S*)-8-трет-Бутил-17-(5-хлорпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 209 (диастереомер 1)



[00218] *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(5-хлор-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (662 мг, 0,9413 ммоль) (диастереомер 1) растворяли в DCM (13,5 мл) и к смеси добавляли TFA (3,25 мл, 42,18 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч. смесь выпаривали до сухого состояния, затем разбавляли диэтиловым эфиром (30 мл x 2) и концентрировали. Затем

материал помещали в насос высокого вакуума в течение 2 ч. с получением промежуточного соединения 6-*трет*-бутил-*N*-[[[6-[[1-(5-хлор-2-пиридил)-3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-фтор-пиридин-3-карбоксамид в виде грязно-белого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд* расч. 602,22424, обнаруженное 603,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,37 минуты Промежуточное соединение и K₂CO₃ (1,4 г, 10,13 ммоль), молекулярные сита с размером пор 3 Å и NMP (12 мл) объединяли во флаконе, который продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 150°C и перемешивали в течение 3 ч., затем при 170°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой экстрагировали (2×) и дополнительно промывали 10% раствором лимонной кислоты с последующим промыванием солевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, выпаривали с получением светло-коричневого масла. Остаток очищали по отдельности с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и способа на основе HPLC-MS с применением градиента от 30 до 99% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) в течение 15 мин. с получением продукта диастереомера в виде белого твердого вещества: (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(5-хлорпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, диастереомер 1 (214,1 мг, 39%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,30 (s, 1H), 8,69-8,53 (m, 1H), 7,90 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,23 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,87 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,64 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,11 (s, 1H), 2,32 (s, 1H), 2,14 (d, *J*=17,2 Гц, 1H), 1,85 (dd, *J*=11,9, 5,9 Гц, 1H), 1,77-1,69 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,53 (s, 4H), 1,28 (s, 9H), 1,17 (d, *J*=17,0 Гц, 1H). ESI-MS *масса/заряд* расч. 582,218, обнаруженное 583,4 (M+1)⁺; время удерживания: 2,21 минуты (способ А на основе LC).

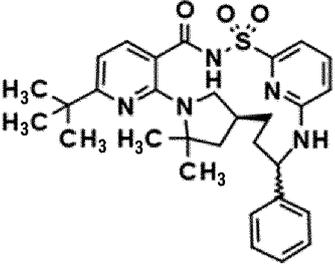
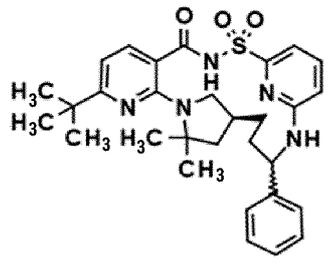
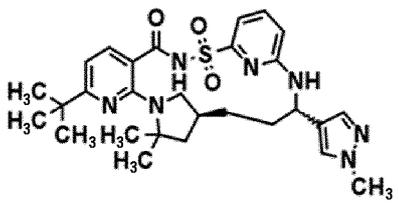
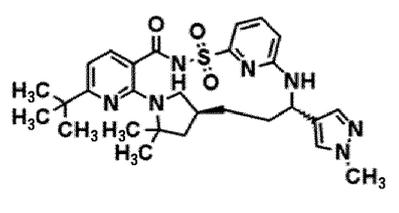
Стадия 7. (14*S*)-8-*трет*-Бутил-17-(5-хлорпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 208 (диастереомер 2)

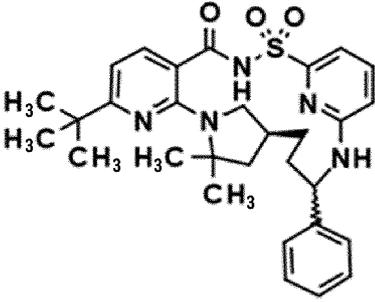


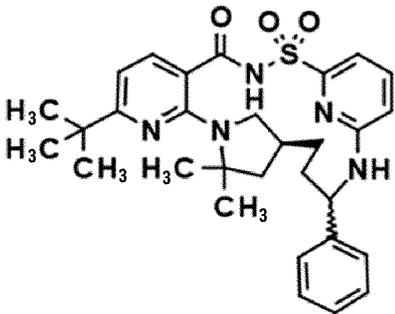
[00219] *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[[6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]-3-(5-хлор-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (472 мг, 0,6712 ммоль) (диастереомер 2) растворяли в DCM (10 мл) и к смеси добавляли TFA (2,5 мл, 32,45 ммоль), и реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч. смесь выпаривали до сухого состояния, затем разбавляли диэтиловым эфиром (30 мл x 2) и концентрировали. Затем материал помещали в насос высокого вакуума в течение 2 ч. с получением промежуточного соединения *6-трет-бутил-N-[[6-[[1-(5-хлор-2-пиридил)-3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-фтор-пиридин-3-карбоксоамида* в виде грязно-белого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд* расч. 602,22424, обнаруженное 603,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,4 минуты Промежуточное соединение и K₂CO₃ (1,0 г, 7,236 ммоль), молекулярные сита с размером пор 3 Å и NMP (12 мл) объединяли во флаконе, который продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 150°C и перемешивали в течение 3 ч., затем при 170°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой экстрагировали (2×) и дополнительно промывали 10% раствором лимонной кислоты с последующим промыванием соевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, выпаривали с получением светло-коричневого масла. Остатки очищали по отдельности с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиентом от 30 до 99% ацетонитрила в воде (+ 5 мМ HCl) в течение 15 мин. с получением продукта диастереомера в виде белого твердого вещества: *(14*S*)-8-трет-бутил-17-(5-хлорпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, диастереомер 2* (134,2 мг, 34%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,50 (s, 1H), 8,58 (d, *J*=2,5 Гц, 1H), 7,89 (dd, *J*=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,72 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,69-7,59 (m, 2H), 7,48 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,12 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,88 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,66 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 5,39-5,14 (m, 1H), 3,20 (dd, *J*=10,2, 6,8 Гц, 1H), 2,76 (t, *J*=10,5 Гц, 1H), 2,23 (s, 1H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,85 (dd, *J*=11,7, 5,2 Гц, 1H), 1,75 (d, *J*=13,8 Гц, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,58 (t, *J*=12,3 Гц, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,49-1,40 (m, 1H), 1,29 (s, 9H). ESI-MS *масса/заряд* расч. 582,218, обнаруженное 583,6 (M+1)⁺; время удерживания: 2,15 минуты (способ А на основе LC).

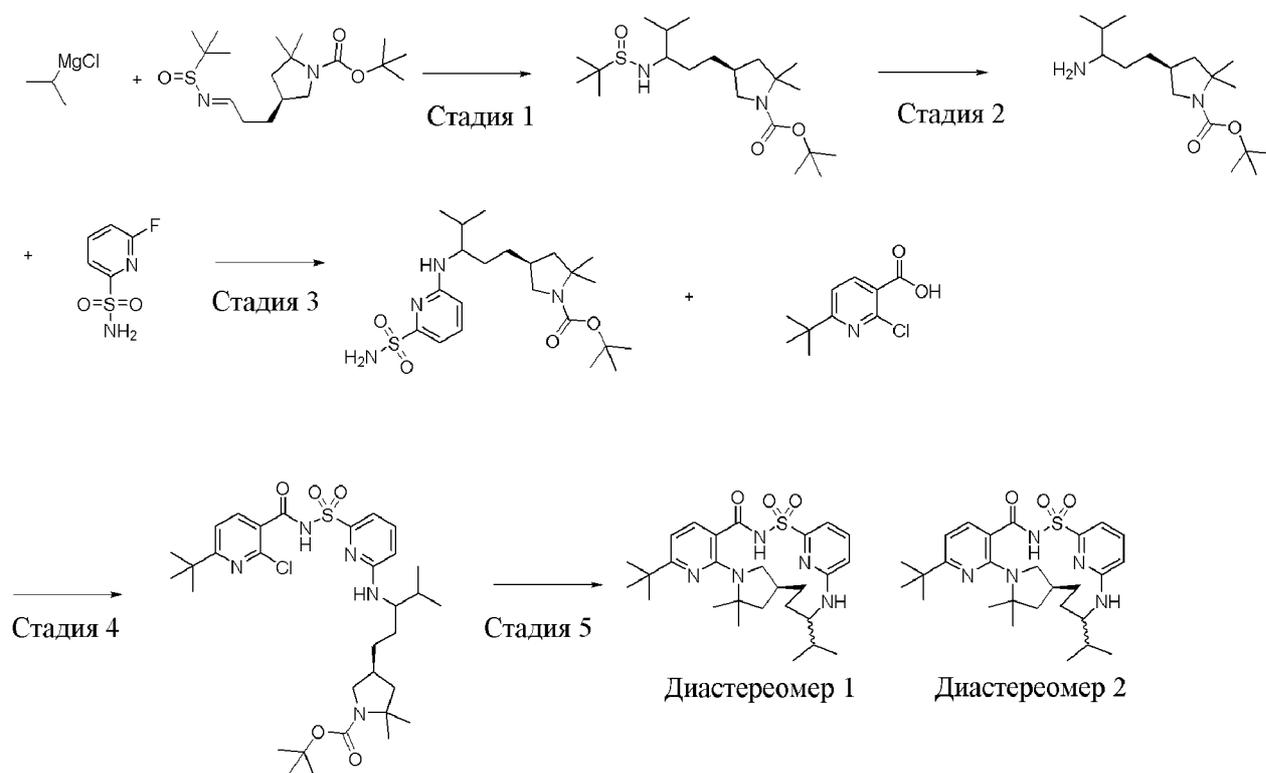
[00220] Соединения, представленные в следующих таблицах, получали способом, аналогичным описанному выше, с применением на стадии 1 в качестве реагентов 4-бром-1-метилпиразола или фениллития. Для каждой полученной пары диастереомеров диастереомер 1 образовывался из первого изомера, который элюировался во время процедуры разделения на стадии 5. Диастереомер 2 образовывался из второго изомера, который элюировался во время процедуры разделения на стадии 5.

Номер соединения	Структура	Время удерживания в соответствии с LCMS (мин.)	Точная масса	M+1	Способ на основе LCMS
Соединение 295 (диастереомер 1)		2,38	547,262	548,1	Способ А на основе LC
Соединение 294 (диастереомер 2)		2,3	547,262	548,1	Способ А на основе LC
Соединение 281 (диастереомер 1)		2,67	551,268	552,3	Способ А на основе LC
Соединение 280 (диастереомер 2)		2,76	551,268	552,3	Способ А на основе LC

Номер соединения	Структура	ЯМР
Соединение 295 (диастереомер 1)		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,28 (s, 1H), 7,65 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,60 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,51 (d, J=7,7 Гц, 3H), 7,33 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,25 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,19 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,77 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,65 (d, J=7,9 Гц, 1H), 4,87 (s, 1H), 3,15 (s, 2H), 2,39-2,21 (m,

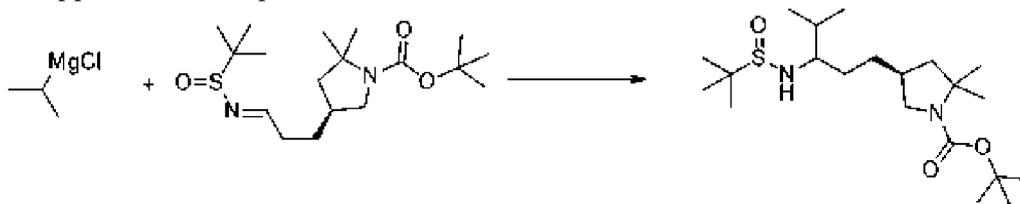
		2H), 1,97-1,79 (m, 2H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,50 (s, 1H), 1,29 (s, 9H), 1,16 (s, 1H).
Соединение 294 (диастереомер 2)		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,51 (s, 1H), 7,64 (dt, <i>J</i> =17,5, 8,7 Гц, 3H), 7,42 (d, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 7,30 (t, <i>J</i> =7,5 Гц, 2H), 7,20 (t, <i>J</i> =7,4 Гц, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 6,67 (dd, <i>J</i> =7,9, 2,1 Гц, 1H), 5,20 (t, <i>J</i> =11,2 Гц, 1H), 3,25 (t, <i>J</i> =8,7 Гц, 1H), 2,80 (t, <i>J</i> =10,5 Гц, 1H), 2,27 (s, 1H), 1,94 (d, <i>J</i> =5,2 Гц, 1H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,72 (d, <i>J</i> =13,2 Гц, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,58 (t, <i>J</i> =12,3 Гц, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,47 (d, <i>J</i> =12,7 Гц, 1H), 1,29 (d, <i>J</i> =2,3 Гц, 9H).

Пример 14. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-(пропан-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 287 (диастереомер 1) и соединения 286 (диастереомер 2)



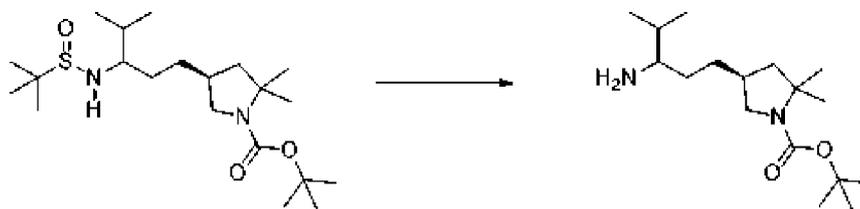
Стадия 1. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-(*трет*-бутилсульфиниламино)-4-метил-пентил]-2,2-

диметилпирролидин-1-карбоксилат



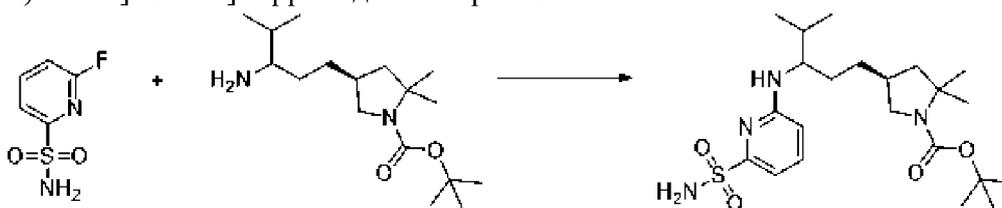
[00221] *tert*-Бутил-(4*S*)-4-[(3*E*)-3-*tert*-бутилсульфинилиминопропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (10 г, 26,50 ммоль) растворяли в THF (150 мл). Раствор охлаждали до -78°C с применением бани с сухим льдом и ацетоном в атмосфере азота из баллона и перемешивали 5 мин. Добавляли по каплям хлорид изопропилмагния (1,3 М в THF) (125 мл 1,3 М раствора, 162,50 ммоль). Обеспечивали нагревание смеси до не более $\sim -35^{\circ}\text{C}$ и перемешивали в течение 1 часа. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (80 мл). Смесь нагревали до к. т. Добавляли EtOAc (200 мл) и воду (100 мл). Слои разделяли и водный слой один раз экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного *tert*-бутил-(4*S*)-4-[3-(*tert*-бутилсульфиниламино)-4-метилпентил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (12,5 г, 100%). ESI-MS масса/заряд расч. 402,2916, обнаруженное 403,6 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 4,02 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 2. *tert*-Бутил-(4*S*)-4-(3-амино-4-метилпентил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



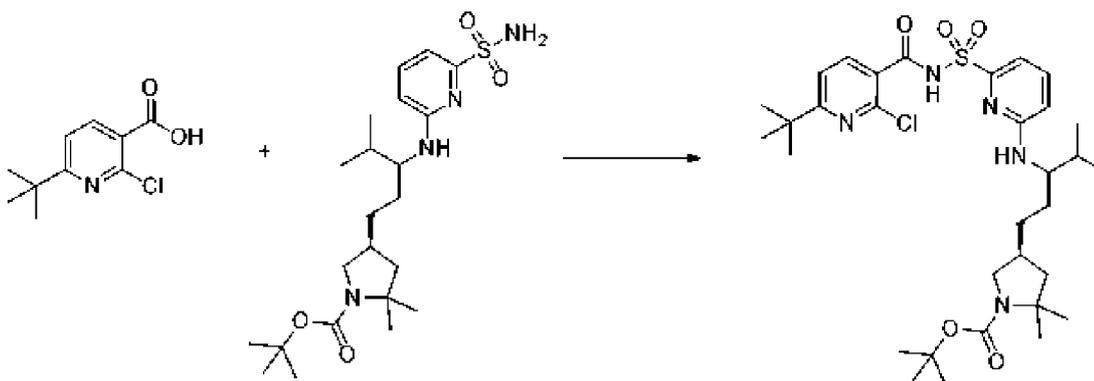
[00222] *tert*-Бутил-(4*S*)-4-[3-(*tert*-бутилсульфиниламино)-4-метилпентил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (12,5 г, 26,389 ммоль) растворяли в смешанном растворителе из THF (180 мл) и воды (36 мл). Молекулярный йод (2 г, 7,864 ммоль) добавляли одной порцией. Смесь перемешивали при 35°C в течение 18 ч. Затем ее охлаждали до к. т. и разделяли между EtOAc (300 мл) и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 г) в насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (300 мл). Слои разделяли и водный слой один раз экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл). Объединенный органический слой концентрировали. Остаток растворяли в 1 М растворе HCl (500 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (300 мл). Повышали основность водного слоя с помощью 2,5 М раствора NaOH и экстрагировали с помощью EtOAc (2×300 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением *tert*-бутил-(4*S*)-4-(3-амино-4-метилпентил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (6,8 г, 82%). ESI-MS масса/заряд расч. 298,262, обнаруженное 299,7 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 2,69 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 3. трет-Бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[4-метил-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пентил]пирролидин-1-карбоксилат



[00223] К смеси *tert*-бутил-(4S)-4-(3-амино-4-метилпентил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (6,8 г, 21,644 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамида (7,5 г, 40,444 ммоль) в DMSO (20 мл) добавляли DIEA (12 мл, 68,893 ммоль). Смесь перемешивали при 115°C в течение 20 ч. Затем ее охлаждали до к. т. и разделяли между EtOAc (300 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (500 мл). Водный слой экстрагировали большим количеством EtOAc (300 мл). Объединенный раствор в EtOAc промывали солевым раствором (2 × 500 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением от 0 до 70% EtOAc в гексанах с получением *tert*-бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[4-метил-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пентил]пирролидин-1-карбоксилата (8,1 г, 79%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,48 (t, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,90 (d, J=7,1 Гц, 1H), 6,72 (d, J=9,1 Гц, 1H), 6,65 (d, J=8,3 Гц, 1H), 4,01-3,87 (m, 1H), 3,59-3,47 (m, 1H), 2,80-2,69 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 1H), 1,92-1,73 (m, 2H), 1,58-1,44 (m, 1H), 1,44-1,26 (m, 17H), 1,23 (d, J=2,9 Гц, 3H), 0,91-0,84 (m, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 454,2614, обнаруженное 455,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,77 минуты (способ Н на основе LC).

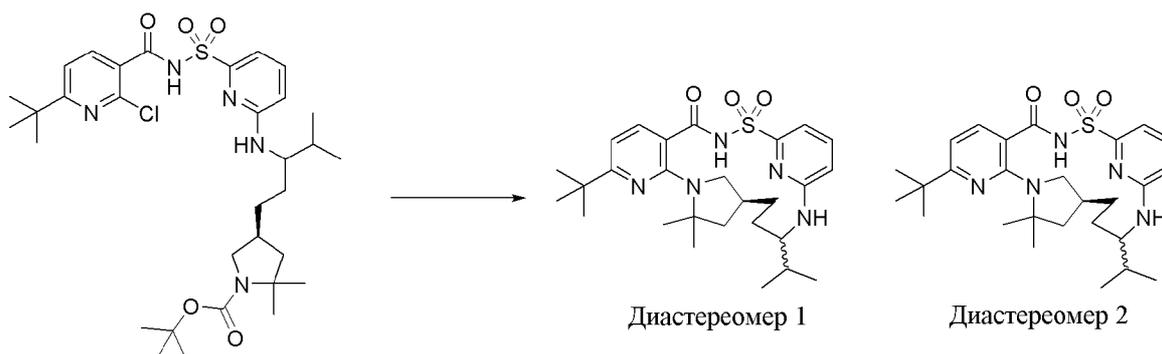
Стадия 4 трет-Бутил-(4S)-4-[3-[[6-[(6-*tert*-бутил-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]-4-метилпентил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00224] К раствору 6-*tert*-бутил-2-хлор-пиридин-3-карбоновой кислоты (175 мг, 0,819 ммоль) в THF (6 мл) добавляли CDI (135 мг, 0,833 ммоль) (перекристаллизованный из THF) и смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Затем добавляли *tert*-бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[4-метил-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пентил]пирролидин-1-карбоксилат (266 мг, 0,585 ммоль) с последующим добавлением DBU (300 мкл, 2,01 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли

этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой дополнительно промывали 10% раствором лимонной кислоты с последующим промыванием солевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, выпаривали и затем очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 80 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 70% этилацетата в гексанах с последующей хроматографией с помощью второй колонки с силикагелем (колонка 24 грамма) с применением градиента от 100% дихлорметана до 15% метанола в дихлорметане с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-4-метилпентил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата в виде грязно-белого твердого вещества (123 мг, 32%). ESI-MS масса/заряд расч. 649,30646, обнаруженное 650,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,99 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 5. (14*S*)-8-трет-Бутил-12,12-диметил-17-(пропан-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 287 (диастереомер 1), и (14*S*)-8-трет-бутил-12,12-диметил-17-(пропан-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 286 (диастереомер 2)



[00225] Этап 1. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-4-метилпентил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (120 мг, 0,1845 ммоль) растворяли в DCM (3,0 мл) и к смеси добавляли HCl (1,75 мл 4 М раствора в диоксане, 7,00 ммоль); и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч. смесь выпаривали до сухого состояния, затем разбавляли диэтиловым эфиром (5 мл x 2) и повторно концентрировали. Затем материал помещали в насос высокого вакуума в течение 2 ч. с получением промежуточного соединения 6-*трет*-бутил-2-хлор-*N*-[[6-[[1-[2-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]этил]-2-метилпропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид (гидрохлоридная соль) в виде грязно-белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 549,254, обнаруженное 550,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,49 минуты. Время удерживания: 1,76 минуты (способ А на основе LC).

[00226] Этап 2. Материал из этапа 1 объединяли с K₂CO₃ (300 мг, 2,171 ммоль), молекулярными ситами с размером пор 3 Å и DMSO (4 мл) во флаконе. Полученную смесь

продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 155°C и перемешивали в течение 36 ч. Смесь охлаждали до к. т., фильтровали и концентрировали в потоке азота с получением остатка, который очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиентом от 30 до 99% ацетонитрила в воде (+ 5 мМ HCl) в течение 15 мин. с получением двух продуктов:

[00227] диастереомер 1: пик 1, более полярный, грязно-белое твердое вещество: (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-(пропан-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (11,85 мг, 25%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 7,62 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,55 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,02 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,94 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 6,74 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,65 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,09 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 2,65 (d, *J*=10,5 Гц, 1H), 2,13-1,98 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 1H), 1,65 (d, *J*=5,7 Гц, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,53 (d, *J*=13,0 Гц, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,48-1,42 (m, 1H), 1,28 (s, 11H), 0,87 (t, *J*=7,2 Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 513,27734, обнаруженное 514,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,24 минуты (способ А на основе LC).

[00228] Диастереомер 2: пик 2, менее полярный, грязно-белое твердое вещество: (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-(пропан-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (7,86 мг, 17%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,40 (s, 1H), 7,56 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,42 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,21-7,04 (m, 2H), 6,76 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 6,60 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,29-2,17 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,64-1,61 (m, 1H), 1,54 (d, *J*=15,1 Гц, 8H), 1,26 (s, 11H), 1,18 (s, 1H), 0,89-0,87 (m, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 513,27734, обнаруженное 514,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,27 минуты (способ А на основе LC).

[00229] Следующая таблица содержит перечень способов, применяемых для получения различных реагентов на основе магнийорганических соединений.

Исходный материал	Способ получения
хлор(метокси)метан	Mg (474 мг, 19,50 ммоль) взвешивали в сухую колбу. Добавляли THF (5 мл). Хлорид ртути (II) (25 мг, 0,0916 ммоль) добавляли. 2 капли хлор(метокси)метана добавляли и затем хлор(метокси)метан (1,6685 г, 1,65 мл, 19,77 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали до тех пор, пока не наблюдали активацию (экзотермический эффект). Смесь охлаждали до от -25°C до -30°C. Оставшийся хлор(метокси)метан добавляли по каплям в течение 10 мин. Смесь перемешивали в атмосфере азота из баллона в течение 1 ч. при той же температуре.

4-бромтетрагидропиран	Mg (338 мг, 13,907 ммоль) активировали с помощью нагревания с мелкими кристаллами I ₂ в атмосфере азота до тех пор, пока пары йода оставались видимыми. Добавляли THF (15 мл). Каплю 1,2-дибромэтана добавляли и смесь нагревали в течение нескольких минут. Раствор 4-бромтетрагидропирана (1,45 г, 0,99 мл, 8,5228 ммоль) в THF (5 мл) добавляли по каплям в течение 30 мин. Смесь нагревали с обратным холодильником 3 ч. Затем ее охлаждали на бане с сухим льдом и ацетоном (-40°C).
2-бром-1,3-диметилбензол	Раствор 2-бром-1,3-диметилбензола (4,5 г, 23,344 ммоль) в тетрагидрофуране (9 мл) добавляли по каплям ко взвеси магния (600 мг, 24,686 ммоль) и йода (20 мг, 0,0786 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). Реакция является экзотермической: скорость добавления регулировали с поддержанием температуры ниже 60°C в ходе добавления. Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 2 ч., затем охлаждали на бане с сухим льдом-метанолом.
3-бром-2-йод-пиридин	3-Бром-2-йод-пиридин (8,26 г, 28,514 ммоль) растворяли в THF (72 мл) и раствор охлаждали на бане с сухим льдом (-50°C) в атмосфере азота. Хлорид изопропилмагния хлорид лития (22 мл 1,3 М раствора, 28,600 ммоль) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при данной температуре в течение 1,5 ч.

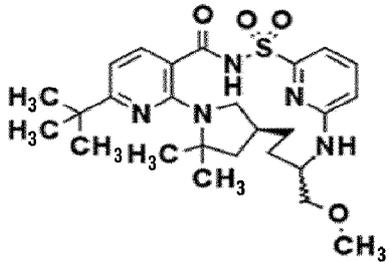
[00230] Соединения, представленные в следующих таблицах, получали способом, аналогичным описанному выше с применением на стадии 1 реагентов на основе магнийорганических соединений, приведенных в таблице выше.

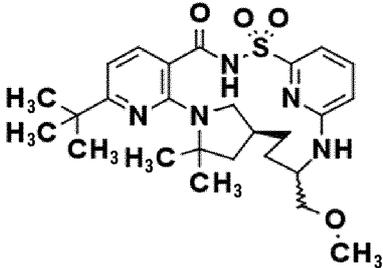
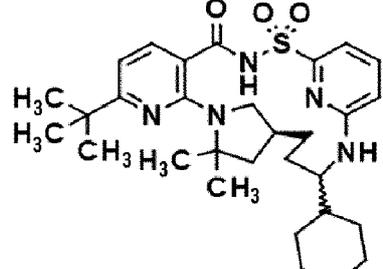
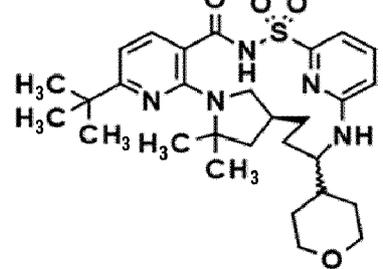
[00231] Для получения соединения 235 и соединения 234 реагент на основе магнийорганических соединений, применяемый на стадии 1, представлял собой коммерчески доступный хлорид циклогексилмагния и разделение диастереомеров проводили на стадии 4.

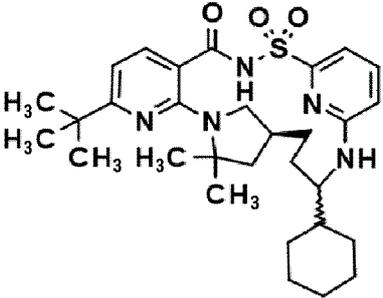
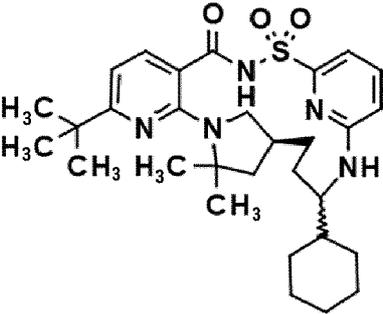
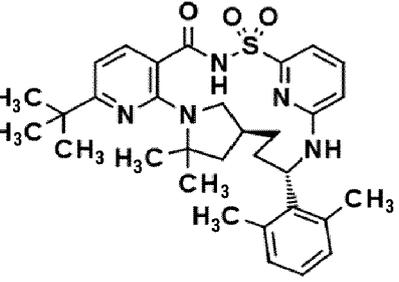
[00232] Если не указано иное, для каждой полученной пары диастереомеров диастереомер 1 представлял собой первый изомер, который элюировался во время процедуры разделения. Диастереомер 2 представлял собой изомер, который элюировался вторым.

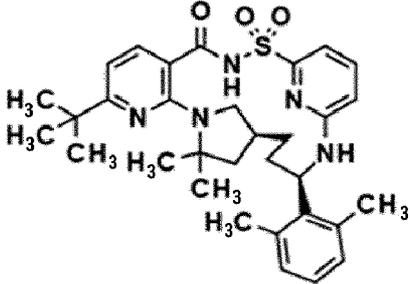
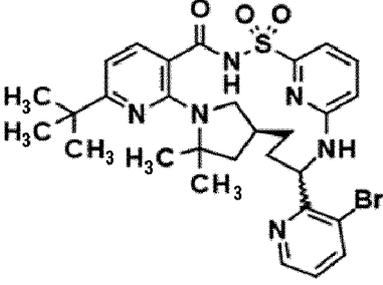
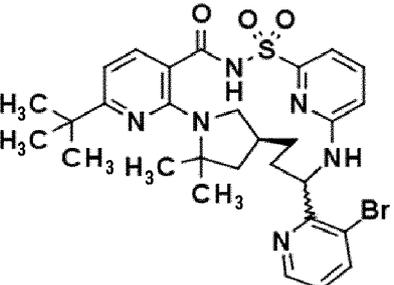
[00233] Диастереомеры, представленные в следующих таблицах, разделяли с помощью следующих способов.

Номер соединения	Способ разделения
Соединение 277 (диастереомер 1) и соединение 276 (диастереомер 2)	Препаративная SFC на колонке phenomenex LUX-4 (250 × 21,2 мм), 5 мкм, 40°C; подвижная фаза: 34% MeOH, 66% CO ₂ , поток 70,0 мл/мин., концентрация: 30 мг/мл в метаноле, объем вводимого образца (500 мкл), давление 167 бар, длина волны: 210 нм.
Соединение 269 (диастереомер 1) и соединение 268 (диастереомер 2)	Препаративная HPLC, колонка C ₁₈ и способ HPLC-MS с градиентом от 20 до 80% ацетонитрила в воде+5 mM HCl, в течение 30 минут.
Соединение 243 (диастереомер 1) и соединение 242 (диастереомер 2)	Препаративная HPLC, колонка C ₁₈ и способ HPLC-MS с градиентом от 30 до 99% ацетонитрила в воде+5 mM HCl, в течение 15 минут.
Соединение 54 (диастереомер 1) и соединение 53 (диастереомер 2)	Хроматография на силикагеле (колонка 80 г), с применением градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата. Диастереомер 1 является менее полярным изомером (элюировался первым). Диастереомер 2 является более полярным изомером (элюировался вторым).

Номер соединения	Структура	ЯМР
Соединение 277 (диастереомер 1)		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,54 (s, 1H), 7,58 (dd, <i>J</i> =12,1, 7,8 Гц, 2H), 7,07 (d, <i>J</i> =7,1 Гц, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> =9,1 Гц, 1H), 6,72 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,26 (s, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,11 (dd, <i>J</i> =9,3, 6,7 Гц, 1H), 3,02 (t, <i>J</i> =8,7 Гц, 1H), 2,67 (t, <i>J</i> =10,6 Гц, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,80 (dd, <i>J</i> =11,9, 5,3 Гц, 1H), 1,65 (s, 1H), 1,61 (s, 4H), 1,52 (d, <i>J</i> =12,4 Гц, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,37-1,28 (m, 1H), 1,27 (s, 10H).

<p>Соединение 276 (диастереомер 2)</p>		<p>^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,41 (s, 1H), 7,57 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,75 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,61 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,38-3,32 (m, 3H), 3,13 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,25 (d, $J=14,4$ Гц, 1H), 2,15-1,90 (m, 1H), 1,83 (dd, $J=12,1, 5,8$ Гц, 1H), 1,65 (s, 1H), 1,57-1,46 (m, 8H), 1,26 (s, 10H), 1,19-1,12 (m, 1H).</p>
<p>Соединение 269 (диастереомер 1)</p>		<p>^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,47 (s, 1H), 7,56 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,18 (t, $J=10,2$ Гц, 2H), 6,76 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,60 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,92 (s, 4H), 3,87- 3,81 (m, 2H), 3,21-3,12 (m, 2H), 2,78 (s, 1H), 2,23 (s, 1H), 1,97 (s, 1H), 1,81 (dd, $J=11,8, 5,7$ Гц, 1H), 1,64 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 1,58 (d, $J=11,3$ Гц, 2H), 1,53 (d, $J=11,0$ Гц, 6H), 1,47 (s, 1H), 1,26 (s, 12H).</p>
<p>Соединение 268 (диастереомер 2)</p>		<p>^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,46 (s, 1H), 7,61 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,55 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,73 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,64 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,05 (s, 4H), 3,93 (s, 1H), 3,81 (dt, $J=10,3, 4,8$ Гц, 2H), 3,26-3,11 (m, 2H), 3,05 (dd, $J=10,4, 7,0$ Гц, 1H), 2,65 (t, $J=10,5$ Гц, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,79 (dd, $J=12,0, 5,3$ Гц, 1H), 1,64 (s, 1H), 1,61 (s, 4H), 1,57-1,50 (m, 2H), 1,47 (s, 4H), 1,42-1,35 (m, 1H), 1,27 (s, 9H).</p>

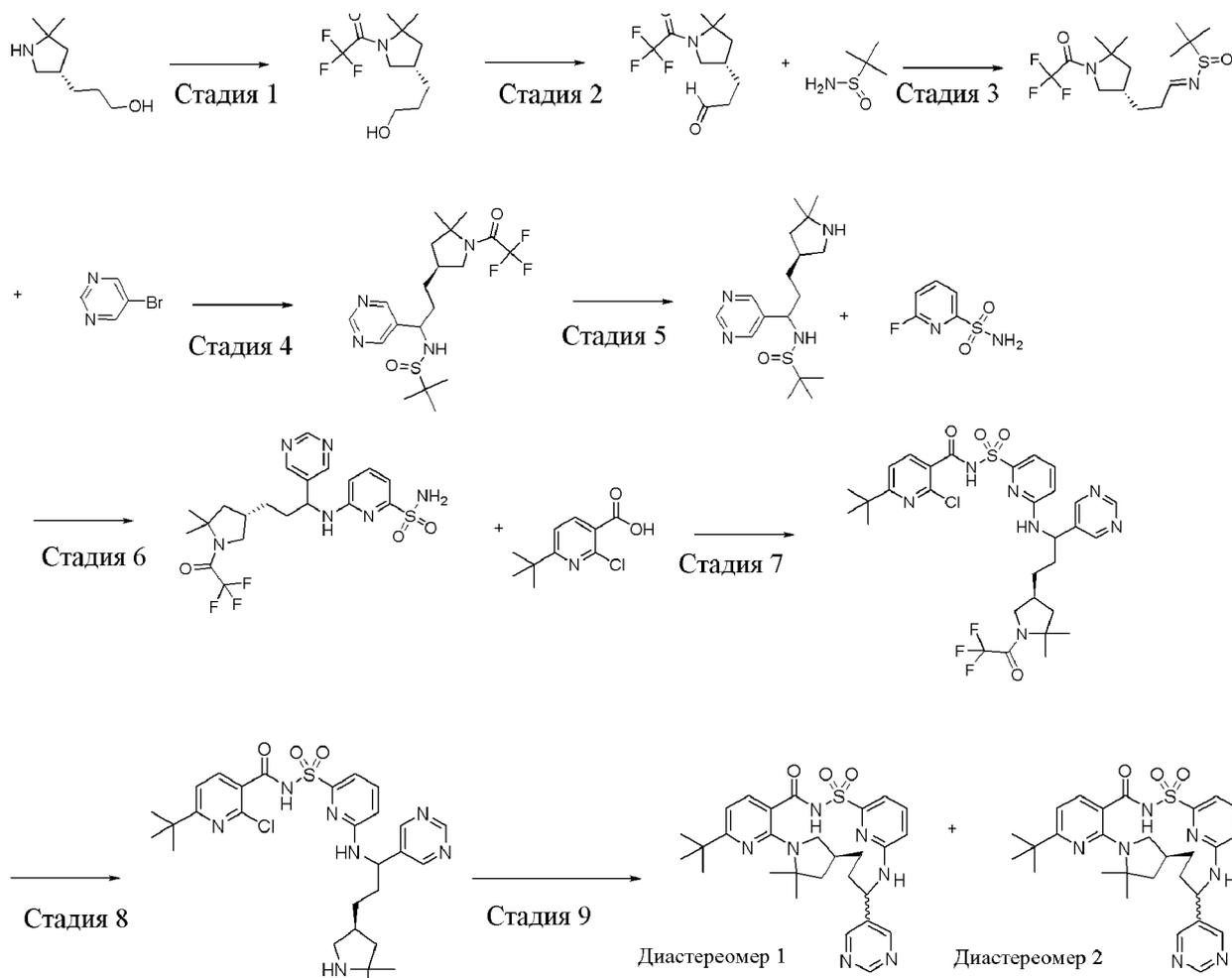
<p>Соединение 235 (диастереомер 1)</p>		<p>^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,40 (s, 1H), 7,56 (dd, $J=8,5, 7,2$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,75 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,61 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,24 (d, $J=10,2$ Гц, 1H), 1,97 (s, 1H), 1,82 (dd, $J=11,9, 5,9$ Гц, 1H), 1,78-1,61 (m, 7H), 1,60 (s, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,48 (s, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,13 (dt, $J=19,9, 11,9$ Гц, 4H), 0,97 (t, $J=11,0$ Гц, 2H).</p>
<p>Соединение 234 (диастереомер 2)</p>		<p>^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,41 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,54 (dd, $J=8,5, 7,2$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,89 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 6,72 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,64 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,99-3,88 (m, 1H), 3,06 (dd, 1H), 2,66 (t, $J=10,5$ Гц, 1H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,80 (dd, $J=11,4, 5,2$ Гц, 2H), 1,71-1,63 (m, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,60-1,55 (m, 2H), 1,52 (d, $J=12,3$ Гц, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,26-1,21 (m, 2H), 1,18-1,00 (m, 4H), 1,00-0,81 (m, 2H).</p>
<p>Соединение 243 (диастереомер 1)</p>		<p>^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,50 (s, 1H), 7,64 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,59 (dd, $J=8,5, 7,2$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,98-6,85 (m, 4H), 6,67 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,45 (dd, $J=13,2, 8,3$ Гц, 1H), 3,22 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 2,75 (t, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,47 (s, 6H), 2,23 (dd, $J=13,2, 6,3$ Гц, 2H), 1,84 (dd, $J=11,8, 5,3$ Гц, 1H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,61</p>

		(s, 3H), 1,57 (t, $J=12,3$ Гц, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,50-1,44 (m, 2H), 1,29 (s, 9H).
Соединение 242 (диастереомер 2)		^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12,13 (s, 1H), 7,60 (dd, $J=8,5, 7,2$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,00 (q, $J=5,4$ Гц, 3H), 6,88 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,56 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,43 (t, $J=8,9$ Гц, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,49 (s, 6H), 2,40-2,27 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,90 (s, 1H), 1,84 (dd, $J=11,9, 6,4$ Гц, 1H), 1,72-1,67 (m, 1H), 1,65 (s, 4H), 1,51 (s, 3H), 1,42 (d, $J=14,7$ Гц, 1H), 1,28 (s, 9H).
Соединение 54 (диастереомер 1)		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,16 (s, 1H), 8,64 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 8,10 (dd, $J=8,1, 1,5$ Гц, 1H), 7,61 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=9,4$ Гц, 2H), 7,32 (dd, $J=8,1, 4,6$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,65 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,77-5,63 (m, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,18 (s, 1H), 1,81 (dd, $J=11,9, 6,0$ Гц, 1H), 1,75 (s, 1H), 1,71 (s, 1H), 1,68-1,60 (m, 4H), 1,50 (s, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,24 (s, 1H).
Соединение 53 (диастереомер 2)		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,37 (s, 1H), 8,60-8,47 (m, 1H), 8,02 (dd, $J=8,1, 1,5$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,59 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,24 (dd, $J=8,0, 4,6$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,89 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,67 (d, $J=8,0$ Гц,

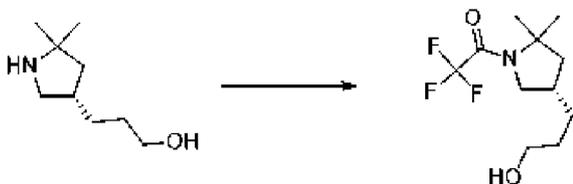
		1H), 5,80 (t, $J=10,7$ Гц, 1H), 3,37 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 2,85 (t, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,23 (s, 1H), 1,97-1,80 (m, 2H), 1,74 (dd, $J=14,0, 5,7$ Гц, 1H), 1,65 (s, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,55 (d, $J=11,1$ Гц, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,47 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 1,29 (s, 9H).
--	--	--

Номер соединения	Время удерживания в соответствии с LCMS (мин.)	Точная масса	M+1	Способ на основе LCMS
Соединение 277 (диастереомер 1)	2,02	515,257	516,2	Способ А на основе LC
Соединение 276 (диастереомер 2)	2,00	515,257	516,2	Способ А на основе LC
Соединение 269 (диастереомер 1)	1,99	555,288	556,3	Способ А на основе LC
Соединение 268 (диастереомер 2)	2,06	555,288	556,3	Способ А на основе LC
Соединение 235 (диастереомер 1)	2,49	553,309	554,6	Способ А на основе LC
Соединение 234 (диастереомер 2)	2,41	553,309	554,6	Способ А на основе LC
Соединение 243 (диастереомер 1)	2,29	575,293	576,2	Способ А на основе LC
Соединение 242 (диастереомер 2)	2,51	575,293	576,2	Способ А на основе LC
Соединение 54 (диастереомер 1)	2,14	626,167	627,2	Способ А на основе LC
Соединение 53 (диастереомер 2)	2,12	626,167	627,2	Способ А на основе LC

Пример 15. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-(пиримидин-5-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 298 (диастереомер 1) и соединения 297 (диастереомер 2)

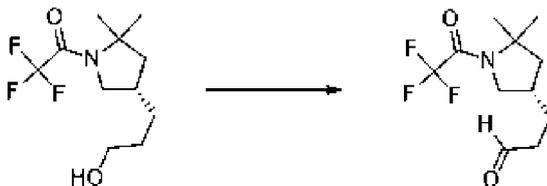


Стадия 1. 2,2,2-Трифтор-1-[(4*S*)-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил]этенон



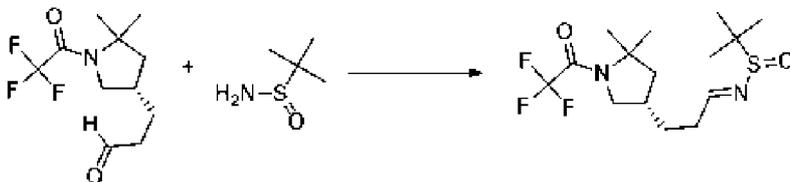
[00234] 3-[(3*S*)-5,5-Диметилпирролидин-3-ил]пропан-1-ол (8,3 г, 50,142 ммоль) растворяли в DCM (100 мл). NEt_3 (14 мл, 100,44 ммоль) добавляли и смесь перемешивали в атмосфере азота из баллона на бане с ледяной водой в течение 5 мин. Трифторуксусный ангидрид (11 мл, 78,036 ммоль) добавляли через шприц по каплям в течение 5 мин. Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Затем ее концентрировали и остаток переносили в смесь растворителей MeOH/THF (20 мл каждого). Раствор LiOH (1 г, 41,757 ммоль) в воде (20 мл) добавляли. Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали и затем разделяли между водой и DCM (50 мл каждого). Слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью DCM (50 мл x 2). Объединенные органические слои высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 2,2,2-трифтор-1-[(4*S*)-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил]этанона (10,3 г, 77%). ESI-MS масса/заряд расч. 253,129, обнаруженное 254,3 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 2,41 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 2. 3-[(3*S*)-5,5-Диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропаналь



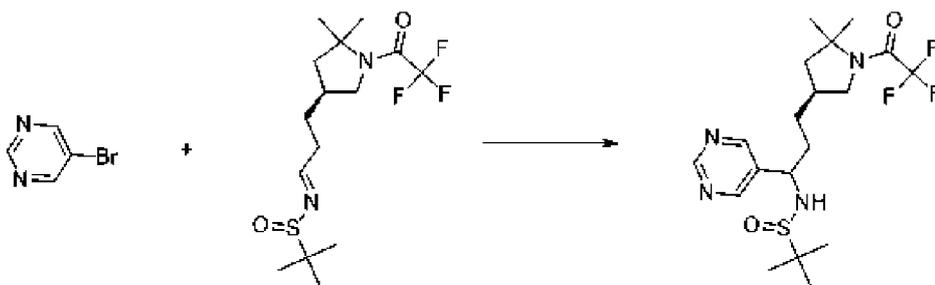
[00235] 2,2,2-Трифтор-1-[(4*S*)-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил]этанон (7 г, 26,26 ммоль) растворяли в DCM (100 мл). Раствор охлаждали на бане с ледяной водой. периодинан Десса-Мартина (12,895 г, 28,88 ммоль) добавляли небольшими порциями в течение 1 мин. Смесь перемешивали в атмосфере азота (баллон), в то же время ледяную баню удаляли. Через 2 ч.раствор NaS₂O₃ (~ 10 г) в насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (50 мл) добавляли. Смесь перемешивали в течение 30 мин. Слои разделяли. Слой DCM дополнительно промывали бикарбонатом натрия (насыщенный водный раствор 50 мл x 2), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Масляный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Rf: 0,48 3/1 гексаны/EtOAc) с применением от 0 до 50% EtOAc в гексанах с получением 3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропаналь (5,58 г, 80%). ESI-MS масса/заряд расч. 251,1133, обнаруженное 252,5 (M+1)⁺; время удерживания: 3,54 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 3. N-[3-[(3*S*)-5,5-Диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид



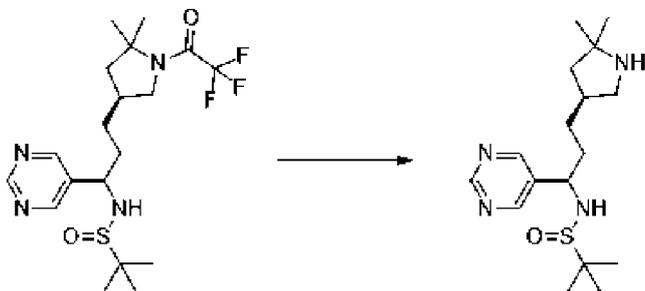
[00236] 3-[(3*S*)-5,5-Диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропаналь (7,5 г, 28,36 ммоль) растворяли в DCM (70 мл) при к. т. Добавляли 2-метилпропан-2-сульфинамид (3,45 г, 27,896 ммоль) с последующим добавлением сульфата магния (18 г, 148,79 ммоль) и пиридиний-*p*-толуолсульфоната (358 мг, 1,40 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере азота из баллона в течение 18 ч. Затем ее фильтровали через слой целита, который промывали с помощью DCM. Объединенный фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением от 5 до 60% EtOAc в гексанах с получением *N*-[3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамида (9,8 г, 93%). ESI-MS масса/заряд расч. 354,1589, обнаруженное 355,5 (M+1)⁺; время удерживания: 3,12 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 4. N-[3-[(3*S*)-5,5-Диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]-1-пиримидин-5-ил-пропил]-2-метилпропан-2-сульфинамид



[00237] 5-Бромпиридин (3,2 г, 19,725 ммоль) растворяли в THF (90 мл). Смесь охлаждали на бане с этанолом и жидким азотом до тех пор, пока температура бани не составила $<-100^{\circ}\text{C}$, и раствор перемешивали в течение 10 мин. *n*-BuLi (8 мл 2,5 М раствора в гексанах, 20,000 ммоль) быстро добавляли по каплям вдоль внутренней стенки реакционной колбы. Перемешивание останавливали после нескольких минут. Обеспечивали отсутствие перемешивания смеси на холодной бане в течение 20 мин., затем (*NE*)-*N*-[3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид (2,4 г, 6,4328 ммоль) в THF (10 мл) добавляли вдоль внутренней стенки колбы в течение 3 мин. Обеспечивали нагревание смеси в той же бане, и снова начинали перемешивание, когда температура бани достигла $\sim-85^{\circ}\text{C}$. Реакцию продолжали при температуре ниже -70°C в течение 15 мин. Насыщенный раствор NH_4Cl (20 мл) добавляли весь за один раз. Обеспечивали нагревание смеси до к. т. и смесь концентрировали. Остаток разделяли между водой и EtOAc (30 мл каждого). Водный слой один раз промывали с помощью EtOAc. Смесь EtOAc концентрировали и очищали с помощью короткой колонки с силикагелем с применением 100% EtOAc в качестве элюента с получением *N*-[3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]-1-пиридин-5-ил-пропил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (1 г, 34%). ESI-MS масса/заряд расч. 434,1963, обнаруженное 435,6 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 2,61 минуты (способ В на основе LC).

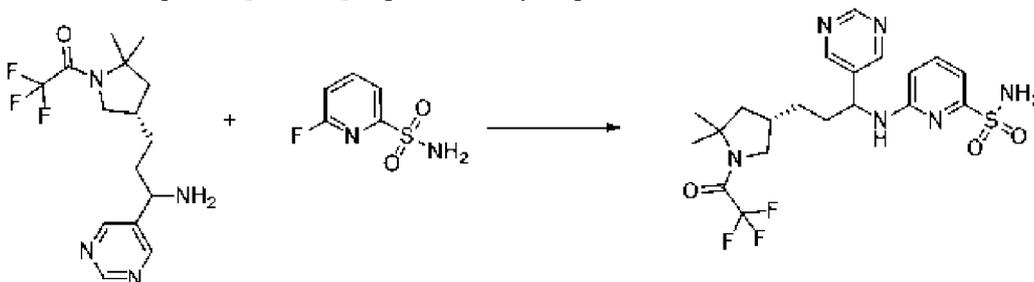
Стадия 5. 1-[(4*S*)-4-(3-Амино-3-пиридин-5-ил-пропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил]-2,2,2-трифтор-этанон



[00238] *N*-[3-[(3*S*)-5,5-Диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]-1-пиридин-5-ил-пропил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,2 г, 2,6236 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл). Раствор HCl (4 мл 4 М раствора, 16,000 ммоль) в диоксане добавляли. Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Ее концентрировали и остаток разделяли между DCM и водным раствором бикарбоната натрия (20 мл каждого). Водный слой экстрагировали один раз (20 мл) DCM. Объединенный раствор в DCM промывали солевым

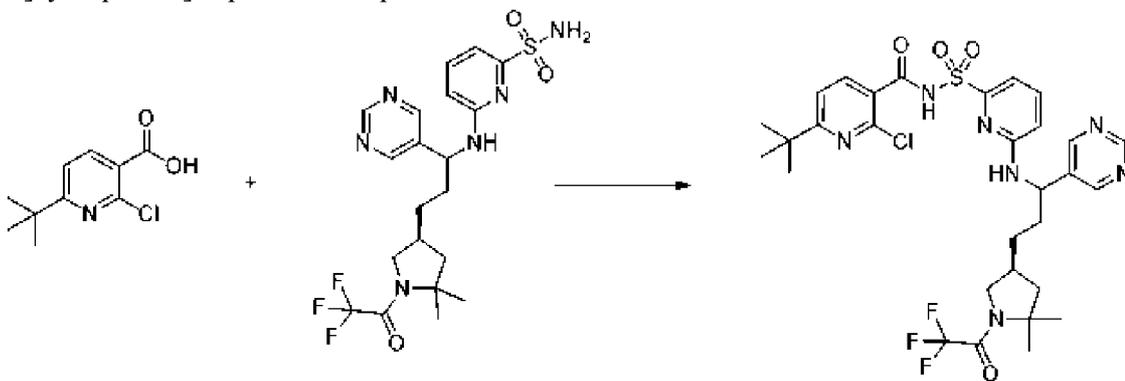
раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 1-[(4*S*)-4-(3-амино-3-пиримидин-5-ил-пропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил]-2,2,2-трифтор-этанона (900 мг, 99%). ESI-MS масса/заряд расч. 330,1667, обнаруженное 331,4 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 1,91 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 6. 6-[[3-[(3*S*)-5,5-Диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]-1-пиримидин-5-ил-пропил]амино]пиридин-2-сульфонамид



[00239] 1-[(4*S*)-4-(3-Амино-3-пиримидин-5-ил-пропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил]-2,2,2-трифтор-этанон (900 мг, 2,588 ммоль) растворяли в DMSO (2 мл). 6-Фторпиридин-2-сульфонамид (768 мг, 4,359 ммоль) и Na_2CO_3 (868 мг, 8,190 ммоль) добавляли. Смесь нагревали на масляной бане при 110°C в атмосфере азота из баллона в течение 18 ч. Затем ее охлаждали до к. т. и разделяли между EtOAc и водой (20 мл каждого). Органический слой промывали водой (10 мл × 2), солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением от 5 до 80% EtOAc/гексаны с получением 6-[[3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]-1-пиримидин-5-ил-пропил]амино]пиридин-2-сульфонамида (0,504 г, 38%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,03 (s, 1H), 8,89 (s, 2H), 7,65 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,54 (dd, *J*=8,4, 7,2 Гц, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,98 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,66 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,18-5,03 (m, 1H), 3,87-3,76 (m, 1H), 3,15 (q, *J*= 11,3 Гц, 1H), 2,34-2,21 (m, 1H), 2,05-1,76 (m, 3H), 1,59-1,48 (m, 1H), 1,47-1,42 (m, 4H), 1,34 (s, 3H), 1,33-1,25 (m, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 486,1661, обнаруженное 487,3 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 1,9 минуты (способ Н на основе LC). Rf: ~0,4, в 100% EtOAc.

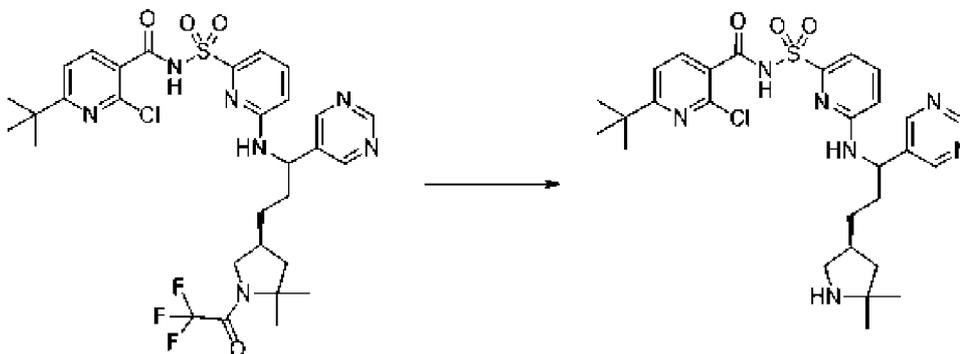
Стадия 7. 6-трет-Бутил-2-хлор-N-[[6-[[3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]-1-пиримидин-5-ил-пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид



[00240] К раствору 6-трет-бутил-2-хлор-пиридин-3-карбоновой кислоты (255 мг,

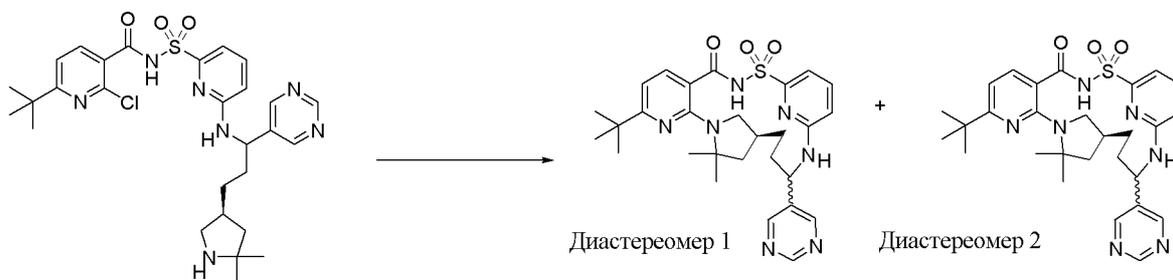
1,193 ммоль) в THF (12 мл) добавляли CDI (199 мг, 1,227 ммоль) (перекристаллизованный из THF) и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч., затем добавляли 6-[[3-[(3S)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]-1-пиримидин-5-ил-пропил]амино]пиридин-2-сульфонамид (350 мг, 0,719 ммоль) с последующим добавлением DBU (350 мкл, 2,340 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, и затем органическую фазу промывали солевым раствором. Органические фазы отделяли, высушивали над сульфатом натрия, выпаривали и затем очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 80 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с последующей хроматографией с помощью второй колонки с силикагелем (колонка 40 грамм) с применением градиента от 100% дихлорметана до 15% метанола в дихлорметане с получением 6-*трет*-бутил-2-хлор-N-[[6-[[3-[(3S)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]-1-пиримидин-5-ил-пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамида в виде грязно-белого твердого вещества (376 мг, 77%). ESI-MS масса/заряд расч. 681,2112, обнаруженное 682,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,83 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 8. 6-*трет*-Бутил-2-хлор-N-[[6-[[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-пиримидин-5-ил-пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамида



[00241] Смесь 6-*трет*-бутил-2-хлор-N-[[6-[[3-[(3S)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]-1-пиримидин-5-ил-пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамида (376 мг, 0,551 ммоль) и K₂CO₃ (800 мг, 5,788 ммоль) в метаноле (17 мл): воде (7 мл) нагревали с обратным холодильником и в атмосфере азота при 90°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до к. т., концентрировали *in vacuo* и остаток разделяли между водой и EtOAc. Смесь медленно подкисляли 1 н. HCl до pH=4. Затем смесь дополнительно разбавляли с помощью EtOAc, органический слой отделяли и водный слой повторно экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали до сухого состояния с получением грязно-белого твердого вещества 6-*трет*-бутил-2-хлор-N-[[6-[[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-пиримидин-5-ил-пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамида (гидрохлоридная соль) (201 мг, 59%). ESI-MS масса/заряд расч. 585,2289, обнаруженное 586,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,23 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 9. (14*S*)-8-трет-Бутил-12,12-диметил-17-(пиримидин-5-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 298 (диастереомер 1) и (14*S*)-8-трет-бутил-12,12-диметил-17-(пиримидин-5-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 297 (диастереомер 2)



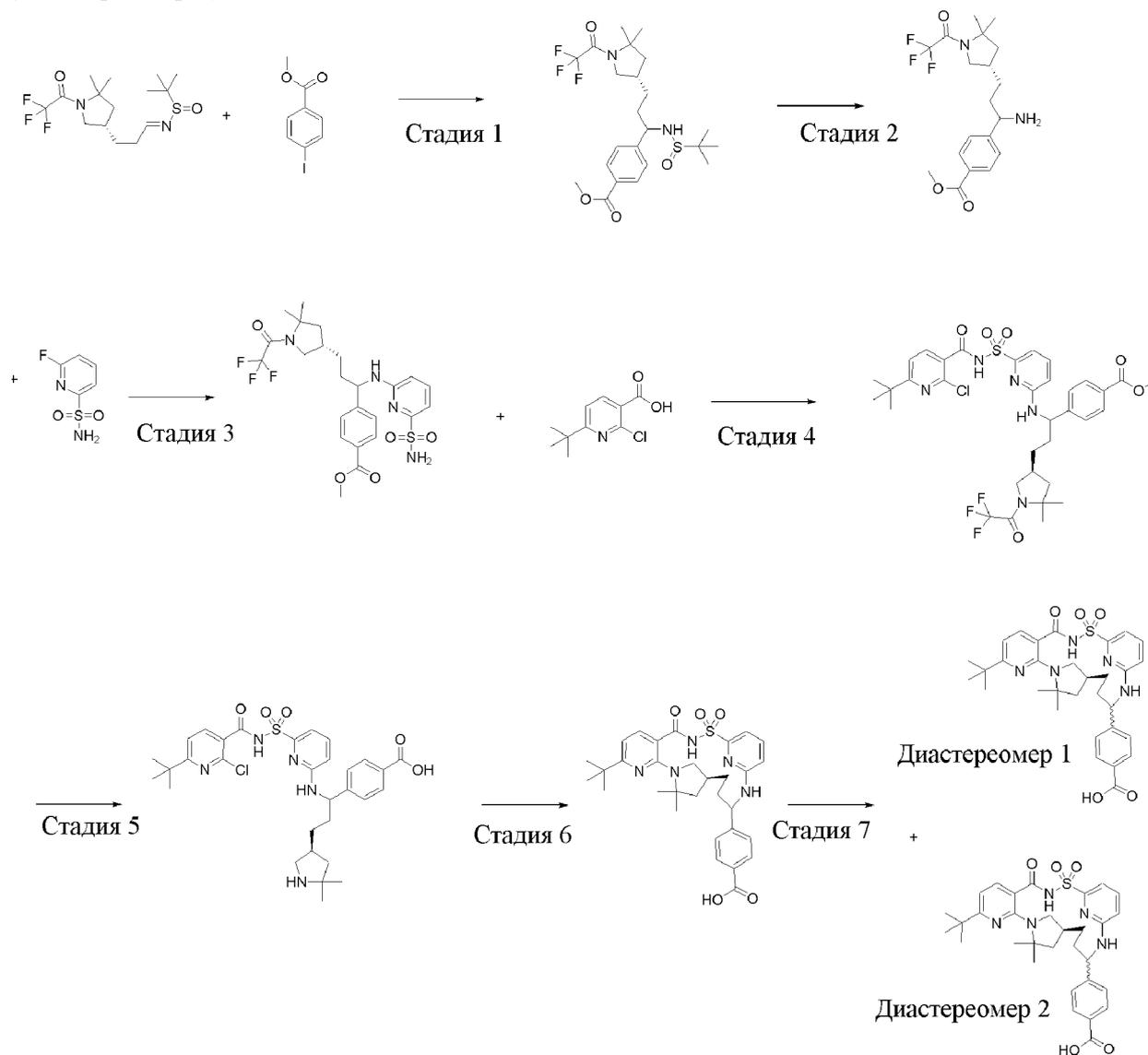
[00242] Растворяли 6-трет-бутил-2-хлор-*N*-[[6-[[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-пиримидин-5-ил-пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид (гидрохлоридная соль) (181,1 мг, 0,2908 ммоль), K₂CO₃ (400 мг, 2,894 ммоль), молекулярные сита с размером пор 3 Å и DMSO (4,5 мл) во флаконе для микроволновой обработки объемом 20 мл. Полученную смесь продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 165°C и перемешивали в течение 40 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали, и концентрировали в потоке азота с получением остатка. Данную смесь очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ с градиентом от 20 до 80% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) в течение 30 мин. с получением двух пиков, соответствующих продукту, разделяли диастереомеры:

[00243] Диастереомер 1: более полярный, грязно-белое твердое вещество: (14*S*)-8-трет-бутил-12,12-диметил-17-(пиримидин-5-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (60 мг, 38%). ESI-MS масса/заряд расч. 549,2522, обнаруженное 550,2 (M+1)⁺; 1,82 минуты (способ А на основе LC).

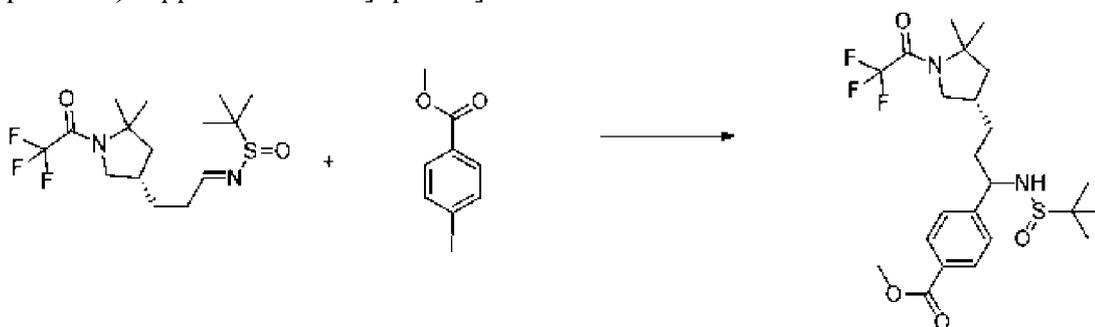
[00244] Диастереомер 2: менее полярный, грязно-белое твердое вещество: (14*S*)-8-трет-бутил-12,12-диметил-17-(пиримидин-5-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (гидрохлоридная соль) (16,16 мг, 18%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,53 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,96 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,11 (dd, *J*=7,2, 2,4 Гц, 1H), 6,85 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 6,65 (dd, *J*=8,0, 2,4 Гц, 1H), 5,24 (d, *J*=11,3 Гц, 1H), 3,24 (t, *J*=8,6 Гц, 1H), 2,75 (t, *J*=10,3 Гц, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,14-2,06 (m, 1H), 1,82 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,55 (t, *J*=12,3 Гц, 1H), 1,49 (d, *J*=2,7 Гц, 3H), 1,48-1,36 (m, 1H), 1,26 (d, *J*=2,6 Гц, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 549,2522, обнаруженное 550,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,89 минуты (способ А на основе LC).

Пример 16. Получение 4-[(14*S*)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-

3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]бензойной кислоты, соединения 291 (диастереомер 1) и соединения 290 (диастереомер 2)



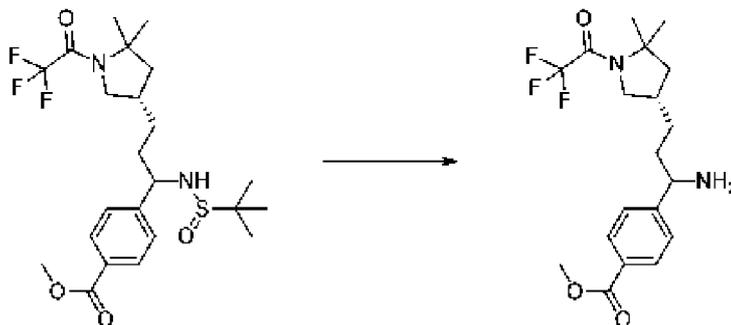
Стадия 1. Метил-4-[1-(трет-бутилсульфиниламино)-3-[(3S)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропил]бензоат



[00245] Метил-4-йодбензоат (5,1 г, 19,073 ммоль) растворяли в THF (75 мл) и прозрачный раствор охлаждали на бане с сухим льдом/ацетоном (от -23°C до -19°C) в атмосфере азота из баллона. Хлорид изопропилмагния (14,8 мл 1,3 М раствора в THF,

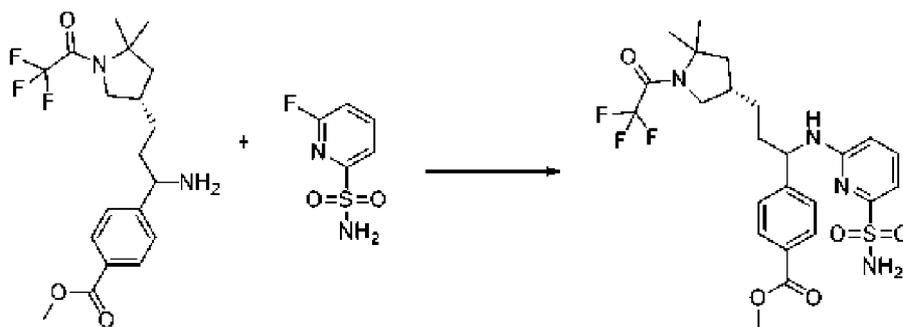
19,240 ммоль) затем добавляли порциями через шприц в течение 3 мин. Полученную смесь (светло-коричневатого цвета) перемешивали при таком же диапазоне температуры в течение 100 мин. Затем ее охлаждали до -30°C . (*NE*)-*N*-[3-[(3*S*)-5,5-Диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропилиден]-2-метил-пропан-2-сульфинамид (2,37 г, 6,3524 ммоль) в растворе в DCM (20 мл) добавляли медленно за 5 мин. Смесь дополнительно перемешивали при данном диапазоне температуры в течение 2 ч. Насыщенный водный раствор NH_4Cl (30 мл) добавляли одной порцией и обеспечивали нагревание смеси до к. т. вне охлаждающей бани. Наиболее летучие вещества выпаривали и остаток разделяли между EtOAc и водой (50 мл каждого). Слои разделяли и водный слой один раз экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем с применением от 5 до 100% EtOAc в гексанах с получением метил-4-[1-(*mpem*-бутилсульфиниламино)-3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропил]бензоата (2,66 г, 81%). ESI-MS масса/заряд расч. 490,2113, обнаруженное 491,6 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 3,32 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 2. Метил-4-[1-амино-3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропил]бензоат



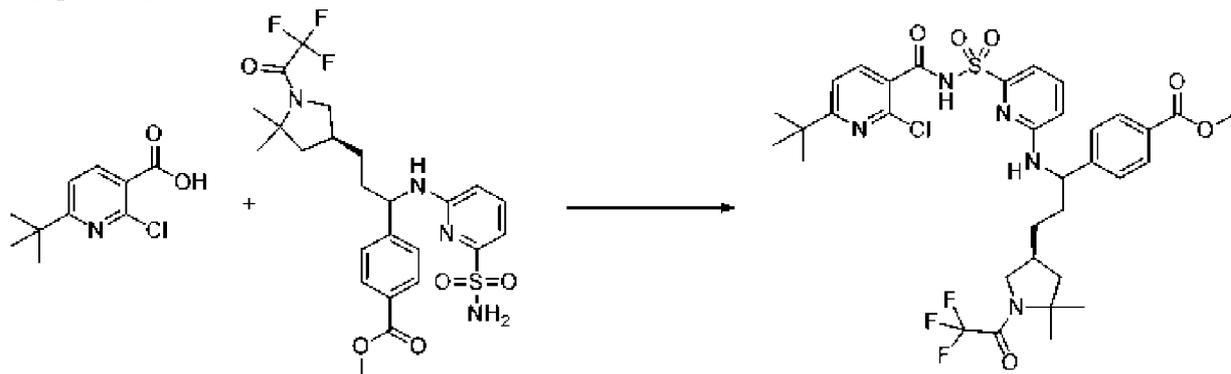
[00246] Метил-4-[1-(*mpem*-бутилсульфиниламино)-3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропил]бензоат (2,6 г, 5,0349 ммоль) растворяли в MeOH (30 мл) при к. т. HCl (12 мл 4 М раствора, 48,000 ммоль) в диоксане добавляли через пипетку. Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* с удалением наиболее летучих веществ. Остаток разделяли между DCM и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (40 мл каждого). Слои разделяли и водный слой один раз экстрагировали с помощью DCM (15 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением метил-4-[1-амино-3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропил]бензоата (1,9 г, 93%). ESI-MS масса/заряд расч. 386,1817, обнаруженное 387,5 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 2,43 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 3. Метил-4-[3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]-1-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]бензоат



[00247] Метил-4-[1-амино-3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропил]бензоат (1,9 г, 4,671 ммоль) растворяли в DMSO (3 мл) при к. т. Добавляли 6-фторпиридин-2-сульфонамид (1,32 г, 7,493 ммоль) с последующим добавлением Na_2CO_3 (1,5 г, 14,153 ммоль). Смесь нагревали на масляной бане при 110°C в течение 16 ч. Затем ее охлаждали до к. т., разбавляли с помощью EtOAc (30 мл) и водой (30 мл). Органический слой дополнительно промывали водой (20 мл x 2), солевым раствором, высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением от 20 до 80% EtOAc в гексанах с получением метил-4-[3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]-1-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]бензоата (1,067 г, 40%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,59 (d, $J=8,3$ Гц, 3H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,95 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,62 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,81 (m, 4H), 3,19-3,04 (m, 1H), 2,34-2,20 (m, 1H), 2,00-1,66 (m, 3H), 1,55-1,20 (m, 4H), 1,43 (s, 3H), 1,34-1,31 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 542,1811, обнаруженное 543,4 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 2,48 минуты (способ Н на основе LC).

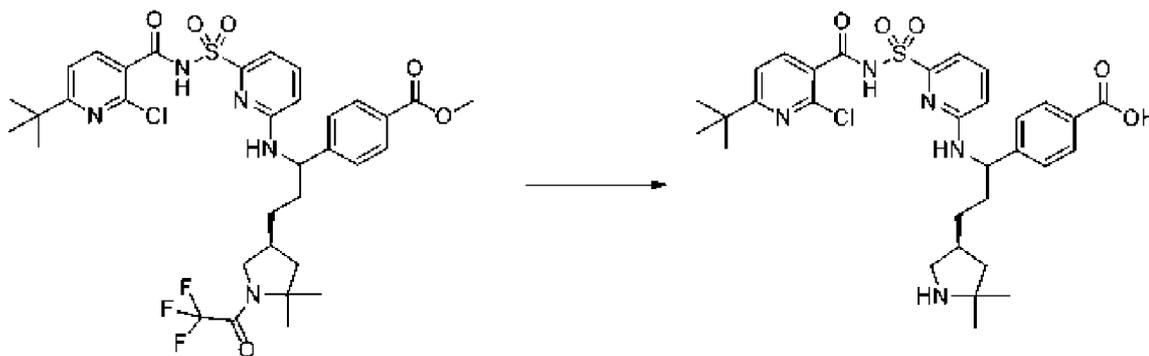
Стадия 4. Метил-4-[1-[[6-[(6-трет-бутил-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]-3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропил]бензоат



[00248] К раствору 6-трет-бутил-2-хлор-пиридин-3-карбоновой кислоты (125 мг, 0,585 ммоль) в THF (853,8 мкл) добавляли CDI (118,5 мг, 0,7308 ммоль) (перекристаллизованный из THF) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем метил-4-[3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]-1-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]бензоат (332 мг, 0,612 ммоль) добавляли в виде раствора в THF (312,5 мкл) с последующим добавлением DBU (279,7 мг, 1,837 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли

водой и EtOAc, затем водный раствор HCl (654 мкл 6 М раствора, 3,924 ммоль) добавляли, затем pH водного слоя составил 1. Слои разделяли и органический слой промывали водой (1x) и соевым раствором (1x), затем высушивали над сульфатом натрия и концентрировали до образования белой пены, которую фильтровали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Luna C₁₈ (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и хроматографии с двойным градиентом от 1 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 mM HCl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением метил-4-[1-[[6-[(6-*tert*-бутил-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропил]бензоата (282,7 мг, 65%). ESI-MS масса/заряд расч. 737,2262, обнаруженное 738,1 (M+1)⁺; время удерживания: 0,79 минуты (способ D на основе LC).

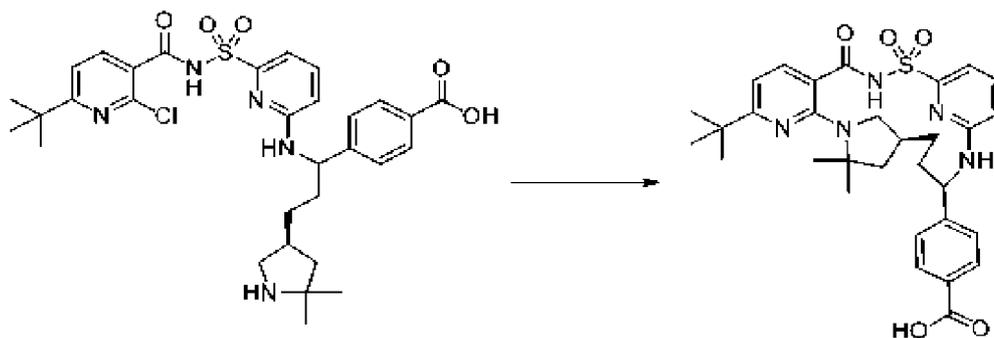
Стадия 5. 4-[1-[[6-[(6-*tert*-Бутил-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]бензойная кислота



[00249] Метил-4-[1-[[6-[(6-*tert*-бутил-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропил]бензоат (280 мг, 0,3793 ммоль) и карбонат калия (1,048 г, 7,583 ммоль) объединяли во флаконе с изопропанолом (2,8 мл), водой (2,8 мл) и метанолом (230,5 мкл, 5,690 ммоль). Полученную смесь закрывали крышкой, нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. Ее охлаждали до к. т., метанол (2 мл, 49,37 ммоль) добавляли, затем смесь закрывали крышкой, нагревали до 100°C и перемешивали в течение 6 дней. Ее охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и 1 н. HCl (50 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 x, добавляли следовое количество MeOH к каждой экстракции для растворимости). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до белого твердого вещества, 4-[1-[[6-[(6-*tert*-бутил-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]бензойной кислоты (238,3 мг, 100%). ESI-MS масса/заряд расч. 627,2282, обнаруженное 628,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,52 минуты (способ D на основе LC).

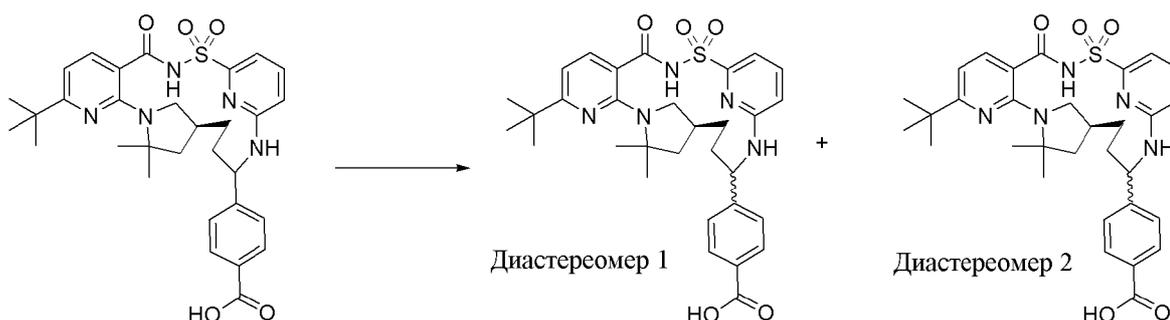
Стадия 6. 4-[(14*S*)-8-*tert*-Бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-

ил]бензойная кислота



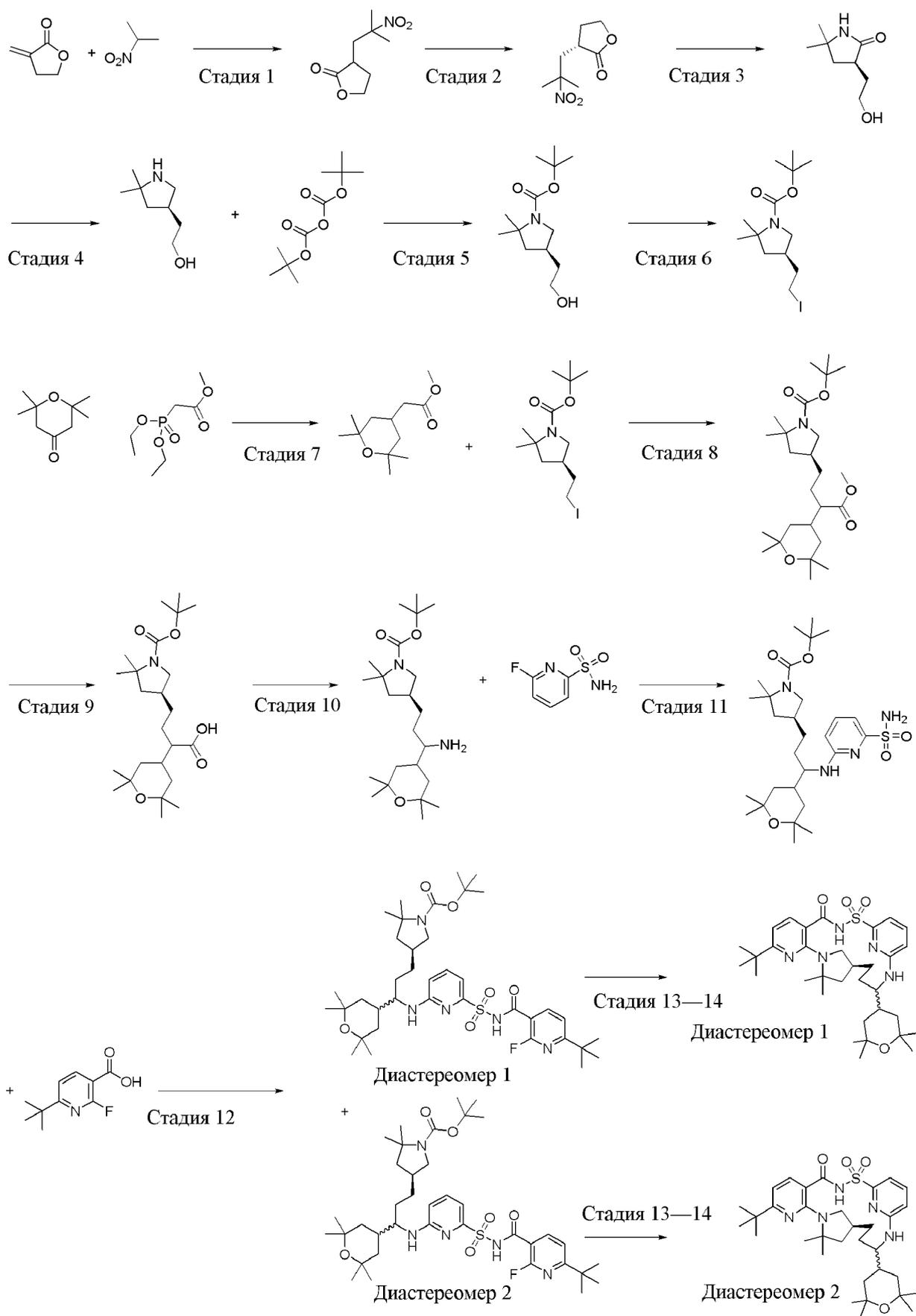
[00250] К раствору 4-[1-[[6-[(6-*tert*-бутил-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]-3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]бензойной кислоты (238,3 мг, 0,3793 ммоль) в NMP (14,3 мл) добавляли карбонат калия (367,1 мг, 2,656 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин. Смесь нагревали при 165°C в течение 2 дней. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 1 н. раствором HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (2 х). Органические фазы объединяли, высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до коричневого масла, которое фильтровали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Luna C₁₈ (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и хроматографии с двойным градиентом от 1 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 mM HCl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением 4-[(14*S*)-8-*tert*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]бензойной кислоты в виде белого твердого вещества (смесь двух продуктов диастереомеров, 53,6 мг, 24%). ESI-MS масса/заряд расч. 591,2515, обнаруженное 592,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,76 минуты (способ D на основе LC).

Стадия 7. 4-[(14*S*)-8-*tert*-Бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]бензойная кислота (диастереомер 1), соединение 291 и 4-[(14*S*)-8-*tert*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]бензойная кислота (диастереомер 2), соединение 290



[00251] Подвергали 4-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]бензойную кислоту (53,6 мг, 0,09058 ммоль) хиральному разделению с помощью хроматографии SFC с применением колонки Regis-[R, R]-Whelk-O (колонка 250 × 10 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 30% MeOH/70% CO₂ при 10 мл/мин. в течение 10,0 минуты (объем вводимого образца=70 мкл раствор 23 мг/мл в MeOH/DMSO 90/10) с получением в качестве первого диастереомера, который элюировался, 4-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]бензойной кислоты, диастереомера 1 (10,55 мг, 39%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,85 (s, 1H), 12,53 (s, 1H), 7,88 (d, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,65 (d, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,54 (d, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,10 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,84 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,66 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 5,26 (t, *J*=10,9 Гц, 1H), 3,25 (s, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,30 (s, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,84 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 1,75 (t, *J*=13,8 Гц, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,58 (t, *J*=12,4 Гц, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,47 (d, *J*=12,3 Гц, 1H), 1,29 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 591,2515, обнаруженное 592,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,05 минуты (способ А на основе LC); и в качестве второго диастереомера, который элюировался, 4-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]бензойной кислоты, диастереомера 2 (13,8 мг, 51%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,85 (s, 1H), 12,35 (s, 1H), 7,89 (d, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (d, *J*=7,9 Гц, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,21 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,78 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,64 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 4,89 (s, 1H), 3,17 (s, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,31 (s, 1H), 1,85 (dd, *J*=11,7, 5,8 Гц, 2H), 1,73 (d, *J*=11,9 Гц, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,50 (s, 1H), 1,28 (s, 9H), 1,15 (s, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 591,2515, обнаруженное 592,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,0 минуты (способ Q на основе LC).

Пример 17. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-(2,2,6,6-тетраметилоксан-4-ил)-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 42 (диастереомер 2) и соединения 43 (диастереомер 1)

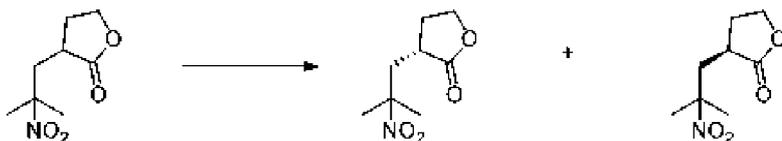


Стадия 1. 3-(2-Метил-2-нитропропил)тетрагидрофуран-2-он



[00252] Раствор 3-метилтетрагидрофуран-2-она (99,61 г, 974,78 ммоль), растворенный в ацетонитриле (1,1 л), добавляли медленным потоком к смеси DBU (22 мл, 147,11 ммоль) и 2-нитропропана (105 мл, 1,169 моль). Реакция являлась экзотермической: скорость добавления была такой, чтобы внутренняя температура оставалась ниже 35°C в ходе добавления. Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом с получением светло-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт перемешивали в течение ночи в диэтиловом эфире (500 мл), затем фильтровали. Фильтрат отбрасывали, и полученное в результате светло-желтое твердое вещество высушивали под вакуумом. С помощью LCMS детектировали некоторое количество остатка DBU. Неочищенный продукт объединяли для дополнительной очистки. Твердые вещества повторно перемешивали в диэтиловом эфире (500 мл), затем фильтровали. Твердые вещества растворяли в DCM (500 мл) и промывали 3,0 М водным раствором HCl (2 × 500 мл), H₂O (500 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (500 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (500 мл). Слой DCM высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 3-(2-метил-2-нитропропил)тетрагидрофуран-2-она (144,69 г, 77%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 4,28 (td, *J*=8,6, 1,5 Гц, 1H), 4,14-4,05 (m, 1H), 2,69 (dddd, *J*=11,5, 9,9, 8,6, 2,9 Гц, 1H), 2,44 (dd, *J*=14,8, 2,9 Гц, 1H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,86 (qd, *J*=11,7, 8,6 Гц, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,58 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 187,0845, обнаруженное 210,1 (M+Na)⁺; время удерживания: 1,34 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 2. (3*R*)-3-(2-Метил-2-нитропропил)тетрагидрофуран-2-он и (3*S*)-3-(2-метил-2-нитропропил)тетрагидрофуран-2-он



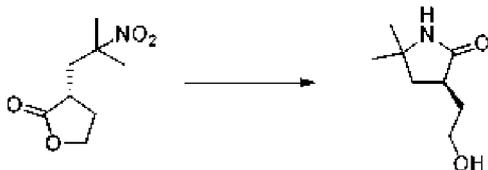
[00253] Рацемический 3-(2-метил-2-нитро-пропил)тетрагидрофуран-2-он (118,56 г, 633,4 ммоль) подвергали препаративной хиральной SFC с применением ChiralPak IG (250 × 21,2 мм), 5 мкм; колонка; температура: 40°C при 32% MeOH (без модификатора), 68% CO₂ с потоком 70 мл/мин.; концентрации: ~32 мг/мл в MeOH (без модификатора), объем вводимого образца 500 мкл. Выделяли два изомера.

[00254] Пик 1: (3*R*)-3-(2-метил-2-нитропропил)тетрагидрофуран-2-он (55,8 г, 94%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4,27 (s, 1H), 4,09 (d, *J*=6,2 Гц, 1H), 2,69 (d, *J*=9,9 Гц, 1H), 2,43 (d, *J*=17,4 Гц, 1H), 2,29 (d, *J*=6,3 Гц, 1H), 2,06 (d, *J*=10,0 Гц, 1H), 1,85 (d, *J*=20,3 Гц, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,58 (s, 3H).

[00255] Пик 2: (3*S*)-3-(2-метил-2-нитропропил)тетрагидрофуран-2-он (56,8 г, 96%).

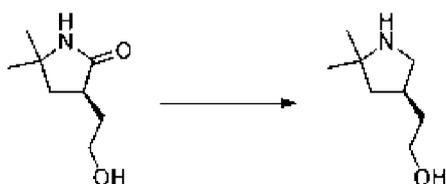
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 4,27 (s, 1H), 4,10 (d, $J=16,5$ Гц, 1H), 2,68 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 2,43 (d, $J=14,8$ Гц, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,92-1,77 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,58 (s, 3H).

Стадия 3. (3R)-3-(2-Гидроксиэтил)-5,5-диметилпирролидин-2-он



[00256] Смесь (3R)-3-(2-метил-2-нитропропил)тетрагидрофуран-2-она (35,7 г, 184,99 ммоль), никеля Ренея (5,0 г, 57,019 ммоль) и EtOH (350 мл) перемешивали в реакторе Парра при 80°C в атмосфере водорода при 3 барах в течение 24 ч. Целит (10 г) добавляли и полученную взвесь фильтровали. Твердые вещества промывали этанолом (2 × 150 мл) и отбрасывали. Объединенные фильтраты концентрировали под вакуумом с получением светло-коричневого твердого вещества. Полученное в результате твердое вещество растворяли в DCM (400 мл) и водном 1 М растворе HCl (100 мл). Слои разделяли. Водный слой насыщали и перемешивали с хлоридом калия, затем экстрагировали с помощью DCM (300 мл × 3). Объединенные слои в DCM высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенные светло-коричневые твердые вещества (28,67 г) растирали с диэтиловым эфиром (200 мл) в течение ночи и фильтровали с получением белых твердых веществ. (3R)-3-(2-Гидроксиэтил)-5,5-диметилпирролидин-2-он (26,36 г, 86%). ESI-MS масса/заряд расч. 157,1103, обнаруженное 158,0 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 1,48 минуты (способ В на основе LC).

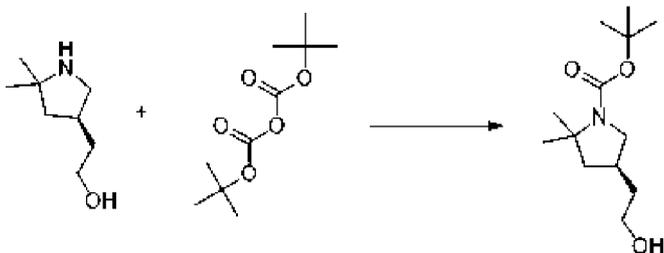
Стадия 4. 2-[(3R)-5,5-Диметилпирролидин-3-ил]этанол



[00257] К раствору (3R)-3-(2-гидроксиэтил)-5,5-диметилпирролидин-2-она (26,36 г, 159,29 ммоль), растворенному в безводном THF (280 мл), перемешиваемому при 0°C, добавляли порциями ЛАН (39,19 г, 42,737 ммоль, 980,93 ммоль) с предупреждением избыточного образования газа. Ледяную баню удаляли и полученную серую взвесь перемешивали при 60°C в течение 17 ч. После обеспечения охлаждения до к. т., реакционную смесь охлаждали до 0°C. H₂O (50 мл) добавляли медленно с предупреждением избыточного образования газа и 15% NaOH в H₂O (50 мл) добавляли медленно. Другую порцию 120 мл H₂O добавляли. Погашенную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (300 мл). Ледяную баню удаляли; обеспечивали нагревание смеси до к. т. и перемешивание в течение 30 мин. Смесь фильтровали через небольшую колонку с целитом. Твердые вещества промывали диэтиловым эфиром (2 × 300 мл) и объединенный фильтрат концентрировали под вакуумом с получением 2-[(3R)-5,5-диметилпирролидин-3-

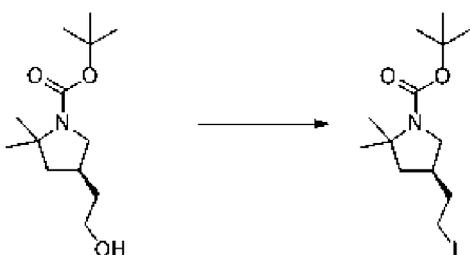
ил]этанола (22,59 г, 94%). ^1H ЯМР (250 МГц, DMSO-d_6) δ 3,39-3,32 (m, 2H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,46-2,34 (m, 1H), 2,23-2,01 (m, 1H), 1,68 (dd, $J=12,1, 8,2$ Гц, 1H), 1,45 (qd, $J=6,9, 2,0$ Гц, 2H), 1,11-0,92 (m, 7H). ESI-MS масса/заряд расч. 143,131, обнаруженное 144,0 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 1,15 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 5. трет-Бутил-(4R)-4-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00258] К раствору 2-[(3R)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]этанола (9,7462 г, 64,645 ммоль) в диоксане (100 мл), перемешиваемому при 0°C, последовательно добавляли водный NaOH (100 мл 1 М раствора, 100,00 ммоль) и *tert*-бутоксикарбонил-*tert*-бутилкарбонат (17,55 г, 18,474 мл, 78,001 ммоль). Реакционную смесь нагревали и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью H_2O (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 \times 250 мл). Органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное масло подвергали флэш-хроматографии (загружали в DCM) (220 г SiO_2 , элюирование от 0 до 50% EtOAc /гексаны в течение 60 мин.) с получением *tert*-бутил-(4R)-4-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (11,781 г, 73%). ^1H ЯМР (250 МГц, DMSO-d_6) δ 4,48-4,39 (m, 1H), 3,65-3,44 (m, 1H), 2,86-2,67 (m, 1H), 2,14 (s, 1H), 1,94-1,79 (m, 1H), 1,53-1,10 (m, 20H). ESI-MS масса/заряд расч. 243,1834, обнаруженное 244,1 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 2,48 минуты (способ В на основе LC).

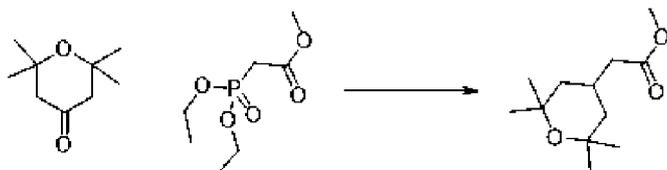
Стадия 6. трет-Бутил-(4R)-4-(2-йодэтил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00259] *tert*-Бутил-(4R)-4-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (2 г, 7,808 ммоль) растворяли в смеси растворителей эфира (15 мл) и ацетонитрила (5 мл) и охлаждали на бане с ледяной водой. Добавляли трифенилфосфин (6,15 г, 23,448 ммоль) с последующим добавлением имидазола (1,6 г, 23,503 ммоль) и молекулярного йода (5,95 г, 23,443 ммоль). Смесь перемешивали на данной бане с ледяной водой в течение 1 ч. и медленно нагревали до к. т., и перемешивали в течение 4 ч. Затем ее разделяли между эфиром и водой. Органический слой высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали до 1/4 от ее объема. Гексаны (40 мл) добавляли. Смесь

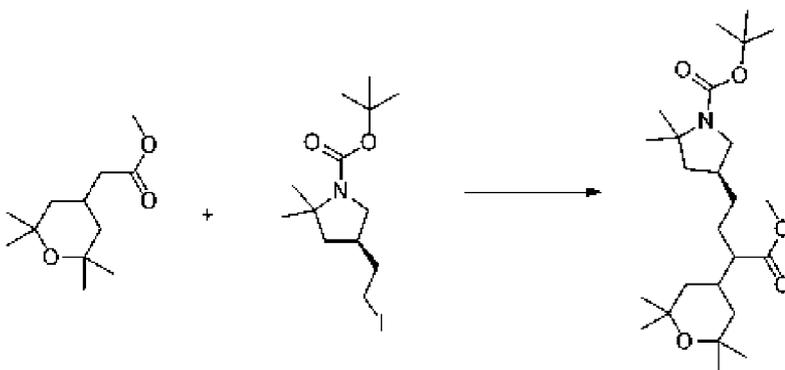
оставляли отстояться при к. т. в течение 15 ч. Затем ее декантировали. Остаток промывали смесью растворителей эфир/гексаны (1:3, об.:об., общее количество 20 мл) несколько раз. Объединенные смывы концентрировали. Остаток загружали в колонку 40 г и очищали с применением градиента от 0 до 30% EtOAc в гексанах с получением *трет*-бутил(4R)-4-(2-йодэтил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (2 г, 69%). ESI-MS масса/заряд расч. 353,0852, обнаруженное 354,5 (M+1)⁺; время удерживания: 4,29 минуты в виде бледно-желтого масла (способ В на основе LC).

Стадия 7. Метил-2-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидропиран-4-ил)ацетат



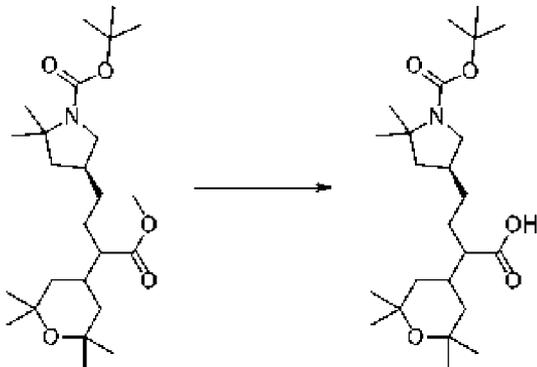
[00260] Метил-2-диэтоксифосфорилацетат (5 г, 23,315 ммоль) растворяли в THF (80 мл) и охлаждали на бане с ледяной водой в атмосфере азота из баллона. NaH (918 мг, 60%вес/вес., 22,952 ммоль) добавляли небольшими порциями. Смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 мин. 2,2,6,6-Тетраметилтетрагидропиран-4-он (2,8 г, 17,565 ммоль) добавляли в виде раствора в THF (5 мл). Охлаждающую баню удаляли. Смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. перед помещением на масляную баню при 55°C и перемешивали в течение 15 ч. Смесь охлаждали до к. т. NH₄Cl (10 мл, насыщенный водный раствор) добавляли. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (80 мл) и водой (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (10 мл). Pd/C (10% об.:об., 400 мг, 0,3759 ммоль) добавляли. Смесь продували азотом и гидрогенизировали на шейкере Парра при давлении водорода 50 фунтов/кв. дюйм в течение 24 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 80 г) с применением от 0 до 40% EtOAc в гексанах с получением метил-2-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидропиран-4-ил)ацетата (4 г, 96%). ¹H ЯМР (250 МГц, хлороформ-d) δ 3,69 (s, 3H), 2,21 (d, J=6,5 Гц, 2H), 1,66-1,52 (m, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,19 (s, 6H), 1,15-0,85 (m, 3H).

Стадия 8. *трет*-Бутил-(4S)-4-[4-метокси-4-оксо-3-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидропиран-4-ил)бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00261] Метил-2-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидропиран-4-ил)ацетат (4 г, 16,799 ммоль) растворяли в THF (60 мл) и смесь охлаждали на бане с сухим льдом и ацетоном в атмосфере азота из баллона и перемешивали в течение 15 мин. LDA (9,5 мл 2 М раствора в смеси THF/гептан/этилбензол, 19,00 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали на бане с сухим льдом и ацетоном в течение 1 ч. *трет*-Бутил-(4R)-4-(2-йодэтил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (2 г, 5,379 ммоль) в THF (5 мл) затем добавляли. Смесь перемешивали в течение 30 мин. и затем обеспечивали нагревание до 0°C. LC/MS показала небольшую реакцию. Смесь опять охлаждали на бане с сухим льдом и ацетоном. LDA (0,8 мл 2 М раствора в смеси THF/гептан/этилбензол, 1,41 ммоль) добавляли. Обеспечивали нагревание смеси до к. т. при перемешивании в течение 15 ч. NH₄Cl (10 мл, насыщенный водный раствор) добавляли. Затем смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 40 г) с применением от 0 до 40% EtOAc в гексанах с получением *трет*-бутил-(4S)-4-[4-метокси-4-оксо-3-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидропиран-4-ил)бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (2 г, 76%). ESI-MS масса/заряд расч. 439,3298, обнаруженное 440,6 (M+1)⁺; время удерживания: 4,56 минуты в виде бесцветного масла (способ В на основе LC).

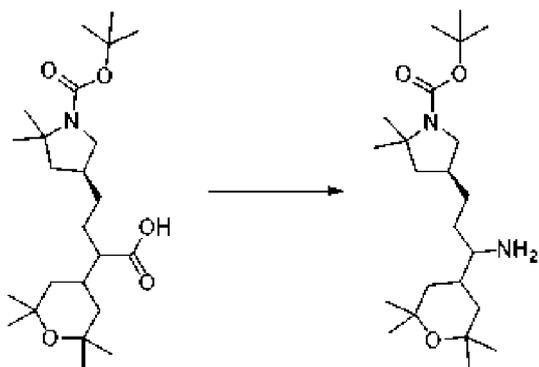
Стадия 9. 4-[(3S)-1-трет-Бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-2-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидропиран-4-ил)бутановая кислота



[00262]

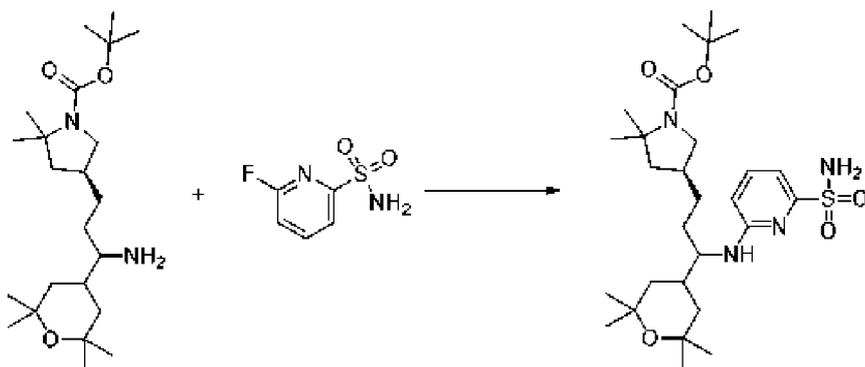
трет-Бутил-(4S)-4-[4-метокси-4-оксо-3-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидропиран-4-ил)бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (2 г, 4,094 ммоль) растворяли в THF (15 мл). Добавляли раствор LiOH (1,72 г, 40,988 ммоль) в воде (5 мл) с последующим добавлением MeOH (5 мл). Смесь нагревали на масляной бане 45°C в течение 24 ч. Затем ее охлаждали до к. т., подкисляли с помощью 1 н. HCl (50 мл) и экстрагировали эфиром. Объединенный раствор в эфире промывали солевым раствором, фильтровали и концентрировали с получением неочищенной 4-[(3S)-1-трет-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-2-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидропиран-4-ил)бутановой кислоты (1,5 г, 77%). ESI-MS масса/заряд расч. 425,3141, обнаруженное 426,6 (M+1)⁺; время удерживания: 3,97 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 10. трет-Бутил-(4S)-4-[3-амино-3-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидропиран-4-ил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00263] 4-[(3*S*)-1-*Трет*-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-2-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидропиран-4-ил)бутановую кислоту (1,5 г, 3,1720 ммоль) растворяли в толуоле (40 мл) при к. т. Добавляли ТЕА (544,50 мг, 0,75 мл, 5,3810 ммоль) с последующим добавлением DPPA (0,70 мл, 3,093 ммоль). Смесь помещали на масляную баню при 90°C и нагревали в течение 2 ч. Затем ее охлаждали до к. т. и разделяли между EtOAc (40 мл) и водой (40 мл). Органический слой промывали водой (30 мл) и солевым раствором. Затем ее концентрировали. Остаток переносили в THF (20 мл), затем раствор KOH (623 мг, 11,104 ммоль) в воде (10 мл) добавляли. Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Наиболее летучие вещества удаляли под вакуумом. Остаток переносили в DCM (30 мл) и промывали водой (20 мл x 3). Затем раствор в DCM высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидропиран-4-ил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (600 мг, 43%). ESI-MS масса/заряд расч. 396,3352, обнаруженное 397,6 (M+1)⁺; время удерживания: 3,14 минуты (способ В на основе LC).

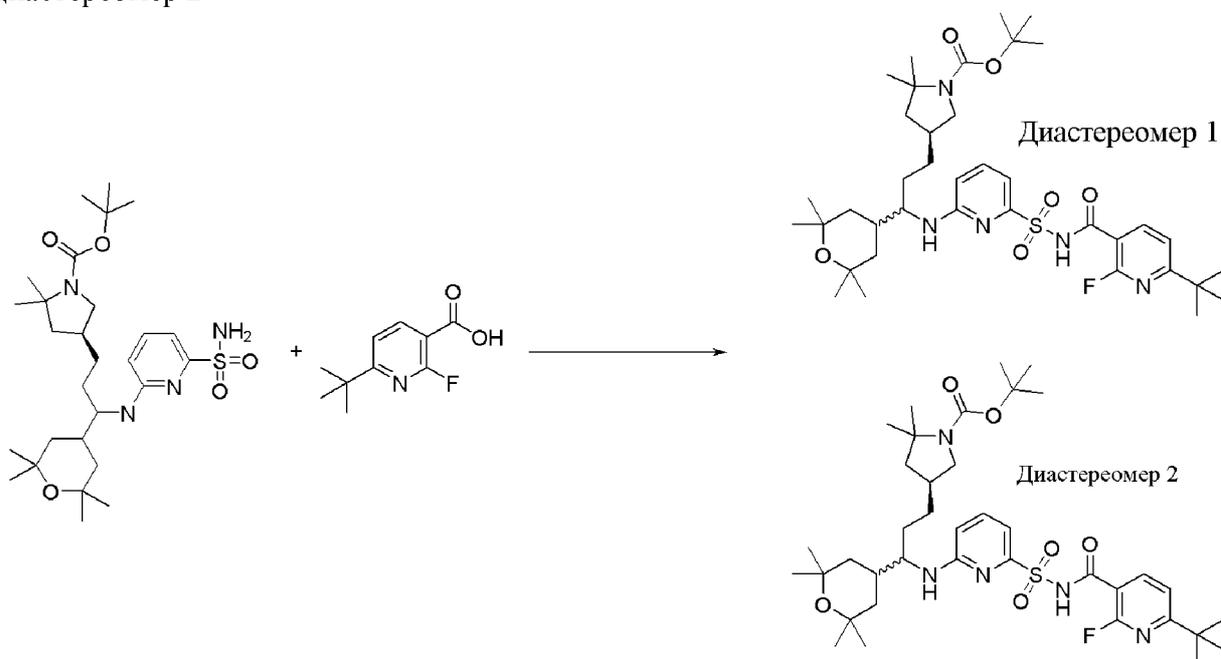
Стадия 11. *трет*-Бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]-3-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидропиран-4-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат



[00264] *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидропиран-4-ил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (600 мг, 1,437 ммоль) растворяли в DMSO (2 мл). Добавляли 6-фторпиридин-2-сульфонамид (355 мг, 2,015 ммоль) с последующим добавлением Na₂CO₃ (503 мг, 4,746 ммоль). Смесь помещали на предварительно нагретую масляную баню 110°C и перемешивали в атмосфере азота из баллона в течение 24 ч. Затем ее охлаждали до к. т. и разбавляли смесью EtOAc/вода (20 мл

каждого). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 40 г) с применением от 0 до 50% EtOAc в гексанах с получением *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]-3-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидропиран-4-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилата (500 мг, 60%). ESI-MS масса/заряд расч. 552,3345, обнаруженное 553,5 (M+1)⁺; время удерживания: 4,03 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 12. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]-3-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидропиран-4-ил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат, диастереомер 1 и *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]-3-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидропиран-4-ил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат, диастереомер 2



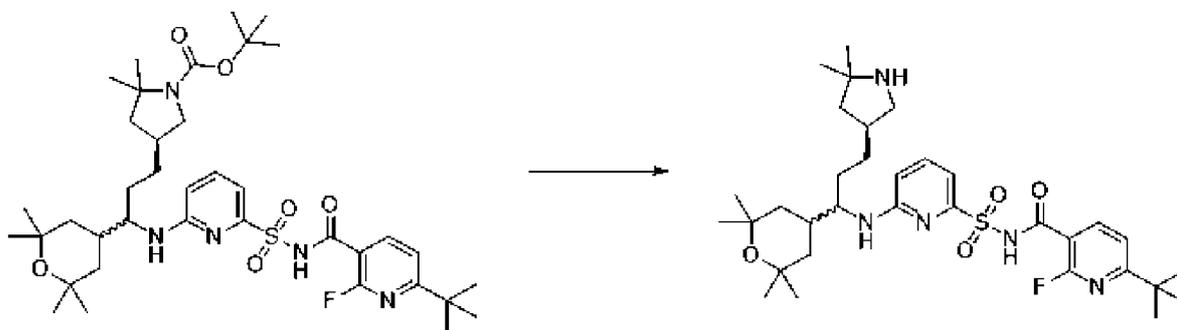
[00265] 6-*трет*-Бутил-2-фтор-пиридин-3-карбоновую кислоту (688 мг, 3,489 ммоль) растворяли в THF (2 мл) при к. т. CDI (564 мг, 3,478 ммоль) добавляли одной порцией. Смесь перемешивали в атмосфере азота из баллона в течение 15 ч. Затем добавляли *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]-3-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидропиран-4-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат (500 мг, 0,859 ммоль) непосредственно с последующим добавлением DBU (0,52 мл, 3,4772 ммоль). Реакционную смесь гасили смесью насыщенного NH₄Cl и солевого раствора 1/1 (5 мл каждого) и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка Varian C₁₈ 100 мм x 30 мм, хроматография с двойным градиентом от 40 до 100% подвижной фазы В, подвижная фаза А=вода (0,1% TFA), подвижная фаза В=ацетонитрил (0,1% TFA)) с получением двух разделяемых изомеров:

[00266] диастереомер 1: *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-

3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидропиран-4-ил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (230 мг, 36%). ESI-MS масса/заряд расч. 731,4092, обнаруженное 732,9 (M+1)⁺; время удерживания: 4,69 минуты (способ В на основе LC).

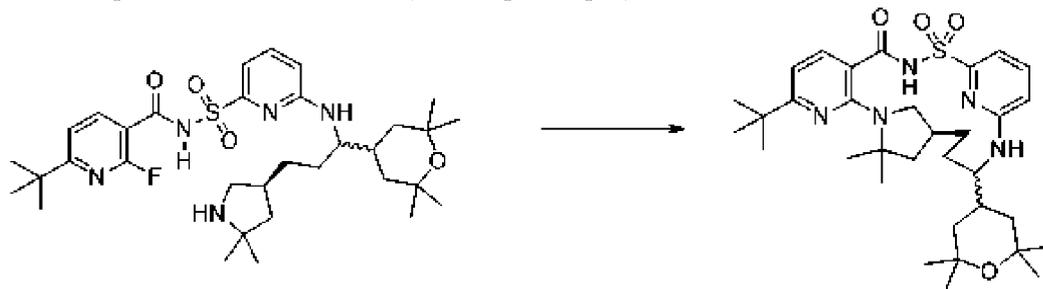
[00267] Диастереомер 2: *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидропиран-4-ил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (290 мг, 44%). ESI-MS масса/заряд расч. 731,4092, обнаруженное 732,9 (M+1)⁺; время удерживания: 4,83 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 13. 6-*трет*-Бутил-*N*-[[6-[[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидропиран-4-ил)пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-фтор-пиридин-3-карбоксамида, диастереомер 2



[00268] *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидропиран-4-ил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат, диастереомер 2 (290 мг, 0,3811 ммоль) растворяли в DCM (3 мл) при к. т. TFA (1 мл, 12,980 ммоль) добавляли одной порцией. Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Затем ее концентрировали под вакуумом с получением 6-*трет*-бутил-*N*-[[6-[[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидропиран-4-ил)пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-фтор-пиридин-3-карбоксамида (трифторуксусная кислота (1)) (380 мг, 127%) в виде белой пены. ESI-MS масса/заряд расч. 631,3568, обнаруженное 632,7 (M+1)⁺; время удерживания: 3,45 минуты (способ В на основе LC).

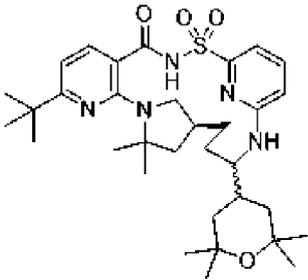
Стадия 14. (14*S*)-8-*трет*-Бутил-12,12-диметил-17-(2,2,6,6-тетраметилоксан-4-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 42 (диастереомер 2)



[00269] 6-*трет*-Бутил-*N*-[[6-[[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-(2,2,6,6-

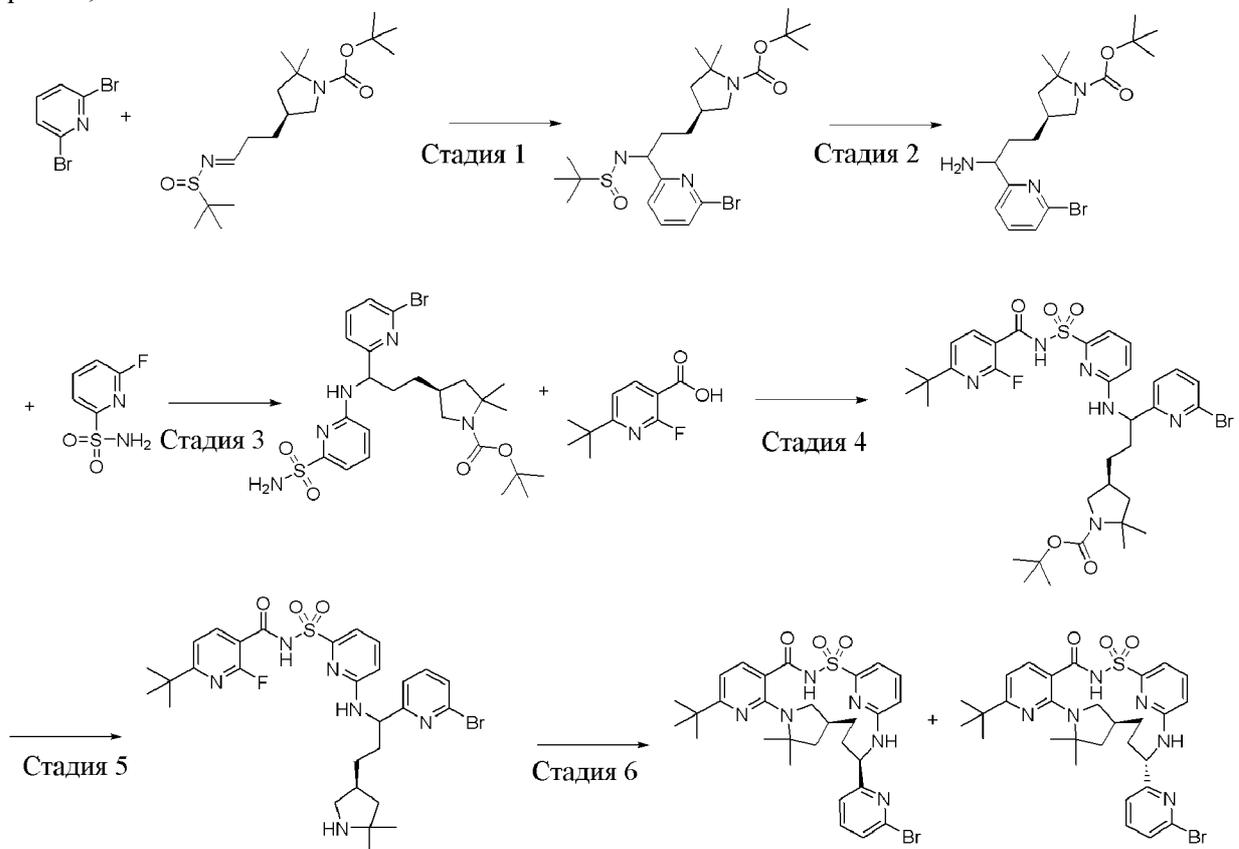
тетраметилтетрагидропиран-4-ил)пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-фтор-пиридин-3-карбоксамид (трифторуксусная кислота (1)) (380 мг, 0,4840 ммоль) растворяли в DMF (6 мл). K_2CO_3 (535 мг, 3,8710 ммоль) добавляли. Смесь нагревали на масляной бане при $140^\circ C$ в атмосфере азота из баллона в течение 15 ч. Смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 40 г) с применением от 0 до 40% EtOAc в гексанах с получением (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-(2,2,6,6-тетраметилоксан-4-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона, диастереомеров 2, в виде белого твердого вещества (145 мг, 48%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,46 (s, 1H), 7,62 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,03 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,88 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 6,73 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,64 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,08-2,94 (m, 1H), 2,61 (t, *J*=10,5, 10,5 Гц, 1H), 2,16-1,99 (m, 1H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,70-1,56 (m, 7H), 1,55-1,45 (m, 5H), 1,28 (s, 9H), 1,26-1,23 (m, 1H), 1,14 (d, *J*=7,9 Гц, 6H), 1,12-1,07 (m, 1H), 1,04 (d, *J*=8,7 Гц, 6H), 0,96 (t, *J*=12,7, 12,7 Гц, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 611,3505, обнаруженное 612,5 (M+1)⁺; время удерживания: 3,41 минуты (способ N на основе LC).

[00270] Соединение, представленное в следующей таблице, получали способом, аналогичным описанному выше с применением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидропиран-4-ил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата, диастереомера 1, в качестве исходного материала.

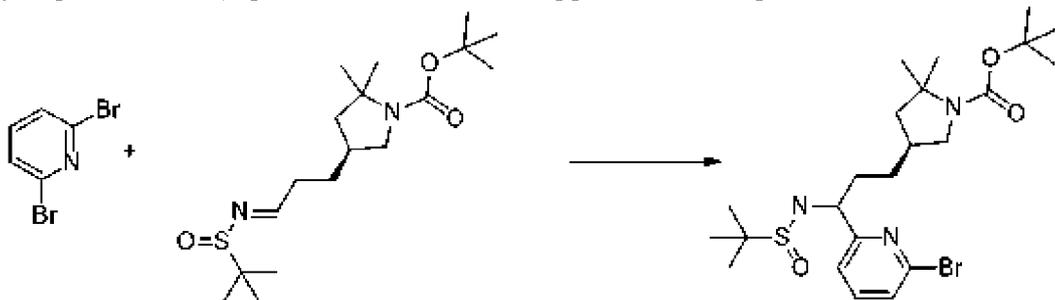
Номер соединения	Структура	ЯМР	Время удерживания в соответствии с LCMS (мин.)	Точная масса	M+1	Способ на основе LCMS
Соединение 43 (диастереомер 1)		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,50 (s, 1H), 7,58 (t, <i>J</i> =7,9, 7,9 Гц, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 6,61 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 3,29-3,04 (m, 1H), 2,86-2,61 (m, 1H), 2,28-2,18 (m,	3,49	611,351	612,5	Способ N на основе LC

		1H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,74-1,40 (m, 12H), 1,29- 1,15 (m, 15H), 1,09 (s, 3H), 1,06 (s, 6H), 0,98-0,89 (m, 2H).				
--	--	---	--	--	--	--

Пример 18. Получение (14*S*,17*R*)-17-(6-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 215, и (14*S*,17*S*)-17-(6-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 214



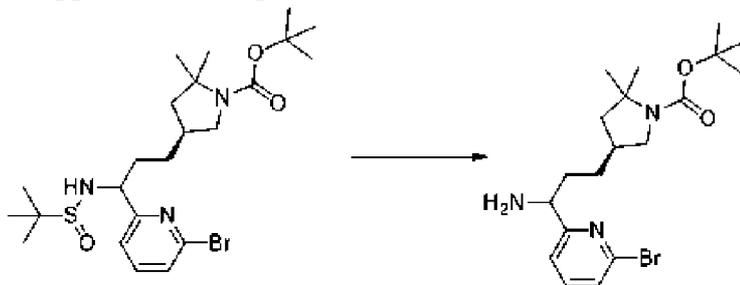
Стадия 1. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-(6-бром-2-пиридил)-3-(*трет*-бутилсульфиниламино)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00271] 2,6-Дибромпиридин (12 г, 50,656 ммоль) растворяли в THF (100 мл). Раствор

охлаждали на бане с сухим льдом и ацетоном и перемешивали в атмосфере азота из баллона в течение 20 мин. *n*-BuLi (20 мл 2,5 М раствора в гексанах, 50,00 ммоль) добавляли быстро по каплям (экзотермическая реакция). Смесь перемешивали на бане с сухим льдом и ацетоном в течение 45 мин. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[(3*E*)-3-*трет*-бутилсульфинилиминопропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (8 г, 22,313 ммоль) в THF (20 мл с ополаскиванием 5 мл) добавляли. После 15 мин. добавляли NH₄Cl (30 мл, насыщенный водный раствор) с последующим добавлением воды (100 мл) и EtOAc (100 мл). Обеспечивали нагревание смеси до к. т. Слои разделяли и органический слой концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 120 г) с применением от 5 до 50% EtOAc в гексанах с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(6-бром-2-пиридил)-3-(*трет*-бутилсульфиламино)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (8 г, 62%). ESI-MS масса/заряд расч. 515,1817, обнаруженное 518,5 (M+1)⁺; время удерживания: 3,86 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 2. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(6-бром-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

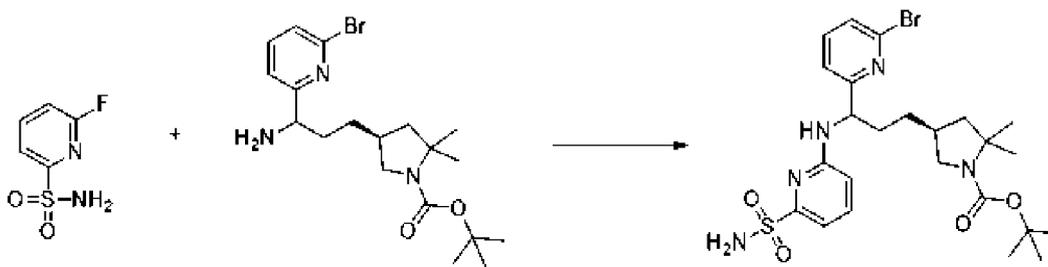


[00272]

трет-Бутил-(4*S*)-4-[3-(6-бром-2-пиридил)-3-(*трет*-

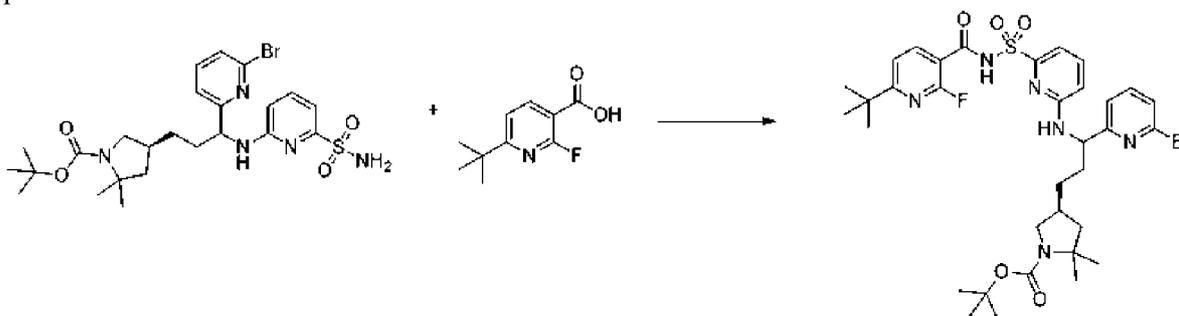
бутилсульфиламино)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (8 г, 13,939 ммоль) растворяли в смеси растворителей THF (100 мл) и воды (20 мл). Молекулярный йод (980 мг, 0,1988 ммоль, 3,8612 ммоль) добавляли. Затем смесь нагревали на масляной бане при 50°C в течение 3 ч. Ее охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и Na₂S₂O₃ (10 г в 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия). Слои разделяли. Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное коричневое масло применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(6-бром-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (7 г, 110%). ESI-MS масса/заряд расч. 411,1521, обнаруженное 414,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,86 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 3. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-(6-бром-2-пиридил)-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00273] К смеси *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(6-бром-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (6,28 г, 12,945 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамида (4,5 г, 24,266 ммоль) в DMSO (13 мл) добавляли DIEA (6,5 мл, 37,317 ммоль). Смесь перемешивали при 115°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и затем разбавляли водой (200 мл) и EtOAc (100 мл). Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором (2 × 100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 120 г) с применением от 0 до 80% EtOAc в гексанах с получением твердого вещества бледного цвета (7,8 г с чистотой приблизительно 60%), которое растворяли в DMSO (~30 мл) для препаративной HPLC (колонка: Varian C₁₈ 10 мкм 5 × 30 см; расход: 60 мл/мин.; подвижная фаза А: вода+0,1%TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил+0,1%TFA; способ: 0-45% В в течение 60 минут). Чистые фракции объединяли и повышали основность насыщенным раствором бикарбоната натрия и ацетонитрил удаляли. Продукт экстрагировали с помощью DCM и органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(6-бром-2-пиридил)-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (4,15 г, 54%) в виде белого порошка. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,67 (t, J=7,7, 7,7 Гц, 1H), 7,62-7,50 (m, 3H), 7,48 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,97 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,72 (d, J=10,1 Гц, 1H), 5,15 (bs, 1H), 3,59-3,47 (m, 1H), 2,84-2,68 (m, 1H), 2,15-2,02 (m, 1H), 1,96-1,77 (m, 3H), 1,46-1,31 (m, 15H), 1,23 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 567,1515, обнаруженное 568,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,72 минуты (способ Н на основе LC).

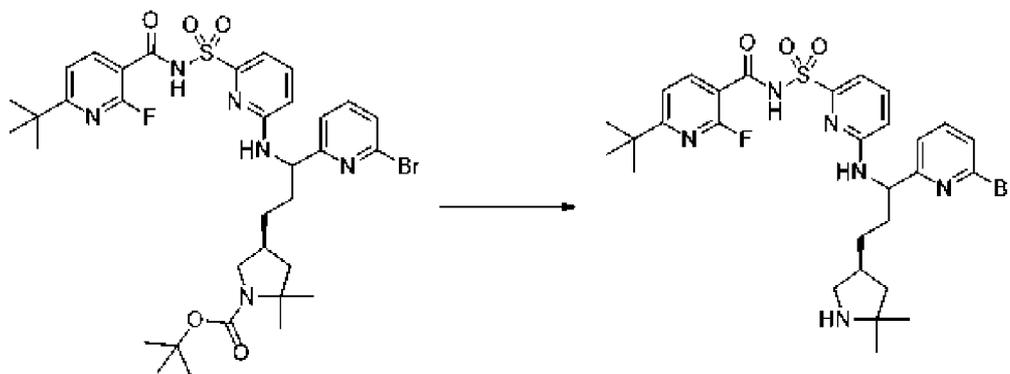
Стадия 4. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-(6-бром-2-пиридил)-3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фторпиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00274] К раствору 6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбоновой кислоты (291,5 мг, 1,478 ммоль) в THF (2,52 мл) добавляли CDI (245,7 мг, 1,515 ммоль) (перекристаллизованный из THF) и смесь перемешивали при к. т. в течение 5,5 ч., затем

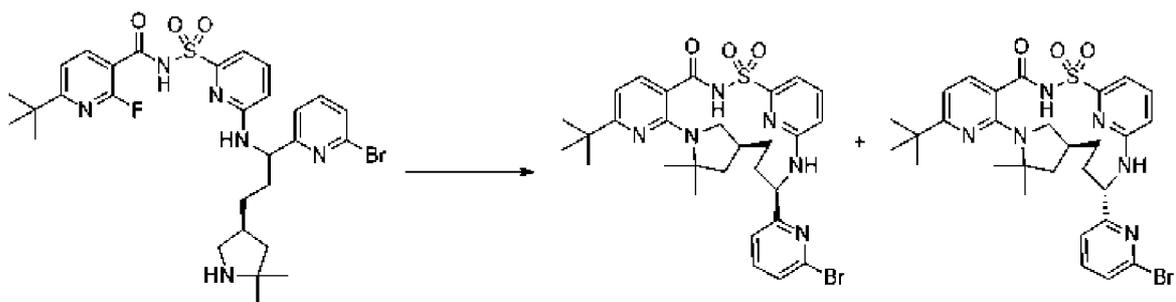
трет-бутил-(4*S*)-4-[3-(6-бром-2-пиридил)-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (420 мг, 0,7388 ммоль) добавляли в виде раствора в THF (2,5 мл) с последующим добавлением DBU (497,2 мкл, 3,325 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали 1 н. HCl (1 х) с последующим промыванием соевым раствором (1 х), затем высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до оранжевого твердого вещества, которое очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением пологого градиента от 100% гексанов до 100% EtOAc с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(6-бром-2-пиридил)-3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (433 мг, 66%). ESI-MS масса/заряд расч. 746,22614, обнаруженное 749,7 (M+3)⁺; время удерживания: 0,75 минуты (способ I на основе LC).

Стадия 5. N-[[6-[[1-(6-Бром-2-пиридил)-3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбоксамид



[00275] *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-(6-бром-2-пиридил)-3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (185 мг, 0,2474 ммоль) растворяли в DCM (807 мкл) и к смеси добавляли TFA (763 мкл, 9,901 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Концентрировали смесь до сухого состояния при пониженном давлении, добавляли 1 мл толуола и удаляли с помощью ротационного выпаривания (водяная баня 45°C). Снова добавляли 1 мл толуола и удаляли с помощью ротационного выпаривания (водяная баня 45°C), затем высушивали в высоком вакууме с получением *N*-[[6-[[1-(6-бром-2-пиридил)-3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль) (188,4 мг, 100%).

Стадия 6. (14*S*,17*R*)-17-(6-Бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 215, и (14*S*,17*S*)-17-(6-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 214.



[00276] К раствору *N*-[[6-[[1-(6-бром-2-пиридил)-3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль) (188,4 мг, 0,2474 ммоль) в NMP (11,31 мл) добавляли карбонат калия (239,5 мг, 1,733 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин. Смесь нагревали при 165°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 1 н. раствором HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (1 х). Органическую фазу промывали солевым раствором (1×), высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до получения коричневого масла, которое фильтровали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки C₁₈ (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и хроматографии с двойным градиентом от 50 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 мМ HCl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением в качестве первого диастереомера, который элюируется, (14*S*,17*R*)-17-(6-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-

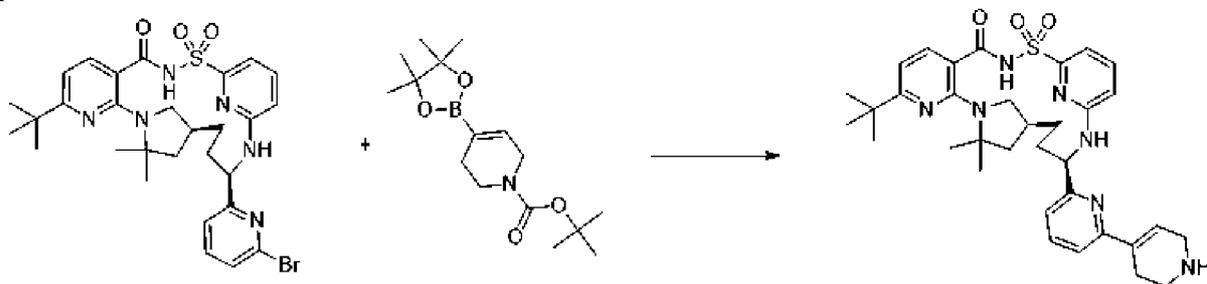
пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона в виде белого твердого вещества (37,3 мг, 46%). ESI-MS масса/заряд расч. 626,1675, обнаруженное 629,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,24 минуты, и в качестве второго диастереомера, который элюируется, (14*S*,17*S*)-17-(6-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона в виде белого твердого вещества (35 мг, 45%). ESI-MS масса/заряд расч. 626,1675, обнаруженное 629,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,27 минуты

[00277] Диастереомер 1: (14*S*,17*R*)-17-(6-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,47 (s, 1H), 7,77-7,61 (m, 4H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,13 (dd, *J*=7,2, 0,7 Гц, 1H), 6,90 (dd, *J*=8,5, 0,8 Гц, 1H), 6,66 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 5,29-5,16 (m, 1H), 3,17 (dd, *J*=10,8, 6,2 Гц, 1H), 2,79-2,68 (m, 1H), 2,22 (s, 1H), 1,92 (d, *J*=6,0 Гц, 2H), 1,85 (dd, *J*=11,6, 5,2 Гц, 1H), 1,75 (d, *J*=14,3 Гц, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,58 (t, *J*=12,4 Гц, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,49-1,40 (m, 1H), 1,29 (s, 9H), ESI-MS масса/заряд расч. 626,1675, обнаруженное 629,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,24 минуты (способ А на основе LC).

[00278] Диастереомер 2: (14*S*,17*S*)-17-(6-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-

диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,30 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,63 (dt, *J*=16,0, 7,8 Гц, 2H), 7,52 (d, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,23 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,86 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,64 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,12 (s, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,20-2,08 (m, 1H), 1,87 (dd, *J*=12,0, 6,0 Гц, 1H), 1,75 (d, *J*=12,6 Гц, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,51 (s, 1H), 1,37-1,30 (m, 1H), 1,28 (s, 9H), 1,16 (d, *J*=11,9 Гц, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 626,1675, обнаруженное 629,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,27 минуты (способ А на основе LC).

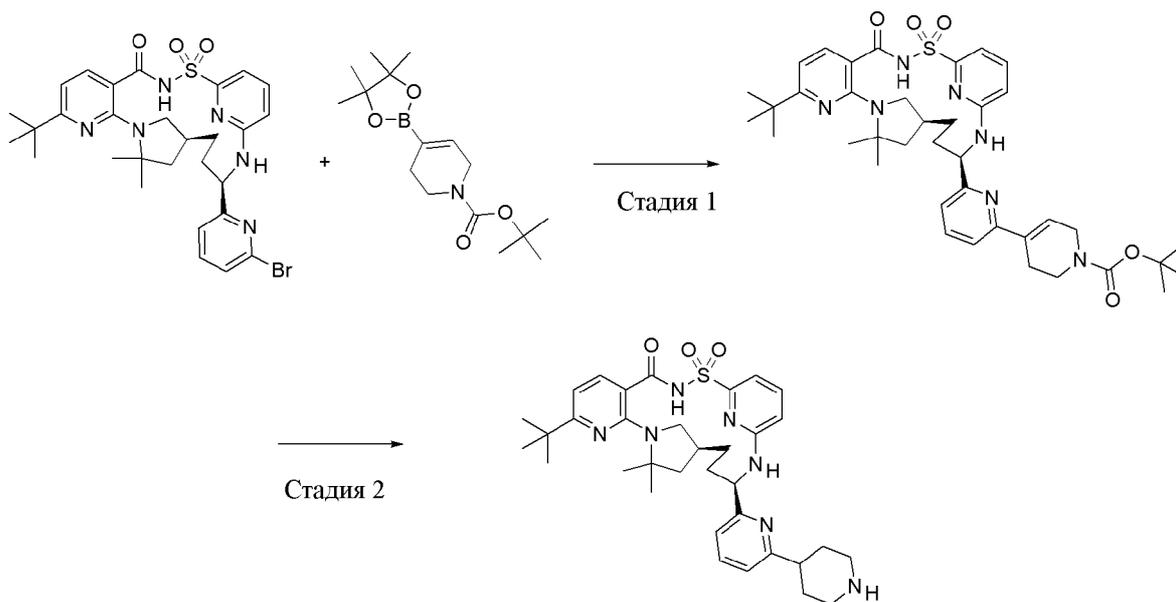
Пример 19. Получение (14*S*,17*R*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-{1',2',3',6'-тетрагидро-[2,4'-бипиридин]-6-ил}-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 142



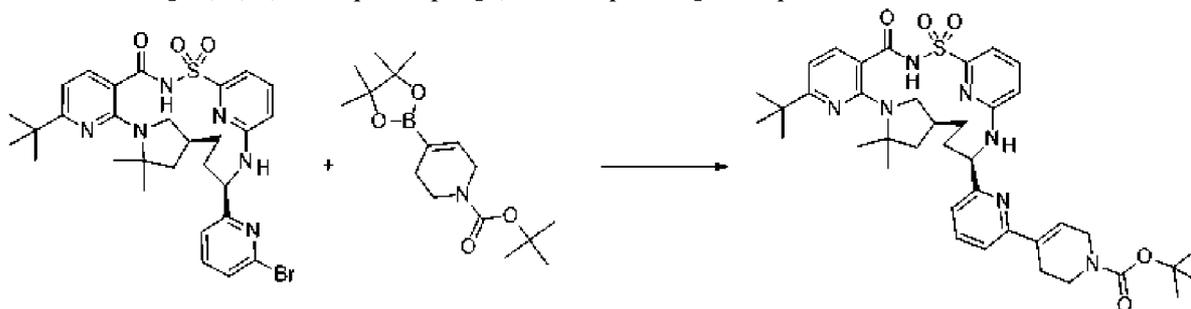
[00279] Объединяли (14*S*,17*R*)-17-(6-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (30,2 мг, 0,0456 ммоль), *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (21,16 мг, 0,0684 ммоль), карбонат калия (31,97 мг, 0,231 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (3,7 мг, 0,0045 ммоль), DMSO (867 мкл) и воду (114 мкл) во флаконе и барботировали азот через смесь в течение 2 минут. Реакционную смесь закрывали крышкой и нагревали до 120°C в течение 2 ч. Охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 1 н. раствором HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (3 х). Объединяли органические фракции, высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до остатка, который фильтровали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Luna C₁₈ (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и хроматографии с двойным градиентом от 30 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 мМ HCl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением белого твердого вещества, которое растворяли в дихлорметане (573 мкл) с последующим добавлением TFA (208 мг, 1,825 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч., затем летучие вещества удаляли с помощью ротационного выпаривания. Полученный осадок фильтровали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Luna C₁₈ (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и хроматографии с двойным градиентом от 30 до 99% подвижной фазы

В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 мМ НСl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл и температура колонки=25 С) с получением в виде белого твердого вещества (14*S*,17*R*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-{1',2',3',6'-тетрагидро-[2,4'-бипиридин]-6-ил}-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (гидрохлоридная соль) (9,9 мг, 33%). ESI-MS масса/заряд расч. 629,3148, обнаруженное 630,7 (M+1)⁺; время удерживания: 1,73 минуты (способ А на основе LC).

Пример 20. Получение (14*S*,17*R*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-[6-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 132



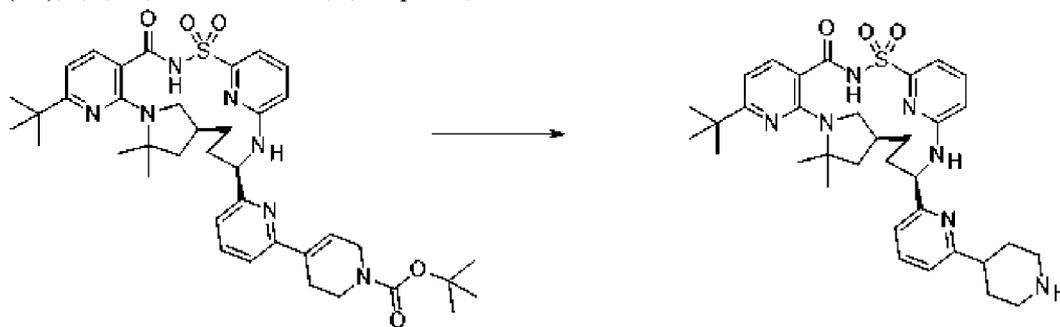
Стадия 1. *трет*-Бутил-6-[(14*S*,17*R*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]-1',2',3',6'-тетрагидро-[2,4'-бипиридин]-1'-карбоксилат



[00280] Объединяли (14*S*,17*R*)-17-(6-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (20,5 мг, 0,0310 ммоль), *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (14,37 мг, 0,0465 ммоль), карбонат калия (21,7 мг, 0,157 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (2,5 мг, 0,0031 ммоль), DMSO (589 мкл) и воду (78 мкл) во флаконе и барботировали азот через смесь в течение 2

минут. Реакционную смесь закрывали крышкой и нагревали до 120°C в течение 2 ч. Охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 1 н. раствором HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x). Объединяли органические фракции, высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до остатка, который фильтровали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Luna C₁₈ (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и хроматографии с двойным градиентом от 30 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 мМ HCl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением в виде белого твердого вещества, *трет*-бутил-6-[(14*S*,17*R*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]-1',2',3',6'-тетрагидро-[2,4'-бипиридин]-1'-карбоксилата (гидрохлоридная соль) (22,1 мг, 93%). ESI-MS масса/заряд расч. 729,36725, обнаруженное 730,9 (M+1)⁺; время удерживания: 0,86 минуты (способ D на основе LC).

Стадия 2. (14*S*,17*R*)-8-трет-Бутил-12,12-диметил-17-[6-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 132



[00281] Растворяли смесь *трет*-бутил-6-[(14*S*,17*R*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]-1',2',3',6'-тетрагидро-[2,4'-бипиридин]-1'-карбоксилата (гидрохлоридная соль) (22,1 мг, 0,0288 ммоль) и 10% палладия на угле (15,35 мг, 0,01442 ммоль) в этаноле (1 мл) и барботировали азот через смесь в течение 2 минут. Барботировали водород через смесь в течение 2 мин., затем закрывали, продували водородом из баллона и перемешивали в течение 3 ч. Продували реакционный сосуд газообразным азотом, затем фильтровали через слой целита с последующим фильтрованием с помощью микрофильтрации через фритту 0,2 мкм. Концентрировали фильтрат с получением остатка, который затем растворяли в DCM (500 мкл) и TFA (89 мкл, 1,154 ммоль) добавляли. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч., затем летучие вещества удаляли с помощью ротационного выпаривания. Остаток растворяли в DMSO, фильтровали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Luna C₁₈ (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и хроматографии с двойным градиентом от 30 до 99%

подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 мМ НСl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл и температура колонки=25°С) с получением в виде белого твердого вещества (14*S*,17*R*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-[6-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (гидрохлоридная соль) (6 мг, 31%). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,73 (d, *J*=10,0 Гц, 1H), 7,69-7,59 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,14 (t, *J*=7,1 Гц, 2H), 6,92 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,65 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 5,20 (s, 1H), 3,36 (d, *J*=12,6 Гц, 2H), 3,15 (s, 1H), 3,06-2,92 (m, 3H), 2,75 (t, *J*=10,5 Гц, 1H), 2,28-2,08 (m, 2H), 2,02 (dd, *J*=20,1, 10,5 Гц, 2H), 1,89 (dtd, *J*=25,2, 13,1, 5,1 Гц, 4H), 1,74 (d, *J*=14,5 Гц, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,59 (t, *J*=12,3 Гц, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,49-1,39 (m, 1H), 1,28 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 631,33044, обнаруженное 632,7 (M+1)⁺; время удерживания: 1,5 минуты (способ А на основе LC).

[00282] Представлен следующий перечень реагентов на основе бора, которые являются коммерчески доступными.

(Диметиламино)метил-трифтор-боргидрид, калиевая соль

1*H*-Пиразол-3-илбороновая кислота

2-(3,6-Дигидро-2*H*-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

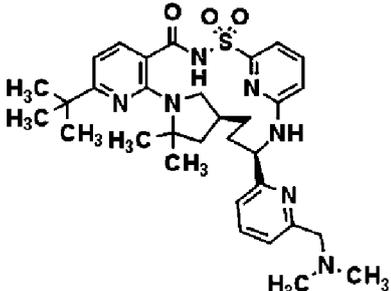
4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол

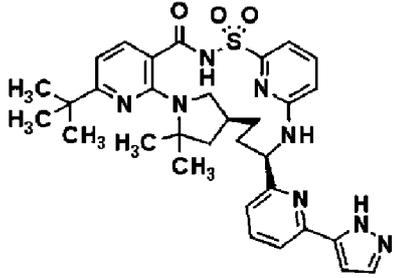
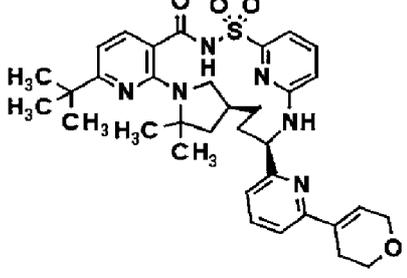
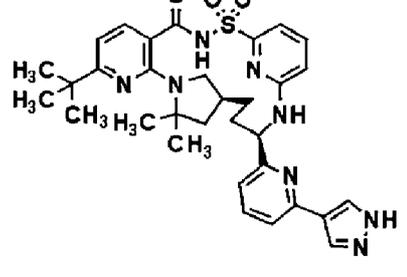
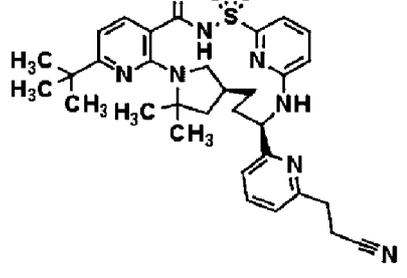
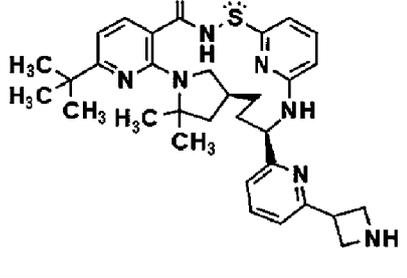
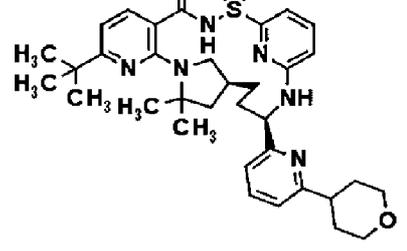
3-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропаннитрил

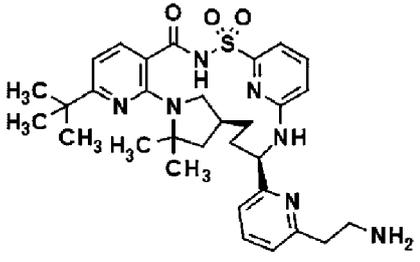
трет-Бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)азетидин-1-карбоксилат

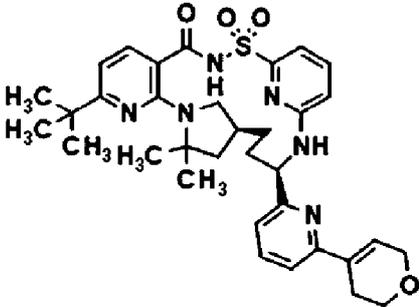
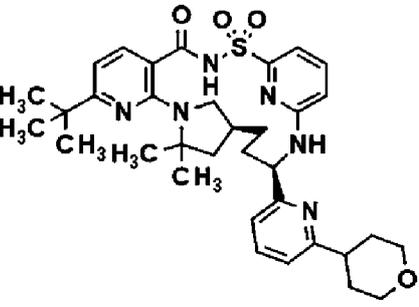
трет-Бутил-*N*-[2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)этил]карбамат

[00283] Соединения, представленные в следующих таблицах, получали способом, аналогичным описанному выше с применением коммерчески доступных реагентов на основе бора, приведенных в таблице выше.

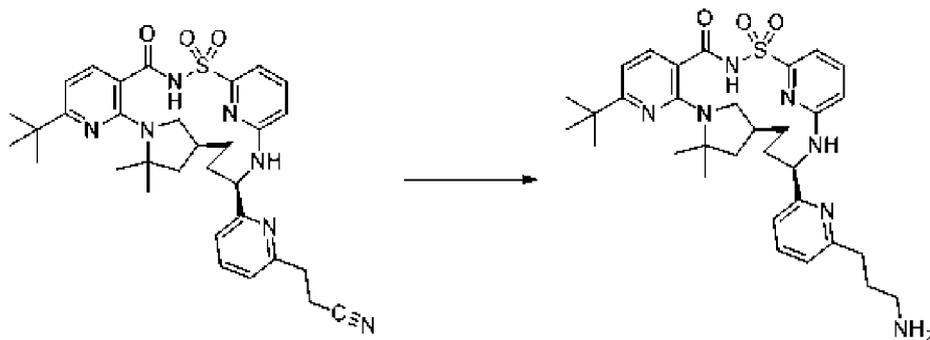
Номер соединения	Молекула	Время удерживания в соответствии с LCMS (мин.)	Точная масса	M+1	Способ на основе LCMS
Соединение 99, гидрохлоридная соль		1,59	605,315	606,7	Способ А на основе LC

Соединение 77, гидрохлоридная соль		1,85	614,279	615,6	Способ А на основе LC
Соединение 150, гидрохлоридная соль		1,99	630,299	631,7	Способ А на основе LC
Соединение 67, гидрохлоридная соль		1,83	614,279	615,7	Способ D на основе LC
Соединение 140		1,88	601,284	602,2	Способ А на основе LC
Соединение 152, гидрохлоридная соль		1,64	603,299	604,7	Способ А на основе LC
Соединение 148, гидрохлоридная соль		1,77	632,314	633,7	Способ А на основе LC

Соединение 104, гидрохлоридная соль		1,56	591,299	592,7	Способ А на основе LC
---	---	------	---------	-------	--------------------------------

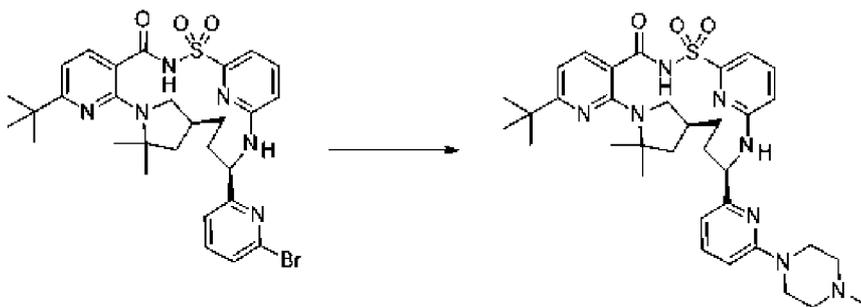
Номер соединения	Молекула	ЯМР
Соединение 150, гидрохлоридная соль		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,46 (s, 1H), 7,74-7,58 (m, 4H), 7,35 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,10 (d, J=7,1 Гц, 1H), 6,90 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,82-6,78 (m, 1H), 6,65 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,23 (dd, J=11,6, 8,5 Гц, 1H), 4,26 (d, J=3,0 Гц, 2H), 3,80 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,16 (d, J=2,4 Гц, 1H), 2,76 (t, J=10,5 Гц, 1H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,21 (d, J=14,3 Гц, 1H), 2,12 (s, 1H), 1,95-1,80 (m, 3H), 1,74 (s, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,58 (t, J=12,4 Гц, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,45 (d, J=10,7 Гц, 1H), 1,28 (s, 9H).
Соединение 148, гидрохлоридная соль		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,46 (s, 1H), 7,77-7,54 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,11 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,90 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,65 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,00-3,88 (m, 2H), 3,56-3,44 (m, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,75 (t, J=10,5 Гц, 1H), 2,21 (s, 1H), 2,07 (d, J=12,6 Гц, 1H), 1,93-1,82 (m, 2H), 1,76 (td, J=10,6, 9,9, 6,1 Гц, 5H), 1,66 (s, 3H), 1,58 (t, J=12,4 Гц, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,46 (d, J=13,5 Гц, 1H), 1,28 (s, 9H).

Пример 21. Получение (14*S*,17*R*)-17-[6-(3-аминопропил)пиридин-2-ил]-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 134



[00284] Во флаконе объемом 4 мл 3-{6-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-2-ил}пропаннитрил (24 мг, 0,0395 ммоль) растворяли в EtOH (2 мл) и продували азотом в течение 5 минут. К смеси добавляли никель Ренея (8 мг 50% об./об. смеси, 0,0681 ммоль) с последующим добавлением водорода из баллона. Смесь герметизировали и нагревали при 60°C в течение 14 ч. Охлаждали до комнатной температуры. Водород из баллона удаляли и сосуд быстро дегазировали азотом. Добавляли 2 капли конц. HCl, перемешивали 1 минуту, затем фильтровали элюированием с помощью метанола. Фильтрат концентрировали, растворяли в минимальном количестве DMSO, затем смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиента от 1 до 70% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) в течение 15 мин. с получением (14*S*,17*R*)-17-[6-(3-аминопропил)пиридин-2-ил]-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (гидрохлоридная соль) (17,7 мг, 68%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (s, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,69 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,64 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,17 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,93 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,66 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,14 (s, 2H), 2,83 (q, *J*=6,2 Гц, 2H), 2,68 (t, *J*=10,3 Гц, 1H), 2,37 (s, 1H), 2,03 (p, *J*=7,4 Гц, 4H), 1,84 (dd, *J*=11,6, 5,1 Гц, 1H), 1,77 (d, *J*=14,3 Гц, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,57 (t, *J*=12,4 Гц, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,28 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 605,3148, обнаруженное 606,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,38 минуты (способ А на основе LC).

Пример 22. Получение (14*S*,17*R*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 195



[00285] Объединяли (14*S*,17*R*)-17-(6-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (16 мг, 0,02417 ммоль) и 1-метилпиперазин (5 мкл, 0,04834 ммоль) в THF (300 мкл) во флаконе, закрывали крышкой, нагревали до 70°C и перемешивали 30 минут, затем при 100°C в условиях микроволнового излучения в течение 30 минут, затем при 125°C в условиях микроволнового излучения в течение 30 минут. Добавляли 1-метилпиперазин (54 мкл, 0,4834 ммоль) и нагревали до 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 8 ч. Смесь концентрировали с удалением THF, затем растворяли в DMSO, фильтровали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Luna C₁₈ (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и хроматографии с двойным градиентом от 1 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 mM HCl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл и температура колонки=25°C). Совместно элюировали с побочным продуктом. Выделяли фракции, содержащие продукт, растворяли в DMSO, фильтровали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки C₁₈ (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и хроматографии с двойным градиентом от 25 до 75% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 mM HCl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением в виде белого твердого вещества (14*S*,17*R*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (гидрохлоридная соль) (4,77 мг, 28%). ESI-MS масса/заряд расч. 646,3414, обнаруженное 647,7 (M+1)⁺; время удерживания: 1,67 минуты (способ А на основе LC).

[00286] Представлен следующий перечень реагентов на основе амина, которые являются коммерчески доступными.

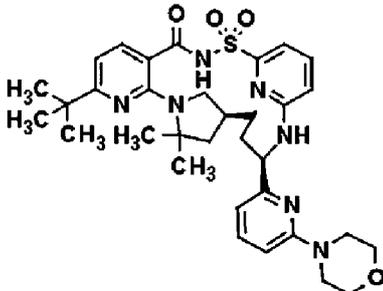
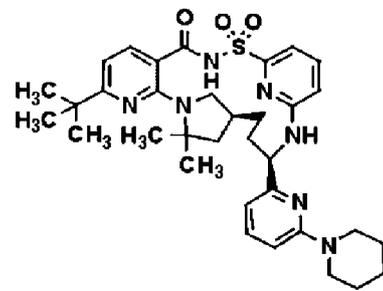
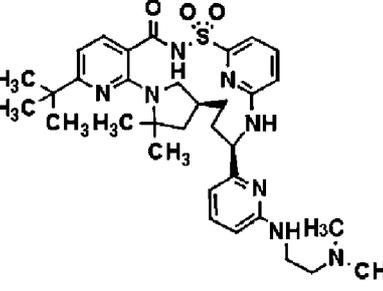
Морфолин

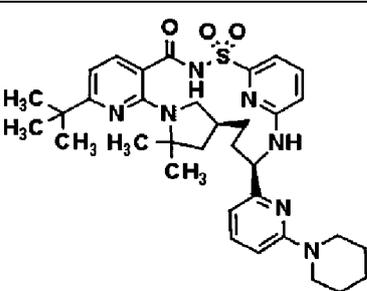
Пиперидин

N,N'-Диметилэтан-1,2-диамин

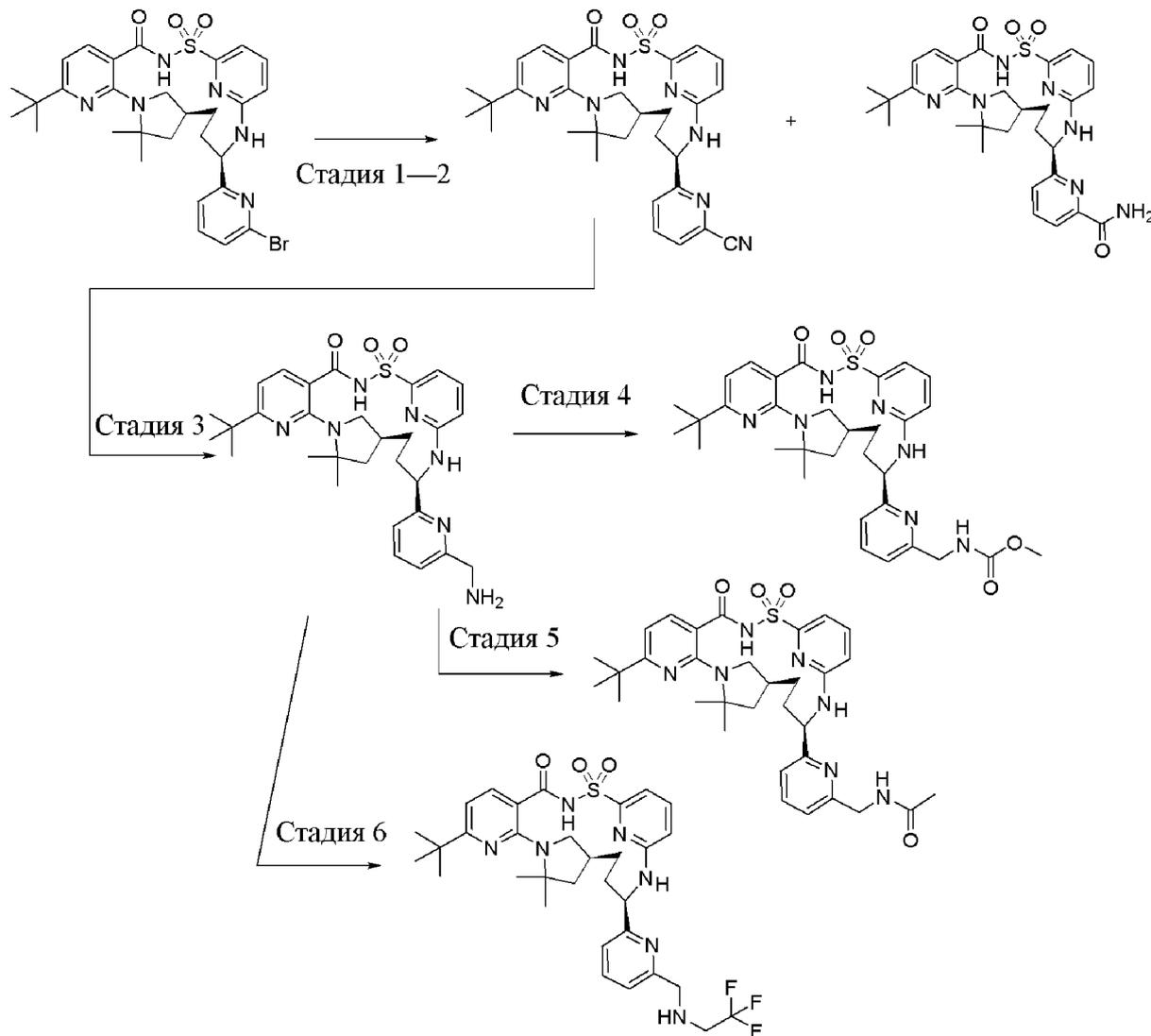
[00287] Соединения, представленные в следующих таблицах, получали способом,

аналогичным описанному выше с применением реагентом на основе амина, приведенных в таблице выше.

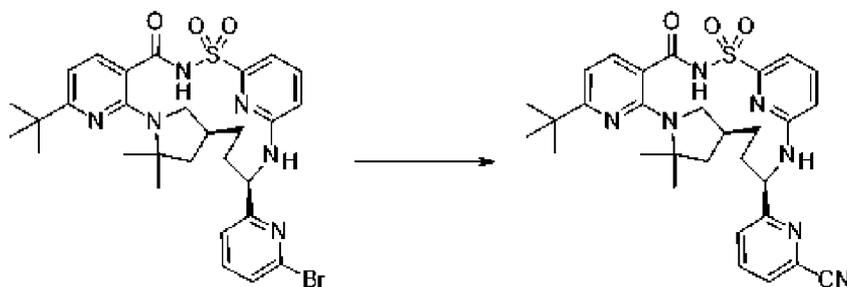
Номер соединения	Молекула	Время удерживания в соответствии с LCMS (мин.)	Точная масса	M+1	Способ на основе LCMS
Соединение 191		1,79	633,31	634,7	Способ А на основе LC
Соединение 174		1,78	631,33	632,7	Способ А на основе LC
Соединение 189, гидрохлоридная соль		1,47	634,341	635,7	Способ А на основе LC

Номер соединения	Молекула	ЯМР
Соединение 174		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 7,68-7,56 (m, 2H), 7,46 (d, $J=24,1$ Гц, 2H), 7,08 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,88 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,64 (d, $J=8,0$ Гц, 3H), 5,09 (s, 1H), 3,50 (s, 4H), 3,17 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,20 (s, 2H), 2,04 (d, $J=12,7$ Гц, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,73 (d, $J=14,2$ Гц, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,55 (d, $J=10,3$ Гц, 6H), 1,50 (s, 3H), 1,45 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 1,28 (s, 9H).

Пример 23. Получение 6-[(1*S*,17*R*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]пиридин-2-карбонитрила, соединения 211



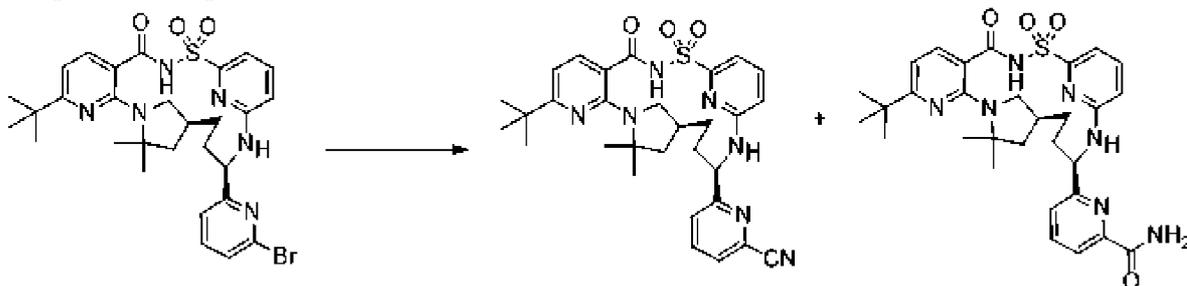
Стадия 1. 6-[(1*S*,17*R*)-8-*трет*-Бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]пиридин-2-карбонитрил, соединение 211



[00288] К (1*S*,17*R*)-17-(6-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триону (24 мг, 0,0362 ммоль) в DMF (227 мкл) добавляли дицианоцинк (2,8

мкл, 0,0435 ммоль) с последующим добавлением Pd(PPh₃)₄ (5 мг, 0,00435 ммоль). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси в атмосфере азота при 150°C в течение 30 минут. Фильтровали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Luna C₁₈ (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и хроматографии с двойным градиентом от 30 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=Н₂О (5 мМ НСl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением в виде белого твердого вещества 6-[(14*S*,17*R*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]пиридин-2-карбонитрила (15,6 мг, 75%). ESI-MS масса/заряд расч. 573,2522, обнаруженное 574,6 (M+1)⁺; время удерживания: 2,12 минуты (способ А на основе LC).

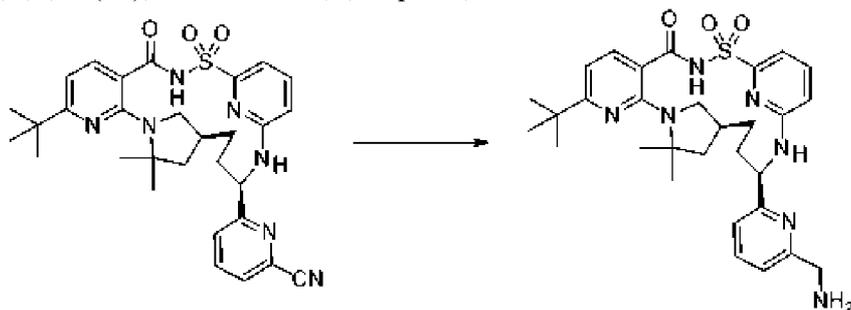
Стадия 2. 6-[(14*S*,17*R*)-8-*трет*-Бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]пиридин-2-карбонитрил, соединение 211, и 6-[(14*S*,17*R*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]пиридин-2-карбоксамид, соединение 70



[00289] К (14*S*,17*R*)-17-(6-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триону (107,5 мг, 0,1713 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли дицианоцинк (13 мкл, 0,206 ммоль) с последующим добавлением Pd(PPh₃)₄ (24 мг, 0,0206 ммоль). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси в атмосфере азота при 150°C в течение 2 ч. Фильтровали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Luna C₁₈ (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и хроматографии с двойным градиентом от 30 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=Н₂О (5 мМ НСl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением в виде белого твердого вещества 6-[(14*S*,17*R*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]пиридин-2-карбонитрила (60,5 мг, 62%). ESI-MS масса/заряд расч. 573,2522, обнаруженное 574,6 (M+1)⁺, время удерживания: 0,81 минуты (способ D на основе LC).

[00290] Побочный продукт выделяли в виде белого твердого вещества 6-[(14*S*,17*R*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]пиридин-2-карбоксоамида (8,5 мг, 8%) (соединение 70), ESI-MS масса/заряд расч. 591,26276, обнаруженное 592,6 (M+1)⁺; время удерживания: 1,95 минуты (способ А на основе LC).

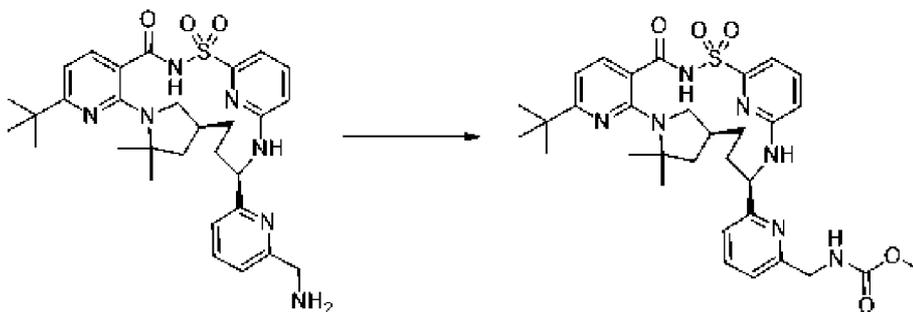
Стадия 3. (14*S*,17*R*)-17-[6-(Аминометил)пиридин-2-ил]-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 203



[00291] 6-[(14*S*,17*R*)-8-*трет*-Бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]пиридин-2-карбонитрил (12,9 мг, 0,0225 ммоль) растворяли в этаноле (1 мл) и влажный никель Ренея (1,3 мг, 0,0229 ммоль) добавляли в атмосфере азота. Азот барботировали через перемешиваемую суспензию в течение 2 минут с последующим барботированием водорода в течение 2 минут. Смесь снабжали водородом из баллона и перемешивали в течение ночи. Водород из баллона удаляли и сосуд быстро дегазировали азотом. Добавляли 2 капли конц. HCl, перемешивали 1 минуту, затем фильтровали элюированием с помощью метанола. Фильтрат концентрировали, растворяли в минимальном количестве DMSO, фильтровали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Luna C₁₈ (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и хроматографии с двойным градиентом от 30 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 mM HCl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением (14*S*,17*R*)-17-[6-(аминометил)пиридин-2-ил]-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (гидрохлоридная соль) (5,1 мг, 37%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,55 (s, 1H), 8,53 (s, 3H), 7,81 (t, J=7,8 Гц, 2H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,41 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,36 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,99 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,65 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,26 (t, J=10,1 Гц, 1H), 4,17 (d, J=5,8 Гц, 2H), 3,22 (t, J=8,7 Гц, 1H), 2,79 (t, J=10,4 Гц, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,13 (t, J=12,9 Гц, 1H), 1,86 (dd, J=12,2, 5,4 Гц, 2H), 1,74 (d, J=12,7 Гц, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,60 (d, J=12,5 Гц, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,48 (s, 1H), 1,28 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 577,2835, обнаруженное 578,6 (M+1)⁺; время удерживания:

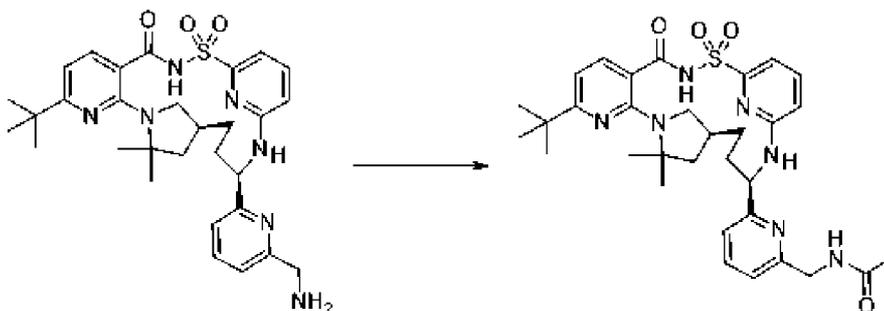
1,61 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 4. Метил-N-({6-[(14S,17R)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]пиридин-2-ил}метил)карбамат, соединение 101



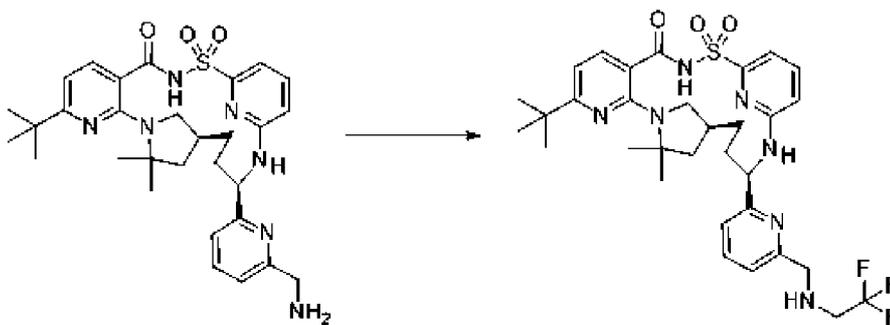
[00292] Растворяли (14S,17R)-17-[6-(аминометил)пиридин-2-ил]-8-трет-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (22,5 мг, 0,03894 ммоль) в DCM (2 мл), затем добавляли TEA (22 мкл, 0,156 ммоль) с последующим добавлением метилхлорформиата (3 мкл, 0,0389 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 13 мин., затем добавляли метилхлорформиат (3 мкл, 0,03896 ммоль) и TEA (21,72 мкл, 0,1558 ммоль), перемешивали в течение 5 мин., нагревали до 60°C, перемешивали в течение 3 мин., затем охлаждали до к. т. и добавляли метилхлорформиат (9 мкл, 0,1168 ммоль), и перемешивали в течение 5 мин., затем добавляли TEA (21,72 мкл, 0,1558 ммоль) и метилхлорформиат (15 мкл, 0,1947 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. Охлаждали полученную смесь до 0°C и добавляли TEA (54 мкл, 0,3894 ммоль) с последующим добавлением метилхлорформиата (60 мкл, 0,7787 ммоль) и продолжали перемешивание при 0°C в течение 3 ч. Разбавляли 1 н. раствором HCl, экстрагировали с помощью DCM, затем экстрагировали с помощью EtOAc. Объединяли органические фазы, высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали до остатка, который растворяли в DMSO, фильтровали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Luna C₁₈ (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и хроматографии с двойным градиентом от 30 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 mM HCl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением в виде белого твердого вещества метил-N-({6-[(14S,17R)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]пиридин-2-ил}метил)карбамата (1,29 мг, 4%). ESI-MS масса/заряд расч. 635,289, обнаруженное 636,7 (M+1)⁺; время удерживания: 1,76 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 5. N-({6-[(14S,17R)-8-трет-Бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]пиридин-2-ил}метил)ацетамид, соединение 100



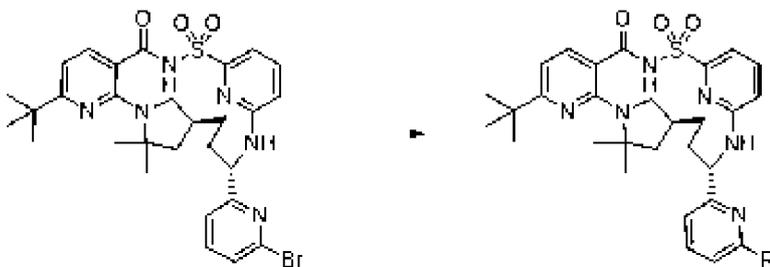
[00293] К перемешиваемому раствору (14*S*,17*R*)-17-[6-(аминометил)пиридин-2-ил]-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (22,5 мг, 0,03894 ммоль) в DCM (22 мл) при 0°C добавляли ТЕА (109 мкл, 0,7792 ммоль) с последующим добавлением ацетилхлорида (17 мкл, 0,2336 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Разбавляли 1 н. раствором HCl, экстрагировали с помощью DCM, затем экстрагировали с помощью EtOAc. Объединяли органические фазы, высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали до остатка, который растворяли в DMSO, фильтровали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Luna C₁₈ (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и хроматографии с двойным градиентом от 30 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 mM HCl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением в виде белого твердого вещества *N*-({6-[(14*S*,17*R*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]пиридин-2-ил}метил)ацетамида (5,5 мг, 23%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,48 (t, *J*=5,8 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,61 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,39 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,20 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,12 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,91 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,65 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 5,25 (t, *J*=10,8 Гц, 1H), 4,37 (dd, *J*=15,5, 5,9 Гц, 2H), 3,20 (dd, *J*=10,3, 6,8 Гц, 1H), 2,74 (t, *J*=10,4 Гц, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,74 (dd, *J*=14,3, 5,6 Гц, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,58 (t, *J*=12,4 Гц, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,49-1,40 (m, 1H), 1,28 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 619,29407, обнаруженное 620,7 (M+1)⁺; время удерживания: 1,65 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 6. (14*S*,17*R*)-8-*трет*-Бутил-12,12-диметил-17-(6-{{(2,2,2-трифторэтил)амино}метил}пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 50



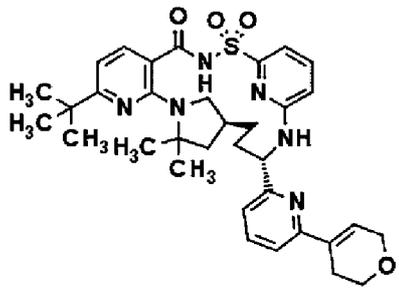
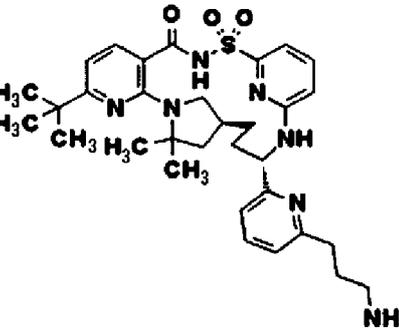
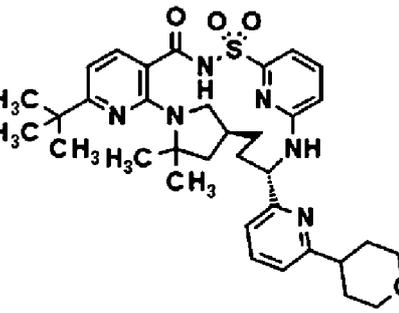
[00294] Объединяли (14*S*,17*R*)-17-[6-(аминометил)пиридин-2-ил]-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (26 мг, 0,04500 ммоль), DIEA (27 мкл, 0,157 ммоль) и DMF (1 мл) во флаконе, охлаждали до 0°C в атмосфере азота и медленно добавляли предварительно охлажденный (0°C) раствор 2,2,2-трифторэтилтрихлорметансульфоната (9 мкл, 0,0540 ммоль) в DMF (1 мл), и по завершению добавления перемешивали в течение 5 мин. при 0°C, затем нагревали до к. т. и перемешивали в течение 4 ч. Добавляли 2,2,2-трифторэтилтрихлорметансульфонат (15,2 мг, 0,05400 ммоль) и DIEA (27 мкл, 0,157 ммоль) и нагревали до 75°C и перемешивали 24 ч. Фильтровали через небольшой слой песка, затем очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Luna C₁₈ (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и хроматографии с двойным градиентом от 30 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 мМ HCl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением в виде грязно-белого твердого вещества (14*S*,17*R*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-(6-((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (0,86 мг, 3%). ESI-MS масса/заряд расч. 659,28656, обнаруженное 660,7 (M+1)⁺; время удерживания: 1,78 минуты (способ А на основе LC).

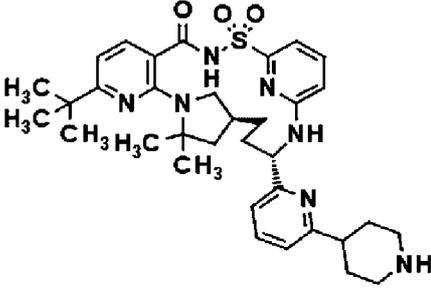
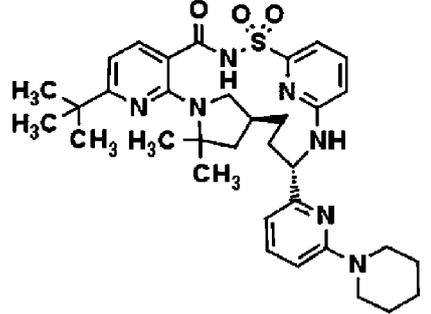
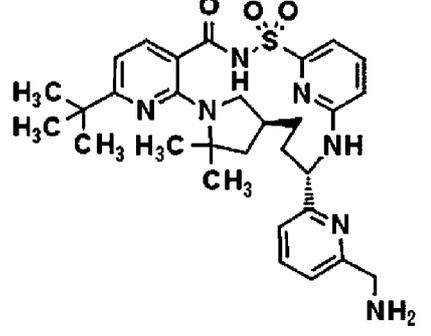
Пример 24. Получение аналогов (14*S*,17*S*)-17-(6-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 214

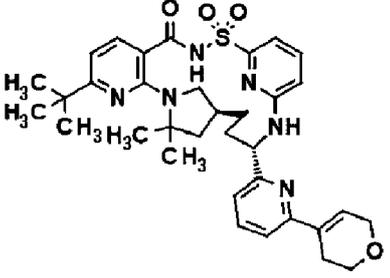
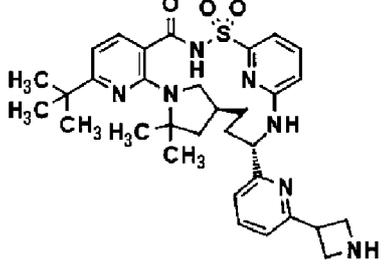
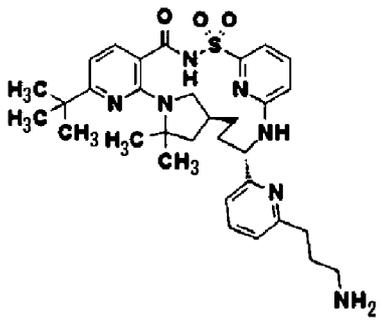
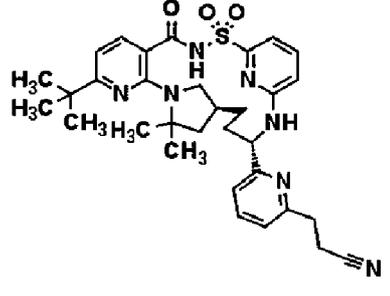
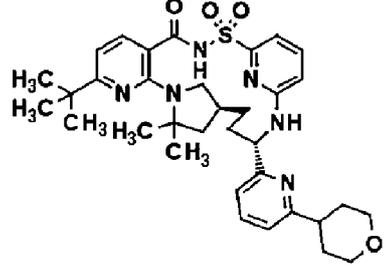


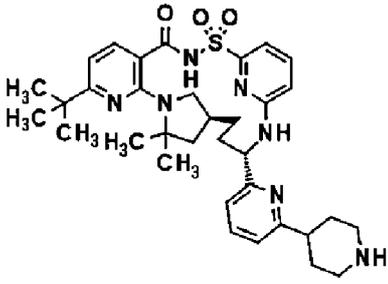
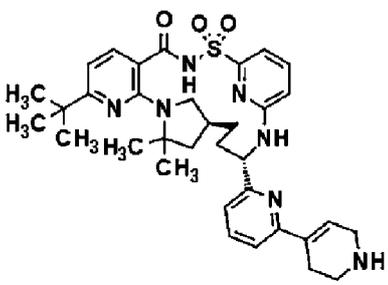
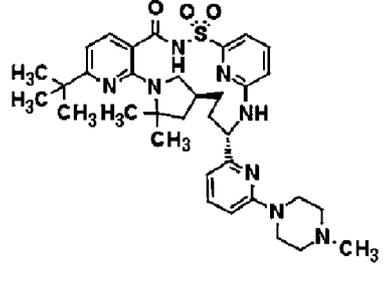
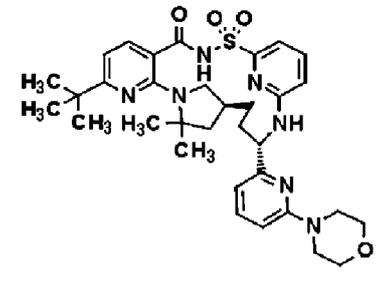
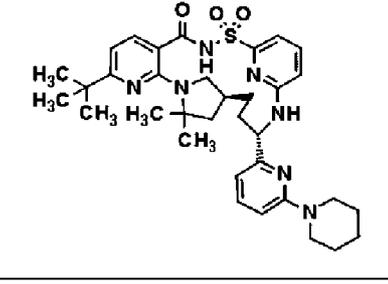
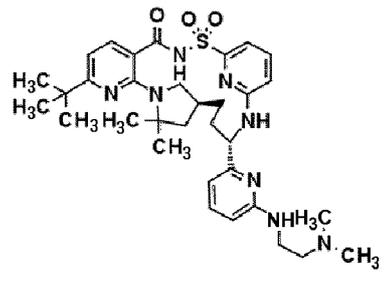
[00295] Соединения, представленные в следующих таблицах, получали способом, аналогичным описанному выше с применением (14*S*,17*S*)-17-(6-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-

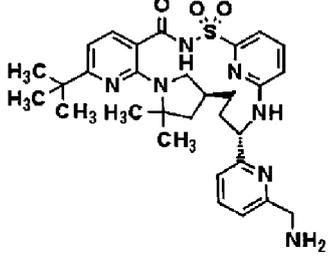
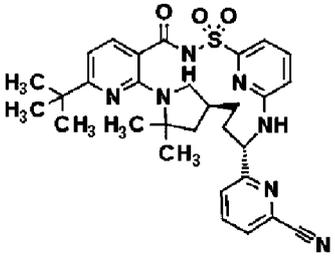
пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 214 в качестве исходного материала.

Номер соединения	Молекула	ЯМР
Соединение 149, гидрохлоридная соль		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,25 (s, 1H), 7,73 (t, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7,67-7,56 (m, 2H), 7,49 (d, <i>J</i> =7,1 Гц, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 2H), 7,21 (d, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 6,88 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,27 (q, <i>J</i> =2,9 Гц, 2H), 3,82 (t, <i>J</i> =5,5 Гц, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,55 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 2H), 2,39-2,14 (m, 4H), 1,86 (dd, <i>J</i> =12,0, 6,0 Гц, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,58 (s, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,28 (s, 9H).
Соединение 133, гидрохлоридная соль		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (s, 3H), 8,02-7,88 (m, 2H), 7,72 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,21 (s, 1H), 3,16-3,08 (m, 2H), 2,83 (td, <i>J</i> =11,8, 5,1 Гц, 3H), 2,28 (dd, <i>J</i> =16,9, 7,1 Гц, 1H), 2,04 (p, <i>J</i> =7,5, 6,8 Гц, 3H), 1,86 (dd, <i>J</i> =11,8, 5,7 Гц, 1H), 1,76 (dt, <i>J</i> =13,8, 8,1 Гц, 1H), 1,55 (d, <i>J</i> =8,6 Гц, 6H), 1,49 (d, <i>J</i> =11,5 Гц, 1H), 1,27 (s, 10H), 1,18 (dd, <i>J</i> =16,3, 8,0 Гц, 1H).
Соединение 147, гидрохлоридная соль		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,28 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (q, <i>J</i> =7,2, 6,4 Гц, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> =7,5 Гц, 2H), 6,88 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,95 (dt, <i>J</i> =11,3, 3,2 Гц, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,94 (s, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,17 (s, 1H), 1,85 (dd, <i>J</i> =11,8, 5,9 Гц, 1H), 1,79 (h,

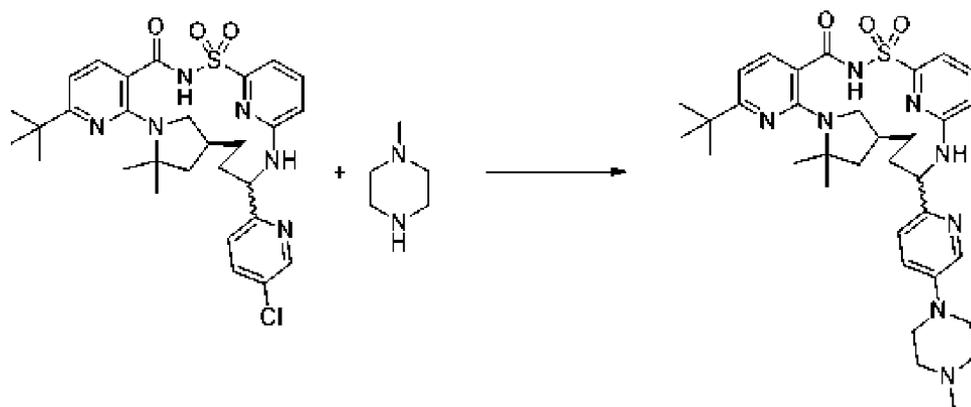
		$J=4,1, 3,3$ Гц, 4H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,56 (s, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,51 (s, 1H), 1,27 (s, 9H).
Соединение 131, гидрохлоридная соль		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,29 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,63 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (t, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,48 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,22 (dq, $J=14,8, 7,8, 7,1$ Гц, 2H), 6,89 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,63 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,37 (d, $J=12,5$ Гц, 3H), 3,08-2,94 (m, 4H), 2,31 (dd, $J=12,2, 5,2$ Гц, 1H), 2,17 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 2,06 (d, $J=13,5$ Гц, 2H), 2,01-1,89 (m, 2H), 1,86 (dd, $J=11,9, 6,0$ Гц, 1H), 1,78-1,65 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,55 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,27 (s, 9H).
Соединение 173		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,27 (s, 1H), 7,64 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,49 (s, 3H), 7,22 (s, 1H), 6,87 (d, $J=8,4$ Гц, 3H), 6,63 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,57 (s, 4H), 3,10 (s, 2H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,11 (s, 2H), 1,86 (dd, $J=11,9, 5,9$ Гц, 1H), 1,78-1,67 (m, 1H), 1,59 (d, $J=12,2$ Гц, 10H), 1,53 (s, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,23 (s, 1H).
Соединение 202, гидрохлоридная соль		^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12,25 (s, 1H), 8,60 (s, 3H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,65 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,40 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,05 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,66 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,22 (d, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,38-3,19 (m, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,12 (s, 1H), 1,86 (dd, $J=11,9, 6,0$ Гц, 1H), 1,72 (s, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,57 (d, $J=11,4$ Гц, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,24 (s, 1H).

Номер соединения	Молекула	Время удерживания в соответствии с LCMS (мин.)	Точная масса	M+1	Способ на основе LCMS
Соединение 149, гидрохлоридная соль		2	630,299	631,7	Способ А на основе LC
Соединение 151, гидрохлоридная соль		1,55	603,299	604,6	Способ А на основе LC
Соединение 133, гидрохлоридная соль		1,26	605,315	606,5	Способ А на основе LC
Соединение 139		1,8	601,284	602,2	Способ А на основе LC
Соединение 147, гидрохлоридная соль		1,71	632,314	633,7	Способ А на основе LC

Соединение 131, гидрохлоридная соль		1,39	631,33	632,7	Способ А на основе LC
Соединение 141, гидрохлоридная соль		1,67	629,315	630,7	Способ А на основе LC
Соединение 194, гидрохлоридная соль		1,6	646,341	647,7	Способ А на основе LC
Соединение 190		1,81	633,31	634,7	Способ А на основе LC
Соединение 173		1,79	631,33	632,7	Способ А на основе LC
Соединение 188, гидрохлоридная соль		1,47	634,341	635,7	Способ А на основе LC

Соединение 202, гидрохлоридная соль		1,53	577,284	578,6	Способ А на основе LC
Соединение 210		2,12	573,252	574,6	Способ А на основе LC

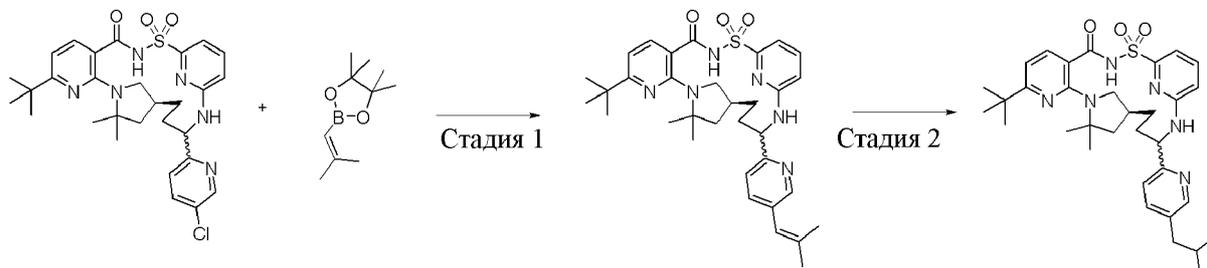
Пример 25. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 201



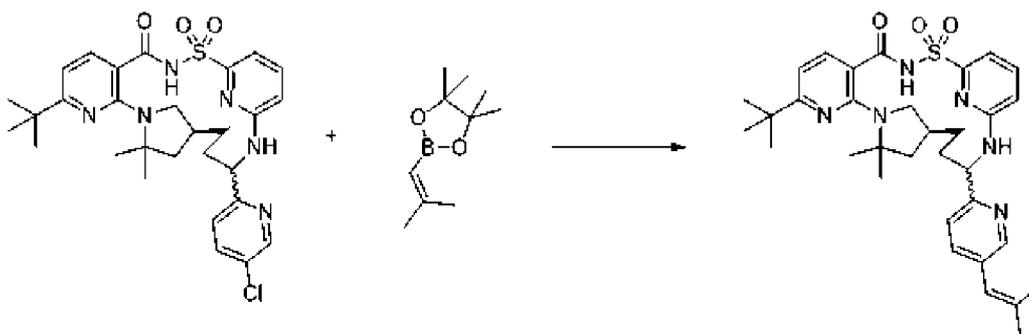
[00296] Во флаконе для микроволновой обработки (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(5-хлорпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1, соединение 209, 20 мг, 0,0343 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (750 мкл) и к смеси добавляли *трет*-бутоксид калия (6 мг, 0,05347 ммоль) с последующим добавлением 1-метилпиперазина (5 мг, 0,0499 ммоль) и дихлорида (1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазолиден)(3-хлорпиридил)палладия(II) (PEPPSI-SIPr) (3 мг, 0,0044 ммоль). Смесь продували азотом, герметизировали и нагревали до 100°C в течение 4 ч. Охлаждали до комнатной температуры и смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиентом от 1 до 70% ацетонитрила в воде (+ 5 мМ HCl) в течение 15 мин. с получением (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (гидрохлоридная соль) (4,6 мг, 19%). ESI-MS масса/заряд расч.

646,3414, обнаруженное 647,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,28 минуты (способ А на основе LC).

Пример 26. Получение (1*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-[5-(2-метилпропил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 181



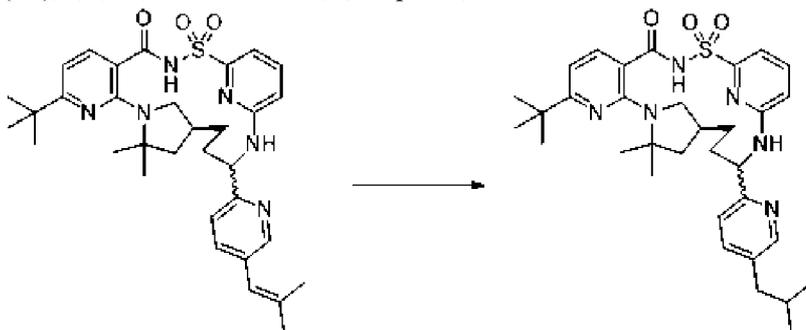
Стадия 1. (1*S*)-8-*трет*-Бутил-12,12-диметил-17-[5-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 183



[00297] Во флаконе для микроволновой обработки (1*S*)-8-*трет*-бутил-17-(5-хлорпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1, соединение 209, 72 мг, 0,1235 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метилпроп-1-енил)-1,3,2-диоксаборолан (125 мг, 0,6866 ммоль) объединяли в DMSO (1,5 мл). Добавляли к смеси [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (10 мг, 0,01367 ммоль) и водный раствор карбоната калия (300 мкл 2 М раствора, 0,600 ммоль) и азот барботировали через суспензию в течение 1 минуты. Реакционную смесь закрывали крышкой и нагревали до 105°C в течение 20 ч. Смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиентом от 20 до 80% ацетонитрила в воде (+ 5 мМ HCl) в течение 30 мин. с получением (1*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-[5-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (33 мг, 44%). ESI-MS масса/заряд расч. 602,3039, обнаруженное 603,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,76 минуты (способ А на основе LC).

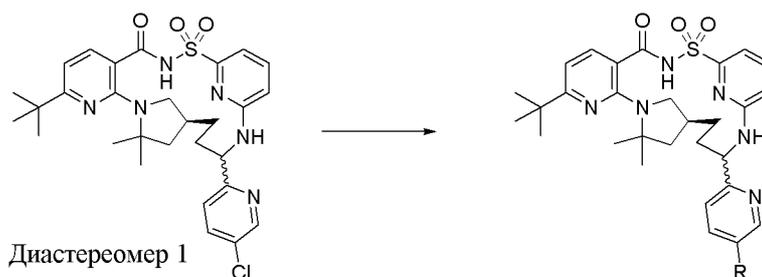
Стадия 2. (1*S*)-8-*трет*-Бутил-12,12-диметил-17-[5-(2-метилпропил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-

1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 181



[00298] В продуктом азотом флаконе объемом 20 мл (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-[5-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 183, 35 мг, 0,05748 ммоль) растворяли в MeOH (1,5 мл). К раствору реакционной смеси, продуктому азотом, добавляли палладий на угле (5 мг, 10% вес/вес., 0,0047 ммоль) и баллон, содержащий газообразный водород, присоединяли. Газообразный водород продували через раствор в течение 1 мин. перед перемешиванием в атмосфере водорода из баллонов в течение 4 ч. при к. т. Неочищенный материал фильтровали через диск фильтра Ватмана и концентрировали в потоке азота с получением вязкого остатка. Данную смесь разбавляли 1,5 мл DMSO и затем очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиентом от 20 до 80% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) в течение 30 мин. с получением белого твердого вещества (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-[5-(2-метилпропил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (18,3 мг, 52%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,52 (s, 1H), 8,63 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,32 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 8,11 (d, *J*=9,3 Гц, 2H), 7,73 (dd, *J*=8,5, 7,3 Гц, 1H), 7,43 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,35 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 6,97 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,62 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 5,09 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,64 (d, *J*=7,2 Гц, 2H), 2,29 (q, *J*=10,2, 9,4 Гц, 1H), 2,22-2,08 (m, 1H), 1,88 (ddd, *J*=21,7, 12,6, 6,2 Гц, 2H), 1,82-1,70 (m, 1H), 1,54 (d, *J*=2,5 Гц, 6H), 1,50-1,38 (m, 1H), 1,26 (s, 9H), 1,21-1,08 (m, 1H), 0,86 (dd, *J*=6,6, 2,0 Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 604,3196, обнаруженное 605,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,78 минуты (способ А на основе LC).

Пример 27. Получение аналогов, соответствующих (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(5-хлорпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триону, диастереомеру 1, соединению 209



[00299] Представлен следующий перечень реагентов на основе амина, которые являются коммерчески доступными.

Пиперидин

Морфолин

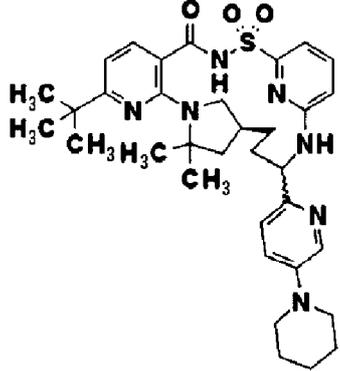
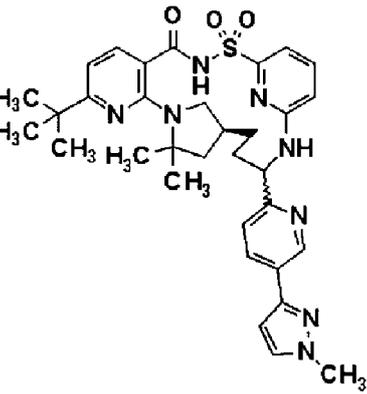
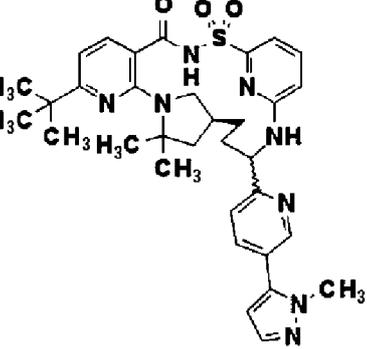
[00300] Представлен следующий перечень реагентов на основе бора, которые являются коммерчески доступными.

1-Метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол

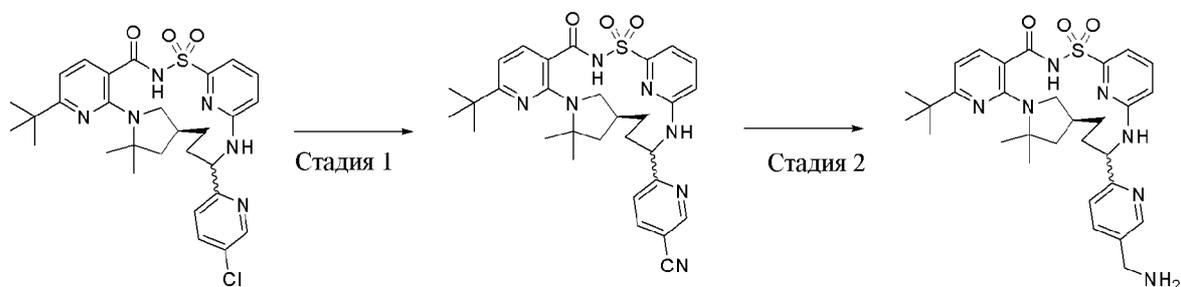
(2-Метилпиразол-3-ил)бороновая кислота

[00301] Соединения, представленные в следующих таблицах, получали способом, аналогичным описанному выше с применением реагентов на основе амина и бора, приведенных в таблице выше, и с применением (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(5-хлорпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, диастереомера 1, соединения 209 в качестве исходного материала.

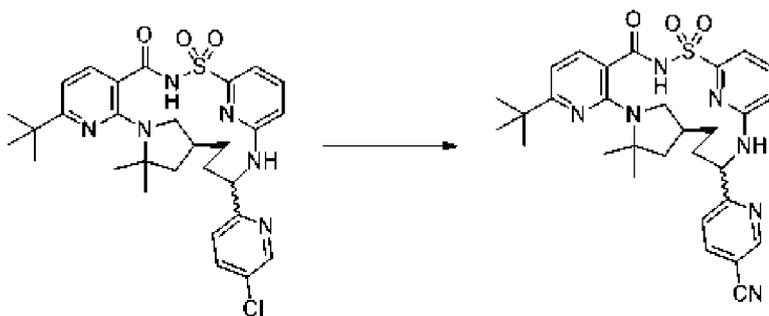
Номер соединения	Структура	Время удерживания в соответствии с LCMS (мин.)	Точная масса	M+1	Способ на основе LCMS
Соединение 199		1,56	633,31	634,2	Способ А на основе LC

Соединение 185		1,74	631,33	632,5	Способ А на основе LC
Соединение 60		1,74	628,294	629,2	Способ А на основе LC
Соединение 58		1,91	628,294	629,2	Способ А на основе LC

Пример 28. Получение (14*S*)-17-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 197

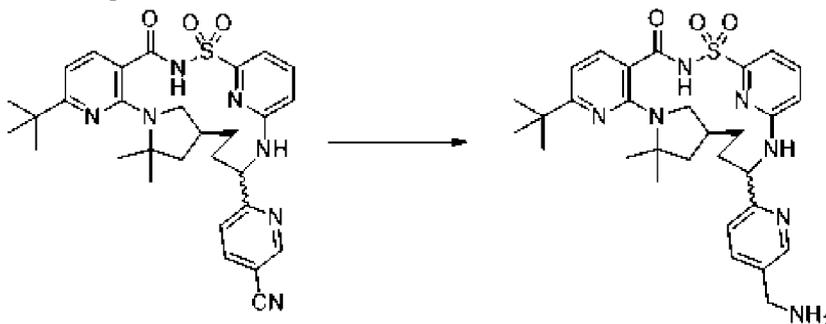


Стадия 1. 6-[(14*S*)-8-*трет*-Бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-3-карбонитрил, соединение 205



[00302] Во флаконе для микроволновой обработки (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(5-хлорпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1, соединение 209, 25 мг, 0,0429 ммоль) растворяли в смеси DMF (500 мкл):вода (5 мкл) (99:1 об.:об.) и к смеси добавляли дицианоцинк (4 мкл, 0,0630 ммоль) с последующим добавлением дициклогексил-[2-(2,6-диметоксифенил)фенил]фосфана (2 мг, 0,00487 ммоль) и Pd₂dba₃ (2 мг, 0,00218 ммоль). Смесь продували азотом, закрывали крышкой и облучали в микроволновой печи в течение 30 минут при 150°C в условиях микроволнового нагрева. Охлаждали до комнатной температуры и смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиентом от 30 до 99% ацетонитрила в воде (+ 5 мМ HCl) в течение 15 мин. с получением 6-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-3-карбонитрила (12,9 мг, 52%). ESI-MS масса/заряд расч. 573,2522, обнаруженное 574,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,05 минуты (способ А на основе LC).

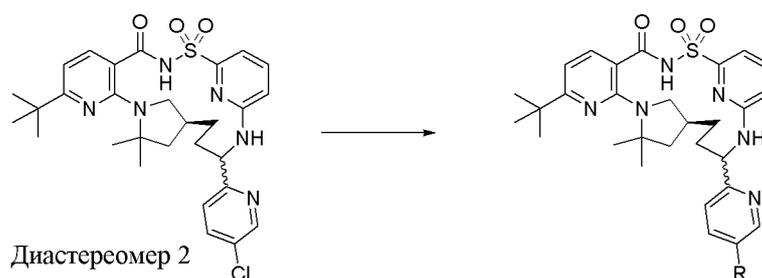
Стадия 2. (14*S*)-17-[5-(Аминометил)пиридин-2-ил]-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 197



[00303] Во флаконе для микроволновой обработки 6-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-3-карбонитрил (соединение 205 (диастереомер 1), 9,2 мг, 0,01604 ммоль) растворяли в EtOH (750 мкл) и продували азотом в течение 5 минут. К смеси добавляли никель Ренея (3 мг 50% об./об. смеси, 0,0256 ммоль) с последующим добавлением водорода из баллона. Смесь герметизировали и нагревали до 60°C в течение 4 ч. Охлаждали до комнатной температуры и смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной

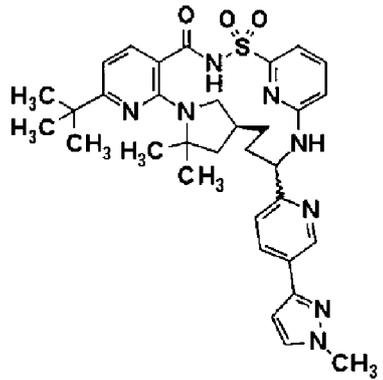
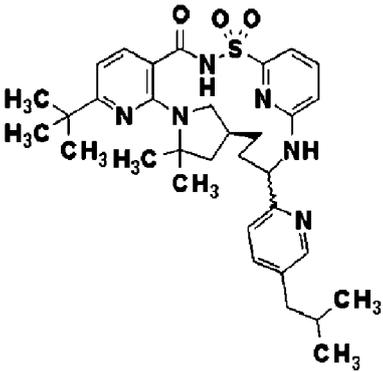
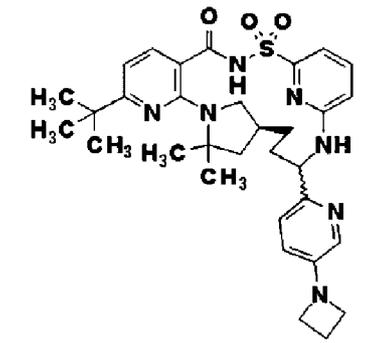
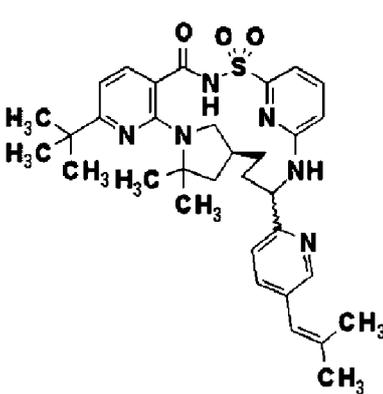
хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C_{18} и градиентом от 1 до 70% ацетонитрила в воде (+ 5 мМ HCl) в течение 15 мин. с получением (14*S*)-17-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракола-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (гидрохлоридная соль) (3,7 мг, 37%). ESI-MS масса/заряд расч. 577,2835, обнаруженное 578,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,34 минуты (способ А на основе LC).

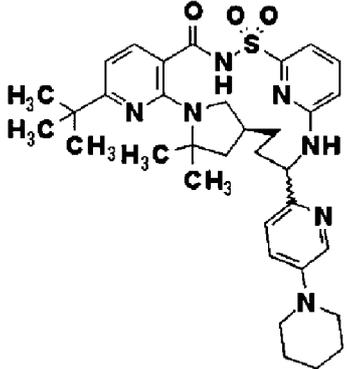
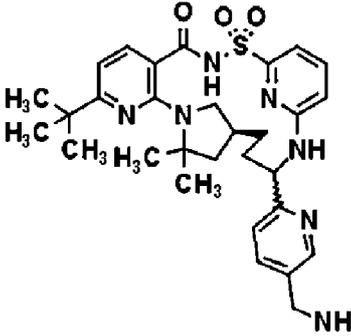
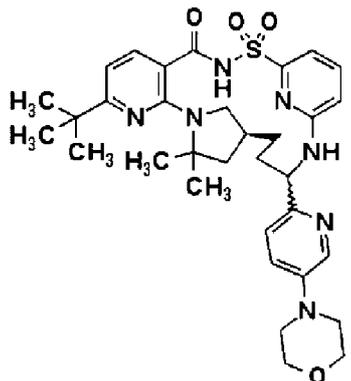
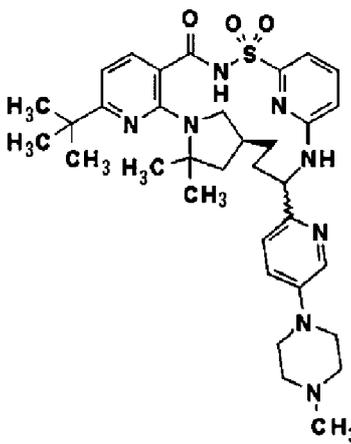
Пример 29. Получение аналогов, соответствующих (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(5-хлорпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триону, диастереомеру 2, соединению 208

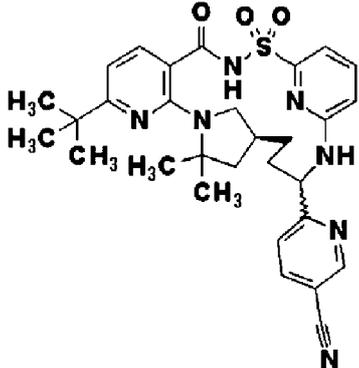


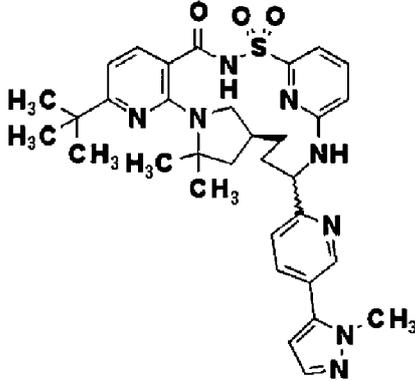
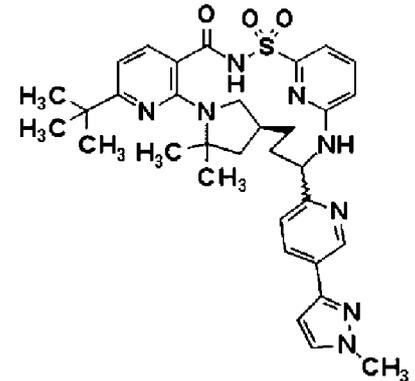
[00304] Соединения, представленные в следующих таблицах, получали способом, аналогичным описанному выше с применением (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(5-хлорпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 2, соединение 208) в качестве исходного материала.

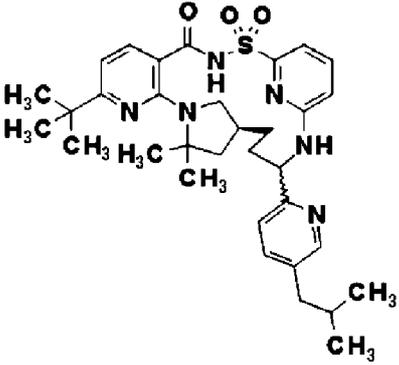
Номер соединения	Структура	Время удерживания в соответствии с LCMS (мин.)	Точная масса	M+1	Способ на основе LCMS
Соединение 57		1,82	628,294	629,2	Способ А на основе LC

Соединение 59		1,64	628,294	629,2	Способ А на основе LC
Соединение 180		1,82	604,32	605,4	Способ А на основе LC
Соединение 175		1,72	603,299	604,4	Способ А на основе LC
Соединение 182		1,82	602,304	603,2	Способ А на основе LC

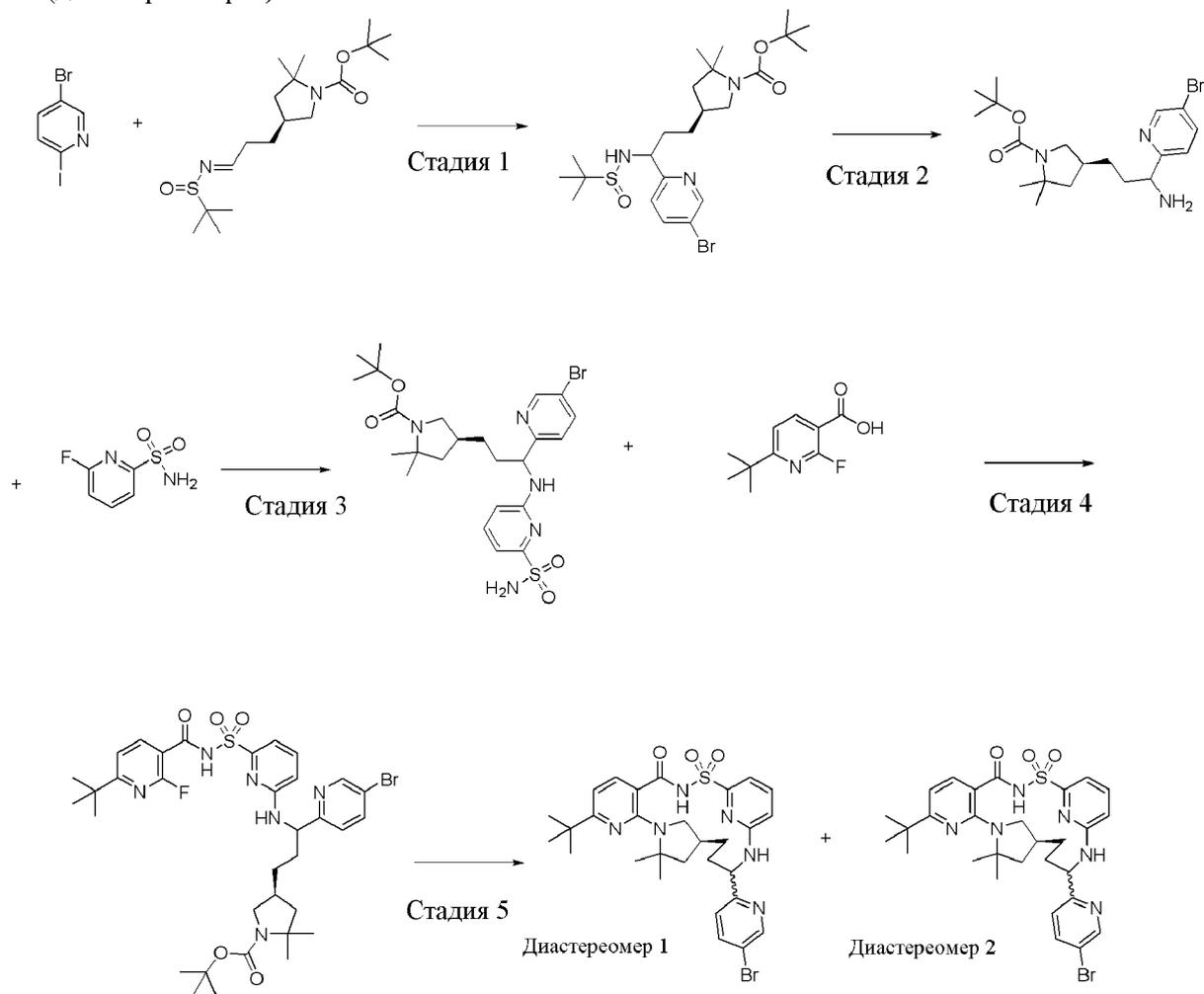
Соединение 184		1,73	631,33	632,5	Способ А на основе LC
Соединение 196, гидрохлоридная соль		1,51	577,284	578,2	Способ А на основе LC
Соединение 198		1,62	633,31	634,2	Способ А на основе LC
Соединение 200, гидрохлоридная соль		1,41	646,341	647,3	Способ А на основе LC

Соединение 204		2,05	573,252	574,3	Способ А на основе LC
----------------	---	------	---------	-------	--------------------------------

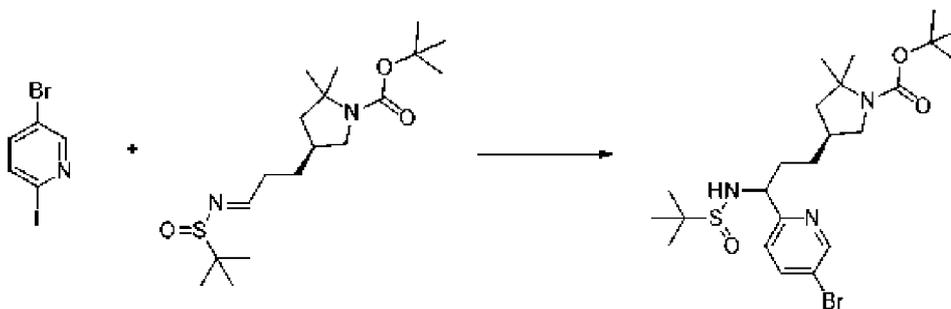
Номер соединения	Структура	ЯМР
Соединение 57		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,31 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (t, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,50 (dd, <i>J</i> =11,9, 1,8 Гц, 2H), 7,23 (d, <i>J</i> =7,1 Гц, 1H), 6,90 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 6,64 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 6,55 (d, <i>J</i> =1,9 Гц, 1H), 5,03 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,12 (s, 2H), 2,33 (s, 1H), 2,32-2,08 (m, 2H), 1,87 (dd, <i>J</i> =12,0, 5,8 Гц, 1H), 1,76 (dt, <i>J</i> =11,4, 4,8 Гц, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,58 (s, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,30-1,24 (m, 9H), 1,21 (s, 1H).
Соединение 59		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,28 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> =2,3 Гц, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> =7,4 Гц, 1H), 7,62 (t, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> =7,1 Гц, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 6,78 (d, <i>J</i> =2,2 Гц, 1H), 6,64 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 4,92 (d, <i>J</i> =57,9 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,12 (s, 2H), 2,31 (d, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 2,17 (q, <i>J</i> =14,2, 10,5 Гц, 2H), 1,86 (dd, <i>J</i> =12,1, 5,8 Гц, 1H), 1,72 (dd, <i>J</i> =13,5, 5,2 Гц, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,57 (s, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,28 (s, 9H).

Соединение 180		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,49 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,13-7,75 (m, 2H), 7,72-7,51 (m, 3H), 7,16 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,65 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,37 (s, 1H), 3,29-3,20 (m, 2H), 2,74-2,67 (m, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,75 (d, $J=14,0$ Гц, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,57 (t, $J=12,3$ Гц, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,46 (d, $J=12,2$ Гц, 1H), 1,28 (s, 9H), 0,85 (d, $J=6,6$ Гц, 6H).
-------------------	---	--

Пример 30. Получение (14*S*)-17-(5-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 172 (диастереомер 1) и соединения 171 (диастереомер 2)

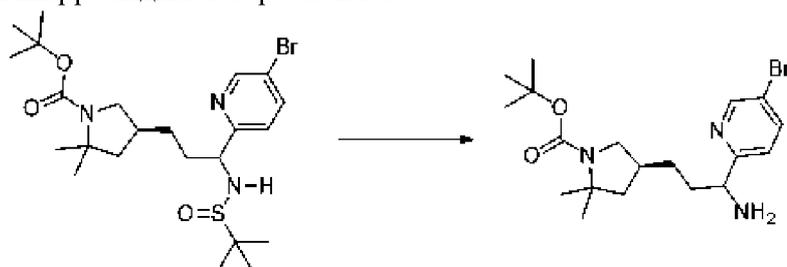


Стадия 1. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-(5-бром-2-пиридил)-3-(*трет*-бутилсульфинамино)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00305] 5-Бром-2-йод-пиридин (11,6 г, 39,63 ммоль) растворяли в диэтиловом эфире (360 мл) и раствор охлаждали на бане с сухим льдом и ацетоном. Осадок появлялся и перемешивание регулировали, чтобы суспензия хорошо диспергировалась. *n*-BuLi (16 мл 2,5 М раствора в гексанах, 40,00 ммоль) быстро добавляли по каплям. Темно-коричневатую суспензию перемешивали при ниже -70°C в течение 45 мин. *Трет*-бутил-(4*S*)-4-[(3*E*)-3-*трет*-бутилсульфинилиминопропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (7,2 г, 20,081 ммоль) в THF (15 мл с ополаскиванием 3 мл) добавляли. NH_4Cl (насыщенный водный раствор 20 мл) добавляли с погашением реакционной смеси с последующим добавлением воды (150 мл) и EtOAc (200 мл). После нагревания до к. т. слои разделяли. Объединенные органические слои высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 120 г) с применением от 5 до 80% EtOAc в гексанах с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(5-бром-2-пиридил)-3-(*трет*-бутилсульфиниламино)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата в виде светло-коричневатой пены (9,8 г, 90%). ESI-MS масса/заряд расч. 517,1797, обнаруженное 518,6 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 3,93 минуты (способ В на основе LC).

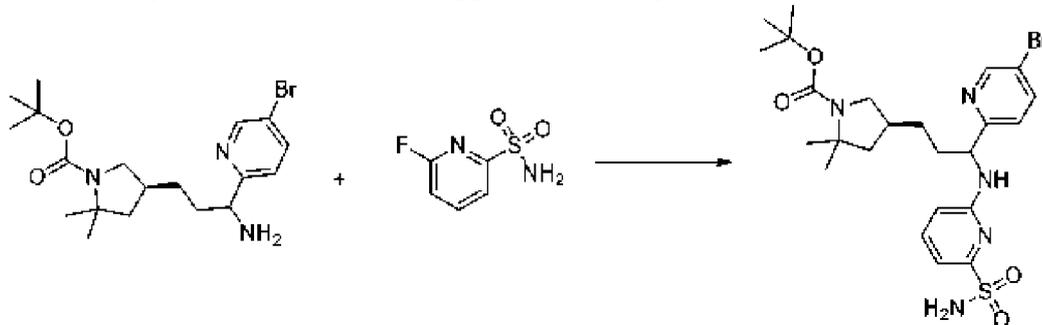
Стадия 2. трет-Бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(5-бром-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00306] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(5-бром-2-пиридил)-3-(*трет*-бутилсульфиниламино)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (12,526 г, 24,250 ммоль) в смеси THF (125 мл) и воды (32 мл) при комнатной температуре в условиях окружающей среды добавляли йод (2,172 г, 8,5576 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 55°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в смесь насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (230 мл) и насыщенного водного раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (60 мл). Летучие вещества удаляли под вакуумом и остаточный водный слой экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (120 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(5-

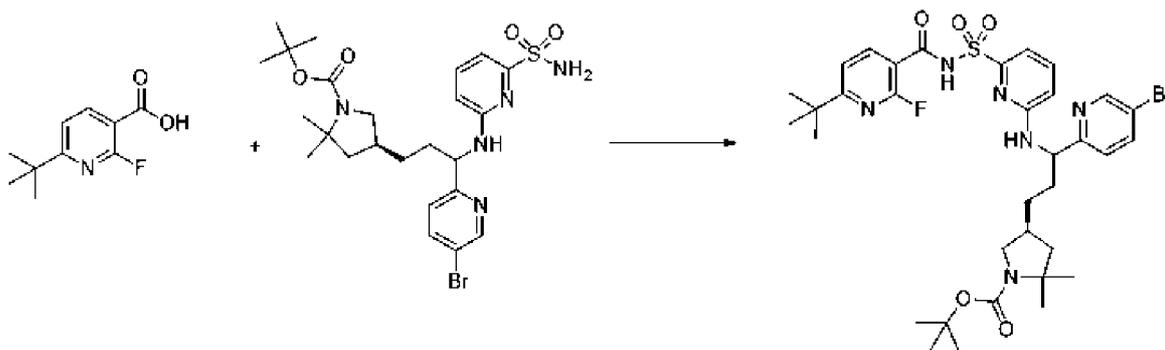
бром-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (11,353 г, 100%) в виде масла янтарного цвета. Продукт переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ESI-MS масса/заряд расч. 411,1521, обнаруженное 412,3 (M+1)⁺; время удерживания: 4,5 минуты (способ С на основе LC).

Стадия 3. трет-Бутил-(4S)-4-[3-(5-бром-2-пиридил)-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



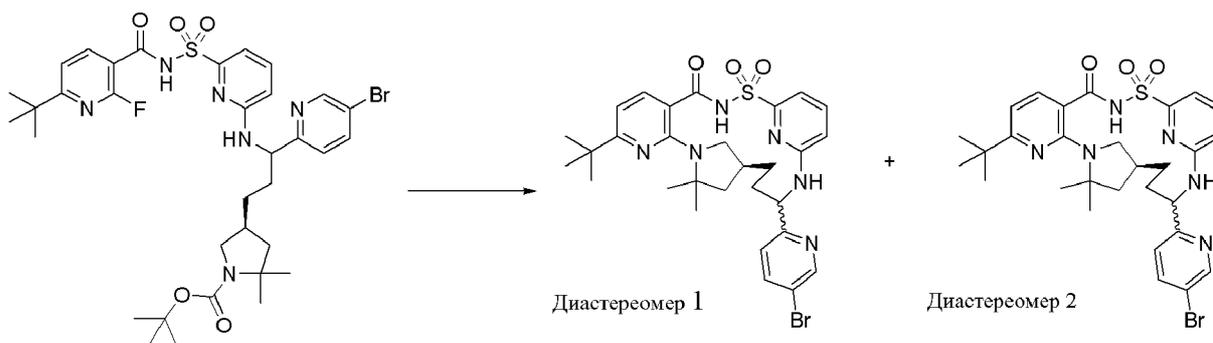
[00307] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(4S)-4-[3-амино-3-(5-бром-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (11,353 г, 24,778 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамида (6,565 г, 37,265 ммоль) в безводном DMSO (40 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли DIEA (14 мл, 80,376 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 125°C в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь выливали в смесь воды (200 мл) и солевого раствора (300 мл). Продукт экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 250 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (150 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0 до 25% ацетона в гексанах с последующим хроматографии с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 50 до 100% ацетонитрила в воде (0,15% TFA буфер; C₁₈ колонка Varian; 60 мл/мин.). Все фракции, содержащие очищенный продукт, объединяли и повышали основность насыщенным водным раствором бикарбоната натрия до pH ~8. Летучие вещества удаляли под вакуумом и остаточный водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 250 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (150 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением *трет*-бутил-(4S)-4-[3-(5-бром-2-пиридил)-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (9,124 г, 61%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,02 (s, 2H), 6,96 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,70 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,14 (s, 1H), 3,59-3,45 (m, 1H), 2,82-2,67 (m, 1H), 2,15-2,01 (m, 1H), 1,94-1,75 (m, 3H), 1,41-1,34 (m, 11H), 1,29-1,24 (m, 4H), 1,22 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 567,1515, обнаруженное 568,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,74 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 4. трет-Бутил-(4S)-4-[3-(5-бром-2-пиридил)-3-[[6-[(6-трет-бутил-2-фторпиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00308] К раствору 6-*tert*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбоновой кислоты (1,95 г, 9,888 ммоль) в THF (45 мл) добавляли CDI (1,56 г, 9,621 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Затем добавляли *tert*-бутил-(4*S*)-4-[3-(5-бром-2-пиридил)-3-[[6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (3,0 г, 5,277 ммоль) с последующим добавлением DBU (3,23 мл, 21,60 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 20 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой дополнительно промывали 10% раствором лимонной кислоты с последующим промыванием соевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенный материал затем очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 220 грамм) с применением градиента от 10% этилацетата в гексанах до 100% этилацетата с получением остатка, который помещали в насос высокого вакуума в течение 3 ч. с получением *tert*-бутил-(4*S*)-4-[3-(5-бром-2-пиридил)-3-[[6-[[6-*tert*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата в виде грязно-белого твердого вещества (смесь диастереомеров, 3,5 г, 89%). ESI-MS масса/заряд расч. 746,22614, обнаруженное 747,6 (M+1)⁺; время удерживания: 2,35 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 5. (14*S*)-17-(5-Бромпиридин-2-ил)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 172 (диастереомер 1) и (14*S*)-17-(5-бромпиридин-2-ил)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 171 (диастереомер 2)



[00309] Этап 1. *tert*-Бутил-(4*S*)-4-[3-(5-бром-2-пиридил)-3-[[6-[[6-*tert*-бутил-2-

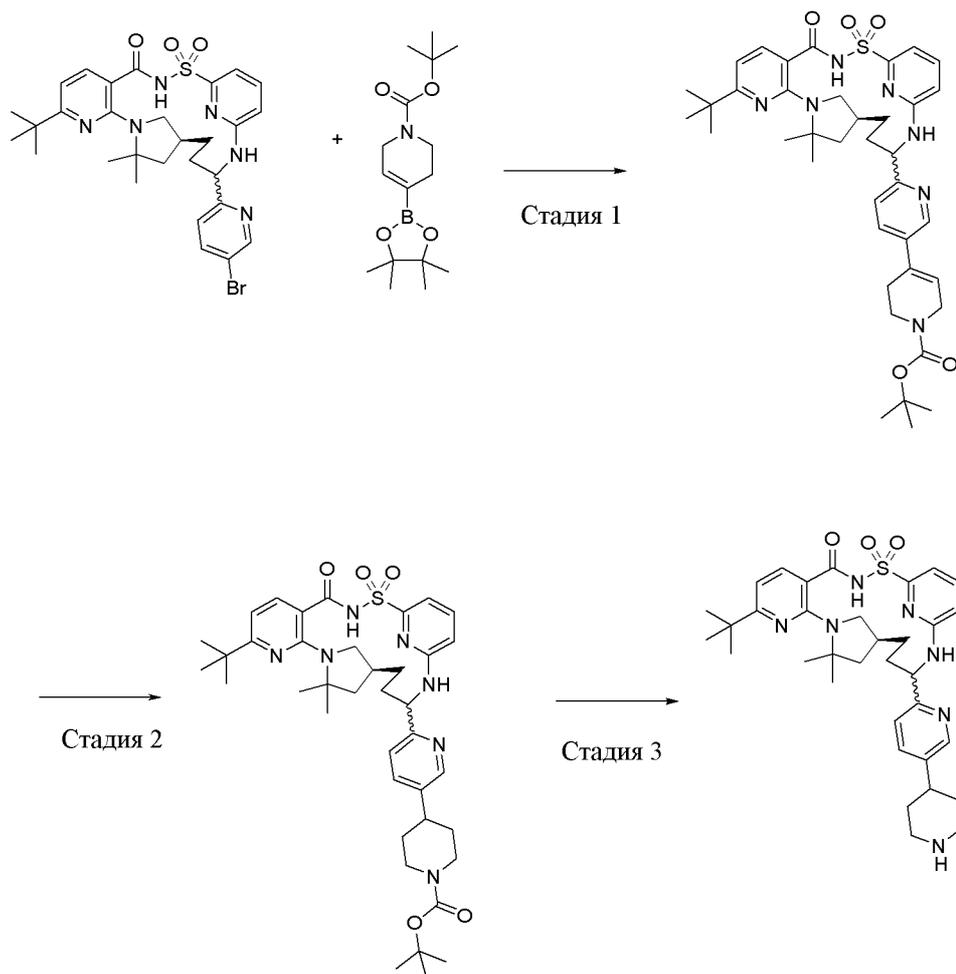
фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (2,22 г, 2,969 ммоль) растворяли в DCM (60 мл) и к смеси добавляли TFA (7 мл, 90,86 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. Через 30 мин. смесь выпаривали до сухого состояния, затем разбавляли диэтиловым эфиром (30 мл x 2) и повторно концентрировали. Материал затем помещали в насос высокого вакуума в течение 2 ч. с получением промежуточного соединения *N*-[[6-[[1-(5-бром-2-пиридил)-3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбоксамид, ESI-MS *масса/заряд* расч. 646,1737, обнаруженное 647,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,51 минуты (способ А на основе LC), в виде грязно-белого твердого вещества. Этап 2. Объединяли материал со стадии 1 и K₂CO₃ (4,35 г, 31,47 ммоль), молекулярные сита с размером пор 3 Å и NMP (50 мл) во флаконе, продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 150°C и перемешивали в течение 20 ч. Полученное охлаждали до комнатной температуры и смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой экстрагировали (2×) и дополнительно промывали 10% раствором лимонной кислоты с последующим промыванием соевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, выпаривали с получением светло-коричневого масла. Данный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 220 грамм) с применением градиента от 10% этилацетата в гексанах до 100% этилацетата с получением двух продуктов, разделение диастереомеров на два отдельных энантиомера.

[00310] Диастереомер 1: менее полярный, белое твердое вещество, (14*S*)-17-(5-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (601,6 мг, 63%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,28 (s, 1H), 8,68 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,05-7,94 (m, 1H), 7,75 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,63 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,52 (d, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,21 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 6,85 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,63 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 5,14-4,75 (m, 1H), 3,10 (s, 2H), 2,29 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 2,15 (s, 1H), 1,85 (dd, *J*=11,9, 5,9 Гц, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,53 (s, 5H), 1,27 (s, 9H), 1,23 (t, *J*=3,8 Гц, 1H). ESI-MS *масса/заряд* расч. 626,1675, обнаруженное 627,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,28 минуты (способ А на основе LC).

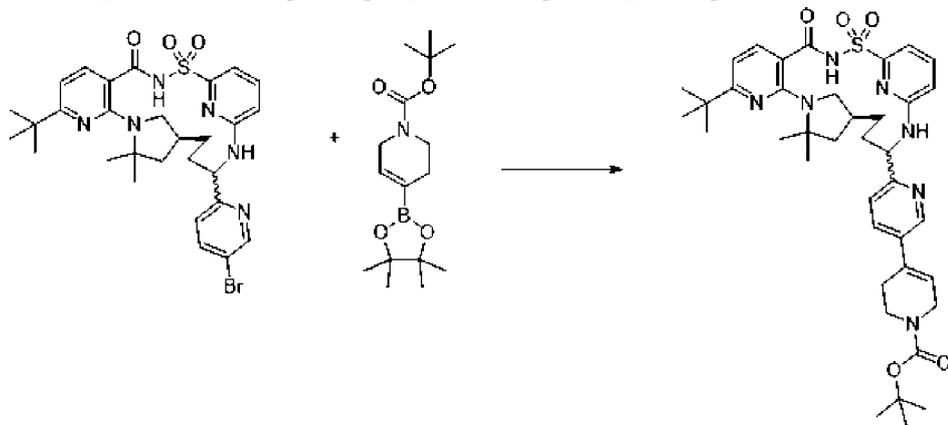
[00311] Диастереомер 2: более полярный, белое твердое вещество, (14*S*)-17-(5-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (561,3 мг, 59%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,73-8,58 (m, 1H), 8,00 (dd, *J*=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,75-7,59 (m, 3H), 7,42 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,11 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,87 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,65 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 5,24 (q, *J*=8,8 Гц, 1H), 3,19 (t, *J*=8,5 Гц, 1H), 2,75 (t, *J*=10,4 Гц, 1H), 2,27-2,15 (m, 1H), 1,90 (d, *J*=10,0 Гц, 2H), 1,84 (dd, *J*=11,7, 5,1 Гц, 1H), 1,73 (d, *J*=14,7 Гц, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,57 (t, *J*=12,3 Гц, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,23 (s, 1H). ESI-MS *масса/заряд* расч. 626,1675, обнаруженное 627,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,22 минуты (способ А на основе LC).

Пример 31. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-[5-(пиперидин-4-

ил)пиридин-2-ил]-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 154



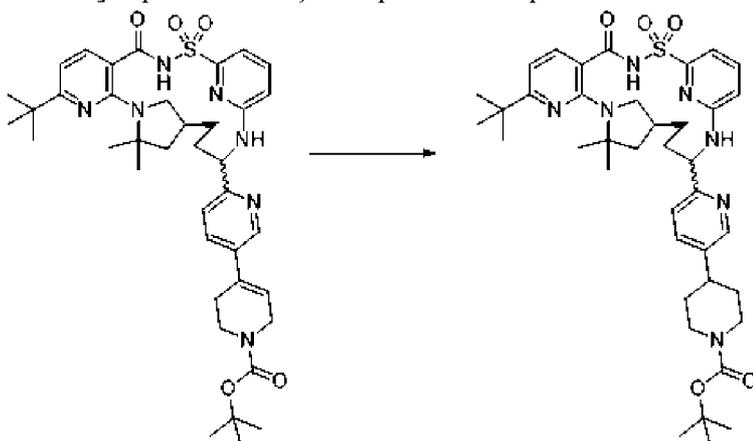
Стадия 1. трет-Бутил-6-[(14S)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]-1',2',3',6'-тетрагидро-[3,4'-бипиридин]-1'-карбоксилат



[00312] Во флаконе для микроволновой обработки (14S)-17-(5-бромпиридин-2-ил)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 172 (диастереомер 1), 30 мг, 0,0468 ммоль) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (23 мг, 0,0744 ммоль) объединяли в DMSO (1000 мкл). Добавляли к смеси [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (4,5 мг, 0,0061 ммоль) и водный карбонат калия (200 мкл 2 М раствора, 0,400 ммоль) и азот барботировали через суспензию в течение 1 минуты. Реакционную смесь закрывали крышкой и нагревали до 110°C в течение 20 ч. Смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиентом от 20 до 80% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) в течение 30 мин. с получением *трет*-бутил-6-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]-1',2',3',6'-тетрагидро-[3,4'-бипиридин]-1'-карбоксилата (21,0 мг, 61%). ESI-MS масса/заряд расч. 729,36725, обнаруженное 730,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,97 минуты (способ А на основе LC).

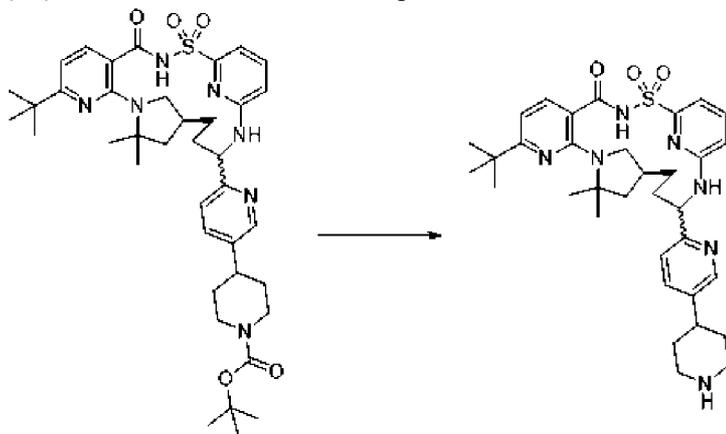
Стадия 2. *трет*-Бутил-4-{6-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-3-ил}пиперидин-1-карбоксилат



[00313] Во флаконе объемом 20 мл, продутом азотом, *трет*-бутил-6-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]-1',2',3',6'-тетрагидро-[3,4'-бипиридин]-1'-карбоксилат (21,0 мг, 0,02848 ммоль) (образующийся из соединения 172 (диастереомер 1)) растворяли в этаноле (1000 мкл). К продукту азотом раствору реакционной смеси добавляли палладий на угле (10% вес/вес., 5 мг, 0,0047 ммоль) и баллон, содержащий газообразный водород, присоединяли. Газообразный водород продували через раствор в течение 1 мин. перед перемешиванием в атмосфере водорода из баллона в течение 3 ч. при к. т. Неочищенный материал фильтровали через диск фильтра Ватмана и концентрировали в потоке азота с получением вязкого остатка *трет*-бутил-4-{6-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-3-ил}пиперидин-1-карбоксилата (20,5 мг, 98%). ESI-MS масса/заряд расч. 731,3829, обнаруженное 732,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,42 минуты

(способ А на основе LC).

Стадия 3. (14S)-8-трет-Бутил-12,12-диметил-17-[5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 154



[00314] *трет*-Бутил-4-{6-[(14S)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-3-ил}пиперидин-1-карбоксилат (образующийся из соединения 172 (диастереомер 1), 23 мг, 0,0314 ммоль), соответствующий пику 1, растворяли в DCM (1,0 мл) и к смеси добавляли TFA (1,5 мл, 19,47 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре. Через 30 мин. смесь выпаривали до сухого состояния и затем остаток очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиентом от 1 до 70% ацетонитрила в воде (+ 5 мМ HCl) в течение 15 мин. с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества, (14S)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-[5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (гидрохлоридная соль) (19,0 мг, 90%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 9,19-8,72 (m, 2H), 8,62 (d, J=12,2 Гц, 1H), 8,40-7,78 (m, 3H), 7,71 (q, J=5,5, 3,3 Гц, 1H), 7,63 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,18 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,95 (dd, J=10,3, 5,4 Гц, 1H), 6,66 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,36 (d, J=12,7 Гц, 3H), 2,99 (d, J=14,2 Гц, 1H), 2,93 (d, J=12,1 Гц, 1H), 2,71 (s, 1H), 2,46-2,32 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 4H), 1,93-1,73 (m, 4H), 1,66 (s, 3H), 1,57 (t, J=12,4 Гц, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,45 (d, J=11,4 Гц, 1H), 1,28 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 631,33044, обнаруженное 632,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,42 минуты (способ А на основе LC).

[00315] Представлен следующий перечень реагентов на основе бора, которые являются коммерчески доступными.

трет-Бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)азетидин-1-карбоксилат

2-(3,6-Дигидро-2*H*-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

Циклопропилбороновая кислота

3-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропаннитрил

4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол

1*H*-Пиразол-3-илбороновая кислота

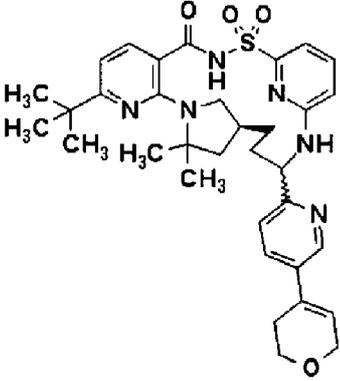
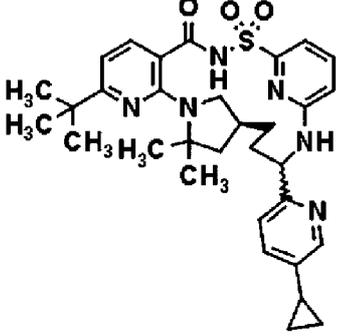
трет-Бутил-*N*-[2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)этил]карбамат

2-(2-Метоксиэтил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

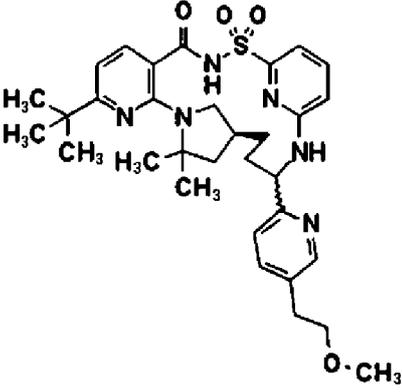
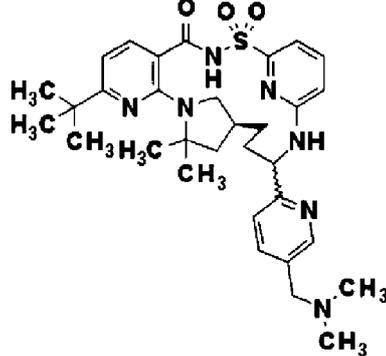
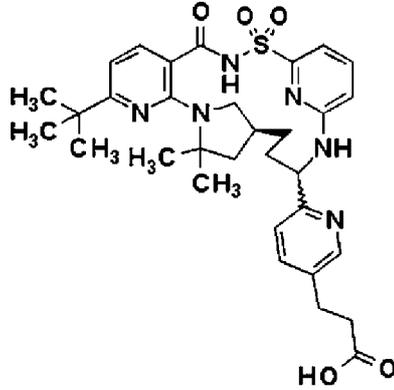
(Диметиламино)метил-трифтор-боргидрид (калиевая соль)

Метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропаноат

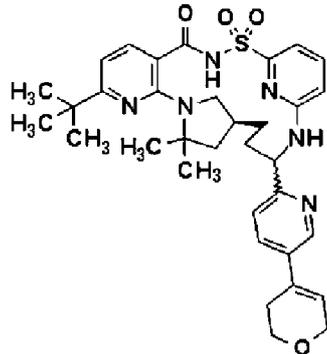
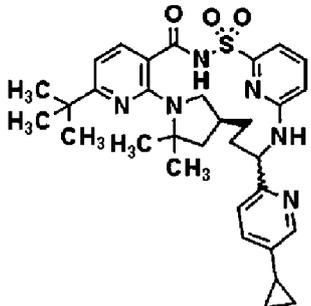
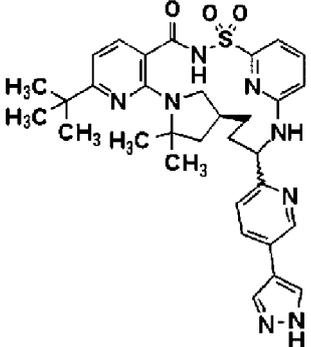
[00316] Соединения, представленные в следующих таблицах, получали способом, аналогичным описанному выше с применением реагентов на основе бора, приведенных в таблице выше, и с применением (14*S*)-17-(5-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, диастереомера 1, соединения 172 в качестве исходного материала.

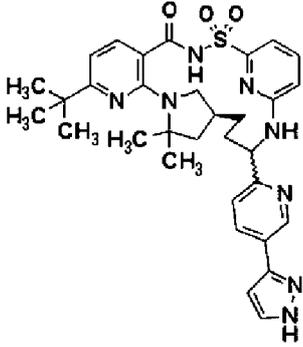
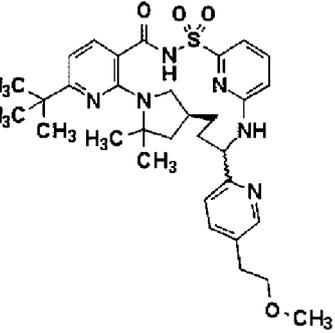
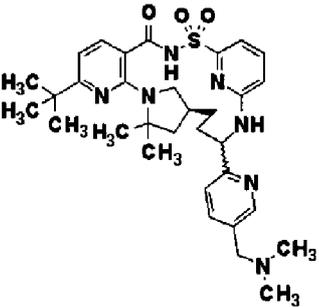
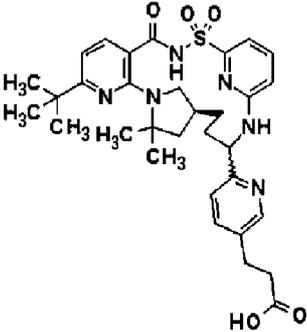
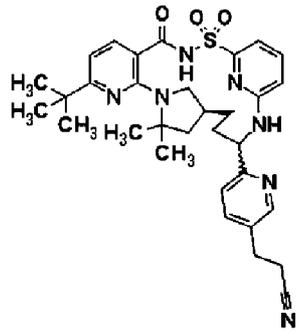
Номер соединения	Структура	ЯМР
Соединение 168		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,70 (d, <i>J</i> =2,3 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =8,7 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (dd, <i>J</i> =8,5, 7,3 Гц, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 6,66 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,23 (t, <i>J</i> =2,9 Гц, 2H), 3,82 (t, <i>J</i> =5,5 Гц, 2H), 3,28 (t, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 2,72 (t, <i>J</i> =10,3 Гц, 1H), 2,47 (s, 2H), 2,36-2,29 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,85 (dd, <i>J</i> =11,8, 5,3 Гц, 1H), 1,77 (d, <i>J</i> =12,9 Гц, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,57 (t, <i>J</i> =12,4 Гц, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,45 (d, <i>J</i> =9,4 Гц, 1H), 1,28 (s, 9H).
Соединение 170		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> =8,6 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 (dd, <i>J</i> =8,4, 7,2 Гц, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 6,66 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 5,43 (d, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 3,31 (t, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 2,68 (t, <i>J</i> =10,2 Гц, 1H), 2,36 (s, 1H), 2,13 (d,

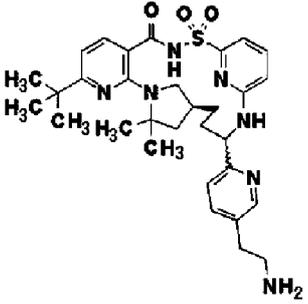
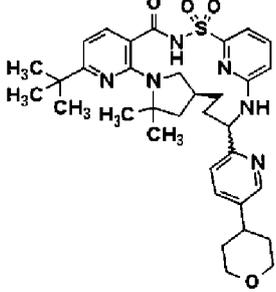
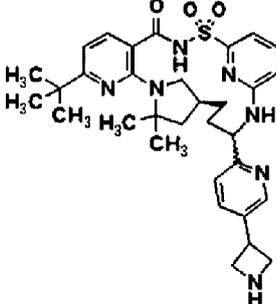
		$J=4,7$ Гц, 1H), 1,96 (d, $J=5,7$ Гц, 2H), 1,84 (dd, $J=11,8, 5,2$ Гц, 1H), 1,76 (d, $J=14,5$ Гц, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,56 (t, $J=12,4$ Гц, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,48-1,39 (m, 1H), 1,28 (s, 9H), 1,13-1,04 (m, 2H), 0,92-0,81 (m, 2H).
Соединение 136		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,47 (s, 1H), 9,00 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,34 (s, 2H), 7,95 (t, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,72 (dd, $J=8,5, 7,3$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,66 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,48 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,35 (dd, $J=9,9, 6,9$ Гц, 1H), 2,70 (t, $J=10,3$ Гц, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,39 (s, 1H), 2,02 (d, $J=9,7$ Гц, 2H), 1,85 (dd, $J=11,7, 5,1$ Гц, 1H), 1,78 (d, $J=14,6$ Гц, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,57 (t, $J=12,5$ Гц, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,46 (d, $J=14,2$ Гц, 1H), 1,29 (s, 9H).
Соединение 130		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,51 (s, 1H), 9,04 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,92-7,80 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (dd, $J=8,5, 7,3$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,94 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,89 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,66 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,39 (t, $J=9,5$ Гц, 1H), 3,27 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 2,74 (t, $J=10,3$ Гц, 1H), 2,75-2,61 (m, 1H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,85 (dd, $J=11,8, 5,2$ Гц, 1H), 1,77 (d, $J=13,8$ Гц, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,58 (t, $J=12,3$ Гц, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,50-1,42 (m, 1H), 1,29 (s, 9H).

<p>Соединение 112</p>		<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,37 (s, 1H), 8,59 (d, <i>J</i>=2,0 Гц, 1H), 7,98 (d, <i>J</i>=38,7 Гц, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,66 (dt, <i>J</i>=14,5, 8,0 Гц, 1H), 7,47 (d, <i>J</i>=7,6 Гц, 1H), 7,27 (d, <i>J</i>=7,2 Гц, 1H), 6,91 (d, <i>J</i>=8,5 Гц, 1H), 6,63 (d, <i>J</i>=7,9 Гц, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,48 (q, <i>J</i>=6,4 Гц, 1H), 3,16 (d, <i>J</i>=1,3 Гц, 3H), 2,92 (s, 1H), 2,31 (s, 1H), 2,15 (s, 1H), 1,85 (dd, <i>J</i>=11,9, 5,6 Гц, 1H), 1,83-1,72 (m, 1H), 1,69 (d, <i>J</i>=22,7 Гц, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,50 (d, <i>J</i>=8,3 Гц, 1H), 1,38 (d, <i>J</i>=6,5 Гц, 3H), 1,28 (s, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,24-1,10 (m, 1H).</p>
<p>Соединение 103, гидрохлоридная соль</p>		<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,29 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,02 (d, <i>J</i>=8,2 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (d, <i>J</i>=8,1 Гц, 1H), 7,64 (t, <i>J</i>=7,9 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,22 (d, <i>J</i>=7,2 Гц, 1H), 6,88 (d, <i>J</i>=8,5 Гц, 1H), 6,64 (d, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,31 (d, <i>J</i>=5,2 Гц, 2H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,70 (d, <i>J</i>=4,7 Гц, 6H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,32 (s, 1H), 2,22-2,11 (m, 1H), 1,86 (dd, <i>J</i>=11,8, 5,8 Гц, 1H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,53 (s, 4H), 1,28 (s, 9H), 1,24-1,15 (m, 1H).</p>
<p>Соединение 98</p>		<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,50 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,02-7,87 (m, 1H), 7,73 (t, <i>J</i>=7,9 Гц, 1H), 7,44 (d, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 7,35 (d, <i>J</i>=7,3 Гц, 1H), 6,95 (d, <i>J</i>=8,4 Гц, 1H), 6,62 (d, <i>J</i>=7,9 Гц, 1H), 4,83 (d, <i>J</i>=9,1 Гц, 1H), 3,20 (s, 1H), 2,96 (t, <i>J</i>=7,4 Гц, 2H), 2,67 (t, <i>J</i>=7,4 Гц, 3H), 2,45-2,17 (m, 2H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,85 (dd, <i>J</i>=11,8, 5,6 Гц, 1H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,65 (d, <i>J</i>=7,9 Гц, 1H), 1,59</p>

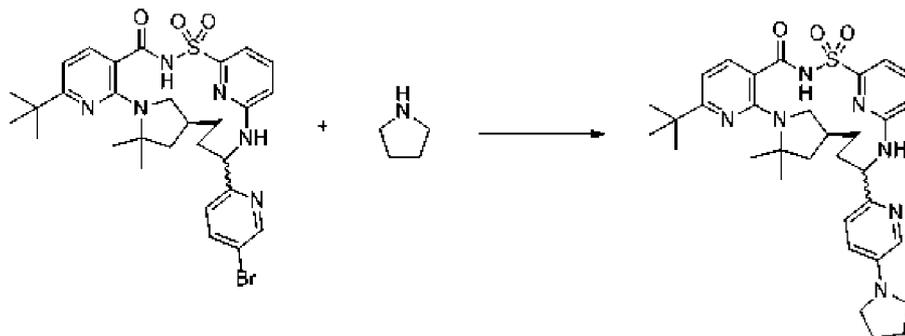
	(s, 1H), 1,56-1,51 (m, 4H), 1,44 (dd, $J=30,8, 12,9$ Гц, 1H), 1,26 (s, 9H), 1,12 (d, $J=12,8$ Гц, 1H) CO ₂ H (s, 1H) не наблюдали.
--	---

Номер соединения	Структура	Время удерживания в соответствии с LCMS (мин.)	Точная масса	M+1	Способ на основе LCMS
Соединение 168		1,87	630,299	631,2	Способ А на основе LC
Соединение 170		1,82	588,288	589,3	Способ А на основе LC
Соединение 136		1,62	614,279	615,2	Способ А на основе LC

Соединение 130		1,69	614,279	615,3	Способ А на основе LC
Соединение 112		1,64	606,299	607,3	Способ А на основе LC
Соединение 103, гидрохлоридная соль		1,38	605,315	606,2	Способ А на основе LC
Соединение 98		1,45	620,278	621,2	Способ А на основе LC
Соединение 146		1,66	601,284	602,2	Способ А на основе LC

Соединение 114, гидрохлоридная соль		1,42	591,299	592,2	Способ А на основе LC
Соединение 156		1,58	632,314	633,4	Способ А на основе LC
Соединение 166, гидрохлоридная соль		1,49	603,299	604,2	Способ А на основе LC

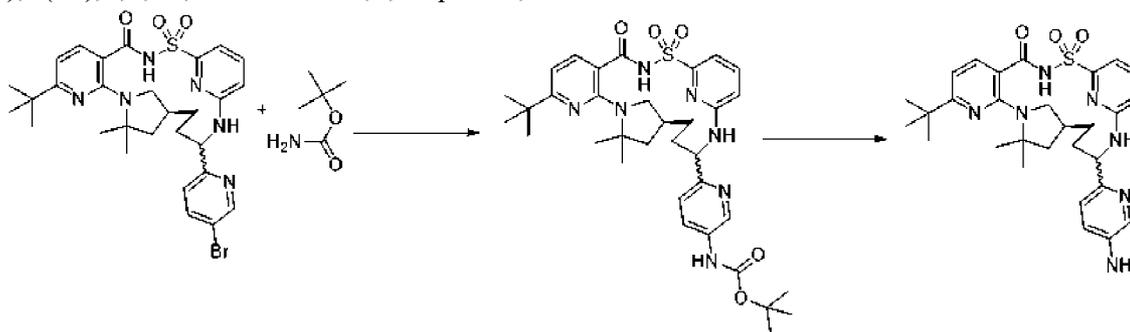
Пример 32. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-[5-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 164



[00317] Во флаконе для микроволновой обработки (14*S*)-17-(5-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 172 (диастереомер 1), 30 мг, 0,0468 ммоль) растворяли в диоксане (650 мкл) и DMF (600 мкл) и к смеси добавляли карбонат цезия (81 мг, 0,249 ммоль) с последующим добавлением пирролидина (25 мкл, 0,299 ммоль), Xantphos (8,6 мг, 0,0149 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (11 мг, 0,0120 ммоль). Смесь продували азотом, герметизировали и нагревали при 130°C в течение 18 ч. Охлаждали до комнатной температуры и смесь фильтровали, и

очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C_{18} и градиентом в течение 15 мин. от 20 до 80% ацетонитрила в воде (+ 5 мМ HCl) в течение 15 мин. с получением (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-[5-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил]-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (19,22 мг, 64%). ESI-MS масса/заряд расч. 617,3148, обнаруженное 618,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,84 минуты (способ А на основе LC).

Пример 33. Получение (14*S*)-17-(5-аминопиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 64

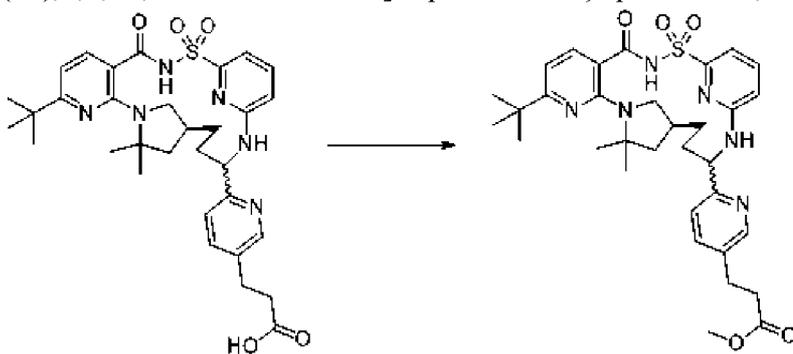


[00318] Этап 1. Во флаконе для микроволновой обработки (14*S*)-17-(5-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 172 (диастереомер 1), 30 мг, 0,04780 ммоль) растворяли в DMF (750 мкл) и к смеси добавляли карбонат цезия (95 мг, 0,2916 ммоль) с последующим добавлением *трет*-бутилкарбамата (30 мг, 0,2561 ммоль), Xantphos (9,5 мг, 0,0164 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (11,5 мг, 0,0126 ммоль). Смесь продували азотом, герметизировали и нагревали при 110°C в течение 20 ч. Охлаждали до комнатной температуры и смесь фильтровали, и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C_{18} и градиентом от 1 до 70% ацетонитрила в воде (+ 5 мМ HCl) в течение 30 мин. с получением *трет*-бутил-*N*-{6-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-3-ил}карбамата. ESI-MS масса/заряд расч. 663,3203, обнаруженное 664,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,79 минуты (способ А на основе LC).

[00319] Этап 2. Смесь из стадии 1 растворяли в DCM (750 мкл) и к ней добавляли TFA (200 мкл, 2,596 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 мин. Концентрировали образец и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C_{18} и градиента от 1 до 50% ацетонитрила в воде (+ 5 мМ HCl) в течение 30 мин. с получением (14*S*)-17-(5-аминопиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (8,5 мг, 30%). ESI-MS масса/заряд расч. 563,2679, обнаруженное 564,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,53 минуты (способ А на основе LC).

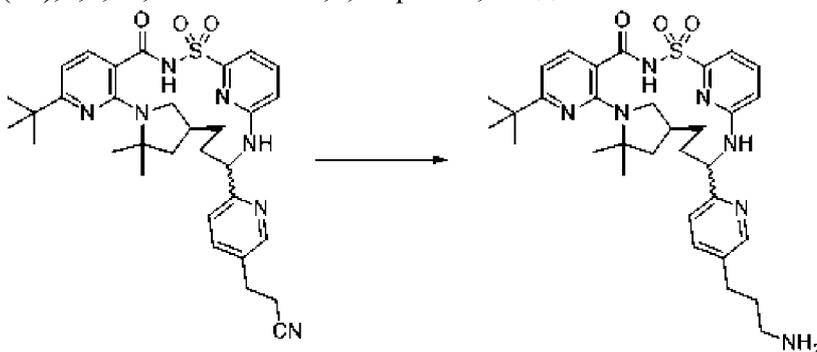
Пример 34. Получение метил-3-{6-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-

триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил}пиридин-3-ил}пропаноата, соединения 91



[00320] 3-{6-[(14*S*)-8-*трет*-Бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил}пиридин-3-ил}пропановую кислоту (соединение 98, 15 мг, 0,02392 ммоль) растворяли в MeOH (500 мкл) и раствор охлаждали до 0°C. К смеси добавляли тионилхлорид (20 мкл, 0,2742 ммоль) и затем охлаждающую баню удаляли и обеспечивали перемешивание реакционной смеси при к. т. в течение 4 ч. Смесь очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиента от 1 до 70% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) в течение 30 мин. с получением метил-3-{6-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил}пиридин-3-ил}пропаноата (10,1 мг, 63%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,01-7,76 (m, 2H), 7,70 (t, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,45 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,31 (d, *J*=6,5 Гц, 1H), 6,96-6,89 (m, 1H), 6,63 (t, *J*=7,2 Гц, 1H), 5,02 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,94 (dd, *J*=11,6, 7,2 Гц, 3H), 2,74 (t, *J*=7,5 Гц, 2H), 2,64 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 2,34-2,21 (m, 1H), 2,10 (s, 1H), 1,85 (dd, *J*=11,8, 5,7 Гц, 1H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,65 (t, *J*=9,5 Гц, 1H), 1,55 (d, *J*=8,7 Гц, 6H), 1,44 (dd, *J*=34,1, 14,5 Гц, 2H), 1,26 (d, *J*=2,4 Гц, 9H), 1,22-1,09 (m, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 634,29376, обнаруженное 635,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,58 минуты (способ А на основе LC).

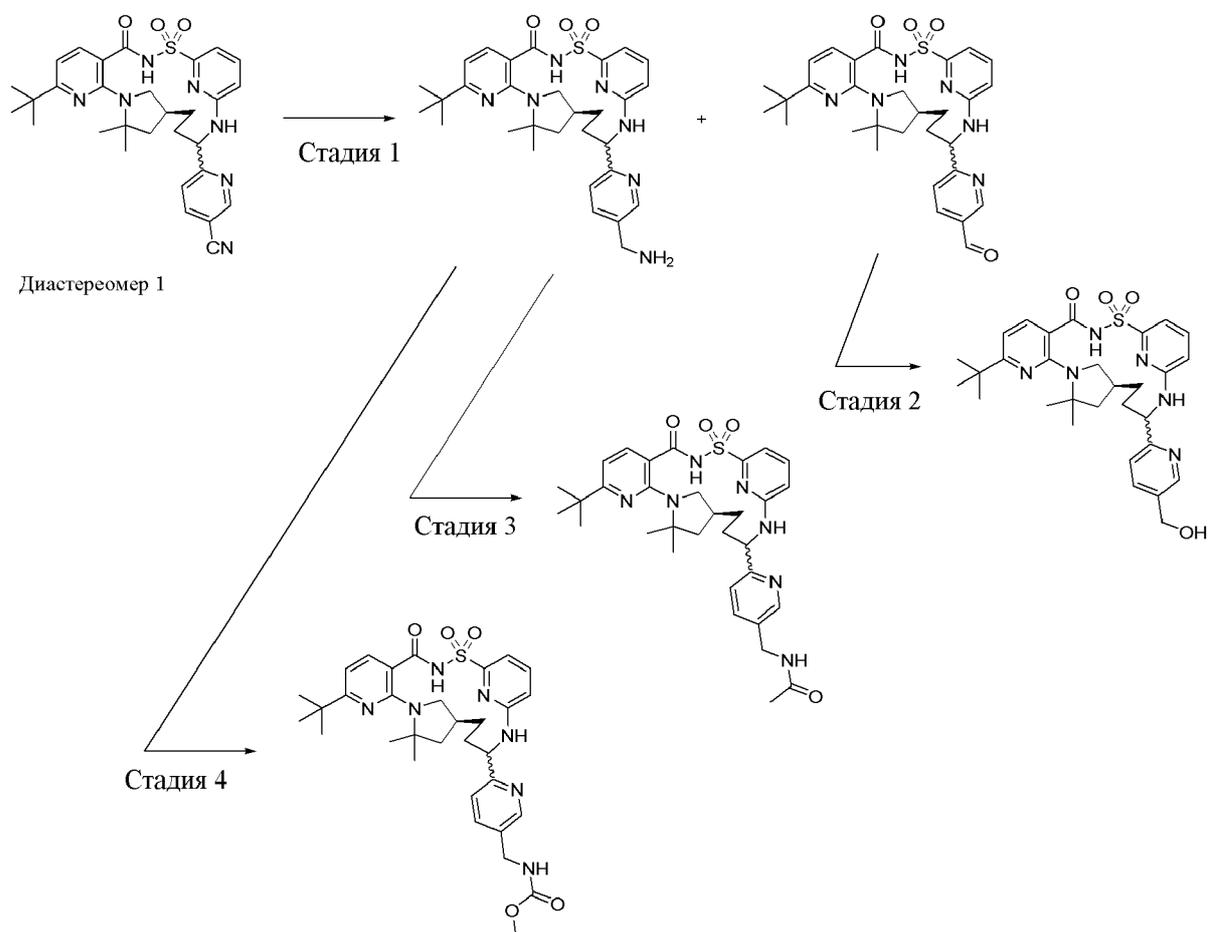
Пример 35. Получение (14*S*)-17-[5-(3-аминопропил)пиридин-2-ил]-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 138



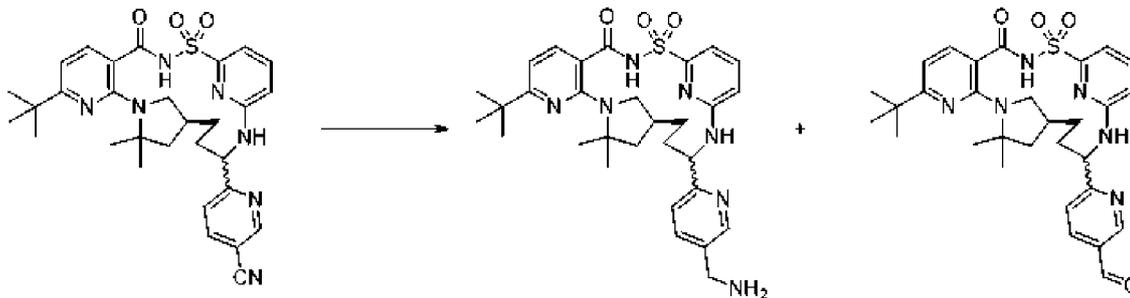
[00321] Во флаконе объемом 4 мл 3-{6-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-

триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил}пиридин-3-ил}пропаннитрил (соединение 146, 13,0 мг, 0,02139 ммоль) растворяли в EtOH (1,2 мл) и продували азотом в течение 5 минут. К смеси добавляли никель Ренея (4 мг смеси 50% вес/вес., 0,03408 ммоль) с последующим добавлением водорода из баллона. Смесь герметизировали и нагревали до 60°C в течение 14 ч. Охлаждали до комнатной температуры и водород из баллона удаляли и сосуд быстро дегазировали азотом. Добавляли 2 капли конц. HCl, перемешивали 1 минуту, затем фильтровали элюированием с помощью метанола. Фильтрат концентрировали, растворяли в минимальном количестве DMSO, затем смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиента от 10 до 60% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) в течение 15 мин. с получением (14*S*)-17-[5-(3-аминопропил)пиридин-2-ил]-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (гидрохлоридная соль) (8,2 мг, 59%). ESI-MS масса/заряд расч. 605,3148, обнаруженное 606,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,38 минуты (способ А на основе LC).

Пример 36. Получение аналогов, относящихся к 6-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил}пиридин-3-карбонитрилу (соединение 205)



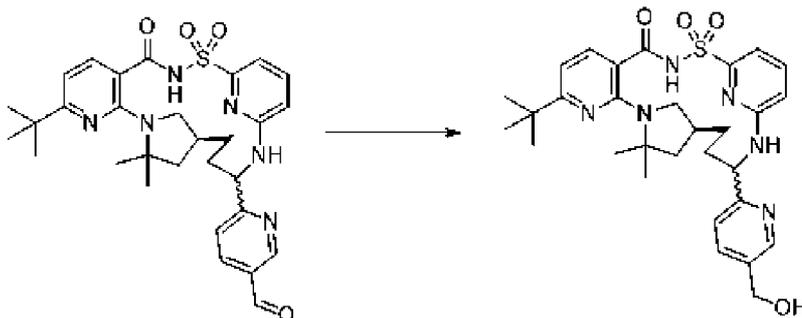
Стадия 1. (14*S*)-17-[5-(Аминометил)пиридин-2-ил]-8-трет-бутил-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 197, и 6-[(14*S*)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-3-карбальдегид



[00322] Во флаконе для микроволновой обработки 6-[(14*S*)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-3-карбонитрил (соединение 205 (диастереомер 1), 88 мг, 0,1534 ммоль) растворяли в EtOH (4 мл) и продували азотом в течение 5 мин. К смеси добавляли никель Ренея (35 мг смеси 50% вес/вес., 0,2982 ммоль) с последующим добавлением водорода из баллона. Смесь герметизировали и нагревали до 60°C в течение 4 ч. Смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиентом от 1 до 70% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) в течение 15 мин. с получением (14*S*)-17-[5-(аминометил)пиридин-2-ил]-8-трет-бутил-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (гидрохлоридная соль) (10,7 мг, 11%). ESI-MS масса/заряд расч. 577,2835, обнаруженное 578,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,34 минуты (способ А на основе LC).

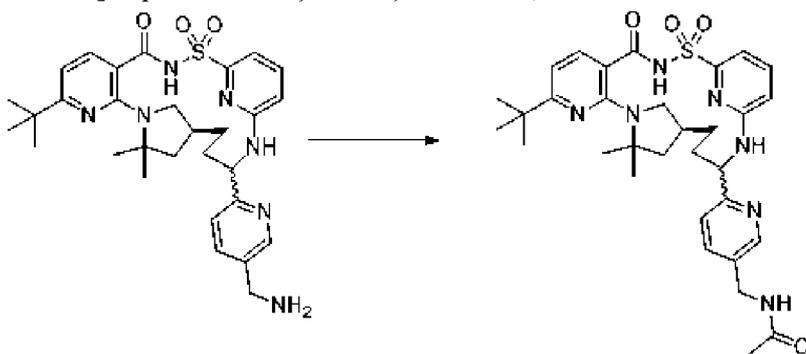
[00323] Также выделяли 6-[(14*S*)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-3-карбальдегид (4,2 мг, 5%). ESI-MS масса/заряд расч. 576,2519, обнаруженное 577,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,95 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 2. (14*S*)-8-трет-Бутил-17-[5-(гидроксиметил)пиридин-2-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 79



[00324] К перемешиваемому раствору 6-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-3-карбальдегида (образующийся из соединения 205 (диастереомер 1), 4,5 мг, 0,0078 ммоль) в метаноле (250 мкл) в атмосфере азота добавляли NaBH₄ (2,0 мг, 0,0529 ммоль) с минимальным вспениванием. После завершения добавления реакционная смесь представляла собой раствор, и после перемешивания в течение 5 минут смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиента от 1 до 70% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) в течение 15 мин. с получением белого твердого вещества в качестве (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-[5-(гидроксиметил)пиридин-2-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (1,5 мг, 33%). ESI-MS масса/заряд расч. 578,2675, обнаруженное 579,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,54 минуты (способ А на основе LC).

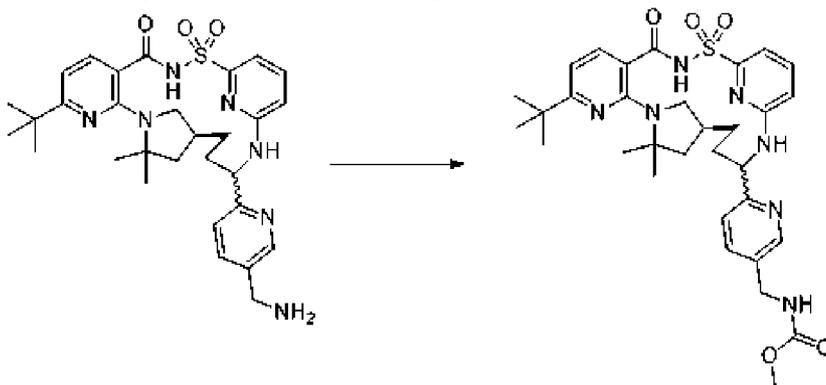
Стадия 3. N-({6-[(14*S*)-8-*трет*-Бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-3-ил}метил)ацетамид, соединение 72



[00325] (14*S*)-17-[5-(Аминометил)пиридин-2-ил]-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (гидрохлоридная соль) (соединение 197 (диастереомер 1), 26 мг, 0,04233 ммоль), соответствующий пику 1 (более полярный), растворяли в безводном DCM (1,0 мл) в атмосфере азота и к нему добавляли ТЕА (25 мкл, 0,179 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, после чего уксусный ангидрид (5 мкл, 0,053 ммоль) добавляли. Обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение 18 ч. при комнатной темп. Добавляли дополнительный уксусный ангидрид (5 мкл, 0,05299 ммоль) и обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение 3 ч. при комнатной темп. Смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиента от 1 до 70% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) в течение 30 мин. с получением белого твердого вещества в качестве N-({6-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-3-ил}метил)ацетамида (20,5 мг, 77%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,49 (s,

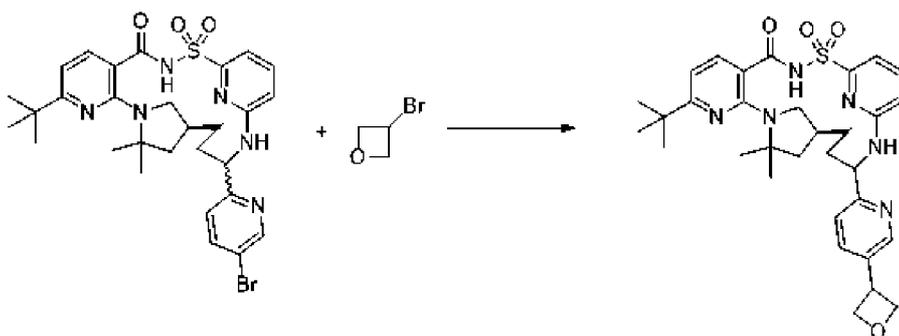
1H), 8,65-8,58 (m, 2H), 8,32-8,19 (m, 1H), 8,05 (d, $J=18,9$ Гц, 2H), 7,72 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,62 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,37 (d, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,21 (s, 1H), 2,72 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,11 (s, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,84 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,61 (d, $J=20,0$ Гц, 1H), 1,54 (s, 5H), 1,47 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,26 (s, 10H), 1,22-1,10 (m, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 619,29407, обнаруженное 620,8 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,44 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 4. Метил-*N*-({6-[(14*S*)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-3-ил}метил)карбамат, соединение 89



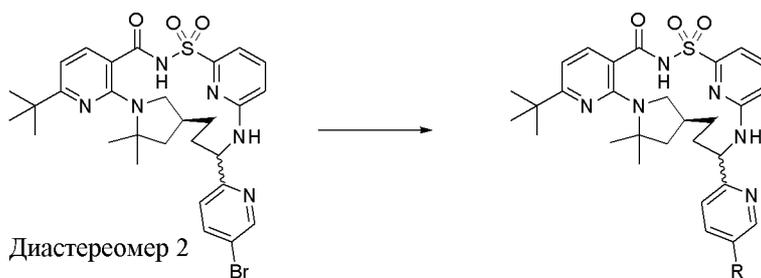
[00326] (14*S*)-17-[5-(Аминометил)пиридин-2-ил]-8-трет-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (гидрохлоридная соль) (соединение 197 (диастереомер 1), 10,7 мг, 0,01742 ммоль) растворяли в безводном DCM (750 мкл) в атмосфере азота и к нему добавляли ТЕА (15 мкл, 0,1076 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, после чего метилхлорформиат (2 мкл, 0,02588 ммоль) добавляли по каплям. Обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение 4 ч. при к. т. Смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиента от 1 до 70% ацетонитрила в воде (+ 5 мМ HCl) в течение 30 мин. с получением белого твердого вещества в качестве метил-*N*-({6-[(14*S*)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-3-ил}метил)карбамата (2,1 мг, 18%). ESI-MS масса/заряд расч. 635,289, обнаруженное 636,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,52 минуты (способ А на основе LC).

Пример 37. Получение (14*S*)-8-трет-бутил-12,12-диметил-17-[5-(оксетан-3-ил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 29



[00327] 4-*трет*-Бутил-2-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пиридин (2 мг, 0,007452 ммоль), $[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}\}_2(\text{dtbpy})]\text{PF}_6$ (,8 мг, 7,131E-4 ммоль) и комплекс хлорида никеля(II) и 1,2-диметоксиэтана (1 мг, 0,004780 ммоль) добавляли во флакон вместимостью 1 драхма. Его закрывали крышкой с прокладкой и продували 3 раза с помощью циклов заполнения вакуумом/азотом. DME (300 мкл) и 2,6-диметилпиридин (25 мкл, 0,2159 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут с образованием лигированного никеля (стала голубой). (14*S*)-17-(5-Бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 172 (диастереомер 1)) (30 мг, 0,04780 ммоль) растворяли в DME (600 мкл). 3-Бромоксетан (20 мг, 0,1460 ммоль) и бис(триметилсилил)силилтриметилсилан (45 мкл, 0,1459 ммоль) добавляли. Реакционную смесь облучали в течение 2 ч. в фотореакторе от Merck (100% мощности, 4700 об./мин. вентилятора, перемешивание 1700 об./мин.). И затем ее разбавляли с помощью DCM и промывали насыщенным раствором хлорида аммония. Летучие вещества выпаривали перед проведением очистки неочищенного остатка на силикагеле (препаративная TLC 100% EtOAc подвижная фаза к. т. $\sim 0,6$). Получали (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-[5-(оксетан-3-ил)пиридин-2-ил]-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (9,3 мг, 32%). ESI-MS масса/заряд расч. 604,2832, обнаруженное 605,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,49 минуты в виде белого твердого вещества (способ А на основе LC).

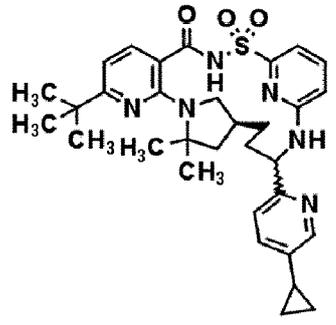
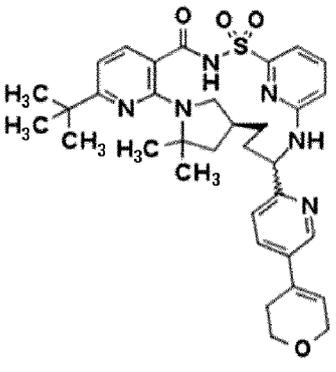
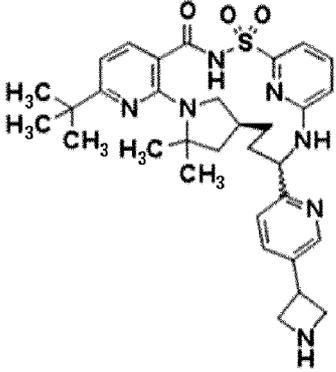
Пример 38. Получение аналогов (14*S*)-17-(5-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 171 (диастереомер 2)

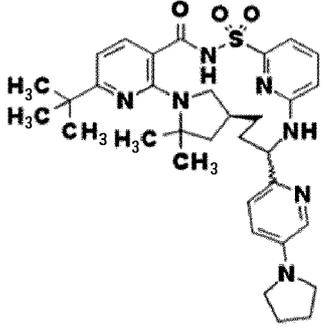
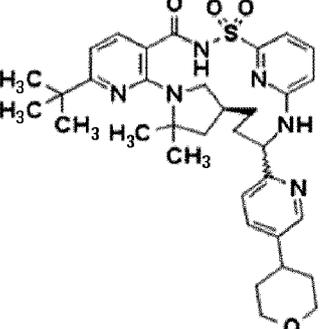
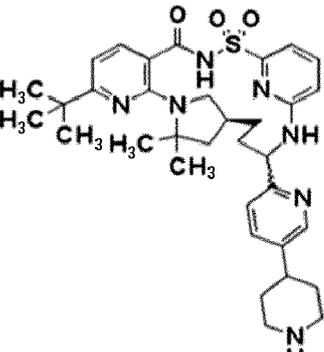
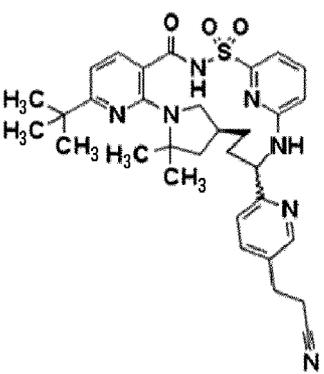


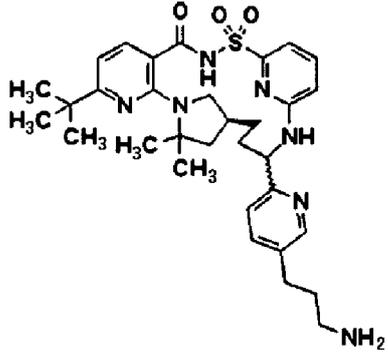
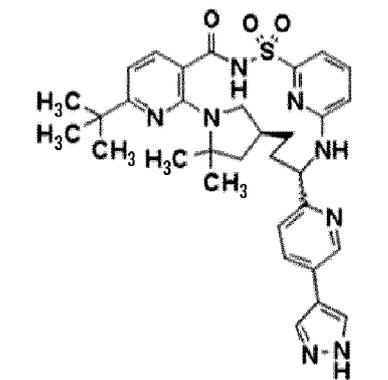
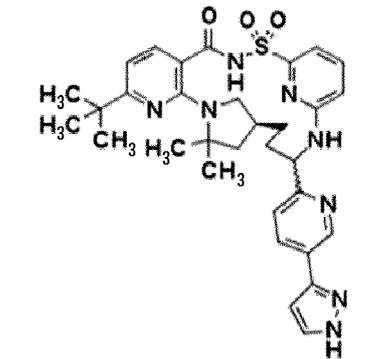
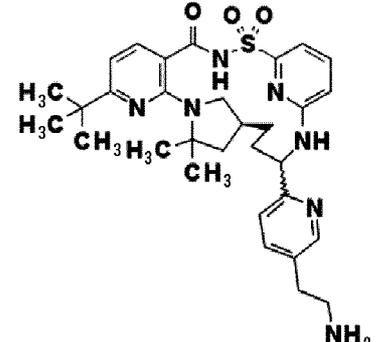
[00328] Соединения, представленные в следующих таблицах, получали способом, аналогичным описанному выше с применением (14*S*)-17-(5-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-

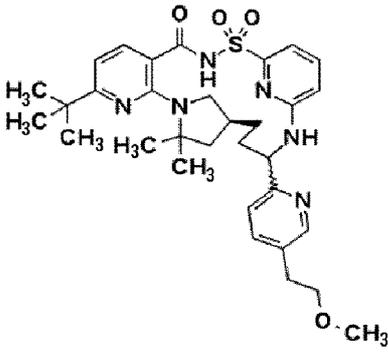
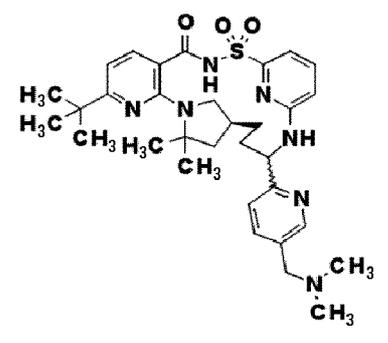
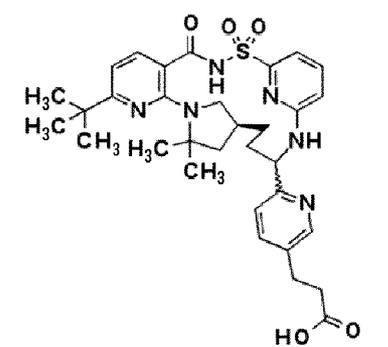
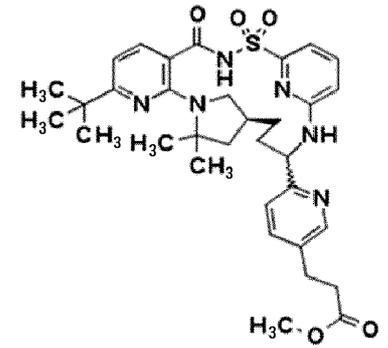
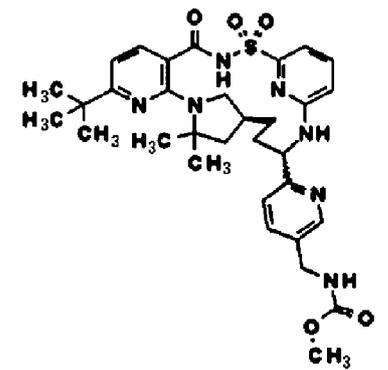
бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 171 (диастереомер 2), в качестве исходного материала.

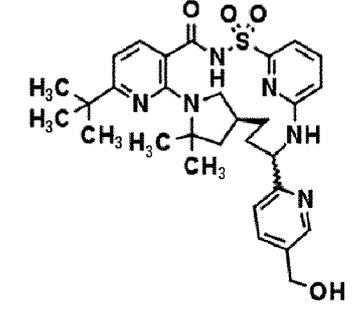
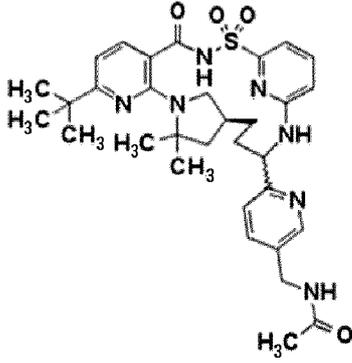
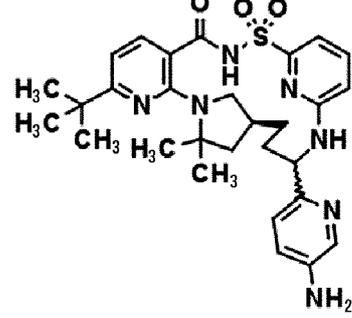
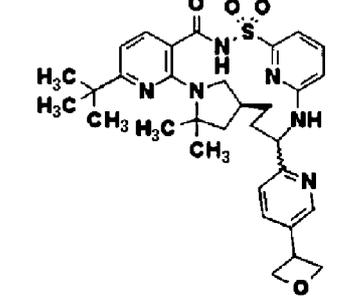
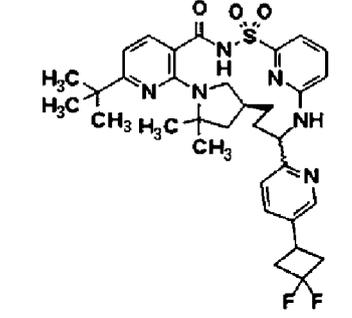
[00329] Соединение 39 и соединение 21 получали способом, аналогичным основанному на окислительно-восстановительной реакции под действием света получению соединения 29, описанному выше, с применением 3-бромоксетана и 3-бром-1,1-дифторциклобутана в качестве исходного материала.

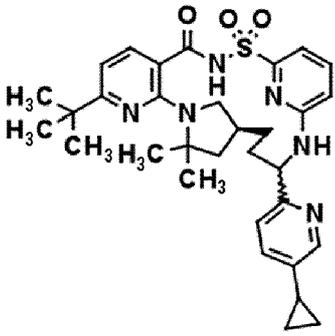
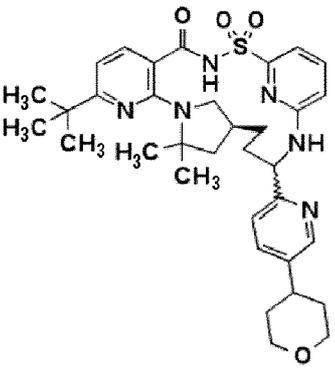
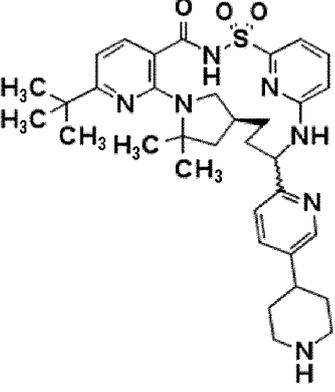
Номер соединения	Структура	Время удерживания в соответствии с LCMS (мин.)	Точная масса	M+1	Способ на основе LCMS
Соединение 169		1,73	588,288	589,2	Способ А на основе LC
Соединение 167		1,73	630,299	631,2	Способ А на основе LC
Соединение 165, гидрохлоридная соль		1,32	603,299	604,2	Способ А на основе LC

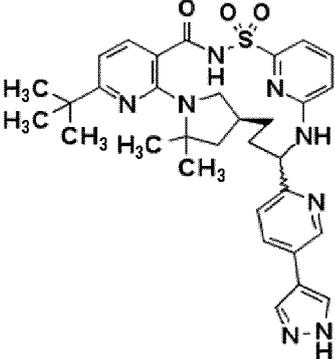
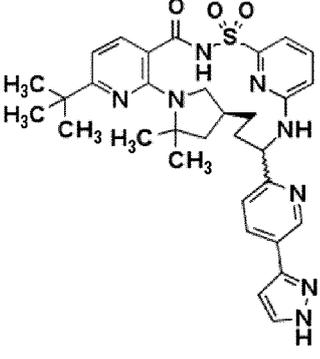
Соединение 163		1,8	617,315	618,3	Способ А на основе LC
Соединение 155		1,67	632,314	633,8	Способ А на основе LC
Соединение 153, гидрохлори дная соль		1,26	631,33	632,2	Способ А на основе LC
Соединение 145		1,56	601,284	602,2	Способ А на основе LC

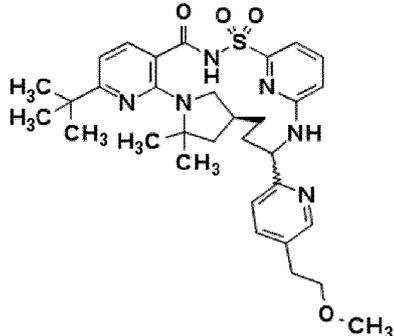
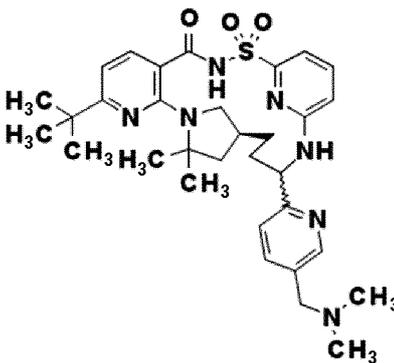
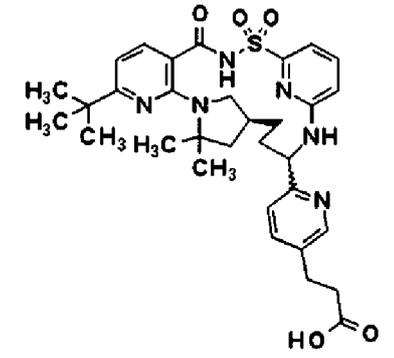
Соединение 137, гидрохлори дная соль		1,22	605,315	606,2	Способ А на основе LC
Соединение 135		1,5	614,279	615,3	Способ А на основе LC
Соединение 129		1,58	614,279	615,3	Способ А на основе LC
Соединение 113, гидрохлори дная соль		1,28	591,299	592,2	Способ А на основе LC

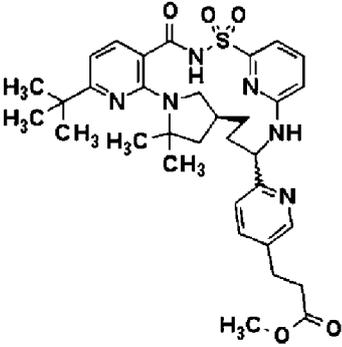
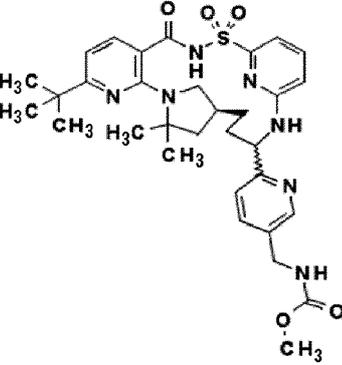
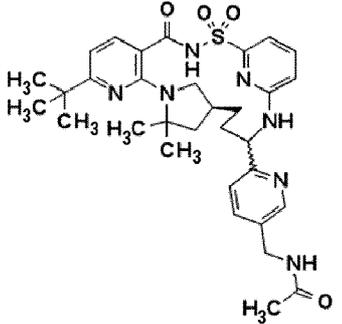
Соединение 111		1,55	606,299	607,3	Способ А на основе LC
Соединение 102, гидрохлори дная соль		1,53	605,315	606,2	Способ А на основе LC
Соединение 97		1,56	620,278	621,2	Способ А на основе LC
Соединение 90		1,68	634,294	635,2	Способ А на основе LC
Соединение 88		1,63	635,289	636,2	Способ А на основе LC

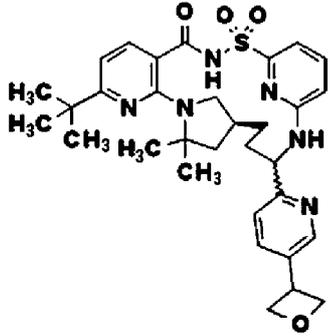
Соединение 78		1,54	578,268	579,2	Способ А на основе LC
Соединение 71		1,56	619,294	620,3	Способ А на основе LC
Соединение 63		1,54	563,268	564,2	Способ А на основе LC
Соединение 39		1,61	604,283	605,6	Способ А на основе LC
Соединение 21		1,79	638,285	639,3	Способ А на основе LC

Номер соединения	Структура	ЯМР
Соединение 169		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,58 (d, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 8,15-7,79 (m, 3H), 7,71 (t, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 6,92 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 5,17-4,95 (m, 1H), 3,20 (s, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,18-2,02 (m, 2H), 1,85 (dd, <i>J</i> =11,8, 5,6 Гц, 1H), 1,75 (d, <i>J</i> =9,7 Гц, 1H), 1,55 (d, <i>J</i> =7,2 Гц, 7H), 1,33-1,19 (m, 10H), 1,13 (d, <i>J</i> =11,4 Гц, 1H), 1,09 (dt, <i>J</i> =9,1, 3,2 Гц, 2H), 0,90-0,83 (m, 2H).
Соединение 155		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,45 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> =9,2 Гц, 2H), 7,72 (dd, <i>J</i> =8,5, 7,2 Гц, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 6,66 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,96 (dt, <i>J</i> =11,1, 3,1 Гц, 2H), 3,42 (ddd, <i>J</i> =11,2, 7,6, 5,1 Гц, 2H), 3,30 (t, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 3,08-2,96 (m, 1H), 2,69 (t, <i>J</i> =10,2 Гц, 1H), 2,36 (s, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,84 (dd, <i>J</i> =11,6, 5,0 Гц, 1H), 1,74 (ddt, <i>J</i> =12,1, 8,8, 3,4 Гц, 5H), 1,67 (s, 3H), 1,57 (t, <i>J</i> =12,4 Гц, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,49-1,42 (m, 1H), 1,28 (s, 9H).
Соединение 153, гидрохлоридная соль		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,46 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> =2,2 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,71 (t, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 6,62 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 5,10 (s, 1H), 3,37 (d, <i>J</i> =12,4 Гц, 2H), 3,21 (s, 1H), 3,06 (d, <i>J</i> =11,9 Гц, 1H), 3,00 (d, <i>J</i> =11,9 Гц,

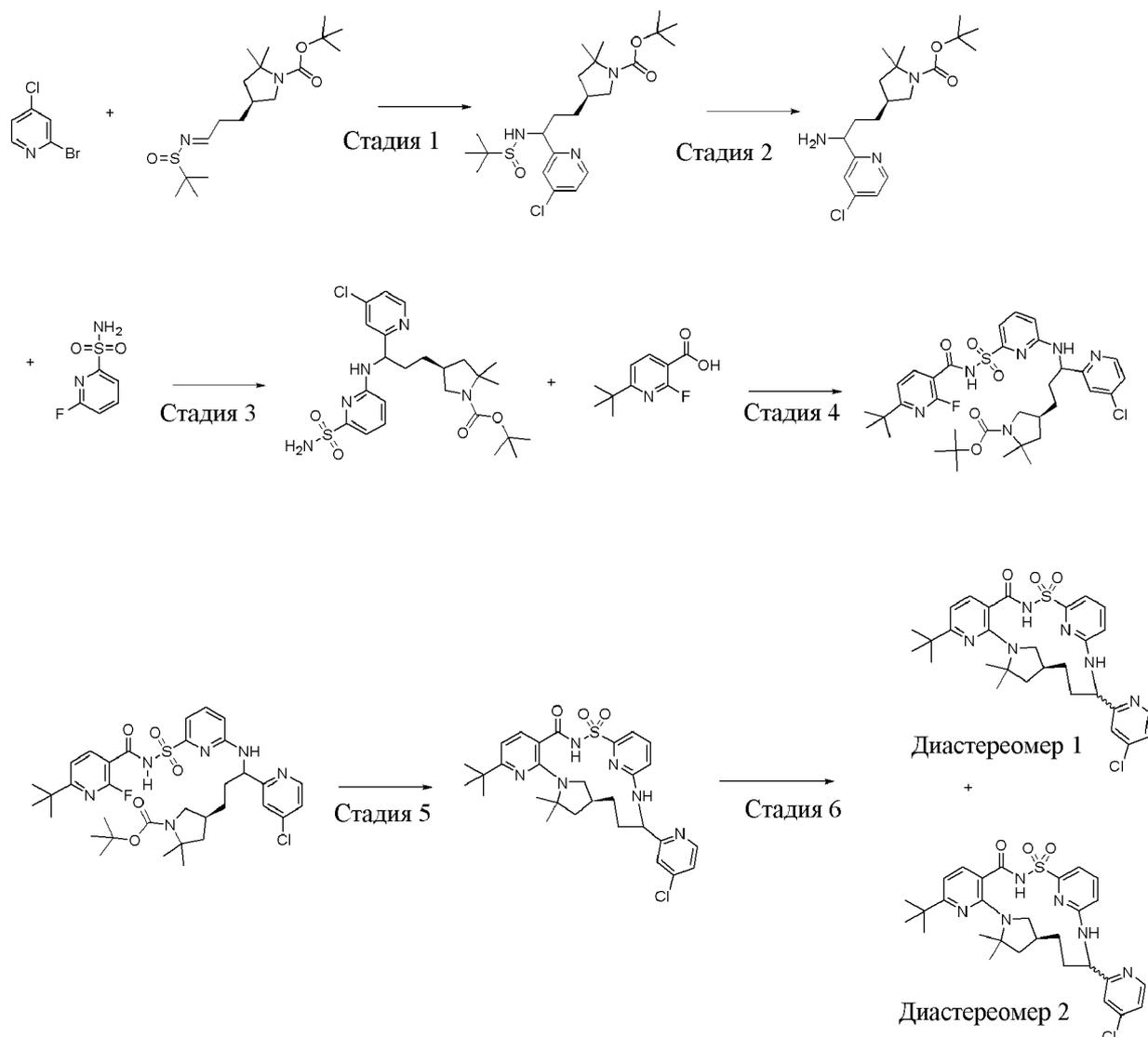
		1H), 2,94 (d, $J=11,9$ Гц, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,12 (s, 1H), 2,00 (d, $J=14,1$ Гц, 2H), 1,96-1,81 (m, 3H), 1,76 (s, 1H), 1,55 (d, $J=5,8$ Гц, 6H), 1,49 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,15 (s, 1H).
Соединение 135		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,96 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 7,96 (d, $J=31,0$ Гц, 2H), 7,70 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,63 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,04 (s, 1H), 3,22 (s, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,41-2,16 (m, 2H), 2,11 (dd, $J=15,0, 8,3$ Гц, 1H), 1,86 (dd, $J=11,9, 5,7$ Гц, 1H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,49 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,18 (dd, $J=14,2, 8,6$ Гц, 1H).
Соединение 129		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,38 (s, 1H), 9,04 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,52-8,32 (m, 1H), 7,98-7,80 (m, 3H), 7,68 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,52-7,42 (m, 1H), 7,28 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,95-6,89 (m, 2H), 6,63 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,03 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,19 (s, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,30 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 2,17 (dd, $J=12,9, 7,9$ Гц, 1H), 1,86 (dd, $J=11,8, 5,7$ Гц, 1H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,56 (d, $J=18,0$ Гц, 6H), 1,49 (s, 1H), 1,49-1,31 (m, 1H), 1,29 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,24-1,10 (m, 1H).

Соединение 111		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,41 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,70 (t, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 6,92 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 5,02 (s, 1H), 3,57 (d, <i>J</i> =6,3 Гц, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,21-3,14 (m, 1H), 2,94 (t, <i>J</i> =6,3 Гц, 2H), 2,89-2,69 (m, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,09 (d, <i>J</i> =16,1 Гц, 1H), 1,85 (dd, <i>J</i> =11,8, 5,7 Гц, 1H), 1,75 (dd, <i>J</i> =15,3, 4,6 Гц, 1H), 1,55 (d, <i>J</i> =10,6 Гц, 7H), 1,49 (d, <i>J</i> =11,0 Гц, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,23-1,13 (m, 1H).
Соединение 102, гидрохлоридная соль		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,51 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,77 (d, <i>J</i> =2,2 Гц, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> =9,0 Гц, 1H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,62 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 6,92 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 6,66 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 5,35 (q, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 4,31 (d, <i>J</i> =5,8 Гц, 2H), 3,24 (t, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 2,76 (t, <i>J</i> =10,3 Гц, 1H), 2,68 (dd, <i>J</i> =13,5, 4,7 Гц, 6H), 2,27 (s, 1H), 1,95 (d, <i>J</i> =9,2 Гц, 2H), 1,85 (dd, <i>J</i> =11,7, 5,1 Гц, 1H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,58 (t, <i>J</i> =12,3 Гц, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,28 (s, 9H).
Соединение 97		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,74 (t, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 6,97 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 6,65 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,30 (t, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 2,95 (t, <i>J</i> =7,3 Гц, 2H), 2,67 (td, <i>J</i> =9,3, 8,1, 5,3 Гц, 3H), 2,41 (s, 1H), 2,01 (s, 2H), 1,81 (ddd, <i>J</i> =27,0, 13,6, 5,0 Гц, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,56 (t, <i>J</i> =12,3 Гц, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,49-1,41 (m,

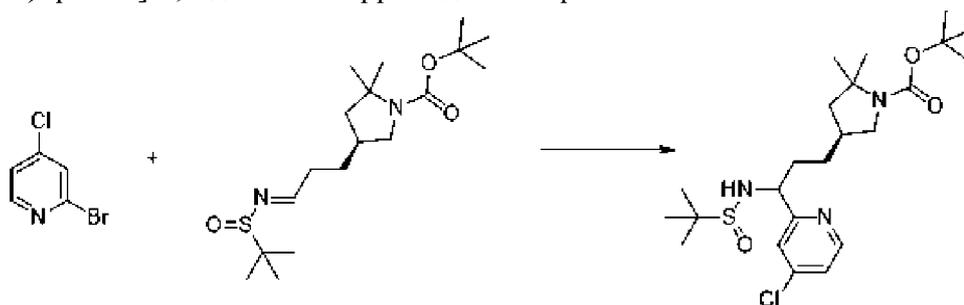
		1H), 1,28 (s, 9H). CO ₂ H (s, 1H) не наблюдали
Соединение 90		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,46 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,27-7,83 (m, 1H), 7,83-7,74 (m, 1H), 7,73-7,56 (m, 3H), 7,15 (d, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 6,93 (dd, <i>J</i> =8,6, 4,4 Гц, 1H), 6,65 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 5,35 (dd, <i>J</i> =10,9, 6,4 Гц, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,24 (t, <i>J</i> =8,7 Гц, 1H), 2,91 (t, <i>J</i> =7,3 Гц, 2H), 2,72 (q, <i>J</i> =7,9, 7,5 Гц, 3H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,84 (dd, <i>J</i> =11,9, 5,2 Гц, 1H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,57 (t, <i>J</i> =12,2 Гц, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,45 (d, <i>J</i> =13,3 Гц, 1H), 1,28 (s, 9H).
Соединение 88		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,71 (t, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 6,65 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 5,44-5,35 (m, 1H), 4,26 (d, <i>J</i> =5,9 Гц, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,27 (t, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 2,71 (t, <i>J</i> =10,4 Гц, 1H), 2,35 (d, <i>J</i> =12,8 Гц, 1H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,85 (dd, <i>J</i> =11,7, 5,1 Гц, 1H), 1,80-1,73 (m, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,57 (t, <i>J</i> =12,4 Гц, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,49-1,43 (m, 1H), 1,28 (s, 9H).
Соединение 71		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97-7,87 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (t, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 6,66 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 5,41 (t, <i>J</i> =9,9 Гц, 1H), 4,32 (d, <i>J</i> =5,6 Гц, 2H), 3,28 (t, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 2,70 (t, <i>J</i> =10,4 Гц, 1H), 2,45-2,33

		(m, 1H), 2,00 (t, $J=9,3$ Гц, 2H), 1,85 (s, 4H), 1,77 (d, $J=14,8$ Гц, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,57 (t, $J=12,3$ Гц, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,45 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 1,28 (s, 9H).
Соединение 39		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,50 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,80 (dd, $J=8,0, 2,4$ Гц, 1H), 7,61-7,50 (m, 2H), 7,33 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,66 (dd, $J=8,0, 1,3$ Гц, 1H), 5,86 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,37 (m, 1H), 5,09 (ddd, $J=8,3, 6,2, 1,9$ Гц, 2H), 4,72 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 1H), 3,53-3,40 (m, 2H), 3,09-2,95 (m, 2H), 2,20 (dd, $J=12,4, 8,0$ Гц, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,61-1,46 (m, 2H), 1,32 (s, 9H), 1,26 (t, $J=7,2$ Гц, 6H)

Пример 39. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(4-хлорпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 128 (диастереомер 1) и (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(4-хлорпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 127 (диастереомер 2)



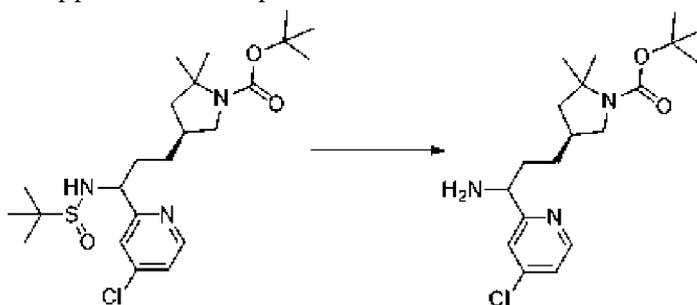
Стадия 1. трет-Бутил-(4S)-4-[3-(трет-бутилсульфиниламино)-3-(4-хлор-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00330] 2-Бром-4-хлор-пиридин (6,96 г, 35,444 ммоль) растворяли в толуоле (150 мл) и раствор охлаждали на бане с сухим льдом и ацетоном в атмосфере азота из баллона. *n*-BuLi (14,5 мл 2,5 М раствора в гексанах, 36,250 ммоль) затем быстро добавляли по каплям. Обеспечивали перемешивание смеси при ниже -70°C в течение 45 мин. Трет-бутил-(4S)-4-[(3E)-3-трет-бутилсульфинилиминопропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (6,45 г, 17,090 ммоль) в THF (5 мл с ополаскиванием 2 мл) быстро добавляли по каплям. Обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение 15 мин. и NH_4Cl (30 мл,

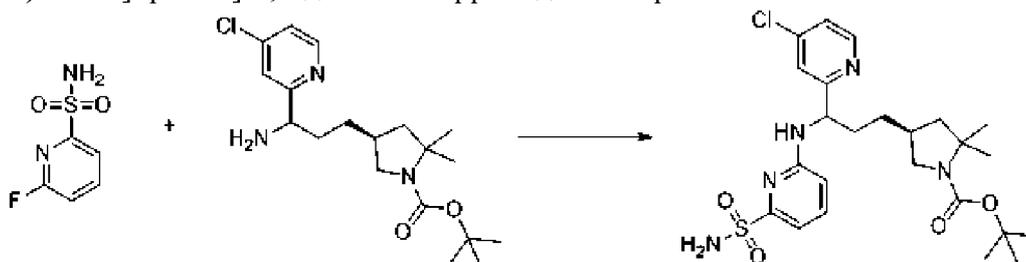
насыщенный водный раствор) добавляли, с последующим добавлением EtOAc (150 мл) и воды (200 мл). Обеспечивали нагревание смеси до к. т. Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 120 г) с применением от 5 до 60% EtOAc в гексанах с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(*трет*-бутилсульфиниламино)-3-(4-хлор-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата в виде бледно-желтой пены (8 г, 94%). ESI-MS масса/заряд расч. 471,2322, обнаруженное 472,7 (M+1)⁺; время удерживания: 3,57 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 2. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(4-хлор-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00331] *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-(*трет*-бутилсульфиниламино)-3-(4-хлор-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (8 г, 16,099 ммоль) растворяли в смеси растворителей THF (50 мл) и воды (10 мл). Молекулярный йод (1,23 г, 4,8462 ммоль) добавляли. Темно-коричневый раствор нагревали на масляной бане при 50°C в течение 3 ч. Затем охлаждали до к. т., обрабатывали с помощью Na₂S₂O₃ (5 г в 40 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия) и экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 80 г) с применением от 0 до 10% MeOH в DCM с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(4-хлор-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата в виде светло-коричневой пены (4,33 г, 69%). ESI-MS масса/заряд расч. 367,2027, обнаруженное 368,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,89 минуты (способ В на основе LC).

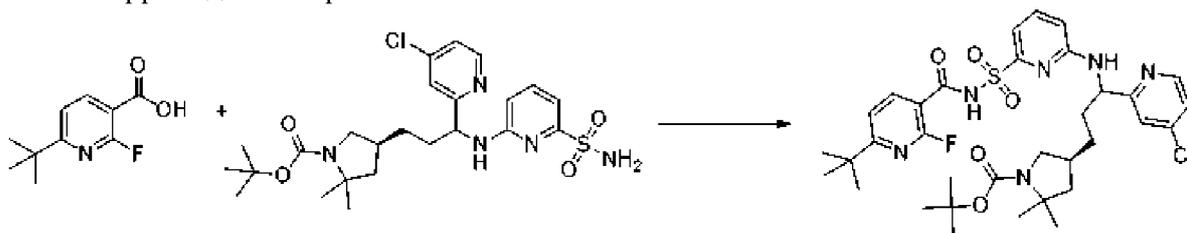
Стадия 3. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-(4-хлор-2-пиридил)-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00332] К смеси *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(4-хлор-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (4,12 г, 10,638 ммоль) и 6-фторпиридин-2-

сульфонамида (3,5 г, 18,874 ммоль) в DMSO (10 мл) добавляли DIEA (6 мл, 34,447 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 27 ч. Затем смесь охлаждали до к. т. и разделяли между EtOAc (200 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (400 мл). Водный слой экстрагировали большим количеством EtOAc (200 мл). Объединенный раствор в EtOAc промывали солевым раствором (2 × 300 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением от 0 до 100% EtOAc в гексанах с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(4-хлор-2-пиридил)-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (4,08 г, 70%) в виде бежевого порошка. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,51 (d, *J*=5,3 Гц, 1H), 7,68-7,61 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,39 (dd, *J*=5,3, 2,1 Гц, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,98 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 6,72 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,21 (bs, 1H), 3,60-3,46 (m, 1H), 2,83-2,69 (m, 1H), 2,17-2,01 (m, 1H), 1,94-1,76 (m, 3H), 1,42-1,28 (m, 16H), 1,23 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 523,202, обнаруженное 524,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,27 минуты (способ N на основе LC).

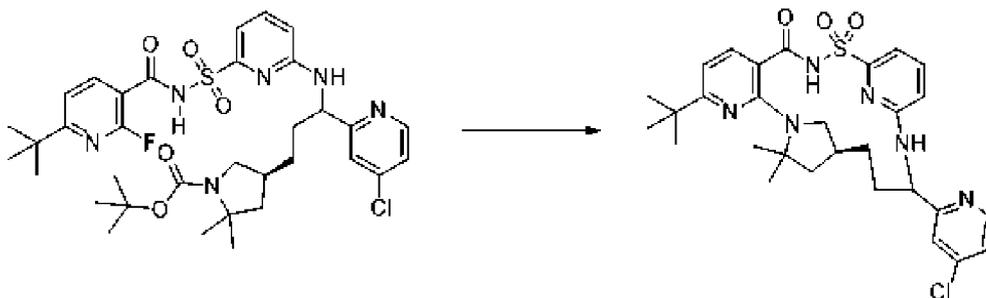
Стадия 4. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(4-хлор-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00333] К раствору 6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбоновой кислоты (1,84 г, 9,330 ммоль) в THF (10 мл) добавляли CDI (1,56 г, 9,621 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч., затем добавляли *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(4-хлор-2-пиридил)-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (4 г, 7,632 ммоль) с последующим добавлением DBU (3 мл, 20,06 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили смесью 1:1 насыщенного раствора хлорида аммония и солевого раствора, затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Получающийся в результате остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с применением хроматографирования с двойным градиентом от 20 до 100% подвижной фазы В в течение 20,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 мМ HCl), подвижная фаза В=CH₃CN) с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(4-хлор-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата в виде смеси диастереомеров (3,24 г, 60%). ESI-MS масса/заряд расч. 702,2767, обнаруженное 703,3 (M+1)⁺; время удерживания: 3,4 минуты (способ R на основе LC).

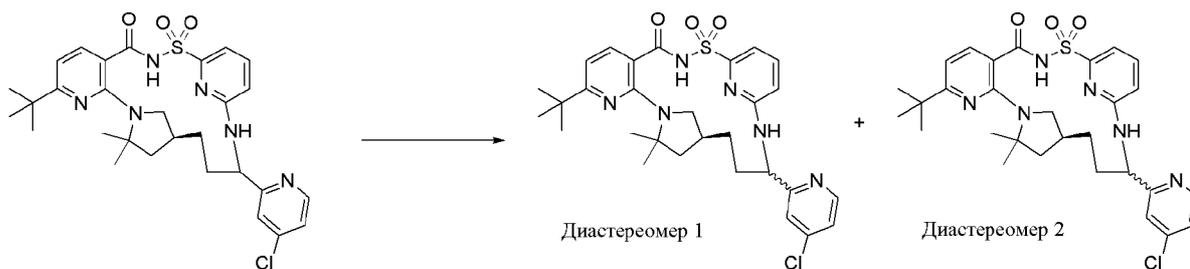
Стадия 5. (14*S*)-8-*трет*-Бутил-17-(4-хлорпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-

3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион



[00334] Раствор *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(4-хлор-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,2844 ммоль) в (TFA-DCM 1:4 предварительно смешанный раствор) TFA (250 мкл, 3,245 ммоль) и DCM (750 мкл) перемешивали при к. т. и растворитель удаляли. Остаток растворяли в NMP (2 мл) и карбонат калия (454 мг, 3,285 ммоль) добавляли. Смесь нагревали при 140°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 1 н. раствором HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (1 x). Органическую фазу промывали солевым раствором (1 x), высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до коричневого масла, которое фильтровали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением хроматографирования с двойным градиентом от 30 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 mM HCl), подвижная фаза В=ацетонитрил) с получением (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(4-хлорпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (72 мг, 43%) в виде смеси диастереоизомеров. ESI-MS масса/заряд расч. 582,218, обнаруженное 583,3 (M+1)⁺; время удерживания: 0,62 минуты (способ I на основе LC).

Стадия 6. (14*S*)-8-*трет*-Бутил-17-(4-хлорпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 128 (диастереомер 1) и (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(4-хлорпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 127 (диастереомер 2)



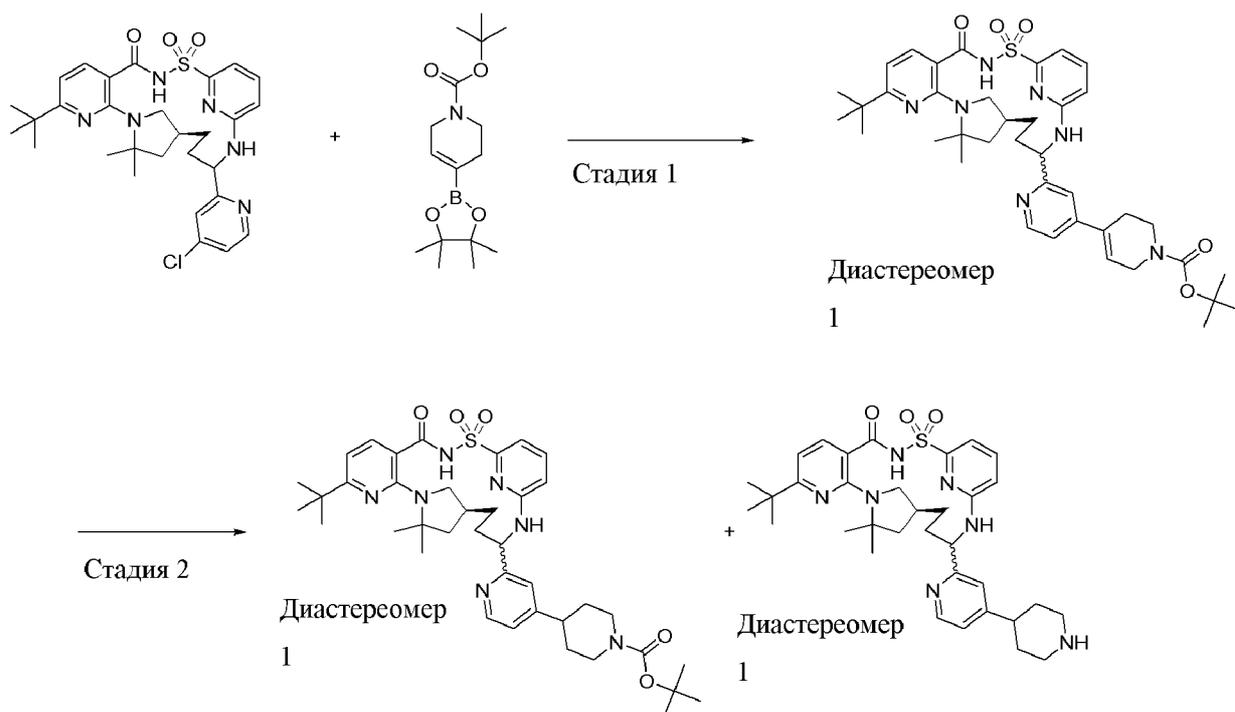
[00335] Смесь диастереомеров (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(4-хлорпиридин-2-ил)-12,12-

диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (30 мг, 0,05145 ммоль) разделяли с помощью хиральной SFC с хиральной колонкой OD-3 с применением 50-80% MeOH-NH₃ с расходом 32 мл/минуту с получением двух изомеров в виде белых твердых веществ.

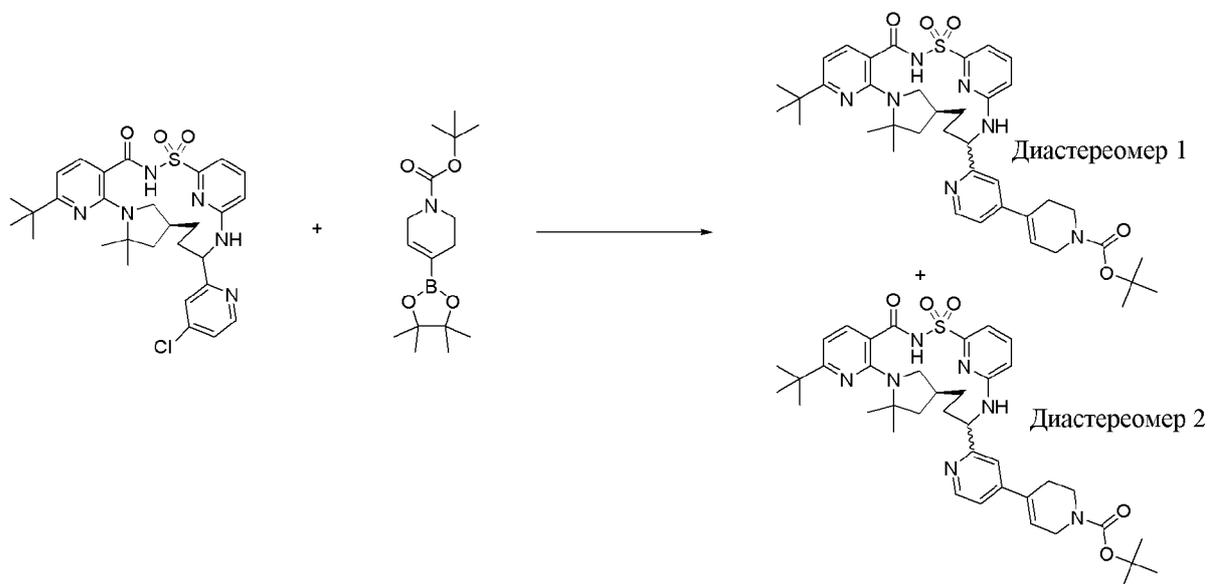
[00336] Первый изомер, который элюировался: диастереомер 1 (ПИК 1): (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(4-хлорпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (10,2 мг, 66%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,50 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=8,0$ Гц, 3H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,40 (dt, $J=5,3, 2,2$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,19 (d, $J=19,9$ Гц, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,22 (s, 1H), 1,91 (s, 2H), 1,83 (d, $J=10,1$ Гц, 2H), 1,72 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,44 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 1,28 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 582,218, обнаруженное 583,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,49 минуты (способ G на основе LC).

[00337] Второй изомер, который элюировался: диастереомер 2 (ПИК 2): (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(4-хлорпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (8,0 мг, 52%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,51 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,74-7,57 (m, 3H), 7,53 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,40 (dd, $J=5,3, 2,0$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,89 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,66 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,26 (q, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,20 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 2,75 (t, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,23 (s, 1H), 1,91 (t, $J=5,0$ Гц, 2H), 1,84 (dd, $J=11,8, 5,2$ Гц, 1H), 1,73 (d, $J=14,9$ Гц, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,28 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 582,218, обнаруженное 583,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,54 минуты (способ G на основе LC).

Пример 40. Получение *трет*-бутил-2'-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]-1,2,3,6-тетрагидро-[4,4'-бипиридин]-1-карбоксилата, диастереомера 1, диастереомера 2



Стадия 1. трет-Бутил-2'-[(14*S*)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]-1,2,3,6-тетрагидро-[4,4'-бипиридин]-1-карбоксилат, диастереомер 1 и трет-бутил-2'-[(14*S*)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]-1,2,3,6-тетрагидро-[4,4'-бипиридин]-1-карбоксилат, диастереомер 2



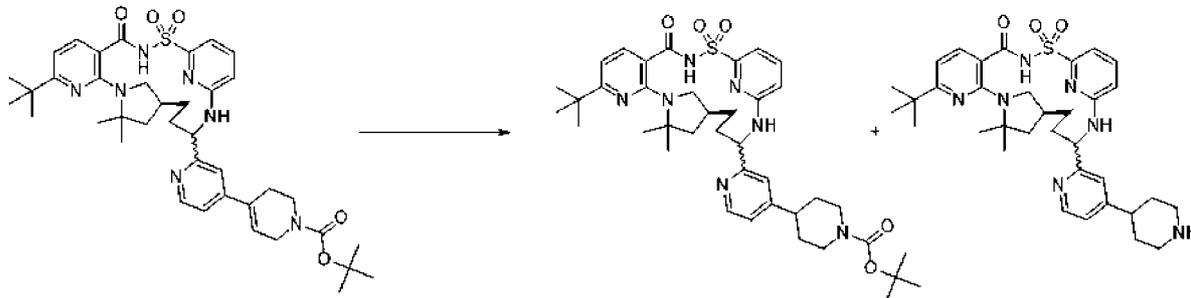
[00338] Во флаконе для микроволновой обработки (14*S*)-8-трет-бутил-17-(4-хлорпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (100 мг, 0,1715 ммоль) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (смесь диастереомеров, 84 мг, 0,2717 ммоль)

объединяли в DMA (2 мл). Добавляли к смеси [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (27 мг, 0,03690 ммоль) и водный карбонат калия (500 мкл 2 М раствора, 1,000 ммоль) и азот барботировали через суспензию в течение 1 минуты. Реакционную смесь закрывали крышкой и нагревали при 150°C в течение 30 мин. в микроволновом реакторе. Реакционную смесь фильтровали через диск фильтра Ватмана (puradisc 25 TF) и фильтрат очищали с помощью способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением хроматографирования с двойным градиентом от 50 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 mM HCl), подвижная фаза В=CH₃CN) с получением двух изомеров в виде белых твердых веществ.

[00339] Первый элюирующий изомер (ПИК 1), диастереомер 1: *трет*-бутил-2'-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]-1,2,3,6-тетрагидро-[4,4'-бипиридин]-1-карбоксилат (гидрохлоридная соль) (23,4 мг, 36%). ESI-MS масса/заряд расч. 729,36725, обнаруженное 730,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,32 минуты (способ G на основе LC).

[00340] Второй элюирующий изомер (ПИК-2), диастереомер 2: *трет*-бутил-2'-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]-1,2,3,6-тетрагидро-[4,4'-бипиридин]-1-карбоксилат (гидрохлоридная соль) (38,6 мг, 59%). ESI-MS масса/заряд расч. 729,36725, обнаруженное 730,6 (M+1)⁺; время удерживания: 1,38 минуты (способ G на основе LC).

Стадия 2. *трет*-Бутил-4-{2'-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-4-ил}пиперидин-1-карбоксилат, соединение 118, и (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-[4-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 124

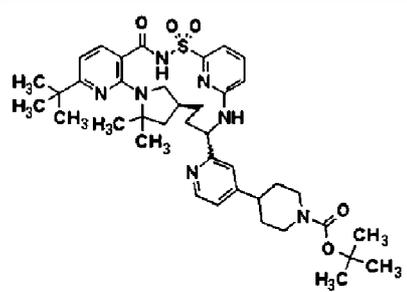


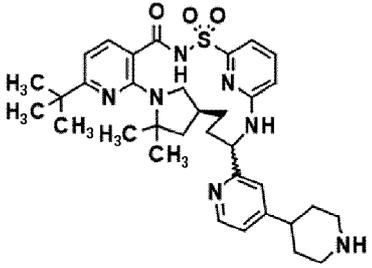
[00341] К раствору *трет*-бутил-2'-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]-1,2,3,6-тетрагидро-[4,4'-бипиридин]-1-карбоксилата (гидрохлоридная соль), диастереомера 1 (23 мг, 0,03001 ммоль, содержащий некоторое количество материала, подвергнутого удалению защитной группы Boc) в EtOH (2 мл) добавляли Pd на C, 10%, влажный, Degussa (10 мг, 0,0094 ммоль) в атмосфере азота и колбу

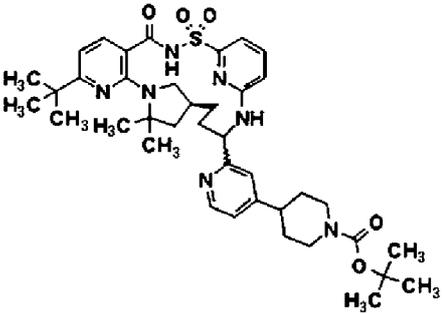
вакуумировали и заполняли газообразным водородом с применением 3-стороннего переходника, оснащенного баллоном. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 4 ч. при к. т. и фильтровали через небольшую фритту целита с применением EtOAc в качестве растворителя. Реакционную смесь фильтровали через диск фильтра Ватмана (puradisc 25 TF) и фильтрат очищали с помощью способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением хроматографирования с двойным градиентом от 30 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 mM HCl), подвижная фаза В=CH₃CN) с получением *трет*-бутил-4-{2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-

пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-4-ил} пиперидин-1-карбоксилата (гидрохлоридная соль) (4,8 мг, 42%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,35 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59-7,50 (m, 2H), 7,39 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 6,87 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,75 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,46 (d, *J*=21,4 Гц, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,85 (s, 2H), 2,39 (s, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,85 (s, 2H), 1,63 (m, 5H), 1,57 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,30 (m, 11H). ESI-MS масса/заряд расч. 731,3829, обнаруженное 732,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,28 минуты (способ G на LC); и (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-[4-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (дигидрохлоридная соль) (2,3 мг, 22%). ESI-MS масса/заряд расч. 631,33044, обнаруженное 632,5 (M+1)⁺; время удерживания: 0,99 минуты (способ G на основе LC).

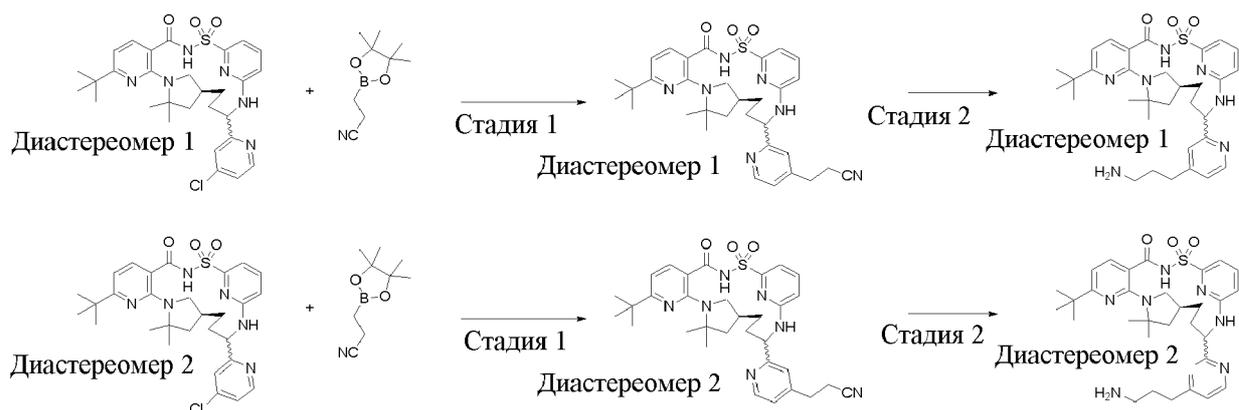
[00342] Соединения, представленные в следующих таблицах, получали способом, аналогичным описанному выше с применением *трет*-бутил-2'-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]-1,2,3,6-тетрагидро-[4,4'-бипиридин]-1-карбоксилата (гидрохлоридная соль), диастереомера 2 в качестве исходного материала.

Номер соединения	Структура	Время удерживания в соответствии с LCMS (мин.)	Точная масса	M+1	Способ на основе LCMS
Соединение 117, гидрохлоридная соль		1,35	731,383	732,5	Способ G на основе LC

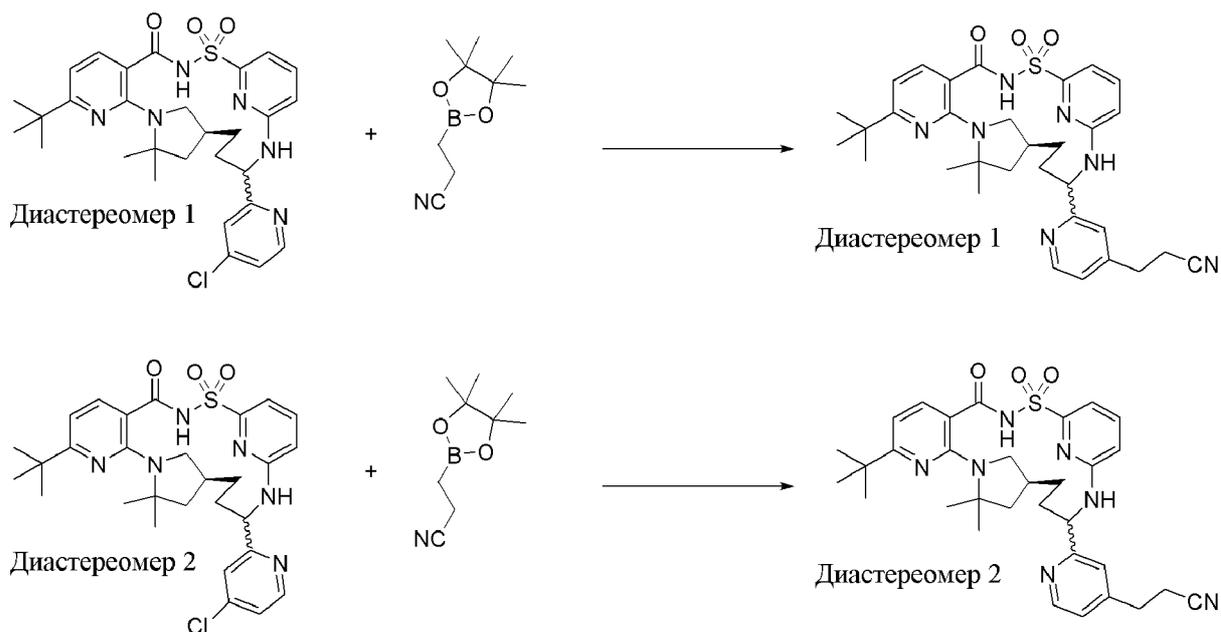
Соединение 123, дигидрохлоридная соль		1,16	631,33	632,3	Способ Г на основе LC
--	---	------	--------	-------	--------------------------------

Номер соединения	Структура	ЯМР
Соединение 117, гидрохлоридная соль		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,45 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,52 (s, 2H), 7,39 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,65 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,46 (d, J=22,6 Гц, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,39 (s, 2H), 1,87 (d, J=11,3 Гц, 3H), 1,75 (d, J=13,3 Гц, 2H), 1,64 (m, 7H), 1,58 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,30 (s, 9H).

Пример 41. Получение (14S)-17-[4-(3-аминопропил)пиридин-2-ил]-8-трет-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 110 (диастереомер 1) и соединения 109 (диастереомер 2)



Стадия 1. 3-{2-[(14S)-8-трет-Бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]пиридин-4-ил}пропаннитрил, диастереомер 1 и 3-{2-[(14S)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]пиридин-4-ил}пропаннитрил, диастереомер 2

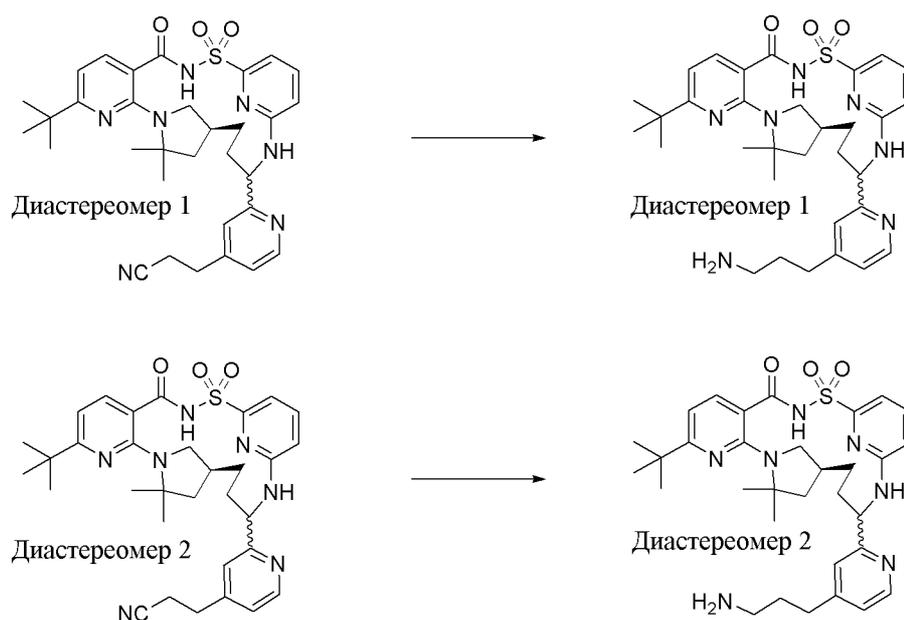


[00343] **Первая реакция.** Во флаконе для микроволновой обработки (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(4-хлорпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 128 (диастереомер 1), 50 мг, 0,0857 ммоль) и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропаннитрил (26 мг, 0,1436 ммоль) объединяли в DMA (2 мл). Добавляли к смеси [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (12 мг, 0,01640 ммоль) и водный карбонат калия (220 мкл 2 М раствора, 0,4400 ммоль) и азот барботировали через суспензию в течение 2 мин. Реакционную смесь закрывали крышкой и нагревали при 150°C в течение 1 часа в микроволновом реакторе. Реакционную смесь фильтровали через диск фильтра Ватмана (puradisc 25 TF) и фильтрат очищали с помощью способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением хроматографирования с двойным градиентом от 30 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 мМ HCl), подвижная фаза В=CH₃CN) с получением 3-{2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]пиридин-4-ил}пропаннитрила (диастереомер 1, 10,9 мг, 21%). ESI-MS масса/заряд расч. 601,2835, обнаруженное 602,1 (M+1)⁺; время удерживания: 0,37 минуты (способ I на основе LC).

[00344] **Вторая реакция.** Во флаконе для микроволновой обработки (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(4-хлорпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 127 (диастереомер 2), 50 мг, 0,08574 ммоль) и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пропаннитрил (26 мг, 0,1436 ммоль) объединяли в DMA (2 мл). Добавляли к смеси [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (12 мг, 0,0164 ммоль) и водный карбонат калия (220 мкл 2 М раствора, 0,440 ммоль) и азот барботировали

через суспензию в течение 2 минут. Реакционную смесь закрывали крышкой и нагревали при 150°C в течение 1 часа в микроволновой печи. Реакционную смесь фильтровали через диск фильтра Ватмана (puradisc 25 TF) и фильтрат очищали с помощью способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением хроматографирования с двойным градиентом от 30 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 mM HCl), подвижная фаза В=CH₃CN) с получением 3-{2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]пиридин-4-ил}пропаннитрила (диастереомер 2, 8,9 мг, 17%). ESI-MS масса/заряд расч. 601,2835, обнаруженное 602,1 (M+)⁺; время удерживания: 0,43 минуты (способ I на основе LC).

Стадия 2. (14*S*)-17-[4-(3-Аминопропил)пиридин-2-ил]-8-трет-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 110 (диастереомер 1) и (14*S*)-17-[4-(3-аминопропил)пиридин-2-ил]-8-трет-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 109 (диастереомер 2)



[00345] **Первая реакция.** К раствору 3-{2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]пиридин-4-ил}пропаннитрила (диастереомер 1, 8 мг, 0,01329 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли NiCl₂·H₂O (8 мг, 0,05420 ммоль) и реакционную смесь охлаждали на ледяной бане. В реакционный флакон борогидрид натрия (5 мг, 0,1322 ммоль) добавляли медленно (энергичная реакция) и обеспечивали перемешивание реакционной смеси от 0°C до к. т. в течение приблизительно 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через диск фильтра Ватмана (puradisc 25 TF) и фильтрат очищали с помощью

способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением хроматографирования с двойным градиентом от 20 до 80% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 мМ НСl), подвижная фаза В=СН₃CN) с получением (14*S*)-17-[4-(3-аминопропил)пиридин-2-ил]-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (дигидрохлоридная соль) (диастереомер 1, 2,7 мг, 29%), ESI-MS масса/заряд расч. 605,3148, обнаруженное 606,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,28 минуты (способ А на основе LC).

[00346] **Вторая реакция.** К раствору 3-{2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]пиридин-4-ил}пропаннитрила (диастереомер 2, 8 мг, 0,01329 ммоль) (ПИК 2) в MeOH (1 мл) добавляли NiCl₂·H₂O (8 мг, 0,05420 ммоль) и смесь охлаждали на ледяной бане. В реакционный флакон борогидрид натрия (5 мг, 0,1322 ммоль) добавляли медленно (энергичная реакция) и обеспечивали перемешивание реакционной смеси от 0°С до к. т. в течение приблизительно 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через диск фильтра Ватмана (puradisc 25 TF) и фильтрат очищали с помощью способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением хроматографирования с двойным градиентом от 20 до 80% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 мМ НСl), подвижная фаза В=СН₃CN) с получением (14*S*)-17-[4-(3-аминопропил)пиридин-2-ил]-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (дигидрохлоридная соль) (диастереомер 2, 2,0 мг, 22%). ESI-MS масса/заряд расч. 605,3148, обнаруженное 606,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,39 минуты (способ А на основе LC).

[00347] Представлен следующий перечень реагентов на основе бора, которые являются коммерчески доступными.

2-(3,6-Дигидро-2*H*-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

(Диметиламино)метил-трифтор-боргидрид (калиевая соль)

трет-Бутил-*N*-[2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)этил]карбамат

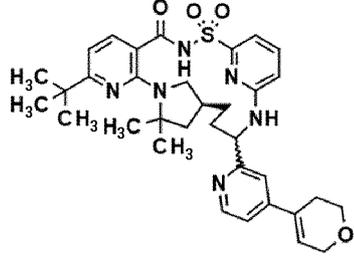
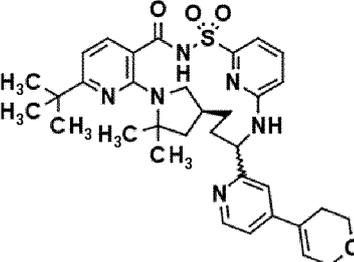
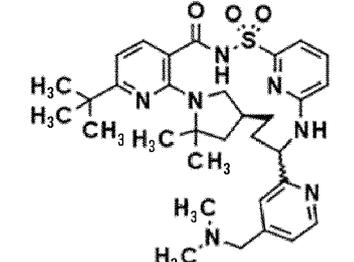
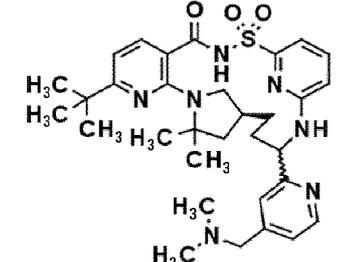
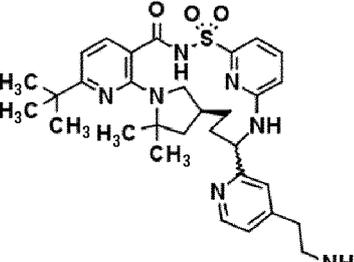
1*H*-Пиразол-3-илбороновая кислота

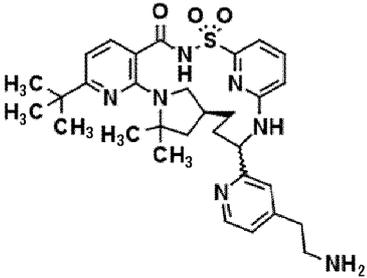
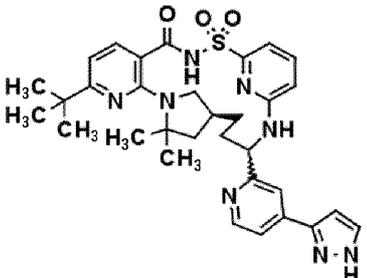
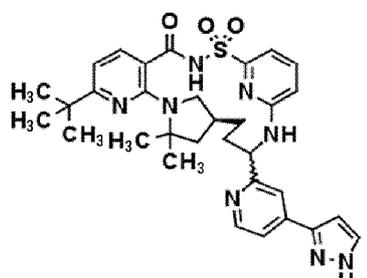
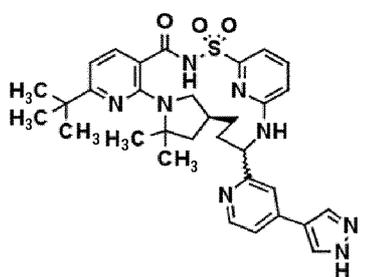
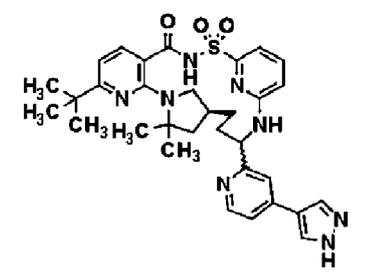
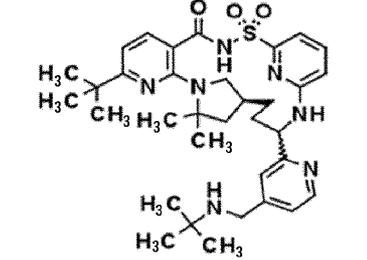
4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол

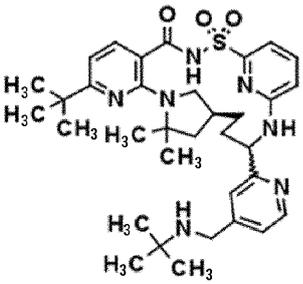
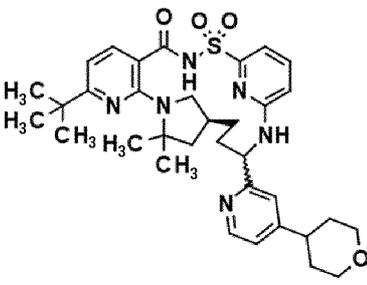
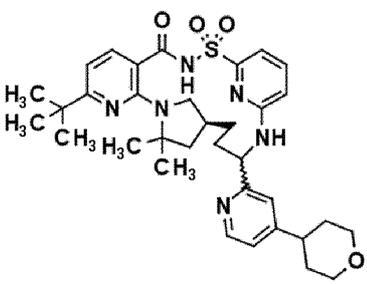
(*трет*-Бутиламино)метил-трифтор-боргидрид

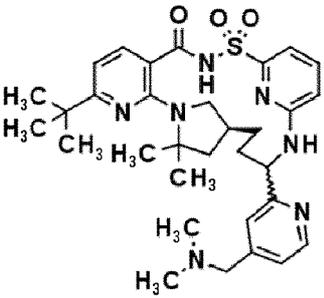
[00348] Соединения, представленные в следующих таблицах, получали способом, аналогичным описанному выше с применением реагентом на основе бора, приведенных в таблице выше. Для каждого соединения диастереомер 1 получали при применении (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(4-хлорпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 128 (диастереомер 1)) в качестве исходного материала. Диастереомер 2 получали при применении соединения 127 (диастереомер 2) в качестве исходного

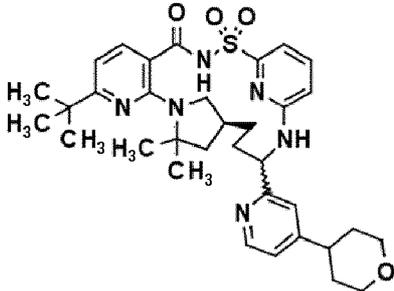
материала.

Номер соединения	Структура	Время удерживания в соответствии с LCMS (мин.)	Точная масса	M+1	Способ на основе LCMS
Соединение 126 (диастереомер 1), гидрохлоридная соль		0,97	630,299	631,4	Способ G на основе LC
Соединение 125 (диастереомер 2), гидрохлоридная соль		1,05	630,299	631,3	Способ G на основе LC
Соединение 87 (диастереомер 1), дигидрохлоридная соль		1,46	605,315	606,3	Способ A на основе LC
Соединение 86 (диастереомер 2), дигидрохлоридная соль		1,57	605,315	606,2	Способ A на основе LC
Соединение 85 (диастереомер 1), дигидрохлоридная соль		1,27	591,299	592,1	Способ A на основе LC

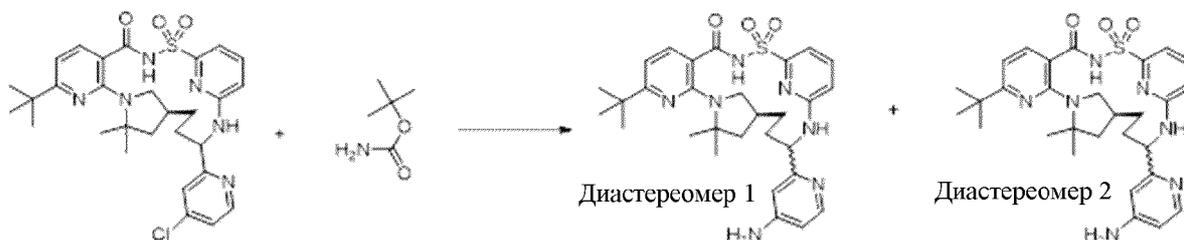
Соединение 84 (диастереомер 2), дигидрохлоридная соль		1,4	591,299	592,2	Способ А на основе LC
Соединение 74 (диастереомер 1), дигидрохлоридная соль		1,59	614,279	615,5	Способ А на основе LC
Соединение 73 (диастереомер 2), дигидрохлоридная соль		1,65	614,279	615,5	Способ А на основе LC
Соединение 69 (диастереомер 1), дигидрохлоридная соль		1,54	614,279	615,3	Способ А на основе LC
Соединение 68 (диастереомер 2), дигидрохлоридная соль		1,59	614,279	615,3	Способ А на основе LC
Соединение 62 (диастереомер 1), гидрохлоридная соль		1,49	633,346	634,5	Способ А на основе LC

Соединение 61 (диастереомер 2), гидрохлоридная соль		1,59	633,346	634,5	Способ А на основе LC
Соединение 122 (диастереомер 1), гидрохлоридная соль		0,91	632,314	633,3	Способ Г на основе LC
Соединение 121 (диастереомер 2), гидрохлоридная соль		0,99	632,314	633,5	Способ Г на основе LC

Номер соединения	Структура	ЯМР
Соединение 86 (диастереомер 2), дигидрохлоридная соль		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,54 (s, 1H), 11,36 (s, 1H), 8,76 (d, <i>J</i> =5,3 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> =8,5, 7,2 Гц, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,66 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 5,45-5,35 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,28 (t, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 2,75 (d, <i>J</i> =10,1 Гц, 1H), 2,69 (d, <i>J</i> =3,7 Гц, 6H), 2,33 (s, 1H), 2,04 (s, 2H), 1,85 (dd, <i>J</i> =11,8, 5,2 Гц, 1H), 1,77 (d, <i>J</i> =14,8 Гц, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,59 (d, <i>J</i> =12,5 Гц, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,45 (d, <i>J</i> =9,6 Гц, 1H), 1,28 (s, 9H).

<p>Соединение 122 (диастереомер 1), гидрохлоридная соль</p>		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,96 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,61 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,03 (d, $J=36,4$ Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,52-6,36 (m, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,06 (dq, $J=4,9, 2,8$ Гц, 1H), 3,93 (d, $J=11,2$ Гц, 2H), 3,61 (q, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,42 (t, $J=11,5$ Гц, 2H), 2,80 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 2,05 (dq, $J=5,4, 2,6$ Гц, 1H), 1,70 (s, 2H), 1,63 (s, 4H), 1,47 (s, 4H), 1,26 (s, 9H), 1,24 (s, 3H), 1,20 (s, 3H).
---	---	--

Пример 42. Получение (14*S*)-17-(4-аминопиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, диастереомера 1, соединения 49 и (14*S*)-17-(4-аминопиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, диастереомера 2, соединения 48



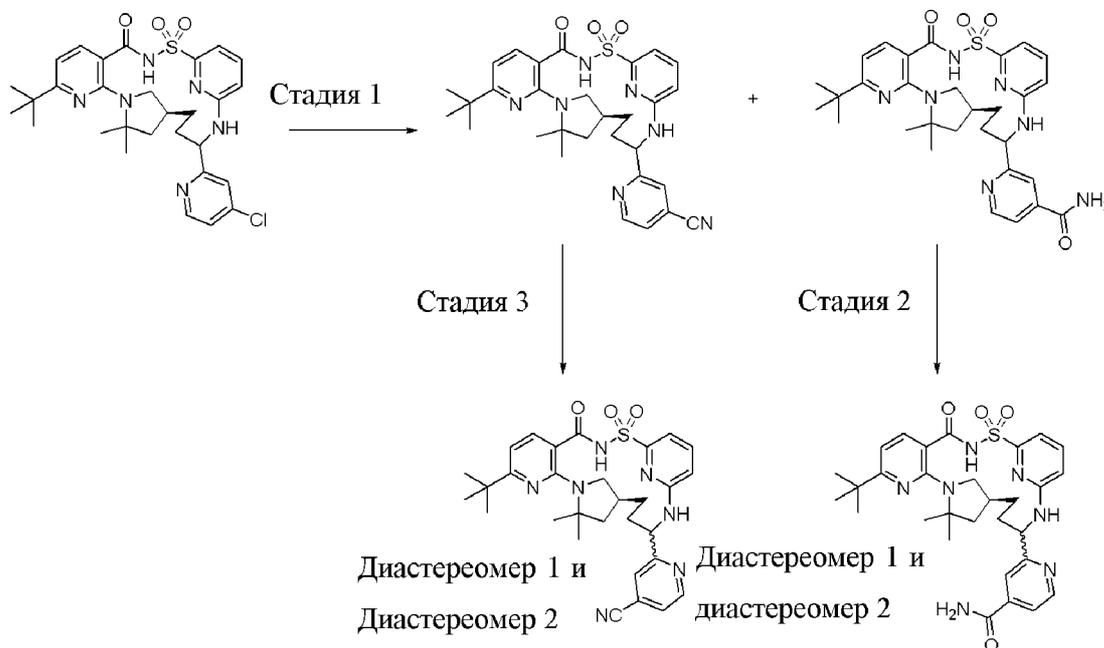
[00349] К раствору (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(4-хлорпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (гидрохлоридная соль) (смесь диастереомеров, 25 мг, 0,04035 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли *трет*-бутилкарбамат (9,6 мг, 0,08195 ммоль), [2-(2-аминофенил)фенил]-метилсульфонилокси-палладий; дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан (8,4 мг, 0,0099 ммоль) и карбонат цезия (43 мг, 0,1320 ммоль). Смесь дегазировали азотом в течение 2 мин. и флакон закрывали крышкой, и нагревали при 150°C в течение 30 мин. в микроволновой печи. Реакционную смесь фильтровали через диск фильтра Ватмана (puradisc 25 TF) и фильтрат очищали с помощью способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Luna C₁₈ (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и хроматографии с двойным градиентом от 30 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 мМ HCl), подвижная фаза В=CH₃CN). Растворитель удаляли и получающийся в результате остаток растворяли в смеси TFA (100 мкл, 1,298 ммоль) и DCM (400 мл) 1:9 и смесь перемешивали при к. т. в

течение 1 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали с помощью способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением хроматографирования с двойным градиентом от 1 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 мМ НСl), подвижная фаза В=CH₃CN) с получением двух изомеров.

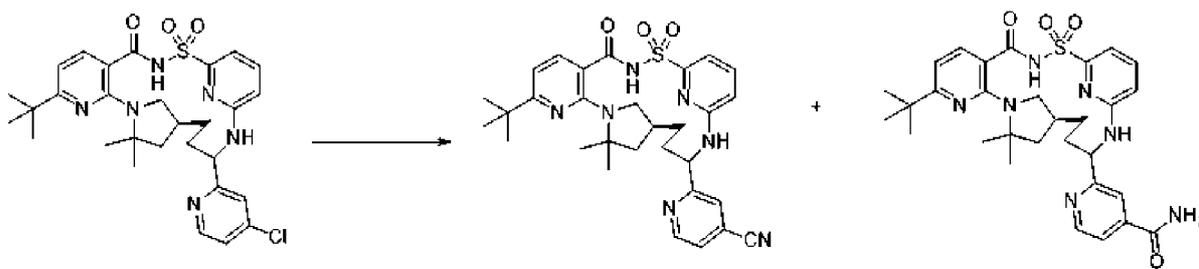
[00350] Первый элюирующий ПИК 1, диастереомер 1: (14*S*)-17-(4-аминопиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (гидрохлоридная соль) (3,1 мг, 26%). ESI-MS масса/заряд расч. 563,2679, обнаруженное 564,26 (M+1)⁺; время удерживания: 1,48 минуты (способ А на основе LC).

[00351] Второй элюирующий энантиомер, ПИК 2, диастереомер 2: (14*S*)-17-(4-аминопиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (гидрохлоридная соль) (1,2 мг, 10%). ESI-MS масса/заряд расч. 563,2679, обнаруженное 564,26 (M+1)⁺; время удерживания: 1,52 минуты (способ А на основе LC).

Пример 43. Получение 2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-4-карбоксамид, диастереомера 1, соединения 83, и диастереомера 2, соединения 82 и 2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-4-карбонитрила, соединения 144 (диастереомер 1) и соединения 143 (диастереомер 2)



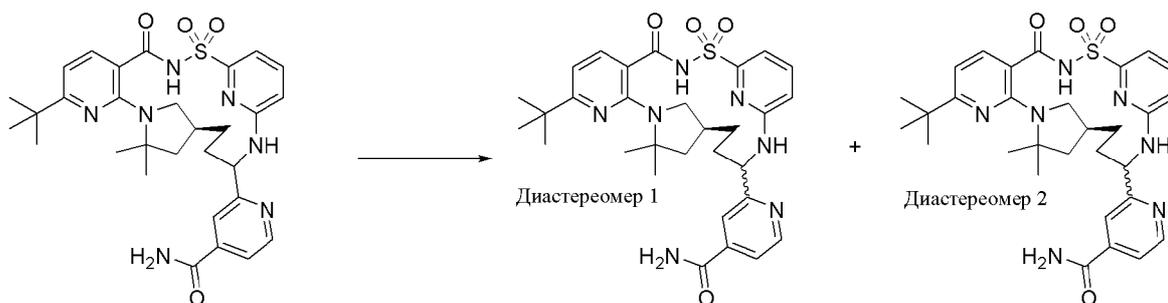
Стадия 1. 2-{8-трет-Бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил}пиридин-4-карбонитрил и 2-[(14*S*)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-4-карбоксамид



[00352] Во флаконе для микроволновой обработки (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(4-хлорпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (смесь диастереомеров, 100 мг, 0,1715 ммоль) растворяли в DMF (2 мл) и воде (500 мкл). К смеси добавляли дицианоцинк (28 мг, 0,2384 ммоль) с последующим добавлением трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (9 мг, 0,00983 ммоль) и дициклогексил-[2-(2,6-диметоксифенил)фенил]фосфана (8 мг, 0,0195 ммоль). Смесь продували азотом, закрывали крышкой и облучали в микроволновой печи в течение 60 минут при 150°C. Охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали через диск фильтра Ватмана (puradisc 25 TF) и фильтрат очищали с помощью способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением хроматографирования с двойным градиентом от 30 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 мМ HCl), подвижная фаза В=CH₃CN) с получением основного продукта 2-{8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил}пиридин-4-карбонитрила (47 мг, 48%). ESI-MS масса/заряд расч. 573,2522, обнаруженное 574,18 (M+1)⁺; время удерживания: 1,55 минуты (способ А на основе LC).

[00353] Выделяли полученный в результате гидролиза CN побочный продукт: 2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-4-карбоксамид (25,4 мг, 25%). ESI-MS масса/заряд расч. 591,26276, обнаруженное 592,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,96 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 2. 2-[(14*S*)-8-*трет*-Бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-4-карбоксамид, соединение 83 (диастереомер 1) и 2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-4-карбоксамид, соединение 82 (диастереомер 2)

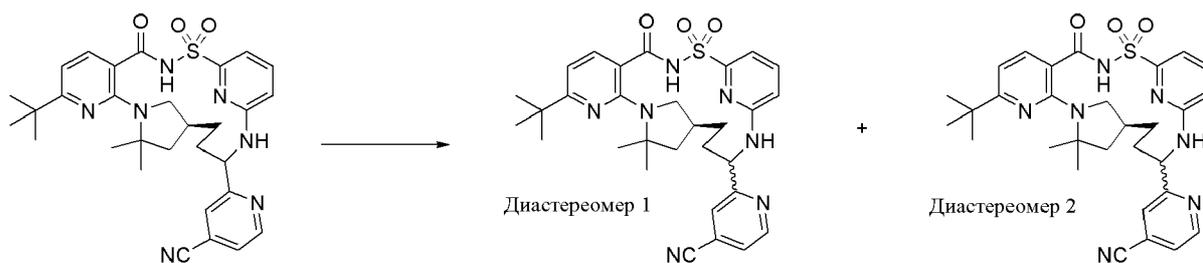


[00354] Смесь диастереомеров 2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-4-карбоксамид (25 мг, 0,04225 ммоль) разделяли с помощью SFC с применением колонки Princeton 2-EP (250 × 10 мм), 5 мкм; с применением 20% MeOH (без модификатора), 80% CO₂ с расходом 10 мл/минута с получением двух изомеров.

[00355] Первый элюирующий энантиомер, диастереомер 1: 2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-4-карбоксамид (гидрохлоридная соль) (3,4 мг, 26%). ESI-MS масса/заряд расч. 591,26276, обнаруженное 592,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,64 минуты (способ А на основе LC).

[00356] Второй элюирующий энантиомер, диастереомер 2: 2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-4-карбоксамид (гидрохлоридная соль) (8,6 мг, 65%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,13 (d, *J*=7,0 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,64 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,17 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 6,98-6,88 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,64 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 5,34-5,22 (m, 1H), 3,29 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 2,70 (t, *J*=10,1 Гц, 1H), 2,32 (s, 1H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,83 (dd, *J*=11,8, 5,2 Гц, 1H), 1,78-1,72 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,56 (d, *J*=12,4 Гц, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,43 (dd, *J*=14,2, 10,9 Гц, 1H), 1,28 (s, 9H), 2 протона не видны. ESI-MS масса/заряд расч. 591,26276, обнаруженное 592,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,66 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 3. 2-[(14*S*)-8-*трет*-Бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-4-карбонитрил, соединение 144 (диастереомер 1) и 2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-4-карбонитрил, соединение 143 (диастереомер 2)

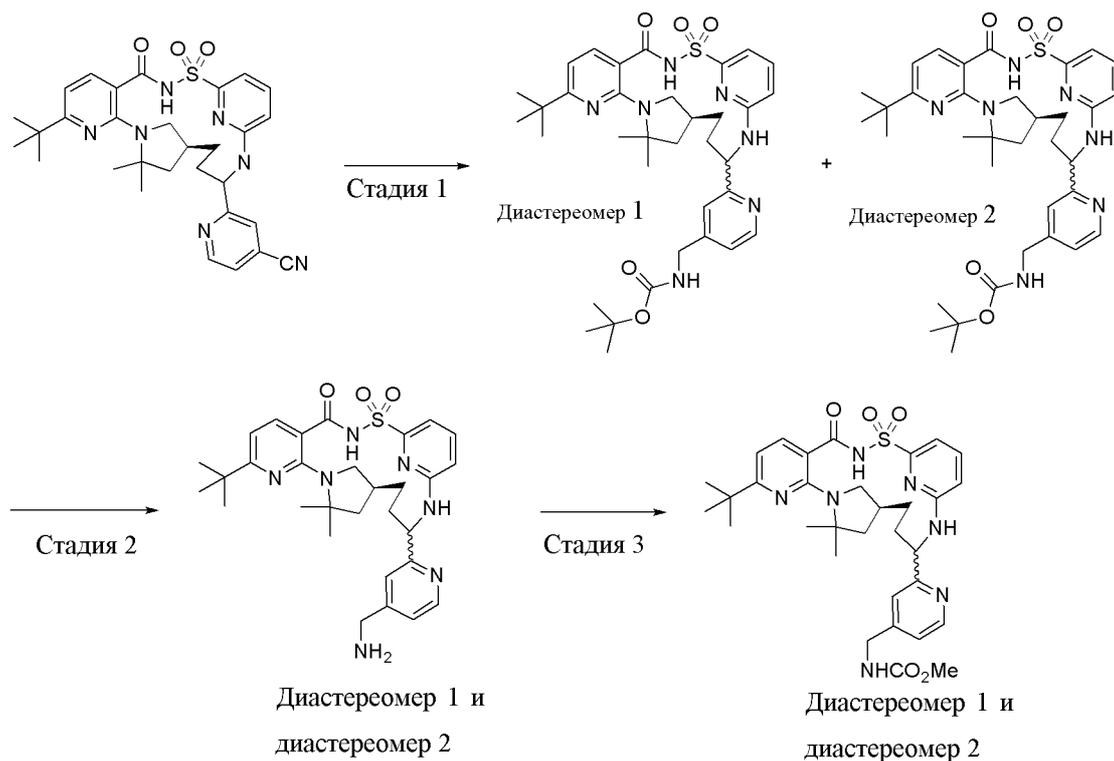


[00357] Смесь диастереомеров 2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-4-карбонитрила (18 мг, 0,03137 ммоль) разделяли с помощью хиральной SFC с хиральной колонкой OD-3 с применением 50-80% MeOH-NH₃ с расходом 32 мл/минута с получением двух изомеров.

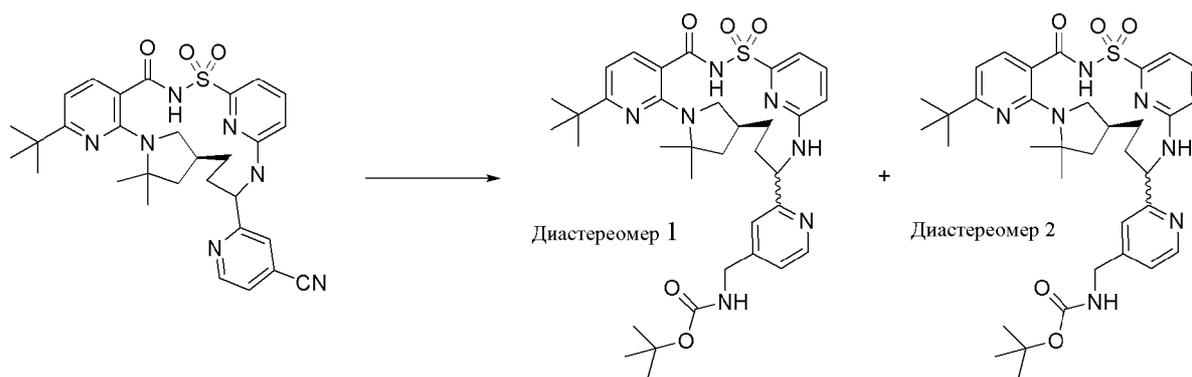
[00358] Первый элюирующий энантиомер, диастереомер 1: 2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-4-карбонитрил (7,4 мг, 82%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,48 (s, 1H), 8,79 (d, *J*=5,0 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (dd, *J*=5,0, 1,5 Гц, 2H), 7,64 (d, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,24 (s, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,23 (s, 1H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,74 (d, *J*=13,9 Гц, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,51 (s, 6H), 1,28 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 573,2522, обнаруженное 574,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,63 минуты (способ G на основе LC).

[00359] Второй элюирующий энантиомер, диастереомер 2: 2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-4-карбонитрил (8,2 мг, 91%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,36 (s, 1H), 8,80 (d, *J*=5,1 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,75 (d, *J*=5,0 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 3,51-3,35 (m, 1H), 3,23-3,11 (m, 1H), 3,05-2,88 (m, 1H), 2,39-2,25 (m, 1H), 2,13 (s, 1H), 1,83 (s, 1H), 1,74 (s, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,38 (s, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,14 (d, *J*=30,1 Гц, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 573,2522, обнаруженное 574,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,61 минуты (способ G на основе LC).

Пример 44. Получение *трет*-бутил-*N*-({2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]пиридин-4-ил}метил)карбамата, соединения 120 (диастереомер 1) и соединения 119 (диастереомер 2)



Стадия 1. трет-Бутил-N-({2-[(14S)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]пиридин-4-ил}метил)карбамат, соединение 120 (диастереомер 1) и трет-бутил-N-({2-[(14S)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]пиридин-4-ил}метил)карбамат, соединение 119 (диастереомер 2)



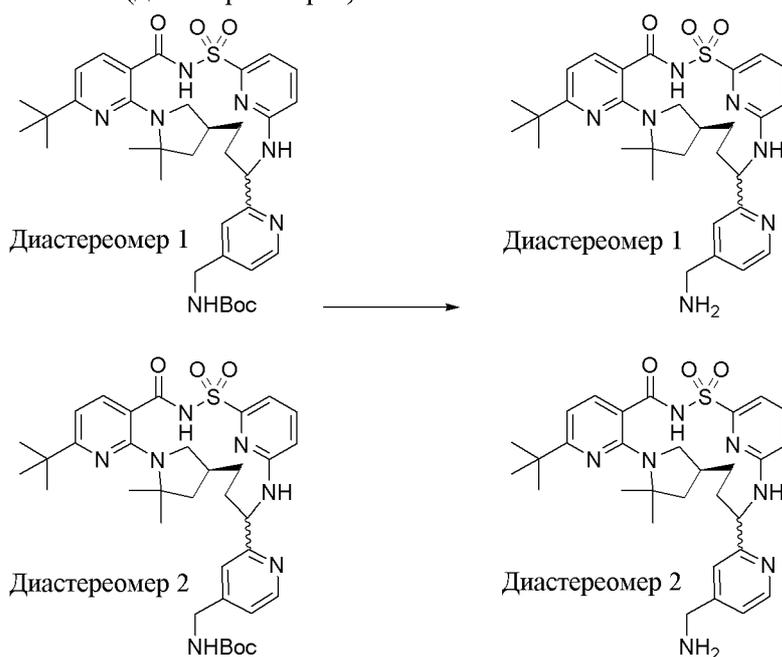
[00360] К раствору 2-({8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил}пиридин-4-карбонитрила (смесь диастереомеров, 40 мг, 0,06972 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли NiCl₂·H₂O (23 мг, 0,1558 ммоль) и охлаждали на ледяной бане. В реакционный флакон борогидрид натрия (14 мг, 0,3700 ммоль) добавляли медленно (энергичная реакция) и обеспечивали перемешивание реакционной смеси при 0°C в течение 15 мин., затем трет-бутоксикарбонил-трет-бутилкарбонат (34 мг, 0,1558 ммоль)

добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. при к. т. Реакционную смесь фильтровали через целит, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3 х). Органический слой выделяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Получающийся в результате остаток растворяли в DMSO (1 мл) и фильтровали через диск фильтра Ватмана (puradisc 25 TF), и фильтрат очищали с помощью способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением хроматографирования с двойным градиентом от 30 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 mM HCl) подвижная фаза В=CH₃CN) с получением двух изомеров.

[00361] Первый элюирующий пик (ПИК 1), диастереомер 1: *трет*-бутил-*N*-({2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]пиридин-4-ил} метил)карбамат (гидрохлоридная соль) (16 мг, 59%). ESI-MS масса/заряд расч. 677,33594, обнаруженное 678,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,1 минуты (способ G на основе LC).

[00362] Второй элюирующий пик (ПИК 2), диастереомер 2: *трет*-бутил-*N*-({2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]пиридин-4-ил} метил)карбамат (гидрохлоридная соль) (21 мг, 84%). ESI-MS масса/заряд расч. 677,33594, обнаруженное 678,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,18 минуты (способ G на основе LC).

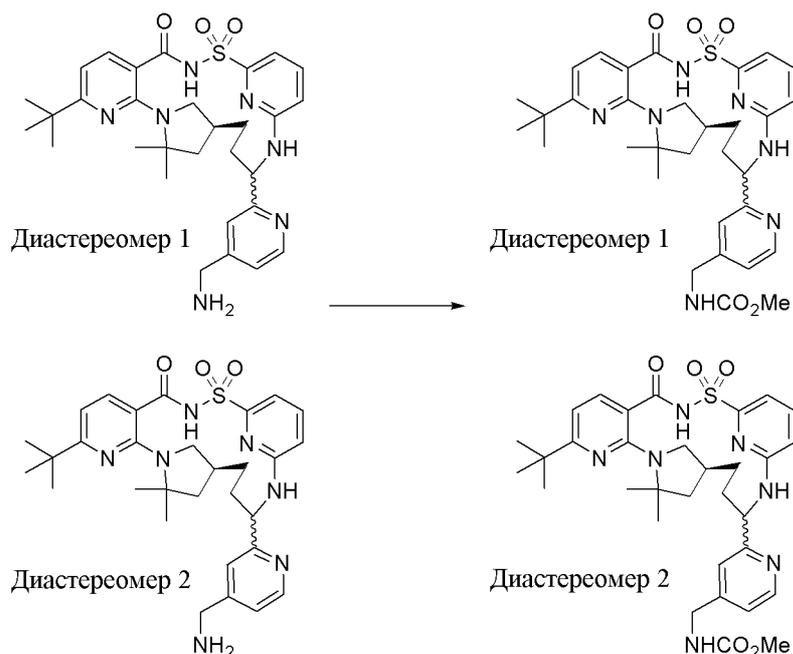
Стадия 2. (14*S*)-17-[4-(Аминометил)пиридин-2-ил]-8-трет-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 116 (диастереомер 1) и (14*S*)-17-[4-(аминометил)пиридин-2-ил]-8-трет-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 115 (диастереомер 2)



[00363] **Диастереомер 1.** Раствор *трет*-бутил-*N*-({2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]пиридин-4-ил}метил)карбамата (гидрохлоридная соль) (соединение 120 (диастереомер 1), 13 мг, 0,01674 ммоль) в (предварительно смешанный раствор TFA-DCM 1:3) TFA (25 мкл, 0,3245 ммоль), DCM (75 мкл) перемешивали при к. т. в течение приблизительно 2 ч. и растворитель выпаривали, и материал высушивали в лиофилизаторе в течение ночи с получением (14*S*)-17-[4-(аминометил)пиридин-2-ил]-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (дигидрохлоридная соль) (диастереомер 1, 12 мг, 80%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,75 (s, 1H), 8,78 (dd, *J*=21,2, 15,5 Гц, 3H), 8,60-8,24 (m, 1H), 7,98 (d, *J*=20,9 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (td, *J*=8,0, 4,3 Гц, 1H), 7,45 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,28 (t, *J*=6,9 Гц, 1H), 6,91 (dd, *J*=8,5, 5,7 Гц, 1H), 6,63 (dd, *J*=8,0, 1,7 Гц, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,23 (d, *J*=5,8 Гц, 2H), 2,85-2,66 (m, 1H), 2,31 (d, *J*=15,1 Гц, 1H), 1,93 (d, *J*=19,4 Гц, 1H), 1,85 (dd, *J*=11,8, 5,5 Гц, 1H), 1,74 (s, 1H), 1,55 (m, 8H), 1,27 (m, 10H), 1,23-1,07 (m, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 577,2835, обнаруженное 578,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,36 минуты (способ А на основе LC).

[00364] **Диастереомер 2.** Раствор *трет*-бутил-*N*-({2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]пиридин-4-ил}метил)карбамата (гидрохлоридная соль) (соединение 119 (диастереомер 2), 18,00 мг, 0,02318 ммоль) в (предварительно смешанный раствор TFA-DCM 1:3) TFA (25 мкл, 0,3245 ммоль), DCM (75 мкл) перемешивали при к. т. в течение приблизительно 2 ч. и растворитель выпаривали, материал высушивали в лиофилизаторе в течение ночи с получением (14*S*)-17-[4-(аминометил)пиридин-2-ил]-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (дигидрохлоридная соль) (18 мг, 116%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,57 (s, 1H), 8,85-8,78 (m, 3H), 8,08 (s, 1H), 7,92 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (dd, *J*=8,5, 7,3 Гц, 1H), 7,63 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,18 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,99 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,66 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 5,44 (q, *J*=7,9 Гц, 1H), 4,22 (d, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,32 (t, *J*=8,5 Гц, 1H), 2,71 (t, *J*=10,2 Гц, 1H), 2,38 (s, 1H), 2,02 (d, *J*=9,8 Гц, 2H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,62-1,42 (m, 5H), 1,29 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 577,2835, обнаруженное 578,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,49 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 3. Метил-*N*-({2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]пиридин-4-ил}метил)карбамат, соединение 108 (диастереомер 1) и метил-*N*-({2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]пиридин-4-ил}метил)карбамат, соединение 107 (диастереомер 2)

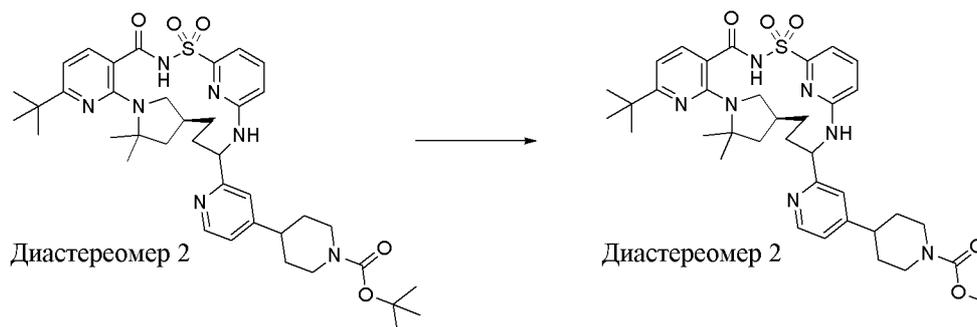


[00365] **Диастереомер 1.** К раствору (14*S*)-17-[4-(аминометил)пиридин-2-ил]-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триону (дигидрохлоридная соль) (соединение 116 (диастереомер 1), 5 мг, 0,007684 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли TEA (8 мкл, 0,05740 ммоль) и охлаждали на ледяной бане. Затем метилхлорформиат (1 мкл, 0,01294 ммоль) добавляли медленно и обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение 1 ч. и затем растворитель выпаривали. Получающийся в результате остаток растворяли в DMSO (1 мл) и фильтровали через диск фильтра Ватмана (puradisc 25 TF), и фильтрат очищали с помощью способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением хроматографирования с двойным градиентом от 30 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты. Подвижная фаза А=H₂O (5 mM HCl). Подвижная фаза В=CH₃CN. Растворитель выпаривали с помощью лиофилизатора, метил-*N*-({2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]пиридин-4-ил}метил)карбамат (гидрохлоридная соль) (диастереомер 1, 1,4 мг, 26%). ESI-MS масса/заряд расч. 635,289, обнаруженное 636,1 (M+1)⁺; время удерживания: 1,56 минуты (способ А на основе LC).

[00366] **Диастереомер 2.** К раствору (14*S*)-17-[4-(аминометил)пиридин-2-ил]-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (дигидрохлорид соль) (соединение 115 (диастереомер 2), 12 мг, 0,01844 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли TEA (8 мкл, 0,05740 ммоль) и охлаждали на ледяной бане. Затем метилхлорформиат (1 мкл, 0,01294 ммоль) добавляли медленно и обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение 1 ч., и растворитель выпаривали. Получающийся в результате остаток растворяли в DMSO (1 мл) и фильтровали через диск

фильтра Ватмана (puradisc 25 TF), и фильтрат очищали с помощью способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением хроматографирования с двойным градиентом от 30 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 мМ НСl), подвижная фаза В=CH₃CN). Растворитель выпаривали с помощью лиофилизатора с получением метил-*N*-({2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]пиридин-4-ил}метил)карбамата (гидрохлоридная соль) (диастереомер 2, 4,1 мг, 76%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,50 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,89 (m, 3H), 7,74 (td, *J*=7,9, 3,4 Гц, 1H), 7,63 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,21 (dd, *J*=7,2, 4,0 Гц, 1H), 6,98 (dd, *J*=8,4, 3,3 Гц, 1H), 6,65 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,33 (s, 1H), 2,67 (t, *J*=10,2 Гц, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,09-1,91 (m, 2H), 1,88-1,71 (m, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,61-1,38 (m, 5H), 1,28 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 635,289, обнаруженное 636,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,64 минуты (способ А на основе LC).

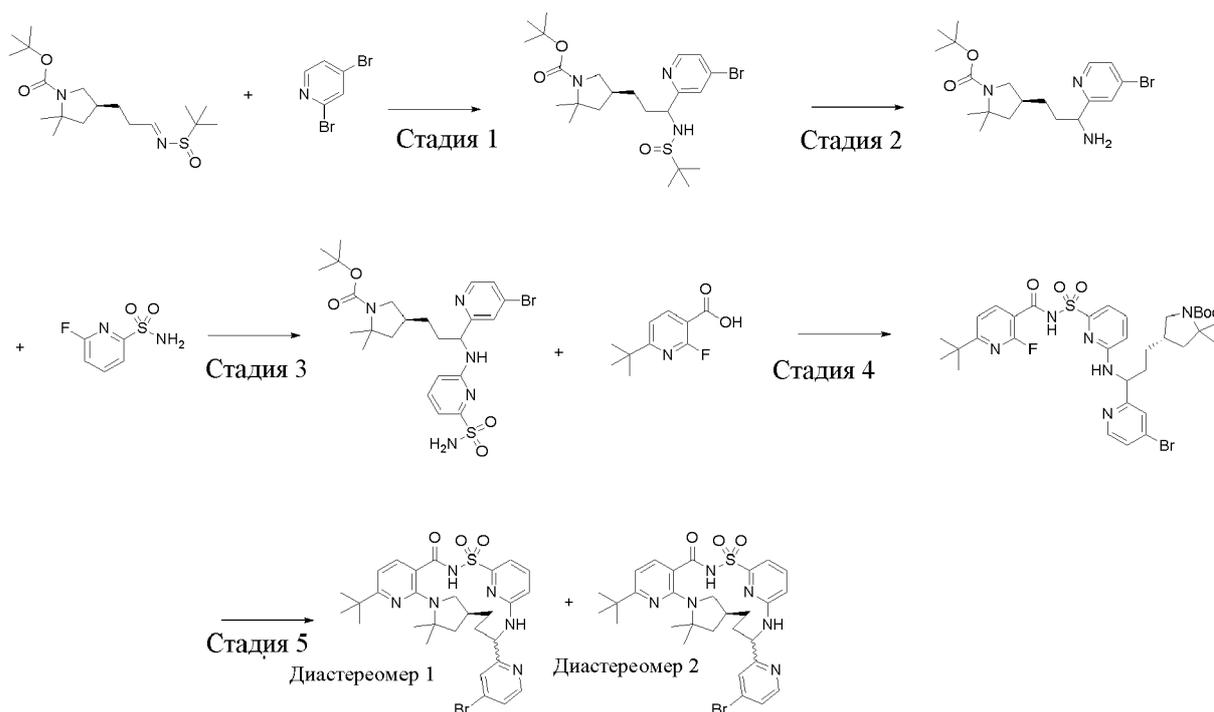
Пример 45. Получение метил-4-{2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-4-ил}пиперидин-1-карбоксилата, соединения 96



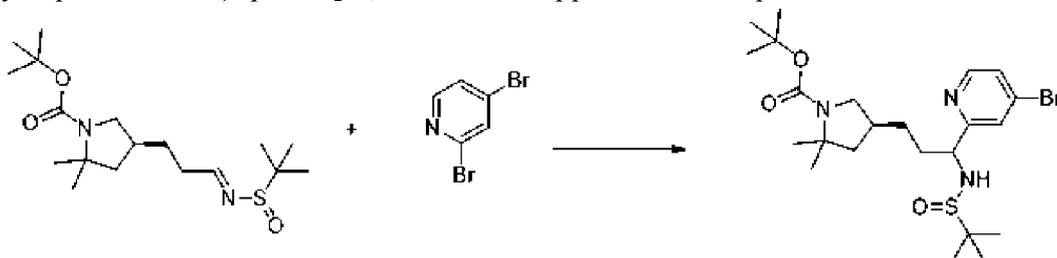
[00367] К раствору *трет*-бутил-4-{2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-4-ил}пиперидин-1-карбоксилата (гидрохлоридная соль) (соединение 117 (диастереомер 2), 10 мг, 0,01301 ммоль) в DCM (100 мкл) добавляли TFA (5 мкл, 0,06490 ммоль) и смесь перемешивали в течение пары часов, и растворители удаляли под высоким вакуумом. Остаток растворяли в DCM (500 мл), добавляли TEA (20 мкл, 0,1435 ммоль) и охлаждали на ледяной бане. Затем метилхлорформиат (1,3 мкл, 0,01682 ммоль) добавляли медленно и обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение 1 ч., и растворитель выпаривали. Получающийся в результате остаток растворяли в DMSO (1 мл) и фильтровали через диск фильтра Ватмана (puradisc 25 TF), и фильтрат очищали с помощью способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением хроматографирования с двойным градиентом от 20 до 80% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O

(5 mM HCl), подвижная фаза В=CH₃CN) с получением метил-4-{2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиридин-4-ил}пиперидин-1-карбоксилата (гидрохлоридная соль) (2,2 мг, 23%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 689,33594, обнаруженное 690,34 (M+1)⁺; время удерживания: 1,06 минуты (способ G на основе LC).

Пример 46. Получение (14*S*)-17-(4-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, диастереомера 1, соединения 47 и диастереомера 2, соединения 46



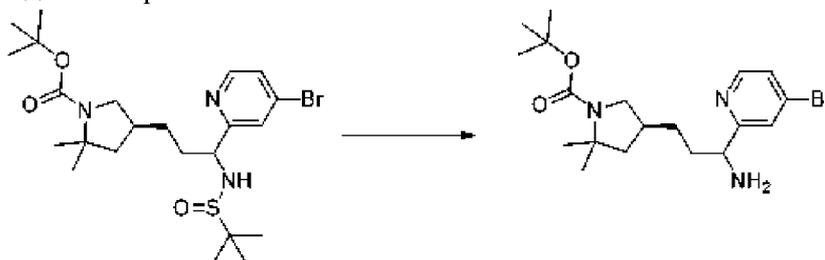
Стадия 1. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-(4-бром-2-пиридил)-3-(*трет*-бутилсульфиниламино)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00368] К перемешиваемому раствору 2,4-дибромпиридина (9,29 г, 39,216 ммоль) в безводном толуоле (225 мл) при -78°C в атмосфере азота по каплям добавляли раствор *n*-бутиллития (14 мл 2,5 М раствора в гексанах, 35,000 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси наискорейшим образом добавляли через шприц раствор *трет*-бутил-(4*S*)-4-[(3*E*)-3-*трет*-бутилсульфинилиминопропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (10,692 г,

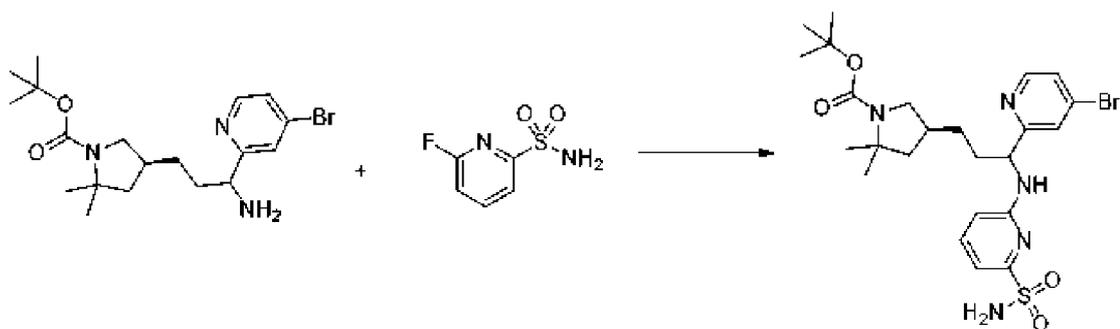
29,821 ммоль) в безводном толуоле (55 мл). После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Реакционную смесь медленно гасили в холодном состоянии насыщенным водным раствором NH_4Cl (150 мл), и затем обеспечивали нагревание не более комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в смесь солевого раствора (100 мл) и этилацетата (100 мл), и два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью этилацетата (2×150 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0 до 25% ацетона в гексанах с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(4-бром-2-пиридил)-3-(*трет*-бутилсульфиниламино)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (11,739 г, 72%) в виде белой пены. ESI-MS масса/заряд расч. 515,1817, обнаруженное 516,3 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 5,85 минуты (способ С на основе LC).

Стадия 2. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(4-бром-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



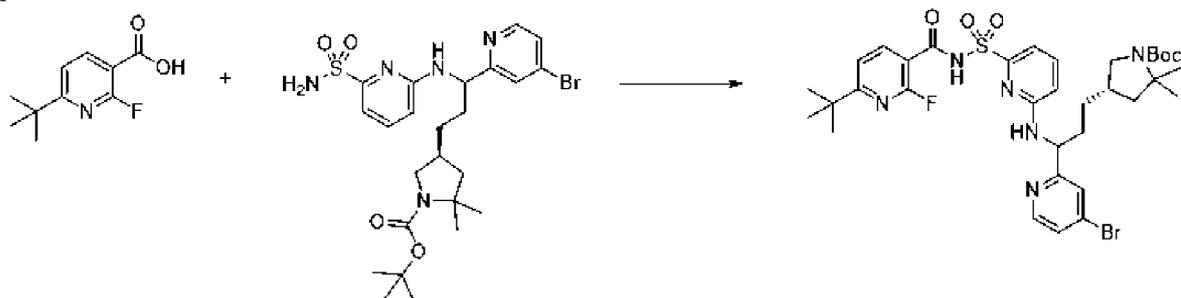
[00369] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(4-бром-2-пиридил)-3-(*трет*-бутилсульфиниламино)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (11,739 г, 22,726 ммоль) в смеси THF (120 мл) и воды (30 мл) при комнатной температуре в условиях окружающей среды добавляли йод (2,162 г, 8,5182 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 55°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь выливали в смесь насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (200 мл) и насыщенного водного раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 мл). Летучие вещества удаляли под вакуумом и остаточный водный слой экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(4-бром-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (10,592 г, 102%) в виде масла янтарного цвета. Продукт переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ESI-MS масса/заряд расч. 411,1521, обнаруженное 412,3 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 4,33 минуты (способ С на основе LC).

Стадия 3. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-(4-бром-2-пиридил)-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



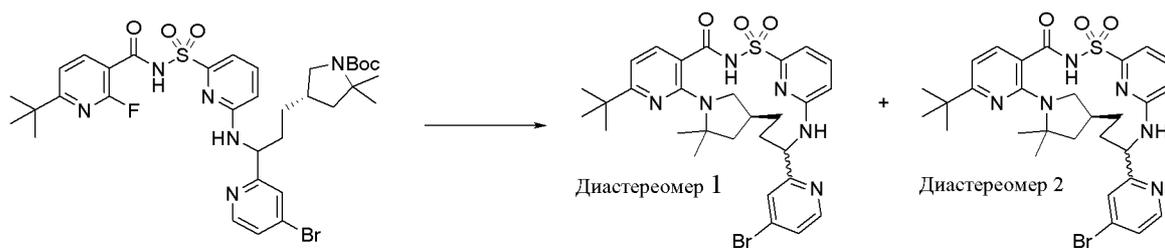
[00370] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(4-бром-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (10,592 г, 23,117 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамида (5,964 г, 33,854 ммоль) в безводном DMSO (40 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли DIEA (12,4 мл, 71,190 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 125°C в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь выливали в смесь воды (200 мл) и солевого раствора (300 мл). Продукт экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 45 до 85% ацетонитрила в воде (0,15% TFA буфер; колонка C₁₈ Varian; 60 мл/мин.). Все фракции, содержащие очищенный продукт, объединяли и повышали основность насыщенным водным раствором бикарбоната натрия до pH ~8. Летучие вещества удаляли под вакуумом и остаточный водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 250 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (120 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(4-бром-2-пиридил)-3-[[6-сульфамойл-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (6,779 г, 47%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,42 (d, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,57-7,45 (m, 3H), 7,04 (s, 2H), 6,97 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,71 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 5,20 (s, 1H), 3,60-3,45 (m, 1H), 2,83-2,66 (m, 1H), 2,16-2,01 (m, 1H), 1,94-1,74 (m, 3H), 1,41-1,35 (m, 11H), 1,35-1,30 (m, 4H), 1,22 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 567,1515, обнаруженное 568,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,37 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 4. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-(4-бром-2-пиридил)-3-[[6-[[*трет*-бутил-2-фторпиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00371] В круглодонной колбе объемом 100 мл *tert*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбоновую кислоту (1,483 г, 7,520 ммоль) растворяли в THF (30 мг), к которому CDI (1,210 г, 7,462 ммоль) добавляли. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. После данного времени *tert*-бутил-(4*S*)-4-[3-(4-бром-2-пиридил)-3-[[6-(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (2,4958 г, 4,241 ммоль) и DBU (3 мл, 20,06 ммоль) добавляли, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. После данного времени смесь концентрировали *in vacuo*. Затем смесь выливали в EtOAc (300 мл). Затем данную смесь промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (150 мл), водным раствором HCl (0,1 н., 150 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (150 мл), затем высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. полученную коричневую пену очищали с помощью хроматографии на силикагеле (120 г диоксида кремния) с применением градиента элюента от 0 до 80% EtOAc в гексанах с получением грязно-белой пены, *tert*-бутил-(4*S*)-4-[3-(4-бром-2-пиридил)-3-[[6-[[6-(*tert*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,7446 г, 55%); ESI-MS масса/заряд расч. 746,22614, обнаруженное 747,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,13 минуты и 2,15 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 5. (14*S*)-17-(4-Бромпиридин-2-ил)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, диастереомер 1, соединение 47 и (14*S*)-17-(4-бромпиридин-2-ил)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, диастереомер 2, соединение 46



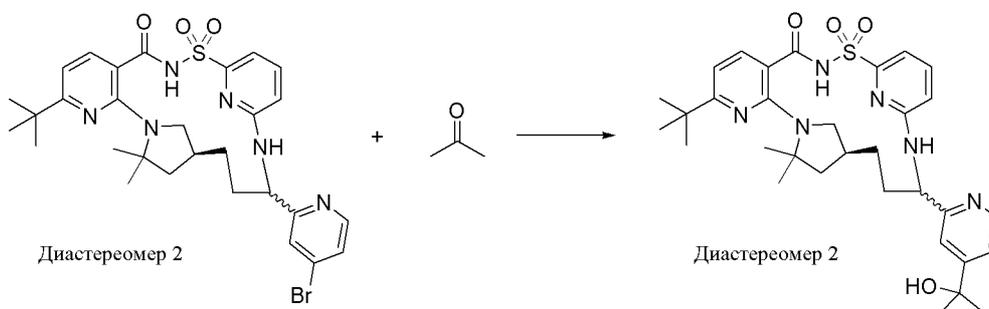
[00372] **Этап 1.** В круглодонной колбе объемом 100 мл *tert*-бутил-(4*S*)-4-[3-(4-бром-2-пиридил)-3-[[6-[[6-(*tert*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (1,7446 г, 2,333 ммоль) растворяли в дихлорметане (30 мл). TFA (4,0 мл, 51,92 ммоль) добавляли, и полученный в результате раствор оставляли отстояться при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем смесь выпаривали *in vacuo*, разбавляли диоксаном и снова выпаривали *in vacuo*. Это приводило к получению оранжевой пены, ~1,8 г (выход более 100%). **Этап 2.** В круглодонной колбе объемом 100 мл неочищенный продукт со стадии 1 растворяли в NMP (30 мл), к которому K₂CO₃ (3,0 г, 21,71 ммоль) добавляли. Полученную смесь продували азотом, затем перемешивали при 150°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной

температуры реакционную смесь выливали в водный раствор HCl (1 н.; 200 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 200 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O (200 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (200 мл), затем высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Коричневую пену (~3 г) получали в качестве неочищенного продукта. В результате нескольких стадий очистки с помощью хроматографии на силикагеле получали два отдельных продукта.

[00373] Диастереомер 1, «пик 1»: (14*S*)-17-(4-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (300,9 мг, 21%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,31 (s, 1H), 8,44 (d, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,65 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,56 (d, *J*=4,5 Гц, 1H), 7,49 (d, *J*=6,6 Гц, 1H), 7,23 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 6,86 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,63 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 5,10-4,84 (m, 1H), 3,18-3,05 (m, 1H), 3,05-2,89 (m, 1H), 2,40-2,03 (m, 3H), 1,85 (dd, *J*=11,9, 5,9 Гц, 1H), 1,78-1,67 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,57-1,53 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,25-1,13 (m, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 626,1675, обнаруженное 627,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,0 минуты (способ А на основе LC).

[00374] Диастереомер 2, «Пик 2»: (14*S*)-17-(4-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (438,0 мг, 30%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,42 (d, *J*=5,3 Гц, 1H), 7,81-7,58 (m, 4H), 7,53 (dd, *J*=5,3, 1,9 Гц, 1H), 7,18-7,03 (m, 1H), 6,95-6,80 (m, 1H), 6,70-6,57 (m, 1H), 5,33-5,18 (m, 1H), 3,26-3,15 (m, 1H), 2,80-2,68 (m, 1H), 2,29-2,15 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,83 (dd, *J*=11,5, 4,8 Гц, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,48-1,39 (m, 1H), 1,28 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 626,1675, обнаруженное 627,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,03 минуты (способ А на основе LC).

Пример 47. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 36



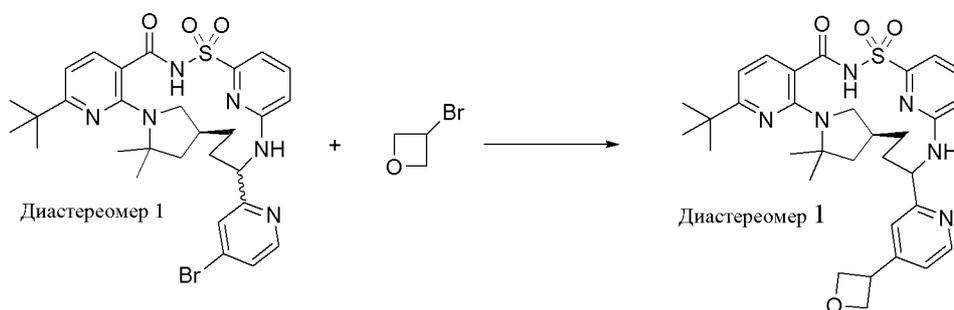
[00375] Во флаконе для микроволновой обработки объемом 1 мл (14*S*)-17-(4-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (гидрохлоридная соль) (диастереомер 2, соединение 46, 18 мг, 0,02711 ммоль)

растворяли в безводном THF (300 мкл), к которому NaNH (5 мг 60%вес/вес смеси, 0,1250 ммоль) добавляли. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем смесь охлаждали до -78°C , к которой раствор *трет*-бутиллития (40 мкл 1,7 М раствора, 0,06800 ммоль) в пентане добавляли. Полученный в результате темный раствор перемешивали при -78°C в течение 15 мин., после чего высушенный с помощью молекулярного сита ацетон (10 мкл, 0,1362 ммоль) добавляли. полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин., затем нагревали до комнатной температуры в течение 30 мин. Ее гасили насыщенным раствором NH_4Cl , затем разбавляли с помощью EtOAc (1 мл). Фазы энергично смешивали, затем разделяли. Органический слой затем высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали *in vacuo*. Полученное в результате масло разбавляли с помощью MeOH (500 мкл), фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C_{18} и градиента элюента от 1 до 70% MeCN в H_2O , содержащей 5 mM раствор HCl, с получением 2 продуктов:

[00376] (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (гидрохлоридная соль) (диастереомер 2, 2,7 мг, 15%); значение ESI-MS масса/заряд расч. 606,2988, обнаруженное 607,3 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 1,59 минуты (способ А на основе LC).

[00377] Дегалогенированный побочный продукт: (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (гидрохлоридная соль) (4,4 мг, 28%); значение ESI-MS масса/заряд расч. 548,25696, обнаруженное 549,2 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 1,6 минуты (способ А на основе LC).

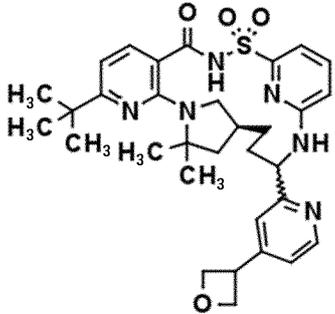
Пример 48. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-[4-(оксетан-3-ил)пиридин-2-ил]-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 26 (диастереомер 1), и соединения 25 (диастереомер 2)



[00378] Во флакон вместимостью 1 драхма 4-*трет*-бутил-2-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пиридин (2,2 мг, 0,008197 ммоль), $[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}\}_2(\text{dtbpy})]\text{PF}_6$ (1,0 мг, 8,913 E-4 ммоль) и $\text{NiCl}_2\text{-DME}$ (1,8 мг, 0,008192 ммоль) добавляли. Флакон закрывали крышкой с прокладкой и проводили три цикла обработки с помощью вакуумного насоса/потока азота. Затем безводный DME (0,5 мл) и 2,6-диметилпиридин (30 мкл, 0,2590 ммоль) добавляли, и

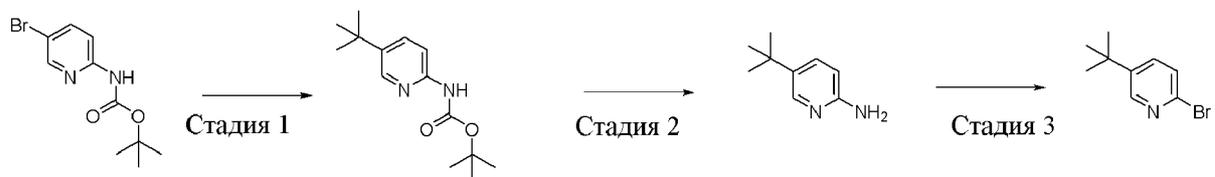
данную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере газообразного азота в течение 10 мин. с образованием лигированного никеля (изменение цвета от желтого до зеленовато-желтого). После данного времени в условиях барботирования газообразным азотом добавляли раствор (14*S*)-17-(4-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 1, соединение 47, 35 мг, 0,0558 ммоль) в DME (1,0 мл) с последующим добавлением 3-бромоксетана (30 мг, 0,2190 ммоль) и бис(триметилсилил)силитриметилсилана (70 мкл, 0,2269 ммоль). Полученный в результате желтый прозрачный раствор перемешивали в условиях облучения голубым светом (фотореактор от Merck, источник света 34 Вт, 100% мощности, 4700 об./мин. вентилятора, перемешивание 1700 об./мин) в течение 2 ч. После данного времени смесь гасили с помощью H₂O (2 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 1 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O (2 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (2 мл), затем высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (4 г диоксида кремния) с применением градиента элюента от 0 до 100% EtOAc в гексанах приводила к получению ~12 мг ~80% чистого образца. Дополнительная очистка с помощью препаративной TLC (одна целая пластина диоксида кремния, 20 см x 20 см, толщина 250 мкм, размер частиц 60 Å, 75% EtOAc : 25% гексанов, активная в ультрафиолетовом свете полоска) приводила к получению (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-[4-(оксетан-3-ил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, диастереомера 1 (4,9 мг, 13%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,44-12,06 (bs, 1H), 8,52 (d, *J*=5,1 Гц, 1H), 7,71 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,66-7,55 (m, 2H), 7,54-7,43 (m, 1H), 7,34-7,25 (m, 1H), 7,21 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 6,85 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,64 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 5,03-4,78 (m, 3H), 4,62 (td, *J*=6,4, 3,8 Гц, 2H), 4,28-4,18 (m, 1H), 3,18-2,97 (m, 2H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,23-2,02 (m, 2H), 1,85 (dd, *J*=12,0, 5,8 Гц, 1H), 1,77-1,65 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,52-1,45 (m, 1H), 1,27 (s, 9H). [Примечание: 1H отсутствует в общем количестве протонов 40H.]. ESI-MS масса/заряд расч. 604,2832, обнаруженное 605,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,49 минуты (способ А на основе LC).

[00379] Соединение, представленное в следующих таблицах, получали способом, аналогичным описанному выше с применением (14*S*)-17-(4-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, диастереомера 2, соединения 46 в качестве исходного материала.

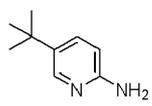
Номер соединения	Структура	Время удерживания в соответствии с LCMS (мин.)	Точная масса	M+1	Способ на основе LCMS
Соединение 25 (диастереомер 2)		1,58	604,283	605,3	Способ А на основе LC

Номер соединения	ЯМР
Соединение 25 (диастереомер 2)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,63-12,23 (bs, 1H), 8,49 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,69-7,58 (m, 3H), 7,42 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,30 (dd, J=5,1, 1,7 Гц, 1H), 7,09 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,66 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,34-5,18 (m, 1H), 4,90 (ddd, J=8,6, 5,9, 2,8 Гц, 2H), 4,58 (dt, J=11,2, 6,3 Гц, 2H), 4,27-4,17 (m, 1H), 3,28-3,17 (m, 1H), 2,76 (t, J=10,5 Гц, 1H), 2,28-2,15 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,84 (dd, J=11,7, 5,1 Гц, 1H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,57 (t, J=12,4 Гц, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,49-1,39 (m, 1H), 1,28 (s, 9H)

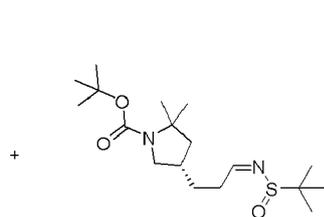
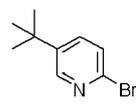
Пример 49. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(5-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1.1.1,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 187 (диастереомер 1), и соединения 186 (диастереомер 2)



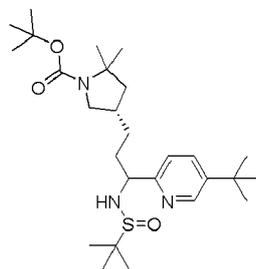
Стадия 2



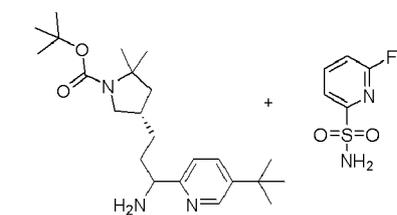
Стадия 3



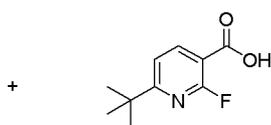
Стадия 5



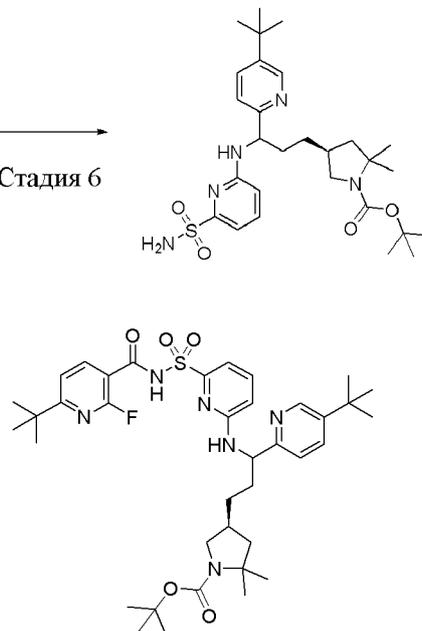
Стадия 6



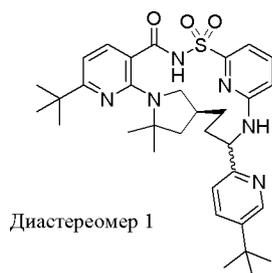
Стадия 7



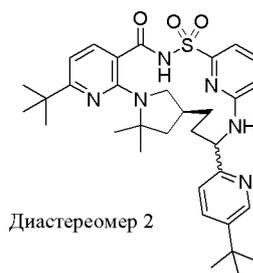
Стадия 8



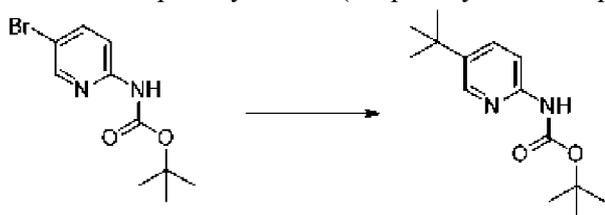
Стадия 8



+



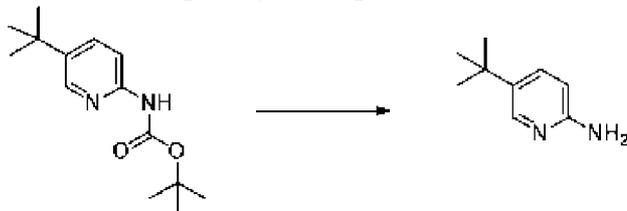
Стадия 1. трет-Бутил-N-(5-трет-бутил-2-пиридил)карбамат



[00380] Хлорид *трет*-бутилмагния (415 мл 1,7 М раствора, 705,50 ммоль) добавляли

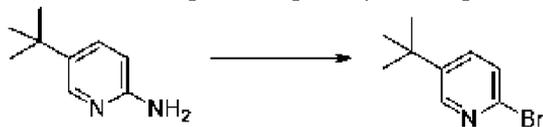
медленно к цианиду меди (31,15 г, 347,80 ммоль) в THF (500 мл) при -78°C и перемешивали при той же температура в течение 20 минут. *трет*-Бутил-*N*-(5-бром-2-пиридил)карбамат (24,01 г, 87,908 ммоль) в THF (400 мл) добавляли медленно к реакционной смеси и перемешивали при -78°C в течение 2 ч., затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4OH (100 мл) и 1 н. раствором NaOH (75 мл) при 0°C . Реакционную смесь фильтровали и прополаскивали диэтиловым эфиром (500 мл). Растворитель выпаривали до около 300 мл при пониженном давлении и затем разбавляли диэтиловым эфиром (1500 мл), промывали водой (720 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, осторожно концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (дважды) с применением от 0 до 20% EtOAc в гексанах с получением *трет*-бутил-*N*-(5-*трет*-бутил-2-пиридил)карбамата (4,71 г, 21%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 250,1681, обнаруженное 251,4 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 2,22 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 2. 5-*трет*-Бутилпиридин-2-амин



[00381] К раствору *трет*-бутил-*N*-(5-*трет*-бутил-2-пиридил)карбамата (4,51 г, 18,016 ммоль) в DCM (22 мл) при 0°C добавляли TFA (22 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель выпаривали с помощью пониженного давления. Остаток разбавляли с помощью DCM (300 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (300 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали, высушивали *in vacuo* с получением 5-*трет*-бутилпиридин-2-амина (2,69 г, 99%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 150,1157, обнаруженное 151,2 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 1,59 минуты (способ В на основе LC).

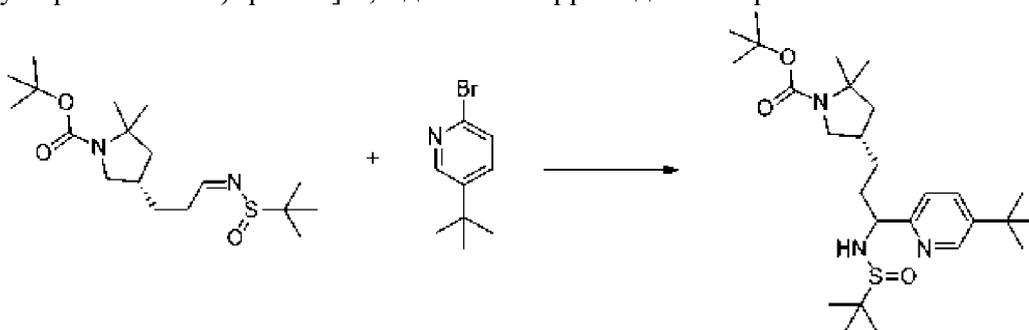
Стадия 3. 2-Бром-5-*трет*-бутилпиридин



[00382] К суспензии 5-*трет*-бутилпиридин-2-амина (2,7 г, 17,974 ммоль) в NBr (26 мл 48% вес/вес раствора, 110,31 ммоль) добавляли по каплям Br_2 (4,5 мл, 87,349 ммоль) при -20°C , и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1,5 ч. Затем раствор нитрита натрия (5,75 г, 83,339 ммоль) в воде (8,6 мл) добавляли по каплям к реакционной смеси. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до 15°C в течение 1 часа и перемешивали при той же температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до -20°C и обрабатывали водным раствором NaOH (10 н., 80 мл). Реакционную

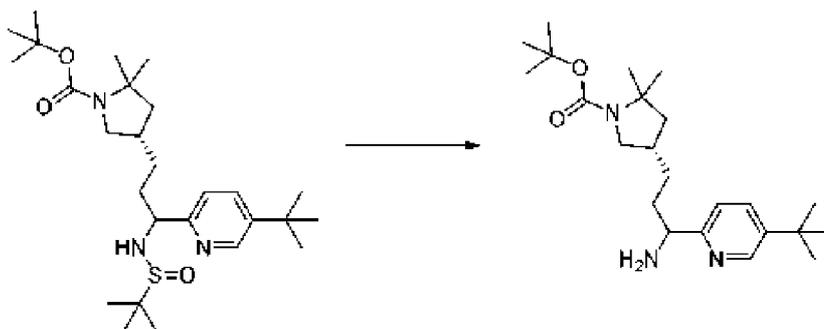
смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем экстрагировали диэтиловым эфиром (3×135 мл). Объединенные органические слои промывали водой (150 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали, высушивали *in vacuo* с получением 2-бром-5-*трет*-бутилпиридина (3,7094 г, 96%) в виде коричневого масла. Значение ESI-MS масса/заряд расч. 213,0153, обнаруженное 214,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 3,22 минуты, ¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,43 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,78 (dd, $J=8,3, 2,7$ Гц, 1H), 7,55 (dd, $J=8,4, 0,7$ Гц, 1H), 1,29 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 213,0153, обнаруженное 214,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 3,22 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 4. трет-Бутил-(4S)-4-[3-(5-трет-бутил-2-пиридил)-3-(трет-бутилсульфиниламино)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



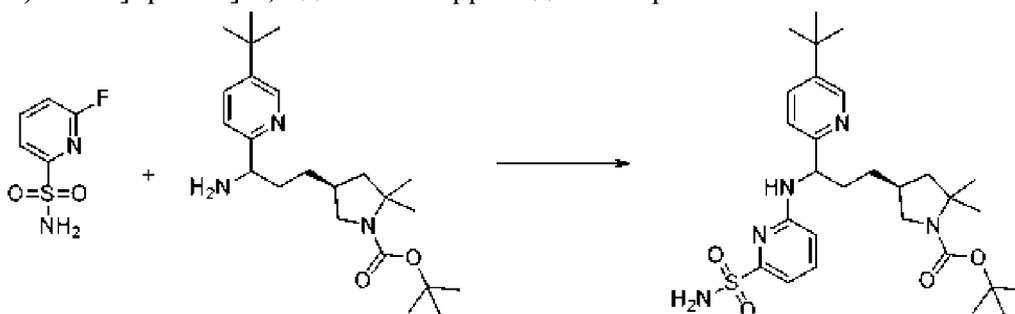
[00383] 2-Бром-5-*трет*-бутилпиридин (1,7 г, 7,5431 ммоль) растворяли в диэтиловом эфире (40 мл) и раствор охлаждали на бане с сухим льдом и ацетоном ($<-70^\circ\text{C}$) в атмосфере азота из баллона. *n*-BuLi (3,1 мл 2,5 М раствора в гексанах, 7,7500 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при данной температуре в течение 1 ч. *трет*-Бутил-(4S)-4-[(3Z)-3-*трет*-бутилсульфинилиминопропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (3,33 г, 8,8233 ммоль) добавляли в виде раствора в THF (8 мл). Смесь перемешивали при от -78°C до -30°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (25 мл). Обеспечивали нагревание смеси до к. т. и смесь разделяли между водой (50 мл) и EtOAc (100 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали большим количеством EtOAc (100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Продукт объединяли с другой партией, полученной с применением той же химии в масштабе 330 мг, с получением неочищенного *трет*-бутил-(4S)-4-[3-(5-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-(*трет*-бутилсульфиниламино)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксила (5,5 г, уточненный выход 99%). ESI-MS масса/заряд расч. 493,3338, обнаруженное 494,6 ($M+1$)⁺; время удерживания: 3,12 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 5. трет-Бутил-(4S)-4-[3-амино-3-(5-трет-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00384] *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-(5-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-(*трет*-бутилсульфиниламино)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (5,5 г, 8,9115 ммоль) растворяли в THF (52 мл) и воде (10 мл). Молекулярный йод (700 мг, 2,7525 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 35°C в течение 16 ч. Затем полученное охлаждали до к. т. и разделяли между EtOAc (200 мл) и Na₂S₂O₃ (60 г) в насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (200 мл). Слои разделяли и водный слой один раз экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Органический слой концентрировали. Остаток растворяли в 1 М растворе HCl (400 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл). Повышали основность водного слоя с помощью 2,5 М раствора NaOH и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 300 мл). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(5-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (2,25 г, 58%). ESI-MS масса/заряд расч. 389,3042, обнаруженное 390,7 (M+1)⁺; время удерживания: 3,1 минуты (способ В на основе LC).

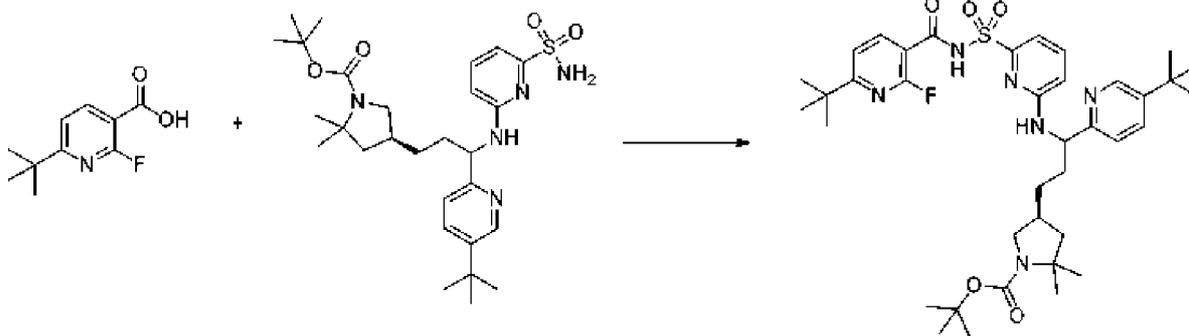
Стадия 6. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-(5-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00385] К смеси *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(5-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (2,25 г, 5,1980 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамида (1,9 г, 10,246 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляли DIEA (2,2260 г, 3 мл, 17,223 ммоль). Смесь перемешивали при 115°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали и разбавляли с помощью DMSO (~10 мл). Данный неочищенный образец (~20 мл в смеси DMSO/DIEA) очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Varian C₁₈ 10 мкм 5 × 30 см; расход: 60 мл/мин.; подвижная фаза А: вода+0,1%TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил+0,1%TFA; способ: от 0 до 45% В за 60 минут.). Чистые фракции объединяли и повышали основность с помощью добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия и затем удаляли ацетонитрил. Мутную водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 200 мл).

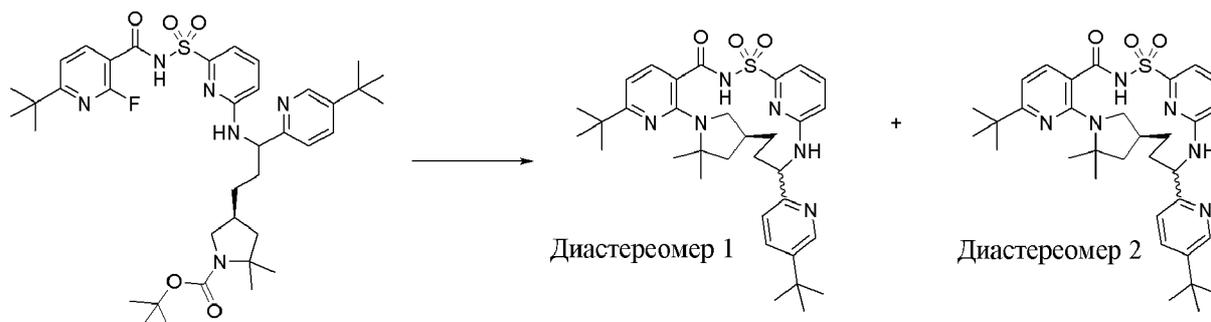
Органический слой промывали соевым раствором (250 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали) с получением твердого вещества бледного цвета (2,05 г). Образец твердого вещества повторно растворяли в DCM и загружали в колонку с силикагелем для очистки во второй раз с применением от 0 до 80% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(5-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,94 г, 66%) в виде грязно-белого порошка. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,58 (d, *J*=2,5 Гц, 1H), 7,73 (dd, *J*=8,2, 2,5 Гц, 1H), 7,52 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,06 (s, 2H), 6,96 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,70 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 3,53 (q, *J*=9,3, 8,9 Гц, 1H), 2,75 (dq, *J*=20,6, 10,3 Гц, 1H), 2,05 (d, *J*=13,4 Гц, 1H), 1,94-1,72 (m, 4H), 1,45-1,31 (m, 16H), 1,30 (s, 9H), 1,22 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 545,3036, обнаруженное 546,4 (M+1)⁺; время удерживания: 2,29 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 7. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(5-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00386] К раствору 6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбоновой кислоты (230 мг, 1,166 ммоль) в THF (7 мл) добавляли CDI (195 мг, 1,203 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Затем добавляли *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(5-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (350 мг, 0,6413 ммоль) с последующим добавлением DBU (500 мкл, 3,343 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 20 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой дополнительно промывали 10% раствором лимонной кислоты с последующим промыванием соевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенный материал затем очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиент от 1 до 99% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) в течение 15 мин., затем откачивали насосом высокого вакуума в течение 3 ч. с получением пары диастереомеров *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(5-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества (380 мг, 82%). ESI-MS масса/заряд расч. 724,37823, обнаруженное 725,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,88 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 8. (14*S*)-8-трет-Бутил-17-(5-трет-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 187 (диастереомер 1), и (14*S*)-8-трет-бутил-17-(5-трет-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 186 (диастереомер 2)



[00387] **Этап 1.** трет-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-трет-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(5-трет-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (380 мг, 0,5242 ммоль) растворяли в DCM (9 мл) и к смеси добавляли TFA (1,5 мл, 19,47 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре. Через 30 мин. реакция завершилась. Смесь выпаривали до сухого состояния, затем разбавляли диэтиловым эфиром (30 мл × 2) и повторно концентрировали. Затем материал помещали в насос высокого вакуума в течение 2 ч. с получением промежуточного соединения
6-трет-бутил-*N*-[[6-[[1-(5-трет-бутил-2-пиридил)-3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-фтор-пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль) в виде грязно-белого твердого вещества.

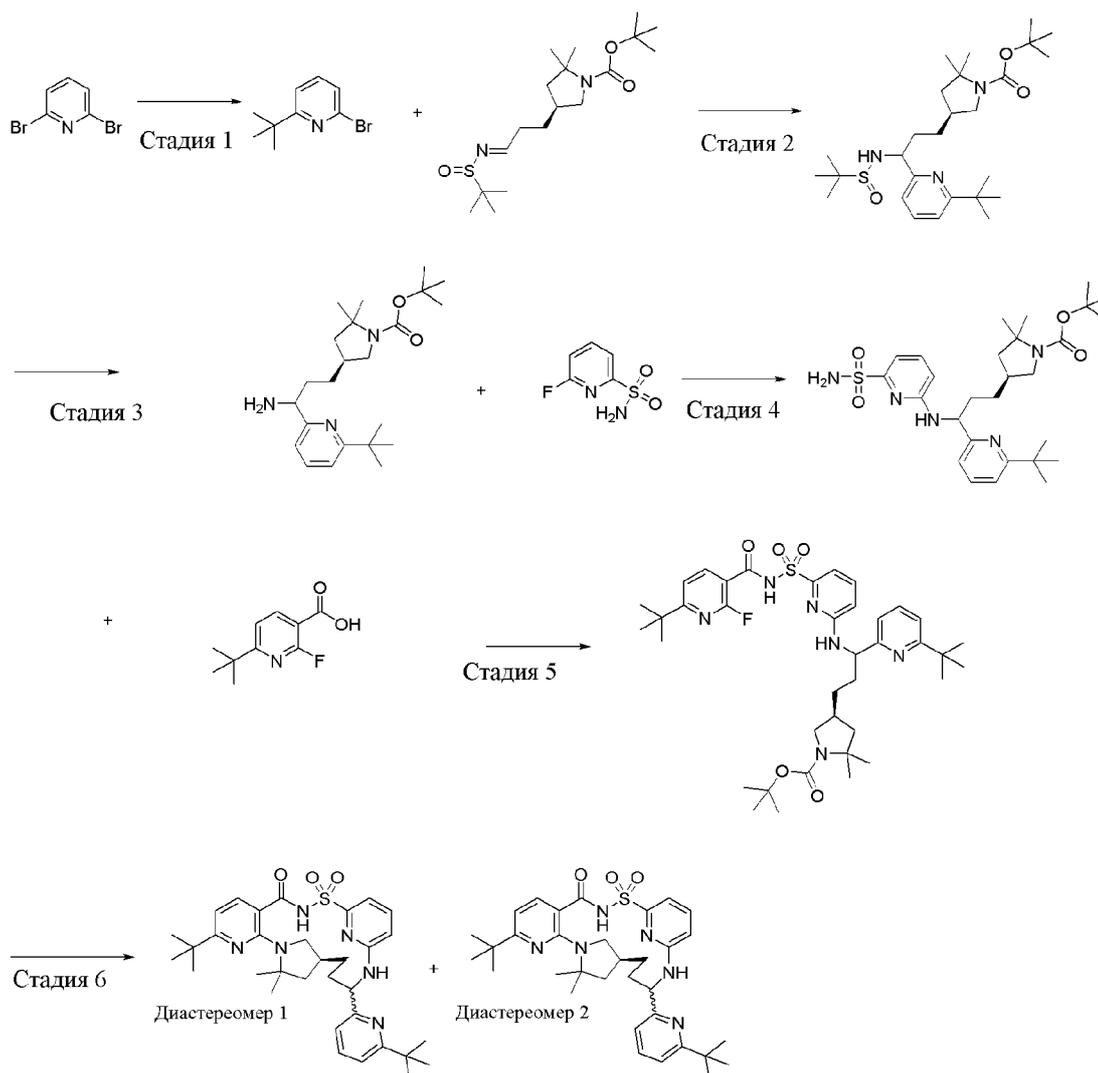
[00388] **Этап 2.** Объединяли материал со стадии 1 и K₂CO₃ (750 мг, 5,427 ммоль), молекулярные сита с размером пор 3 Å и NMP (9 мл) во флаконе, продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 155°C и перемешивали в течение 20 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой экстрагировали (2×) и дополнительно промывали 10% раствором лимонной кислоты с последующим промыванием солевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, выпаривали с получением светло-коричневого масла. Данный остаток очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиентом от 15 до 75% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) в течение 15 мин. с получением двух продуктов.

[00389] Первый, который элюировался, диастереомер 1, белое твердое вещество: (14*S*)-8-трет-бутил-17-(5-трет-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (119,5 мг, 75%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,52 (s, 1H), 8,71-8,54 (m, 2H), 8,19 (d, *J*=8,6 Гц, 2H), 7,84-7,62 (m, 2H), 7,45 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,36 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 6,97 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,62 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,31-4,15 (m, 1H), 3,23 (s, 1H), 2,75-2,61 (m, 1H), 2,31

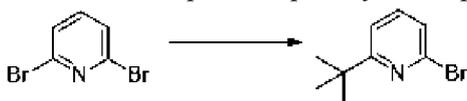
(dd, $J=11,6$, $5,5$ Гц, 1H), 2,20-2,04 (m, 1H), 1,86 (dd, $J=11,7$, $5,6$ Гц, 1H), 1,54 (s, 6H), 1,35 (s, 9H), 1,27 (s, 9H), 0,85-0,81 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 604,3196, обнаруженное 605,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,73 минуты (способ А на основе LC).

[00390] Второй, который элюировался, диастереомер 2, белое твердое вещество: (14*S*)-8-*трет*-Бутил-17-(5-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (102,7 мг, 64%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,66 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05-7,73 (m, 2H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,64 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,66 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,43 (s, 1H), 3,30 (t, $J=8,3$ Гц, 1H), 2,71 (d, $J=10,3$ Гц, 1H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,85 (dd, $J=11,7$, $5,1$ Гц, 1H), 1,77 (d, $J=14,2$ Гц, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,57 (t, $J=12,4$ Гц, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,33 (s, 9H), 1,28 (s, 9H), 0,89-0,75 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 604,3196, обнаруженное 605,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,71 минуты (способ А на основе LC).

Пример 50. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(6-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 179 (диастереомер 1) и соединения 178 (диастереомер 2)

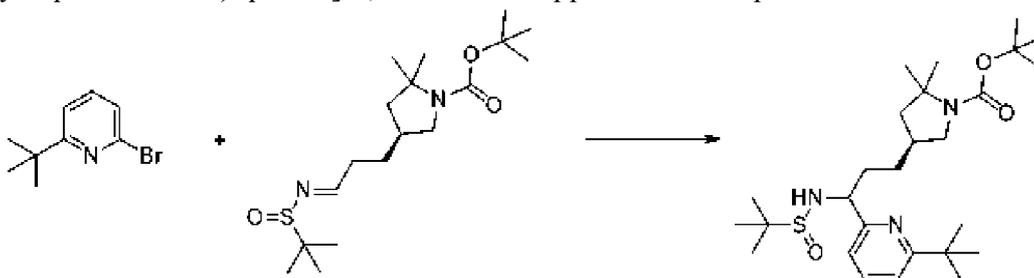


Стадия 1. 2-Бром-6-трет-бутилпиридин



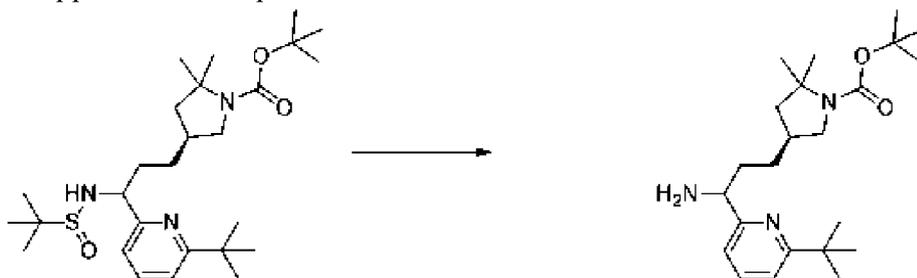
[00391] 2,6-Дибромпиридин (12,3 г, 50,884 ммоль) растворяли в THF (100 мл). CuI (2,48 г, 13,022 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали на бане с сухим льдом и ацетоном ниже -70°C в атмосфере азота из баллона. Хлорид *трет*-бутилмагния (78,2 мл 1 М раствора, 78,200 ммоль) затем добавляли медленно в течение 15 мин. Обеспечивали самостоятельное нагревание реакционной смеси до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 15 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (50 мл). Смесь концентрировали с удалением большего количества THF и затем экстрагировали с помощью DCM (50 мл x 3). Объединенные органические слои высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 120 г) с применением от 0 до 20% EtOAc в гексанах с получением 2-бром-6-*трет*-бутилпиридина (8,2 г, 72%) в виде полутвердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 213,0153, обнаруженное 214,3 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 3,74 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 2. трет-Бутил-(4S)-4-[3-(6-трет-бутил-2-пиридил)-3-(трет-бутилсульфиниламино)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00392] 2-Бром-6-*трет*-бутилпиридин (8,2 г, 36,385 ммоль) растворяли в THF (120 мл) и перемешивали в атмосфере азота из баллона на бане с сухим льдом и ацетоном в течение 15 мин. *n*-BuLi (15,2 мл 2,5 М раствора в гексанах, 38,00 ммоль) быстро добавляли по каплям за 5 мин. Смесь перемешивали при ниже -70°C в течение 30 мин. *трет*-Бутил-(4S)-4-[(3E)-3-*трет*-бутилсульфинилиминопропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (6,8 г, 18,966 ммоль) в THF (10 мл с ополаскиванием 2 мл) добавляли. Смесь перемешивали при той же температуре в течение еще 15 мин. NH_4Cl (20 мл, насыщенный водный раствор) добавляли. Смесь удаляли с охлаждающей бани. Воду (50 мл) и EtOAc (100 мл) добавляли и смесь перемешивали на бане с теплой водой до тех пор, пока не образовались два гомогенных слоя. Слои разделяли. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 120 г) с применением от 0 до 40% EtOAc в гексанах с получением неочищенного продукта *трет*-бутил-(4S)-4-[3-(6-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-(*трет*-бутилсульфиниламино)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (8 г, 77%). ESI-MS масса/заряд расч. 493,3338, обнаруженное 494,7 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 3,46 минуты (способ В на основе LC).

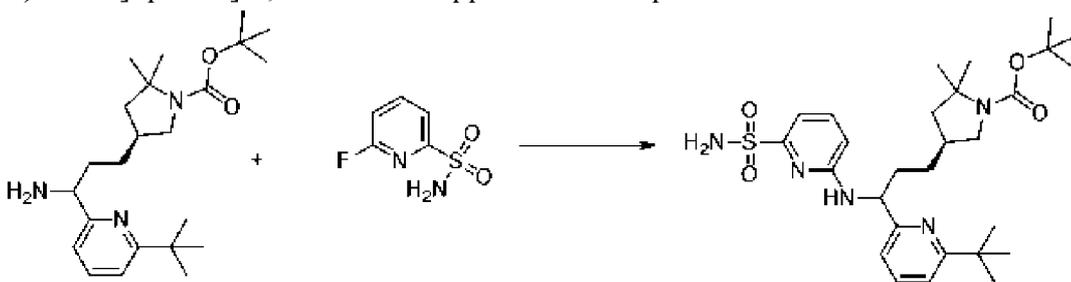
Стадия 3. трет-Бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(6-трет-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00393]

трет-Бутил-(4*S*)-4-[3-(6-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-(*трет*-бутилсульфинамино)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (8 г, 14,582 ммоль) растворяли в смеси растворителей THF (50 мл) и воды (10 мл). Молекулярный йод (1,11 г, 0,2252 мл, 4,3734 ммоль) добавляли одной порцией. Затем смесь нагревали на масляной бане при 50°C в течение 3 ч. Затем полученное охлаждали до к. т. Добавляли Na₂S₂O₃ (10 г в 30 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия) с последующим добавлением EtOAc (50 мл). Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 80 г) с применением от 0 до 5% MeOH в DCM с получением неочищенного *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(6-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата в виде белой пены (4,88 г, 82%). ESI-MS масса/заряд расч. 389,3042, обнаруженное 390,7 (M+1)⁺; время удерживания: 3,3 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 4. трет-Бутил-(4*S*)-4-[3-(6-трет-бутил-2-пиридил)-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

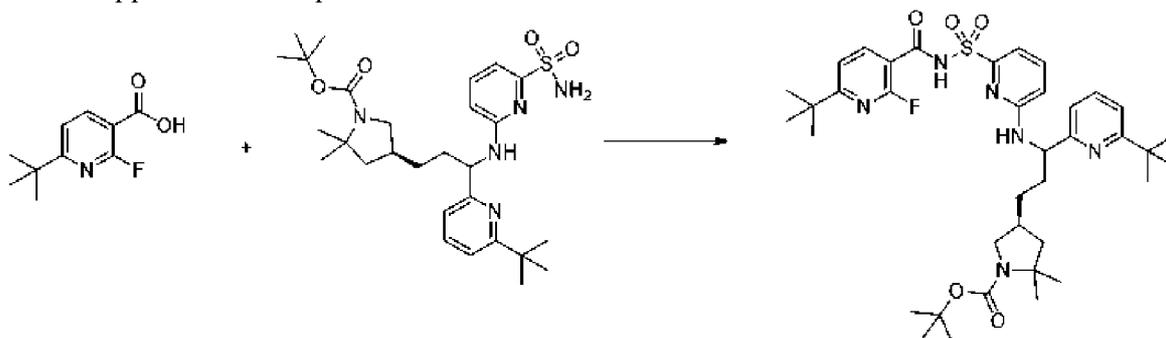


[00394]

трет-Бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(6-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (4,8 г, 11,705 ммоль) растворяли в DMSO (5 мл). Добавляли 6-фторпиридин-2-сульфонамид (2,6 г, 14,759 ммоль) с последующим добавлением Na₂CO₃ (4 г, 37,740 ммоль). Смесь хорошо перемешивали в атмосфере азота из баллона и помещали на масляную баню 110°C. Через 20 ч. смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой (50 мл) и EtOAc (50 мл). Слои разделяли и органический слой высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 80 г) с применением от 0 до 50% EtOAc в гексанах с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(6-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата в виде белой пены (2,7539 г, 42%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,64 (td, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,54

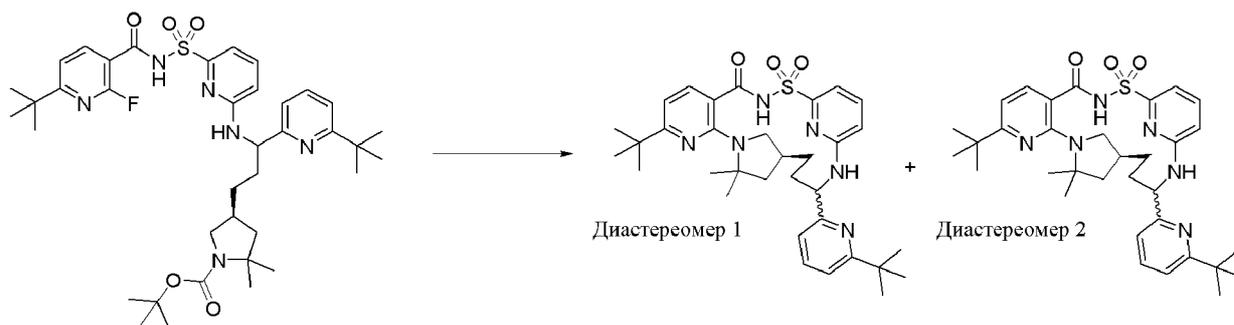
(dd, $J=8,6, 7,2$ Гц, 1H), 7,32 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,29-7,22 (m, 2H), 7,07 (s, 2H), 6,98 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,74 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,52 (q, $J=11,1$ Гц, 1H), 2,81-2,65 (m, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,97 (s, 1H), 1,91-1,77 (m, 2H), 1,43-1,35 (m, 11H), 1,33 (s, 14H), 1,22 (d, $J=1,3$ Гц, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 545,3036, обнаруженное 546,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,27 минуты (способ Н на основе LC).

Стадия 5. трет-Бутил-(4S)-4-[3-[[6-[(6-трет-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(6-трет-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00395] К раствору 6-трет-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбоновой кислоты (165 мг, 0,8367 ммоль) в THF (5,0 мл) добавляли CDI (140 мг, 0,8634 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Затем добавляли трет-бутил-(4S)-4-[3-[(6-трет-бутил-2-пиридил)-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (250 мг, 0,4581 ммоль) с последующим добавлением DBU (375 мкл, 2,508 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой дополнительно промывали 10% раствором лимонной кислоты с последующим промыванием солевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенный материал затем очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиента от 1 до 99% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) в течение 15 мин., затем откачивали насосом высокого вакуума в течение 3 ч. с получением пары диастереомеров трет-бутил-(4S)-4-[3-[[6-[(6-трет-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(6-трет-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества (190 мг, 57%). ESI-MS масса/заряд расч. 724,37823, обнаруженное 725,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,16 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 6. (14S)-8-трет-Бутил-17-(6-трет-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 179 (диастереомер 1) и (14S)-8-трет-бутил-17-(6-трет-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 178 (диастереомер 2)



[00396] **Этап 1.** *tert*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*tert*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(6-*tert*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (190 мг, 0,2621 ммоль) растворяли в DCM (5,5 мл) и к смеси добавляли TFA (750 мкл, 9,735 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре. Через 30 мин. смесь выпаривали до сухого состояния, затем разбавляли диэтиловым эфиром (30 мл x 2) и повторно концентрировали. Затем материал помещали в насос высокого вакуума в течение 2 ч. с получением промежуточного соединения 6-*tert*-бутил-*N*-[[6-[[1-(6-*tert*-бутил-2-пиридил)-3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-фтор-пиридин-3-карбоксамида (трифторацетатная соль), значение ESI-MS *масса/заряд* расч. 624,3258, обнаруженное 625,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,38 минуты в виде грязно-белого твердого вещества (способ А на основе LC).

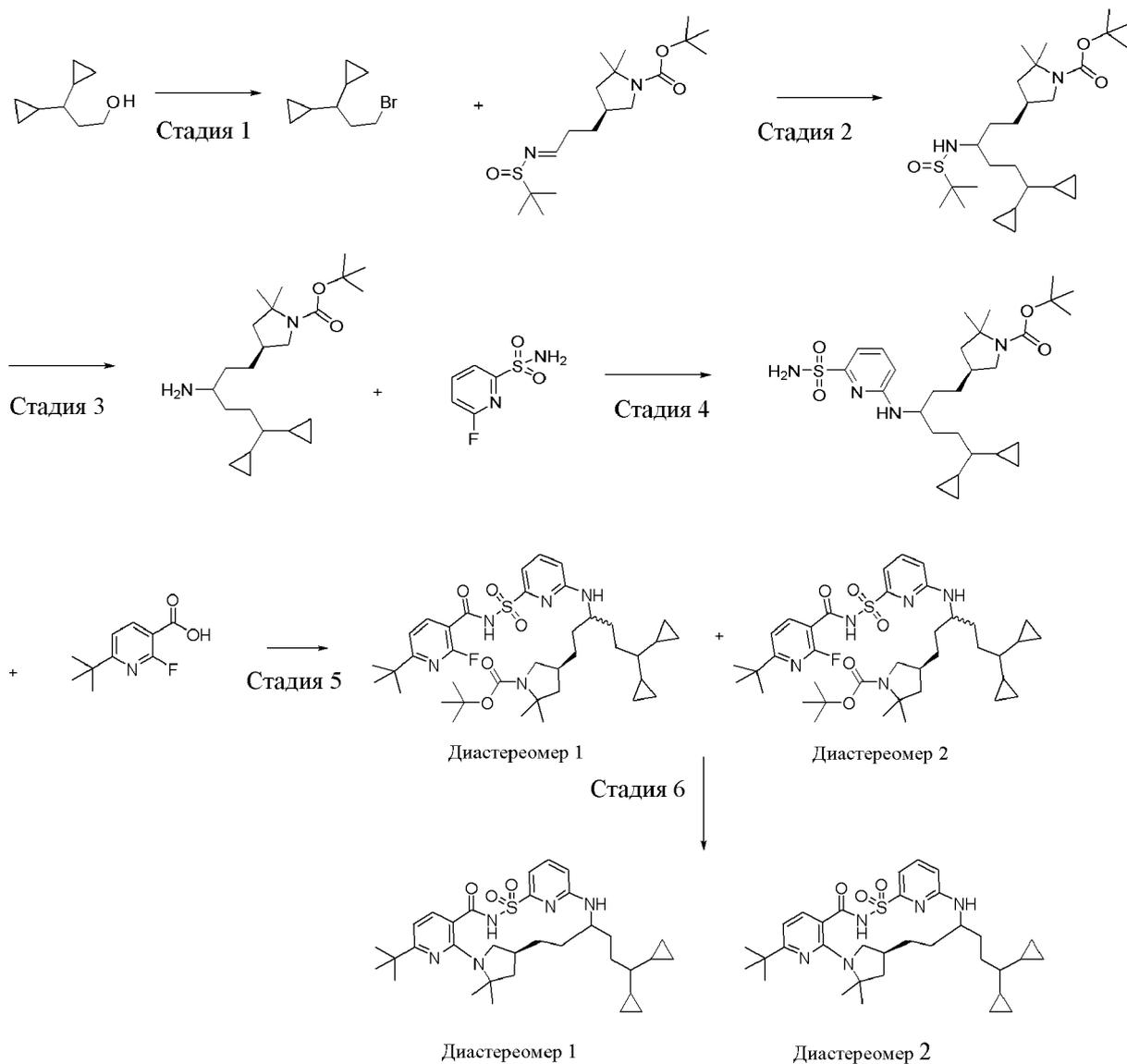
[00397] **Этап 2.** Объединяли материал со стадии 1 и K₂CO₃ (375 мг, 2,713 ммоль), молекулярные сита 3 Å и NMP (4 мл) во флаконе, продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 150°C и перемешивали в течение 20 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой экстрагировали (2×) и дополнительно промывали 10% раствором лимонной кислоты с последующим промыванием солевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, выпаривали с получением светло-коричневого масла. Данный остаток очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиентом от 30 до 99% ацетонитрила в воде (+ 5 мМ HCl) в течение 15 мин. с получением двух изомерных продуктов.

[00398] Диастереомер 1, более полярный, белое твердое вещество: (14*S*)-8-*tert*-бутил-17-(6-*tert*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (34,2 мг, 43%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,47 (s, 1H), 7,62 (dt, *J*=22,7, 7,3 Гц, 4H), 7,25 (s, 2H), 7,11 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,91 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,65 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,75 (t, *J*=10,4 Гц, 1H), 2,18 (d, *J*=16,5 Гц, 2H), 1,86 (dd, *J*=11,7, 5,2 Гц, 2H), 1,75 (d, *J*=14,6 Гц, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,58 (t, *J*=12,3 Гц, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,45 (d, *J*=11,4 Гц, 1H), 1,30 (d, *J*=17,4 Гц, 18H). ESI-MS *масса/заряд* расч. 604,3196, обнаруженное 605,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,02 минуты (способ А на основе LC).

[00399] Диастереомер 2, менее полярный, белое твердое вещество: (14*S*)-8-*tert*-бутил-17-(6-*tert*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-

пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (42,0 мг, 52%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,32 (s, 1H), 7,65 (t, $J=7,9$ Гц, 4H), 7,42 (d, $J=31,8$ Гц, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,90 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,62 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,26-3,11 (m, 1H), 3,03 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 2,41-2,18 (m, 2H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,75 (s, 2H), 1,56 (d, $J=23,0$ Гц, 6H), 1,43 (s, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,27 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 604,3196, обнаруженное 605,2 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 2,07 минуты (способ А на основе LC).

Пример 51. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(3,3-дициклопропилпропил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 51 (диастереомер 1) и соединения 52 (диастереомер 2)

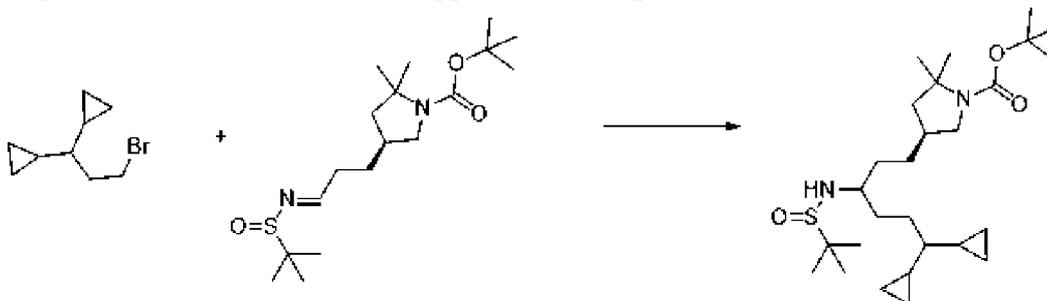


Стадия 1. (3-Бром-1-циклопропил-пропил)циклопропан



[00400] 3,3-Дициклопропилпропан-1-ол (4,1 г, 29,239 ммоль) растворяли в DCM (150 мл). Трифенилфосфин (12,3 г, 46,896 ммоль) добавляли. Раствор перемешивали на бане с ледяной водой в атмосфере азота из баллона в течение 20 мин. NBS (8,35 г, 46,914 ммоль) затем добавляли частями. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 5 ч., нагревали не более к. т. и концентрировали (150 мм рт. ст., баня с температурой <math><28^{\circ}\text{C}</math>). Остаток обрабатывали диэтиловым эфиром (2 мл), подвергали воздействию ультразвука в течение 1 мин. и разбавляли пентаном (20 мл). Смесь перемешивали в течение 15 ч. Затем ее фильтровали. Фильтрат (объединенный с таковым VBL00771-348) концентрировали осторожно (летучий продукт). Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 120 г) с применением от 0 до 10% диэтилового эфира в пентане с получением (3-бром-1-циклопропил-пропил)циклопропана в виде прозрачного масла (6 г, 91%). ^1H ЯМР (250 МГц, хлороформ- d) δ 3,79-3,54 (m, 2H), 2,29-1,89 (m, 2H), 1,24 (m, 1H), 0,79 - -0,11 (m, 12H).

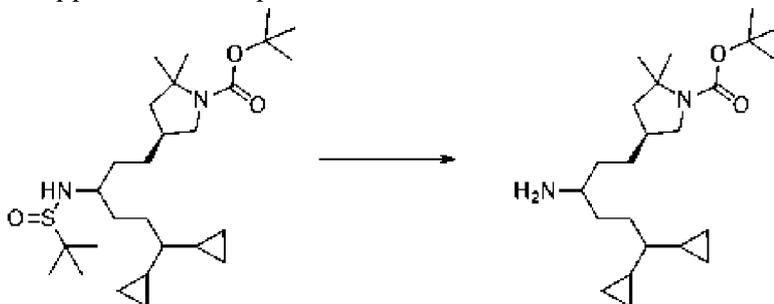
Стадия 2. трет-Бутил-(4S)-4-[3-(трет-бутилсульфиниламино)-6,6-дициклопропилгексил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00401] Mg (841 мг, 34,602 ммоль) взвешивали в сухой сосуд. Мелкие кристаллы йода добавляли в атмосфере азота из баллона в верхней части, колбу быстро нагревали с помощью струйной воздушной сушилки до тех пор, пока пары йода оставались видимыми. Колбу охлаждали до к. т. Добавляли THF (60 мл) с последующим добавлением некоторого количества дибромэтана (~ 0,1 мл). Смесь эффективно перемешивали в течение 5 мин. Йодное окрашивание исчезало. Раствор (3-бром-1-циклопропил-пропил)циклопропана (5,7 г, 25,256 ммоль) в THF (20 мл) добавляли небольшими порциями через шприц в течение 20 мин. Реакция была слегка экзотермической. Смесь дополнительно перемешивали при к. т. в течение 1 ч. после завершения добавления. Затем ее охлаждали до $\sim -30^{\circ}\text{C}$ с применением бани с сухим льдом и ацетоном. Трет-бутил-(4S)-4-[(3E)-3-трет-бутилсульфинилиминопропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (4 г, 11,156 ммоль) в THF (20 мл) добавляли по каплям. После перемешивания при данной температуре в течение 30 мин., добавляли NH_4Cl (40 мл, насыщенный водный раствор) с последующим добавлением EtOAc (100 мл). Слои разделяли и органический слой объединяли с неочищенным раствором, полученным в результате проведения другой реакции в подобных условиях в масштабе 360 мг. Его промывали солевым раствором, высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил-(4S)-4-[3-(трет-бутилсульфиниламино)-6,6-дициклопропилгексил]-2,2-

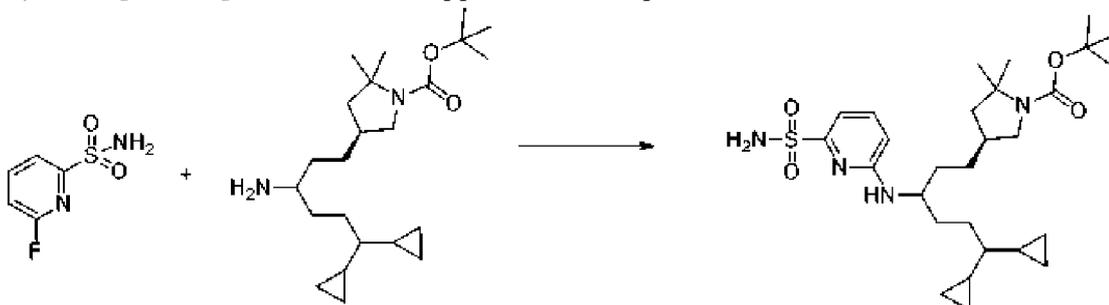
диметилпирролидин-1-карбоксилата (5,2 г, уточненный выход 87%) в виде бледно-желтого масла. ESI-MS масса/заряд расч. 482,3542, обнаруженное 483,7 (M+1)⁺; время удерживания: 4,84 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 3. трет-Бутил-(4S)-4-(3-амино-6,6-дициклопропилгексил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00402] *tert*-Бутил-(4S)-4-[3-(*tert*-бутилсульфиниламино)-6,6-дициклопропилгексил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (5,2 г, 9,6942 ммоль) растворяли в смеси растворителей THF (50 мл) и воды (10 мл). Молекулярный йод (493 мг, 0,1000 мл, 1,9424 ммоль) добавляли одной порцией. Смесь нагревали на масляной бане при 50°C в течение 3 ч. Затем ее охлаждали до к. т. и обрабатывали с помощью Na₂S₂O₃ (2 г в 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия). Добавляли EtOAc (50 мл) с последующим добавлением воды (50 мл). Слои разделяли и органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Окрашенный в бледно-желтый цвет неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. *tert*-Бутил-(4S)-4-(3-амино-6,6-дициклопропилгексил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (5,5 г, 120%). ESI-MS масса/заряд расч. 378,3246, обнаруженное 379,8 (M+1)⁺; время удерживания: 3,39 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 4. трет-Бутил-(4S)-4-[6,6-дициклопропил-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]гексил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

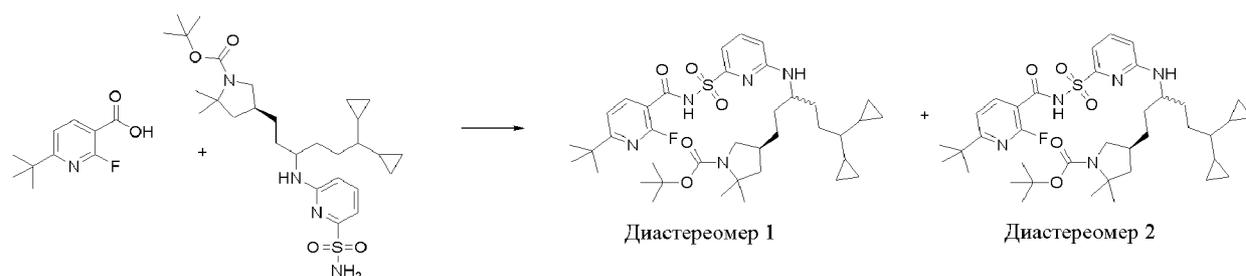


[00403] *tert*-Бутил-(4S)-4-(3-амино-6,6-дициклопропилгексил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (5,5 г, 11,622 ммоль) растворяли в DMSO (4 мл) при к. т. Добавляли 6-фторпиридин-2-сульфонамид (2,05 г, 11,637 ммоль) с последующим добавлением Na₂CO₃ (3,8 г, 35,853 ммоль). Смесь нагревали на масляной бане 110°C в атмосфере азота из баллона в течение 24 ч. Затем ее охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Слои разделяли и органический слой промывали

большим количеством воды (30 мл x 2) и соевым раствором (30 мл). Затем ее высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 80 г) с применением 0-60% $EtOAc$ /гексаны с получением

трет-бутил-(4*S*)-4-[6,6-дициклопропил-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]гексил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (4,52 г, 68%) в виде белой пены. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,49 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,92 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,61 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 3,53 (tt, $J=12,9, 5,3$ Гц, 1H), 2,75 (ddd, $J=17,4, 8,7, 5,0$ Гц, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,87 (ddd, $J=18,2, 12,6, 5,2$ Гц, 1H), 1,66 (d, $J=13,3$ Гц, 1H), 1,60-1,43 (m, 5H), 1,43-1,28 (m, 18H), 1,23 (s, 3H), 0,57 (qt, $J=9,2, 4,5$ Гц, 2H), 0,33 (ddt, $J=16,5, 8,0, 4,2$ Гц, 4H), 0,13 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 0,10- -0,00 (m, 2H), -0,07 (dd, $J=8,8, 3,8$ Гц, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 534,324, обнаруженное 535,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 3,27 минуты (способ H на основе LC).

Стадия 5. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-6,6-дициклопропилгексил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат, диастереомер 1 и *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-6,6-дициклопропилгексил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат, диастереомер 2



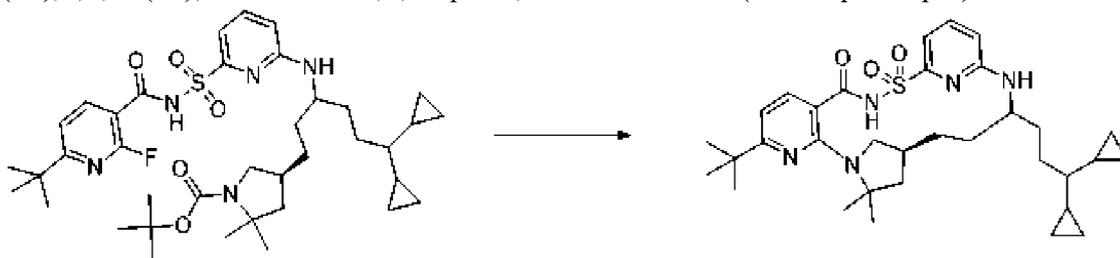
[00404] К раствору 6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбоновой кислоты (187 мг, 0,9482 ммоль) в THF (2 мл) добавляли CDI (156 мг, 0,9621 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч., затем добавляли *трет*-бутил-(4*S*)-4-[6,6-дициклопропил-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]гексил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (400 мг, 0,7480 ммоль) с последующим добавлением DBU (350 мкл, 2,340 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили смесью насыщенного раствора хлорида аммония и солевого раствора 1:1 и затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Получающийся в результате остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с применением хроматографирования с двойным градиентом от 50 до 100% подвижной фазы В в течение 20,0 минуты (подвижная фаза А= H_2O (5 мМ HCl), подвижная фаза В= CH_3CN) с получением двух изомеров.

[00405] Первый элюирующий диастереомер 1: *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-6,6-дициклопропилгексил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (112 мг, 42%). ESI-MS

масса/заряд расч. 713,3986, обнаруженное 714,5 (M+)⁺; время удерживания: 1,84 минуты (способ М на основе LC).

[00406] Второй элюирующий диастереомер 2: *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-6,6-дициклопропилгексил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (124 мг, 46%). ESI-MS масса/заряд расч. 713,3986, обнаруженное 714,5 (M+)⁺; время удерживания: 1,89 минуты (способ М на основе LC).

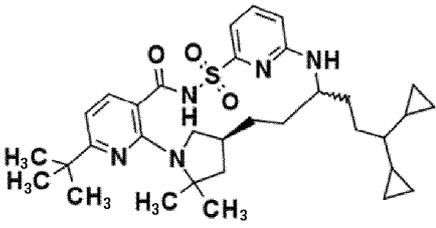
Стадия 6. (14*S*)-8-*трет*-Бутил-17-(3,3-дициклопропилпропил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 51 (диастереомер 1)



[00407] Раствор *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-6,6-дициклопропилгексил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (110 мг, 0,1541 ммоль) (диастереомер 1) в смеси предварительно смешанного раствора TFA (125 мкл, 1,622 ммоль) и DCM (500 мкл) 1:4 перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли и высушивали с помощью насоса высокого вакуума. Получающийся в результате остаток растворяли в DMSO (2 мл) и K₂CO₃ (347 мг, 2,511 ммоль) добавляли, и флакон для микроволновой обработки закрывали, и смесь нагревали при 140°C в течение 16 ч. Охлаждали до к. т. и смесь фильтровали через диск фильтра Ватмана (puradisc 25 TF), и фильтрат очищали с помощью способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением хроматографирования с двойным градиентом от 30 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 mM HCl), подвижная фаза В=CH₃CN) с получением в виде белого твердого вещества (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(3,3-дициклопропилпропил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (гидрохлоридная соль) (45,1 мг, 46%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,38 (s, 1H), 7,55 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,39 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=7,3 Гц, 2H), 6,73 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,60 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,16 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,23 (s, 2H), 1,90 (s, 1H), 1,81 (dd, *J*=12,0, 5,6 Гц, 1H), 1,66 (d, *J*=13,9 Гц, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,50 (d, *J*=16,1 Гц, 7H), 1,26 (s, 9H), 1,14 (q, *J*=10,3, 9,2 Гц, 1H), 0,53 (dp, *J*=13,3, 6,2 Гц, 2H), 0,33 (dd, *J*=8,7, 4,1 Гц, 3H), 0,25 (q, *J*=4,3 Гц, 1H), 0,12 (dt, *J*=8,6, 4,5 Гц, 2H), 0,04 (dt, *J*=13,9, 6,6 Гц, 2H), -0,07 (p, *J*=4,8 Гц, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 593,33997, обнаруженное 594,5 (M+)⁺; время удерживания: 1,78 минуты (способ М на основе LC).

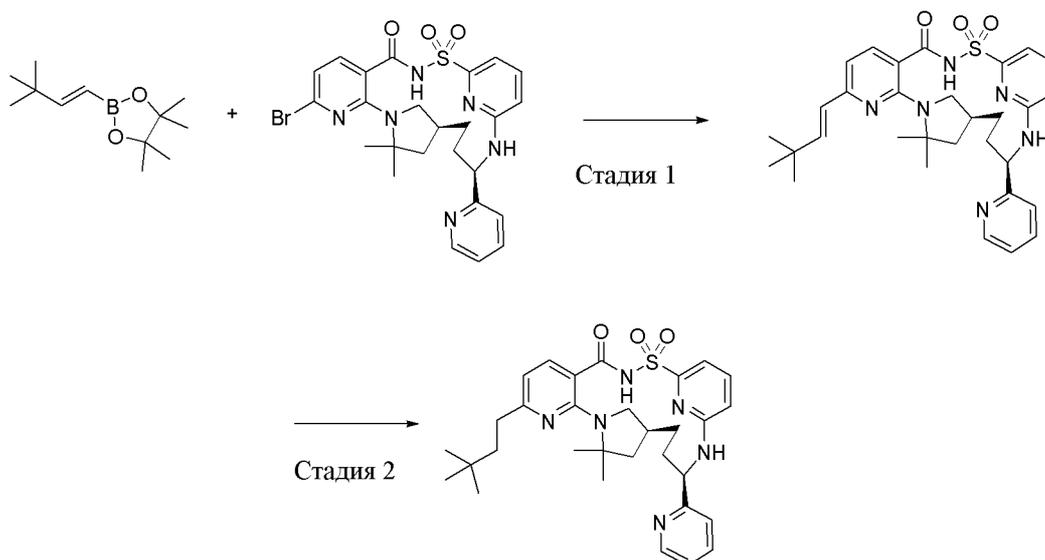
[00408] Соединение, представленное в следующих таблицах, получали способом, аналогичным описанному выше с применением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-

2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-6,6-дициклопропилгексил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (110 мг, 0,1541 ммоль) (диастереомер 2) в качестве исходного материала.

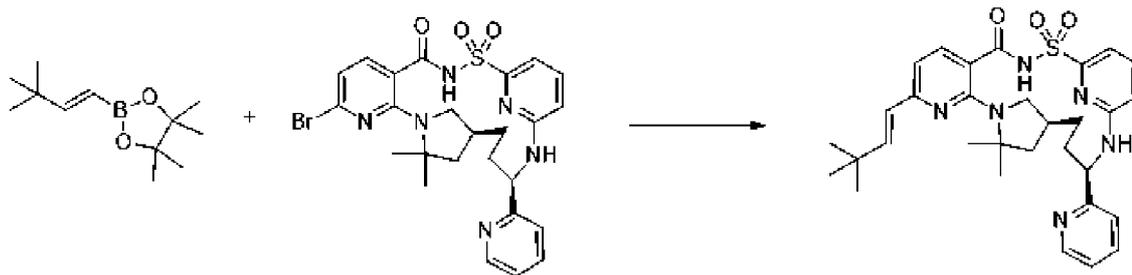
Номер соединения	Структура	Время удерживания в соответствии с LCMS (мин.)	Точная масса	M+1	Способ на основе LCMS
Соединение 52, гидрохлоридная соль		1,68	593,34	594,5	Способ М на основе LC

Номер соединения	ЯМР
Соединение 52	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,42 (s, 1H), 7,64-7,48 (m, 2H), 7,02 (dd, J=7,1, 1,9 Гц, 1H), 6,90 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,69 (dd, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 6,63 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 4,09 (d, J=12,9 Гц, 1H), 3,04 (t, J=8,6 Гц, 1H), 2,65 (t, J=10,5 Гц, 1H), 2,15-2,01 (m, 1H), 1,79 (dd, J=12,3, 5,1 Гц, 1H), 1,66-1,55 (m, 6H), 1,54-1,37 (m, 8H), 1,27 (d, J=2,0 Гц, 10H), 0,54 (q, J=8,8, 7,3 Гц, 2H), 0,39-0,22 (m, 4H), 0,16-0,07 (m, 2H), 0,04 (d, J=6,7 Гц, 1H), 0,00 - -0,10 (m, 2H).

Пример 52. Получение (14*S*,17*R*)-8-(3,3-диметилбутил)-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-гиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 105

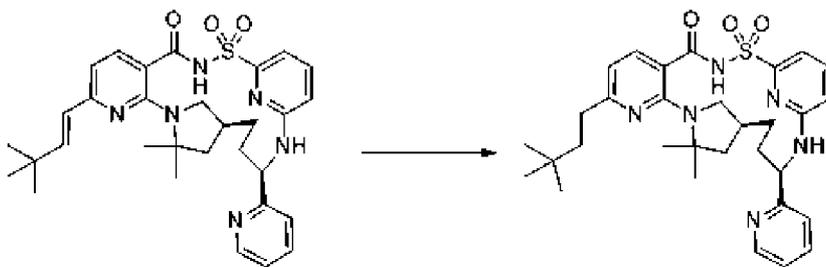


Стадия 1. (14*S*,17*R*)-8-[(1*E*)-3,3-Диметилбут-1-ен-1-ил]-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 106



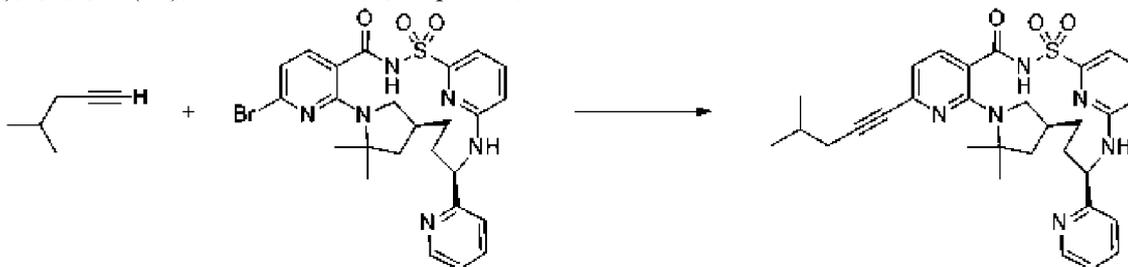
[00409] Смесь (14*S*,17*R*)-8-бром-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (40 мг, 0,070 ммоль), 2-[(*E*)-3,3-диметилбут-1-енил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (59 мг, 0,281 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (5 мг, 0,0068 ммоль), ацетонитрила (700 мкл) и NaHCO₃ (420 мкл 1 М раствора, 0,420 ммоль) дегазировали с помощью барботирования азота в течение 1 мин., затем нагревали до 100°C в течение 3 ч. Затем смесь разбавляли 2 мл воды, 2 мл смеси DCM/MeOH 5:1, затем 0,5 мл 1 М раствора HCl добавляли и смесь разделяли, когда индикаторная бумага показала pH 4. Слои разделяли и водный слой экстрагировали смесью DCM/MeOH 5:1 (2 мл). Остаток растворяли в смеси MeOH/ACN 1:1 при 40 мг/мл и подвергали препаративной SFC с элюированием градиентом от 5 mM раствора NH₃ в метаноле до CO₂ (от 15 до 50% в течение 10 мин.) через колонку 2-PIС 21,2 × 250 мм, размер частиц 5 мкм с получением в виде белого твердого вещества (после выпаривания собранных фракций) целевого продукта: (14*S*,17*R*)-8-[(1*E*)-3,3-диметилбут-1-ен-1-ил]-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (29 мг, 72%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,61-8,56 (m, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,66 (td, *J* = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,21 (ddd, *J* = 7,6, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 6,85 (d, *J* = 15,8 Гц, 1H), 6,78 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,65 (dd, *J* = 6,8, 2,4 Гц, 1H), 6,27 (d, *J* = 15,8 Гц, 1H), 5,98 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 5,35 (q, *J* = 6,9 Гц, 1H), 3,47 (dd, *J* = 9,7, 6,8 Гц, 1H), 3,13 (s, 1H), 2,98 (t, *J* = 10,1 Гц, 1H), 2,26 (dd, *J* = 12,4, 9,1 Гц, 1H), 1,93 (dt, *J* = 14,5, 7,5 Гц, 1H), 1,72 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,62-1,40 (m, 3H), 1,13 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 574,2726, обнаруженное 575,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,48 минуты (способ S на основе LC).

Стадия 2. (14*S*,17*R*)-8-(3,3-Диметилбутил)-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 105



[00410] Смесь (14*S*,17*R*)-8-[(1*E*)-3,3-диметилбут-1-ен-1-ил]-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (24 мг, 0,04176 ммоль), палладия на угле (11 мг смеси 10%вес/вес., 0,01034 ммоль), EtOAc (2 мл) и метанола (2 мл) перемешивали под давлением водорода из баллона в течение 16 ч. Затем смесь фильтровали, концентрировали и остаток растворяли в EtOAc (2 мл) и метаноле (2 мл), Pd(OH)₂ (7 мг смеси 20%вес/вес., 0,00997 ммоль) добавляли и смесь подвергали гидрогенизации на шейкере Парра при давлении водорода 55 фунтов/кв. дюйм в течение 2 ч., фильтровали через целит, растворитель выпаривали и остаток растворяли в MeOH и фильтровали через фильтр 0,45 мкм и фильтрат подвергали препаративной SFC с элюированием градиентом от 5 mM NH₃ в метаноле до CO₂ (от 15 до 50% в течение 10 мин.) через колонку 2-PIС 21 2 × 250 мм, размер частиц 5 мкм, с серией введений 400 мкл с получением в виде белого твердого вещества (после выпаривания собранных фракций) целевого продукта: (14*S*,17*R*)-8-(3,3-диметилбутил)-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (11,6 мг, 48%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,59-8,55 (m, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,66 (td, *J* = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,21 (ddd, *J* = 7,5, 4,8, 1,1 Гц, 1H), 6,70 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,65 (dd, *J* = 7,4, 1,8 Гц, 1H), 5,96 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 5,35 (q, *J* = 6,8 Гц, 1H), 3,45 (dd, *J* = 9,6, 6,8 Гц, 1H), 3,08 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 2,97 (t, *J* = 10,1 Гц, 1H), 2,68-2,60 (m, 2H), 2,23 (dd, *J* = 12,4, 8,9 Гц, 1H), 1,92 (dt, *J* = 14,5, 7,1 Гц, 1H), 1,70 (dt, *J* = 14,3, 7,3 Гц, 1H), 1,63 (s, 6H), 1,61-1,41 (m, 5H), 0,95 (s, 9H). ESI-MS *масса/заряд* расч. 576,28827, обнаруженное 577,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,53 минуты (способ S на основе LC).

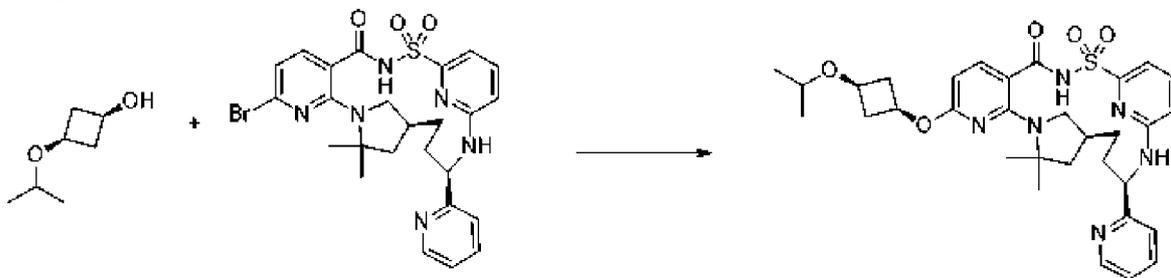
Пример 53. Получение (14*S*,17*R*)-12,12-диметил-8-(4-метилпент-1-ин-1-ил)-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 157



[00411] Смесь (14*S*,17*R*)-8-бром-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (25 мг, 0,04375 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (10 мг, 0,0086 ммоль), CuI (1,7 мг,

0,00893 ммоль), триэтиламина (0,43 мл) дегазировали с помощью барботирования азота в течение 1 мин., затем 4-метилпент-1-ин (103 мкл, 0,8752 ммоль) добавляли и смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. Затем смесь выпаривали и разбавляли 2 мл воды, 2 мл смеси DCM/MeOH 5:1, затем 0,6 мл 1 М раствора HCl добавляли и смесь разделяли, когда индикаторная бумага показала pH 4. Слои разделяли и водный слой экстрагировали смесью DCM/MeOH 5:1 (2 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (MgSO₄) и выпаривали. Остаток подвергали флэш-хроматографии (12 г SiO₂, от 25 до 70% раствора (5% MeOH в EtOAc) до гексанов) с получением целевого продукта: (14*S*,17*R*)-12,12-диметил-8-(4-метилпент-1-ин-1-ил)-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (8,5 мг, 34%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,58-8,53 (m, 1H), 7,89 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,65 (td, *J*=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,56 (dd, *J*=8,2, 7,2 Гц, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,29 (dd, *J*=7,8, 1,1 Гц, 1H), 7,20 (ddd, *J*=7,6, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 6,87 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 6,66 (dd, *J*=8,2, 1,0 Гц, 1H), 5,93 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,35 (q, *J*=7,0 Гц, 1H), 3,47-3,39 (m, 1H), 3,02-2,91 (m, 2H), 2,32 (d, *J*=6,5 Гц, 2H), 2,17 (dd, *J*=11,7, 7,6 Гц, 1H), 2,01-1,87 (m, 2H), 1,74 (dt, *J*=14,5, 7,5 Гц, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,60-1,37 (m, 3H), 1,05 (d, *J*=6,7 Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 572,25696, обнаруженное 573,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,4 минуты (способ А на основе LC).

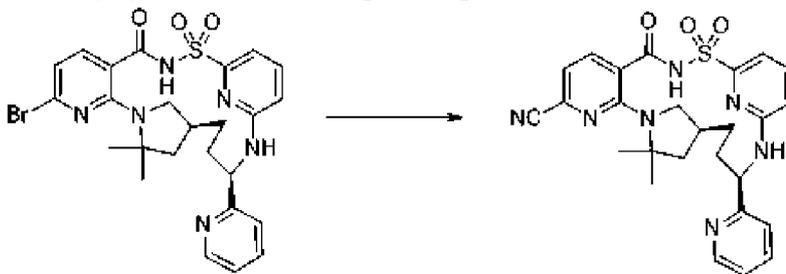
Пример 54. Получение (14*S*,17*R*)-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-8-[(1*S*,3*S*)-3-(пропан-2-илокси)циклобутокси]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 161



[00412] К смеси (14*S*,17*R*)-8-бром-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (25 мг, 0,04375 ммоль), 3-изопропоксициклобутанола (17 мг, 0,1306 ммоль), *трет*-бутоксид натрия (13 мг, 0,1353 ммоль), Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,004368 ммоль) и [1-(2-дифенилфосфанил-1-нафтил)-2-нафтил]-дифенилфосфана (3 мг, 0,004818 ммоль) добавляли толуол (0,43 мл), смесь дегазировали с помощью барботирования азота в течение 30 с., затем нагревали при 100°C в течение 16 ч. и дополнительные Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,004368 ммоль) и [1-(2-дифенилфосфанил-1-нафтил)-2-нафтил]-дифенилфосфан (3 мг, 0,0048 ммоль) добавляли. Нагревание при 100°C продолжали 24 ч., затем смесь разбавляли с помощью EtOAc, pH понижали до 4 с помощью 1 М раствора HCl, экстрагировали смесью DCM/MeOH 4-1, высушивали и выпаривали. Остаток растворяли в смеси ACN/MeOH 1:1 и очищали с помощью препаративной SFC с элюированием градиентом от 5 mM NH₃ в

метаноле до CO₂ (от 25 до 50% в течение 10 мин.) через колонку 2-PIС 21,2 × 250 мм (колонка 6), размер частиц 5 мкм с получением (14*S*,17*R*)-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-8-[(1*s*,3*S*)-3-(пропан-2-илокси)циклобутокси]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (2,0 мг, 7%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,17 (s, 1H), 8,63-8,55 (m, 1H), 7,91 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,74-7,64 (m, 1H), 7,57 (dd, *J*=8,0, 7,3 Гц, 1H), 7,52 (dd, *J*=7,3, 1,1 Гц, 1H), 7,31 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,26-7,15 (m, 1H), 6,66 (dd, *J*=8,0, 1,2 Гц, 1H), 6,24 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 5,94 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,34 (q, *J*=7,0 Гц, 1H), 4,83 (p, *J*=7,2 Гц, 1H), 3,79 (p, *J*=7,1 Гц, 1H), 3,61 (p, *J*=6,1 Гц, 1H), 3,01 (d, *J*=4,4 Гц, 2H), 2,85 (ddt, *J*=14,3, 11,9, 5,8 Гц, 2H), 2,17 (ddt, *J*=18,0, 12,6, 7,4 Гц, 3H), 1,92 (dt, *J*=14,7, 7,5 Гц, 1H), 1,75 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 1,60 (t, *J*=6,7 Гц, 10H), 1,15 (dd, *J*=6,1, 0,9 Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 620,2781, обнаруженное 621,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,25 минуты (способ А на основе LC).

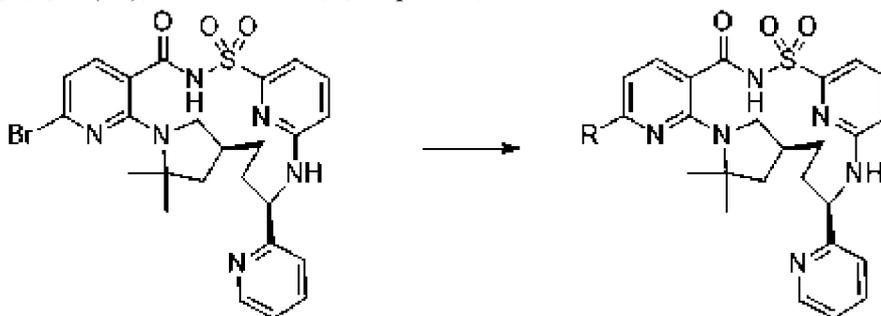
Пример 55. Получение (14*S*,17*R*)-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-8-карбонитрила, соединения 193



[00413] Смесь (14*S*)-8-бром-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (46 мг, 0,08049 ммоль), дицианоцинк (19 мг, 0,1618 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (9 мг, 0,00779 ммоль) в DMF (0,41 мл) барботировали азотом в течение 1 мин. и затем нагревали при 100°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой, высушивали (MgSO₄) и выпаривали с получением остатка, который очищали с помощью SFC с элюированием градиентом от 5 mM NH₃ в метаноле до CO₂ (от 50 до 80% в течение 10 мин.) через колонку OD-3 21,2 × 250 мм, размер частиц 5 мкм с получением (14*S*,17*R*)-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-8-карбонитрила (7,9 мг, 19%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,68-8,41 (m, 1H), 7,81 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,73 (td, *J*=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,60 (dd, *J*=16,9, 9,5 Гц, 2H), 7,43 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,23 (dd, *J*=7,5, 4,8 Гц, 1H), 7,12 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,07 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,83 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 5,28 (t, *J*=10,4 Гц, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,23 (s, 1H), 1,98 (t, *J*=12,8 Гц, 1H), 1,88 (td, *J*=14,9, 9,6 Гц, 2H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,59 (s, 4H), 1,47 (s, 4H). ESI-MS масса/заряд расч. 517,18964, обнаруженное 518,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,02 минуты (способ А на основе LC).

Пример 56. Получение различных аналогов (14*S*,17*R*)-8-бром-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10] тетракоза-

1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 246

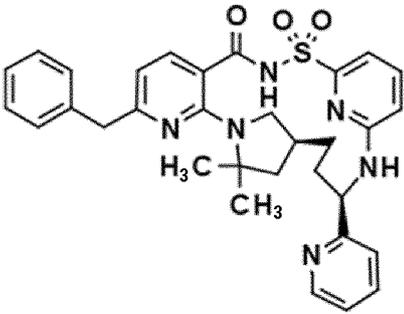
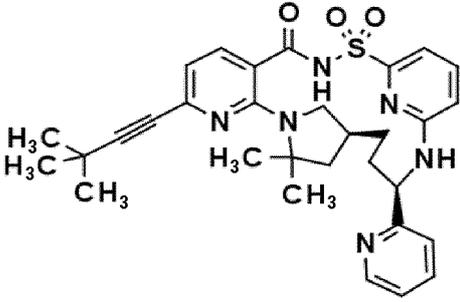


[00414] Бензил(трифтор)боргидрид (калиевая соль) представляет собой реагент на основе бора, который является коммерчески доступным.

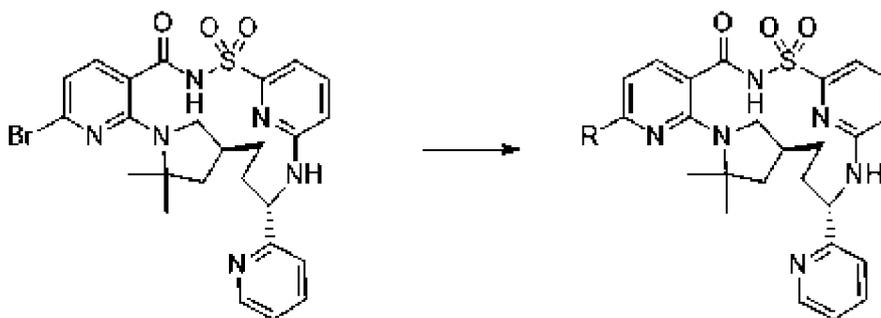
[00415] 3,3-Диметилбут-1-ин представляет собой реагент на основе алкина, который является коммерчески доступным.

[00416] Соединения, представленные в следующих таблицах, получали способом, аналогичным описанному выше с применением реагентов на основе амина и алкина, приведенных в таблице выше, и с помощью применения (14*S*,17*R*)-8-бром-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 246, в качестве исходного материала.

Номер соединения	Структура	Время удерживания в соответствии с LCMS (мин.)	Точная масса	M+1	Способ на основе LCMS
Соединение 159		1,32	582,241	583,4	Способ А на основе LC
Соединение 177		1,4	572,257	573	Способ А на основе LC

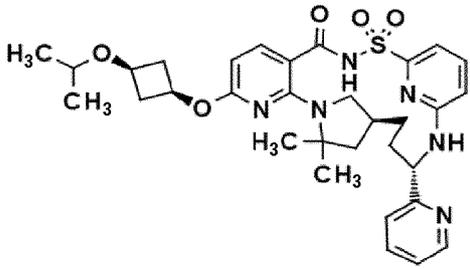
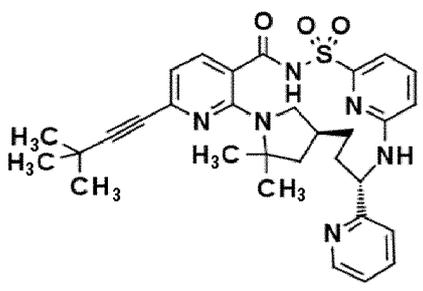
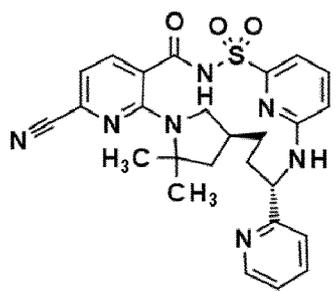
Номер соединения	Структура	ЯМР
Соединение 159		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,56 (d, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7,65 (td, <i>J</i> =7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> =7,4 Гц, 1H), 7,52 (t, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 7,29 (td, <i>J</i> =7,6, 1,9 Гц, 3H), 7,23 (dd, <i>J</i> =6,8, 1,6 Гц, 2H), 7,21-7,17 (m, 2H), 6,66 (t, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 5,92 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 5,33 (q, <i>J</i> =7,1 Гц, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,43 (s, 1H), 2,96 (d, <i>J</i> =9,2 Гц, 2H), 2,17 (dd, <i>J</i> =12,3, 7,9 Гц, 1H), 1,91 (dt, <i>J</i> =14,5, 7,4 Гц, 1H), 1,72 (dt, <i>J</i> =15,4, 8,2 Гц, 1H), 1,61 (d, <i>J</i> =5,7 Гц, 1H), 1,57 (d, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,48 (s, 1H).
Соединение 177		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,56 (d, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,73 (t, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i> =11,7, 7,6 Гц, 1H), 7,56 (t, <i>J</i> =7,7 Гц, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 7,45 (t, <i>J</i> =8,6 Гц, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> =6,7 Гц, 1H), 6,83 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,45 (d, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 3,50-3,42 (m, 1H), 2,94 (t, <i>J</i> =9,5 Гц, 2H), 2,13 (dd, <i>J</i> =12,4, 7,2 Гц, 1H), 1,97-1,76 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,59-1,40 (m, 2H), 1,33 (s, 9H).

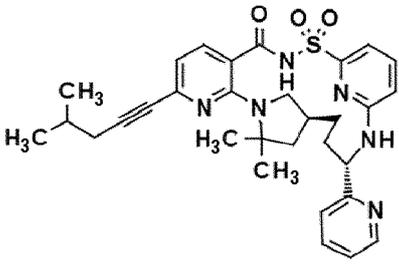
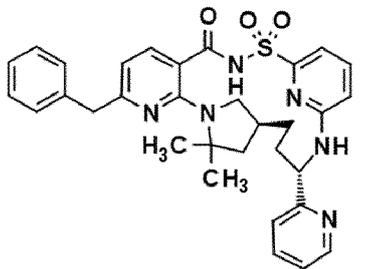
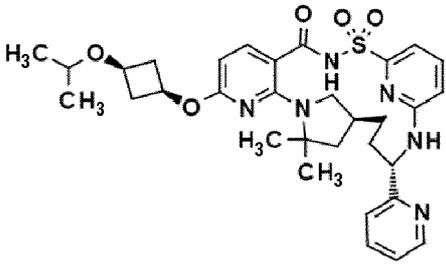
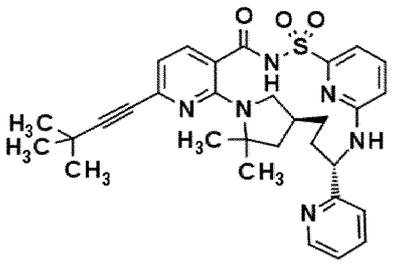
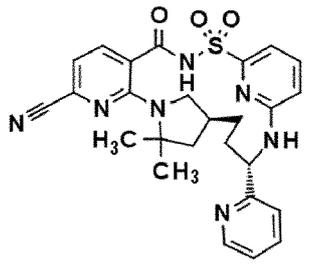
Пример 57. Получение различных аналогов (14*S*,17*S*)-8-бром-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10] тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 247



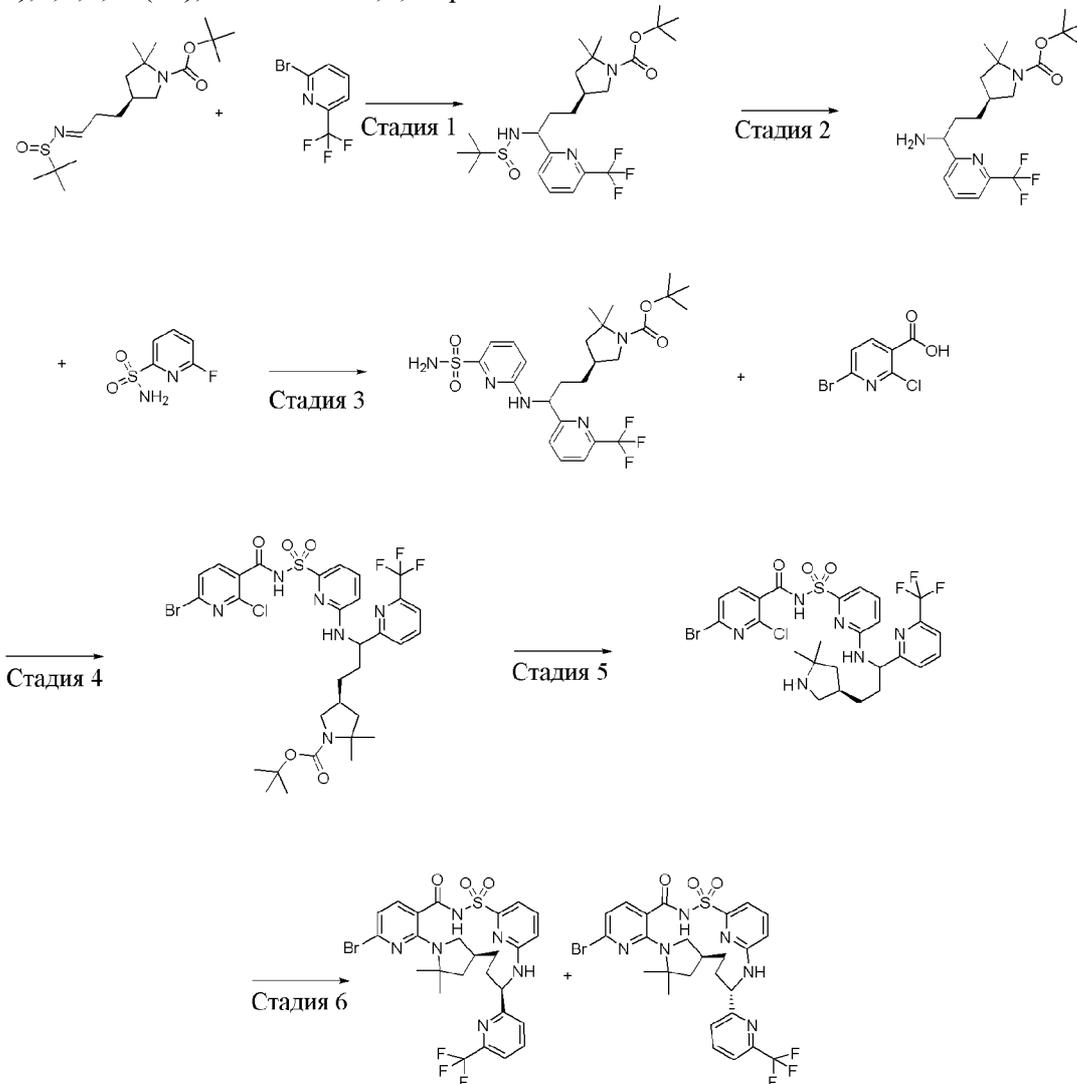
[00417] Соединения, представленные в следующих таблицах, получали способом, аналогичным описанному выше с применением (14*S*,17*S*)-8-бром-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹.14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 247, в качестве исходного материала.

Номер соединения	Структура	ЯМР
Соединение 158		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 11,82 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,74-7,66 (m, 1H), 7,65-7,56 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,42 (dd, <i>J</i> =10,0, 5,0 Гц, 1H), 3,28 (s, 1H), 2,46 (s, 1H), 2,33 (d, <i>J</i> =6,5 Гц, 2H), 2,05 (dd, <i>J</i> =12,3, 7,8 Гц, 1H), 1,94 (dt, <i>J</i> =13,2, 6,6 Гц, 1H), 1,83 (s, 2H), 1,76 (t, <i>J</i> =10,9 Гц, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,05 (d, <i>J</i> =6,7 Гц, 6H).
Соединение 160		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 11,55 (s, 1H), 8,61-8,52 (m, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,70 (td, <i>J</i> =7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,22 (d, <i>J</i> =6,5 Гц, 3H), 6,83 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> =7,7 Гц, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,44 (dd, <i>J</i> =9,9, 5,0 Гц, 1H), 3,26 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,31 (s, 1H), 2,02 (dd, <i>J</i> =12,1, 7,8 Гц, 1H), 1,94 (t, <i>J</i> =8,9 Гц, 1H), 1,83 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 1,73 (t, <i>J</i> =10,9 Гц, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,47

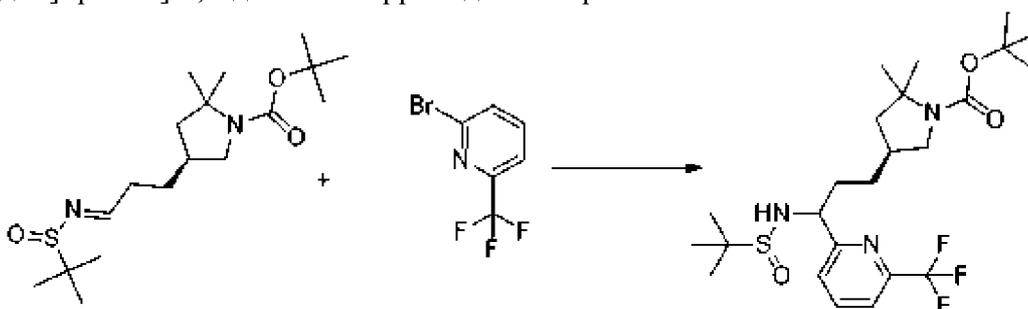
		(d, $J=2,9$ Гц, 6H).
Соединение 162		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,65 (s, 1H), 8,58 (ddd, $J=4,9, 1,9, 0,9$ Гц, 1H), 8,10 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,71 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,24 (d, $J=6,5$ Гц, 1H), 6,75 (dd, $J=8,0, 1,2$ Гц, 1H), 6,40 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,83 (p, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,79 (p, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,61 (q, $J=6,1$ Гц, 1H), 3,42 (dd, $J=10,0, 5,2$ Гц, 1H), 3,27 (s, 1H), 2,85 (ddt, $J=13,9, 12,1, 6,0$ Гц, 2H), 2,51 (s, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,21-2,03 (m, 2H), 1,96 (t, $J=9,4$ Гц, 1H), 1,78 (dd, $J=23,2, 12,3$ Гц, 2H), 1,56-1,53 (m, 9H), 1,15 (dd, $J=6,1, 1,1$ Гц, 6H).
Соединение 176		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,94 (s, 1H), 8,57 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,73-7,67 (m, 1H), 7,64 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,60 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,24 (dd, $J=7,7, 5,1$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,78-6,72 (m, 2H), 4,75 (s, 1H), 3,40 (dd, $J=9,9, 5,1$ Гц, 1H), 3,29 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 2,48 (s, 1H), 2,34 (s, 1H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,88-1,60 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,51-1,34 (m, 1H), 1,33 (s, 9H).
Соединение 192		^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,57 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,76 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,56 (s, 3H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,17 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,89 (s, 1H), 2,28 (s, 2H), 2,03 (s, 2H), 1,85 (dd, $J=12,0, 5,9$ Гц, 1H), 1,66 (s, 2H), 1,57 (s, 4H), 1,46 (s, 3H), 1,17 (s, 1H)

Номер соединения	Структура	Время удерживания в соответствии с LCMS (мин.)	Точная масса	M+1	Способ на основе LCMS
Соединение 158		1,35	572,257	573	Способ А на основе LC
Соединение 160		1,22	582,241	583,5	Способ А на основе LC
Соединение 162		1,21	620,278	621,2	Способ А на основе LC
Соединение 176		1,34	572,257	573,2	Способ А на основе LC
Соединение 192		0,96	517,19	518	Способ А на основе LC

Пример 58. Получение (14*S*,17*R*)-8-бром-12,12-диметил-17-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 56, и (14*S*,17*S*)-8-бром-12,12-диметил-17-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона



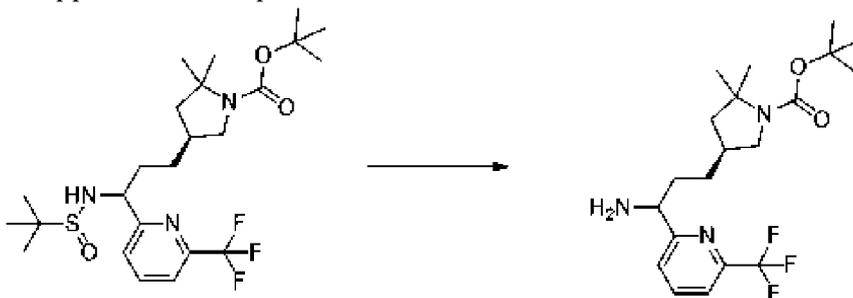
Стадия 1. трет-Бутил-(4*S*)-4-[3-(трет-бутилсульфиниламино)-3-[6-(трифторметил)-2-пиридил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00418] 2-Бром-6-(трифторметил)пиридин (6,6 г, 28,62 ммоль) растворяли в диэтиловом эфире (100 мл). Раствор охлаждали на бане с сухим льдом и ацетоном и в

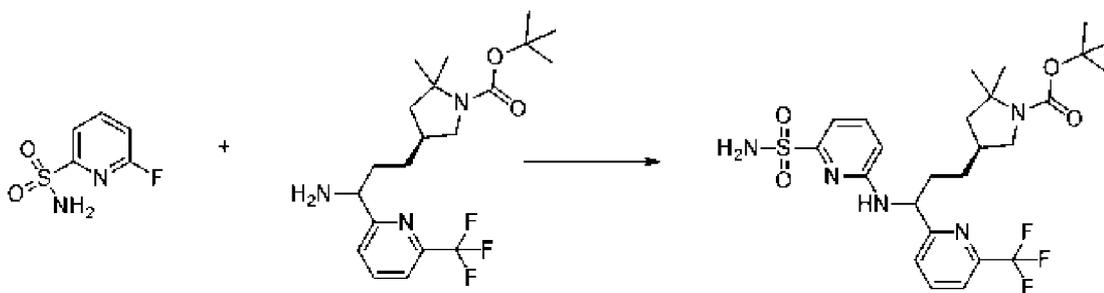
атмосфере азота из баллона в течение 15 мин. *n*-BuLi (11,5 мл 2,5 М раствора в гексанах, 28,75 ммоль) добавляли за 1 мин. Светло-желтоватый раствор перемешивали при ниже -70°C в течение 45 мин. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[(3*E*)-3-*трет*-бутилсульфинилиминопропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (5,4 г, 14,31 ммоль) затем добавляли в виде раствора в THF (8 мл с ополаскиванием 2 мл). Смесь дополнительно перемешивали при той же температуре в течение 45 мин. Добавляли NH₄Cl (40 мл, насыщенный водный раствор) с последующим добавлением воды (50 мл) и EtOAc (100 мл). Обеспечивали нагревание смеси не более к. т. и ее объединяли с другой партией неочищенного материала. Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 80 г) с применением от 10 до 80% EtOAc в гексанах с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(*трет*-бутилсульфиниламино)-3-[6-(трифторметил)-2-пиридил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (6,96 г, 91%) в виде стекловидного твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 505,2586, обнаруженное 506,6 (M+1)⁺; время удерживания: 3,79 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 2. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-[6-(трифторметил)-2-пиридил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



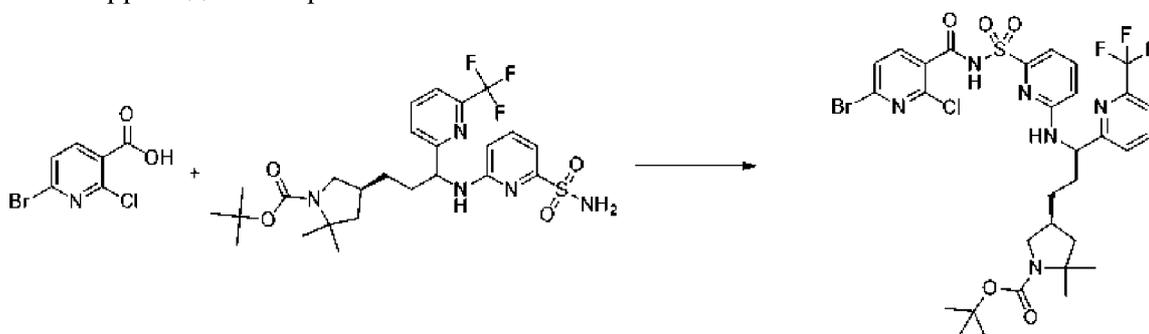
[00419] *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-(*трет*-бутилсульфиниламино)-3-[6-(трифторметил)-2-пиридил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (7,45 г, 13,997 ммоль) растворяли в смеси THF (100 мл) и воды (20 мл). Молекулярный йод (1,05 г, 4,14 ммоль) добавляли. Затем смесь нагревали на масляной бане при 50°C и перемешивали в течение 3 ч. Полученное охлаждали до к. т., обрабатывали с помощью Na₂S₂O₃ (5 г в 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия) и разбавляли с помощью EtOAc (100 мл). Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 80 г) с применением от 0 до 10% MeOH в DCM с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-[6-(трифторметил)-2-пиридил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата в виде светло-коричневой пены. (4,6 г, 78%). ESI-MS масса/заряд расч. 401,229, обнаруженное 402,6 (M+1)⁺; время удерживания: 2,86 минуты (Способ В на основе LC).

Стадия 3. *трет*-Бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]-3-[6-(трифторметил)-2-пиридил]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



[00420] *tert*-Бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-[6-(трифторметил)-2-пиридил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (4,6 г, 10,88 ммоль) растворяли в DMSO (6 мл). Добавляли одной порцией 6-фторпиридин-2-сульфонамид (1,92 г, 10,90 ммоль) с последующим добавлением Na_2CO_3 (3,5 г, 33,02 ммоль). Смесь помещали на предварительно нагретую масляную баню 110°C и перемешивали в атмосфере азота из баллона в течение 20 ч. Затем ее охлаждали до к. т., разбавляли водой (30 мл) и EtOAc (50 мл). Слои разделяли и органический слой промывали большим количеством воды (30 мл), соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 120 г) с применением от 5 до 50% EtOAc в гексанах с получением *tert*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]-3-[6-(трифторметил)-2-пиридил]пропил]пирролидин-1-карбоксилата в виде светло-коричневатой пены (3,7738 г, 60%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,01 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,87 (td, $J=9,3, 8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,98 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,73 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,52 (dt, $J=12,0, 6,7$ Гц, 1H), 2,76 (dtd, $J=25,7, 10,6, 5,3$ Гц, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,98-1,78 (m, 3H), 1,49-1,28 (m, 15H), 1,22 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 557,2284, обнаруженное 558,4 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 2,84 минуты (способ Н на основе LC).

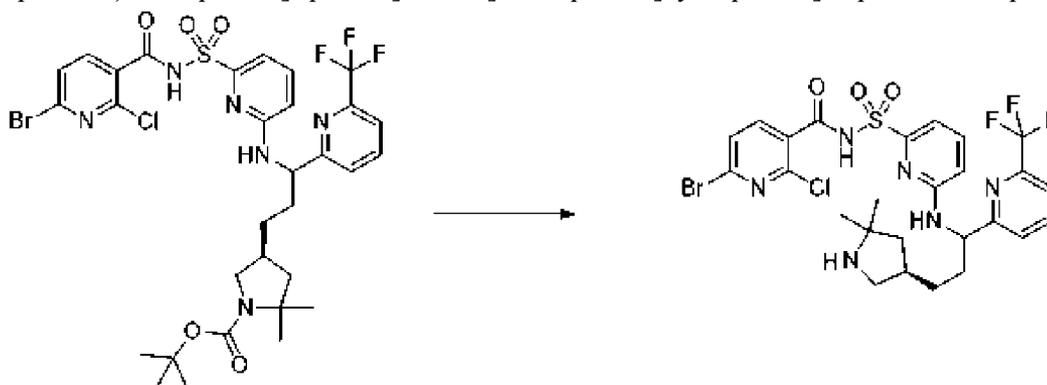
Стадия 4. *tert*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-бром-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-[6-(трифторметил)-2-пиридил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00421] Смесь 6-бром-2-хлор-пиридин-3-карбоновой кислоты (510 мг, 2,16 ммоль) и CDI (350 мг, 2,16 ммоль) растворяли в THF (3,6 мл) и смесь перемешивали при 60°C в течение 45 мин., затем добавляли *tert*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]-3-[6-(трифторметил)-2-пиридил]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (600 мг, 1,076 ммоль) с последующим добавлением DBU (726 мкл, 4,85 ммоль) и полученную

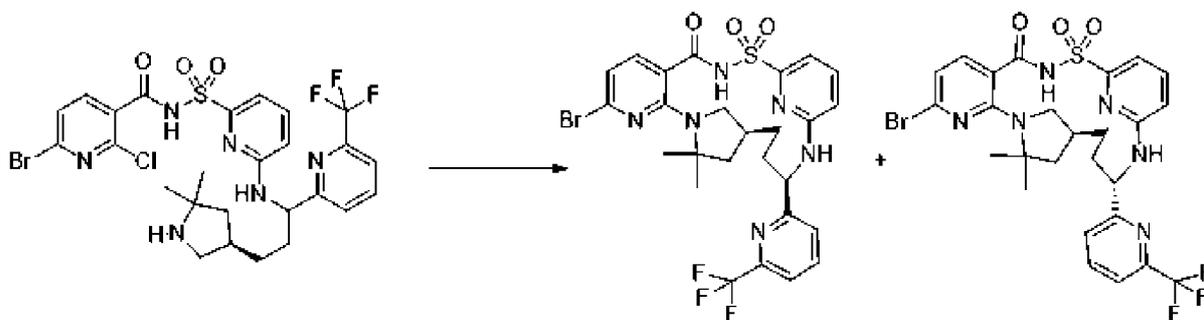
смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали 1 н. раствором в воде, водой, соевым раствором, высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали (флэш-хроматография: 40 г SiO₂, от 10 до 35% EtOAc в гексанах) с получением требуемого продукта: *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-бром-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-[6-(трифторметил)-2-пиридил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (590 мг, 71%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,89 (dq, *J*=13,7, 7,5, 6,8 Гц, 1H), 7,72 (dd, *J*=13,6, 8,0 Гц, 1H), 7,63 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,45 (ddd, *J*=17,1, 10,3, 6,5 Гц, 2H), 6,74-6,65 (m, 1H), 5,82 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 5,35 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,20-4,08 (m, 1H), 3,11 (q, *J*=10,2 Гц, 1H), 2,37 (s, 0H), 2,19 (d, *J*=12,1 Гц, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,81 (td, *J*=13,0, 5,8 Гц, 1H), 1,67-1,54 (m, 11H), 1,45 (dd, *J*=14,7, 10,4 Гц, 1H), 1,39 (s, 5H), 1,35 (s, 4H), 1,34-1,21 (m, 7H). ESI-MS масса/заряд расч. 774,12134, обнаруженное 776,9 (M+1)⁺; время удерживания: 0,8 минуты (способ D на основе LC).

Стадия 5. 6-Бром-2-хлор-N-[[6-[[3-[(3*R*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-[6-(трифторметил)-2-пиридил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид



[00422] К раствору *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-бром-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-[6-(трифторметил)-2-пиридил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (590 мг, 0,7602 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли TFA (1,8 мл, 23,36 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Раствор концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении, затем выпаривали совместно с THF (2 × 20 мл) и высушивали под высоким вакуумом при к. т. в течение 16 ч. с получением: 6-бром-2-хлор-N-[[6-[[3-[(3*R*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-[6-(трифторметил)-2-пиридил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль) (772 мг, 100%). ESI-MS масса/заряд расч. 674,0689, обнаруженное 676,9 (M+1)⁺; время удерживания: 0,5 минуты (способ D на основе LC).

Стадия 6. (14*S*,17*R*)-8-Бром-12,12-диметил-17-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 56, и (14*S*,17*S*)-8-бром-12,12-диметил-17-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион



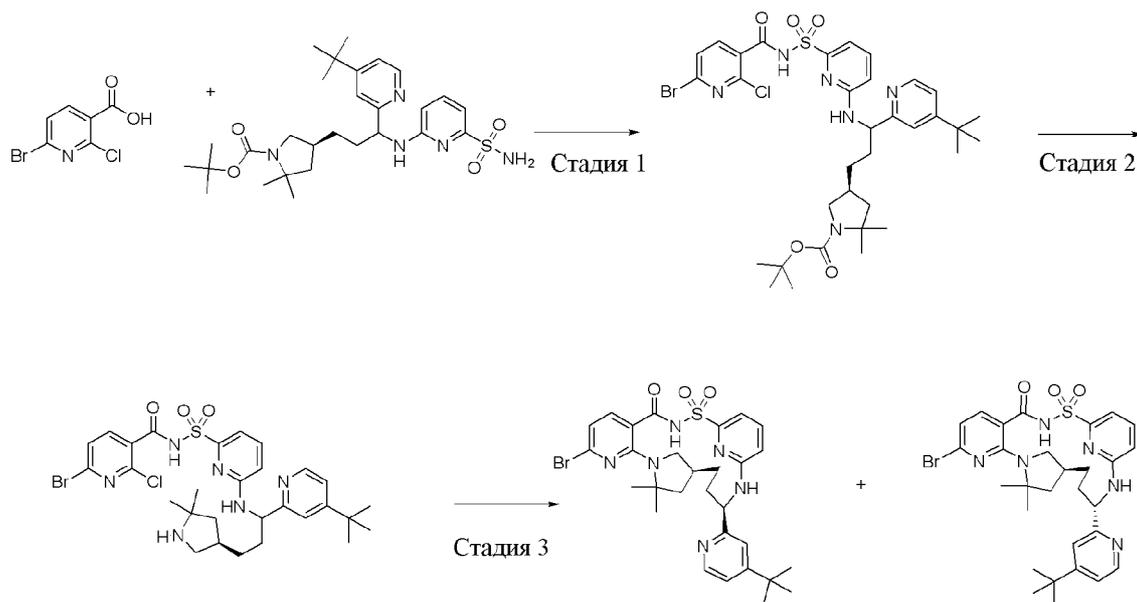
[00423] Смесь 6-бром-2-хлор-*N*-[[[6-[[[3-(3*R*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-[6-(трифторметил)-2-пиридил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль) (772 мг, 0,7583 ммоль) и карбоната калия (629 мг, 4,551 ммоль) в DMA (7,7 мл) нагревали при 140°C в течение 7 ч., охлаждали с помощью ледяной бани, разбавляли 100 мл EtOAc и 30 мл воды и затем 15 мл 1 М раствора HCl, что обеспечивало получение смеси с pH=2. Смесь разделяли и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали 100 мл EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали (MgSO₄) и выпаривали до образования масла. Остаток растворяли в DMSO (100 мг/мл) и разбавляли 1 объемом DMA. Данный раствор очищали с помощью препаративной SFC с элюированием градиентом от 5 mM NH₃ в метаноле до CO₂ (от 40 до 70% в течение 10 мин.) через колонку 2-PIС 21,2 × 250 мм, размер частиц 5 мкм с получением после выпаривания собранных фракций в виде белых твердых веществ:

[00424] первый диастереомер, который элюировался: (14*S*,17*R*)-8-бром-12,12-диметил-17-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (101 мг, 21%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,80 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,63 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,57 (t, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,52 (d, *J*=7,9 Гц, 0H), 7,46 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 6,77 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,71 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,54-5,41 (m, 2H), 3,33 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 2,97 (d, *J*=10,6 Гц, 1H), 2,54 (s, 2H), 1,96 (p, *J*=6,0 Гц, 3H), 1,68 (s, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,58 (s, 2H), 1,55 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 638,0923, обнаруженное 639,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,79 минуты (способ А на основе LC).

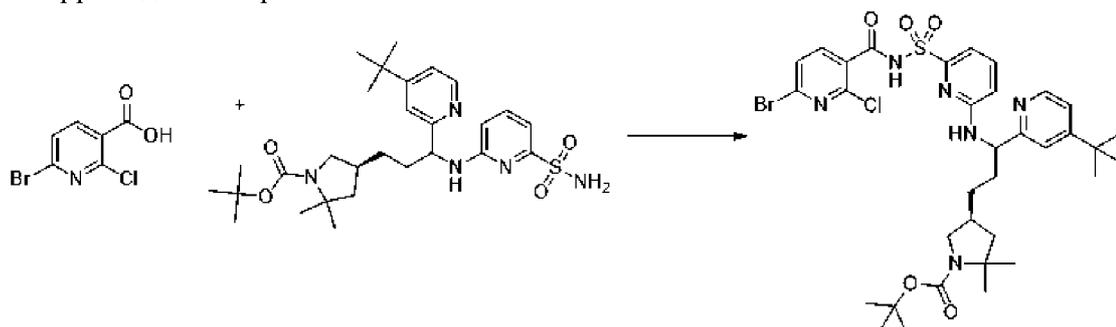
[00425] Второй диастереомер, который элюировался: (14*S*,17*S*)-8-бром-12,12-диметил-17-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (77 мг, 16%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,90 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,85 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,67-7,58 (m, 3H), 7,54 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,99 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,79 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,55 (t, *J*=8,6 Гц, 1H), 3,23 (s, 1H), 2,34 (d, *J*=12,9 Гц, 1H), 2,02-1,80 (m, 5H), 1,72 (t, *J*=11,5 Гц, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,53 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 638,0923, обнаруженное 639,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,86 минуты (способ А на основе LC).

Пример 59. Получение (14*S*,17*R*)-8-бром-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 55 и (14*S*,17*S*)-8-бром-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-

пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона



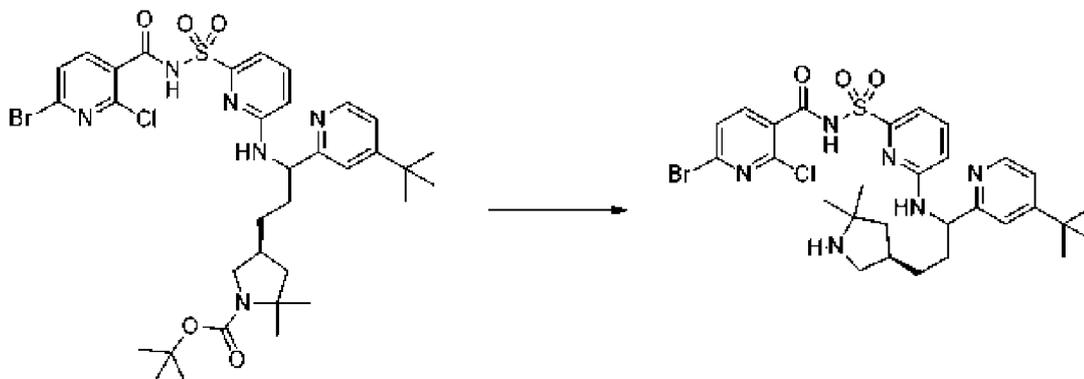
Стадия 1. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-бром-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00426] Смесь 6-бром-2-хлор-пиридин-3-карбоновой кислоты (510 мг, 2,157 ммоль) и CDI (350 мг, 2,159 ммоль) растворяли в THF (3,6 мл) и перемешивали при 60°C в течение 45 мин., затем добавляли *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (587 мг, 1,076 ммоль) с последующим добавлением DBU (725 мкл, 4,848 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали 1 н. раствором в воде, водой, солевым раствором, высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали (флэш-хроматография: 40 г SiO₂, от 10 до 80% EtOAc в гексанах, 20 мин.) с получением требуемого продукта: *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-бром-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (707 мг, 86%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,54 (d, *J*=5,4 Гц, 1H), 7,78 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,58-7,46 (m, 2H), 7,43 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,94-5,81 (m, 1H), 5,12 (d, *J*=68,4 Гц, 1H), 4,24-4,09 (m, 1H), 3,05 (d, *J*=11,5 Гц, 0H), 2,85 (t, *J*=10,8 Гц, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,17 (s, 1H), 1,95-

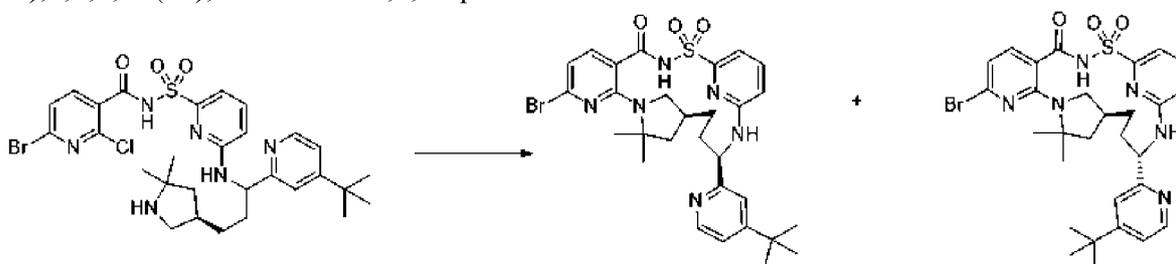
1,68 (m, 2H), 1,41 (d, $J=4,2$ Гц, 9H), 1,35 (s, 5H), 1,33 (s, 4H), 1,32-1,24 (m, 4H). ESI-MS масса/заряд расч. 762,1966, обнаруженное 764,9 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,64 минуты (способ D на основе LC).

Стадия 2. 6-Бром-N-[[6-[[1-(4-трет-бутил-2-пиридил)-3-[(3R)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-пиридин-3-карбоксамид



[00427] К раствору *трет*-бутил-(4S)-4-[3-[[6-[[6-бром-2-хлор-пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (707 мг, 0,925 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (2,2 мл, 28,56 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 45 мин. Раствор концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении, затем выпаривали совместно с THF (2 × 20 мл), затем высушивали под высоким вакуумом при к. т. в течение 16 ч. с получением: 6-бром-N-[[6-[[1-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[(3R)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль) (984 мг, 106%). ESI-MS масса/заряд расч. 662,14417, обнаруженное 665,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,39 минуты (способ D на основе LC).

Стадия 3. (14S,17R)-8-Бром-17-(4-трет-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 55 и (14S,17S)-8-бром-17-(4-трет-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10] тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион



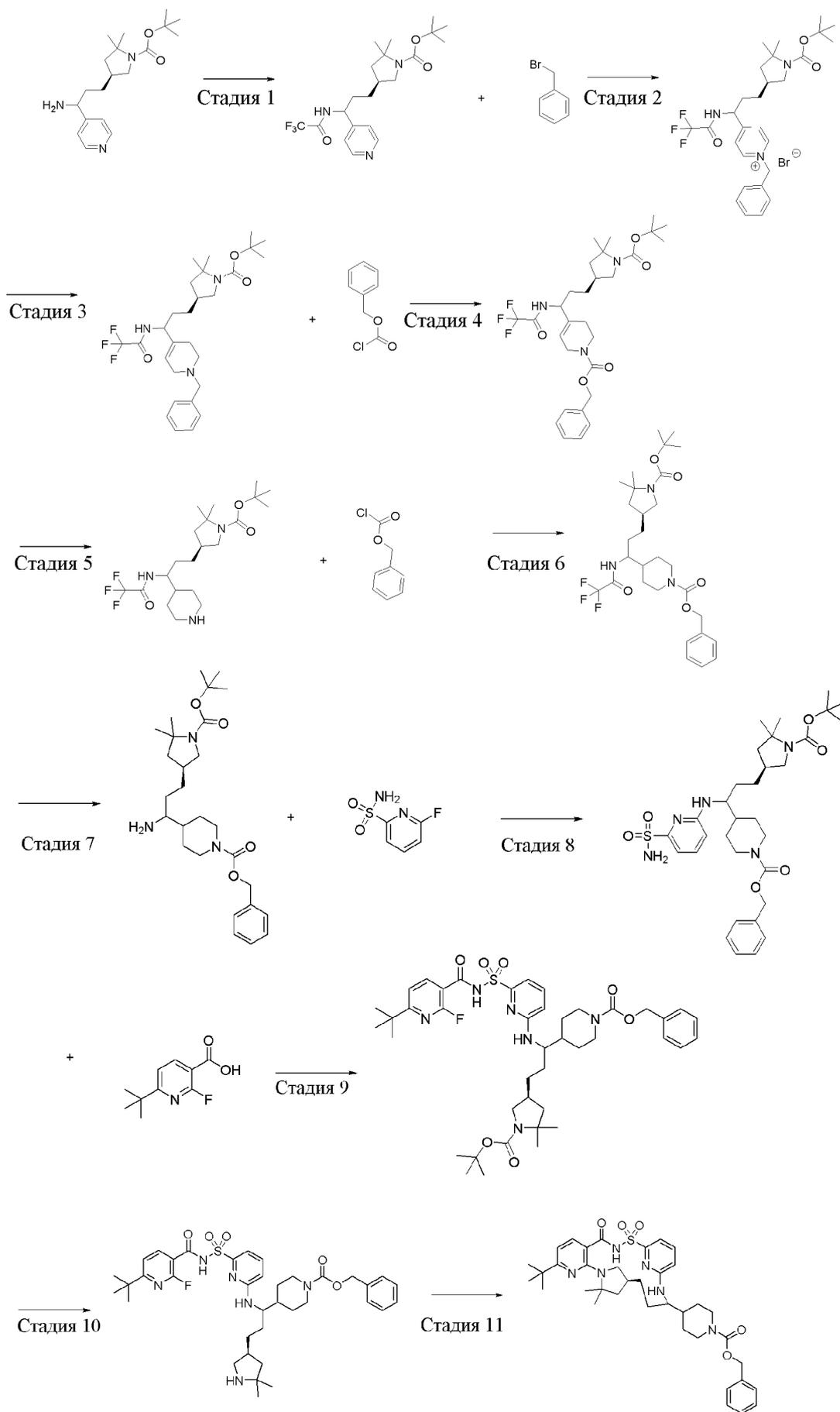
[00428] Смесь 6-бром-N-[[6-[[1-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[(3R)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль) (984 мг, 0,978 ммоль) и карбоната калия (811 мг, 5,868 ммоль) в DMA (10 мл) нагревали при 140°C в течение 7 ч., охлаждали с помощью ледяной бани, разбавляли 100 мл EtOAc и 30 мл воды, и затем 15 мл 1 М раствора HCl (2,5

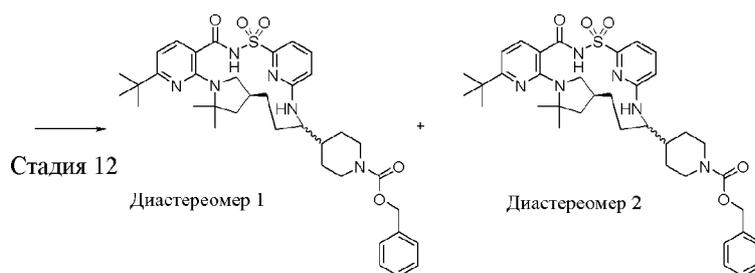
х количество K_2CO_3), что обеспечивало получение смеси с pH 2. Смесь разделяли и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали 100 мл EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали ($MgSO_4$) и выпаривали до образования масла. Остаток растворяли в DMSO (100 мг/мл) и разбавляли 1 объемом DMA. Данный раствор очищали с помощью препаративной SFC с элюированием градиентом от 5 mM NH_3 в метаноле до CO_2 (от 40 до 70% в течение 10 мин.) через колонку 2-PIС 21,2 × 250 мм, размер частиц 5 мкм с получением в виде белого твердого вещества (после выпаривания собранных фракций) следующих продуктов:

[00429] первого, который элюировался: (14*S*,17*R*)-8-бром-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (139 мг, 23%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,35 (d, *J*=5,3 Гц, 1H), 7,62 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,54 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,43 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=5,3 Гц, 1H), 6,76 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,64 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,35 (q, *J*=7,9 Гц, 1H), 3,47 (s, 1H), 2,56 (s, 1H), 1,98 (dd, *J*=12,1, 6,8 Гц, 1H), 1,90 (s, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,60 (s, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,48 (d, *J*=28,3 Гц, 3H), 1,29 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 626,1675, обнаруженное 625,3 (*M*+1)⁺; время удерживания: 1,28 минуты (способ А на основе LC).

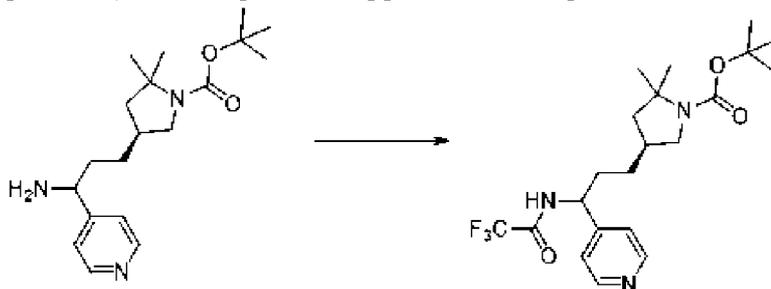
[00430] Второй, который элюировался: (14*S*,17*S*)-8-бром-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (145 мг, 24%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,48 (d, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,24 (d, *J*=5,7 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,26 (s, 1H), 2,33 (s, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,85 (s, 2H), 1,71 (t, *J*=11,6 Гц, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,46 (d, *J*=27,1 Гц, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,32-1,29 (m, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 626,1675, обнаруженное 627,3 (*M*+1)⁺; время удерживания: 1,35 минуты (способ А на основе LC).

Пример 60. Получение бензил-4-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиперидин-1-карбоксилата, соединения 255 (диастереомер 1), и соединения 254 (диастереомер 2)



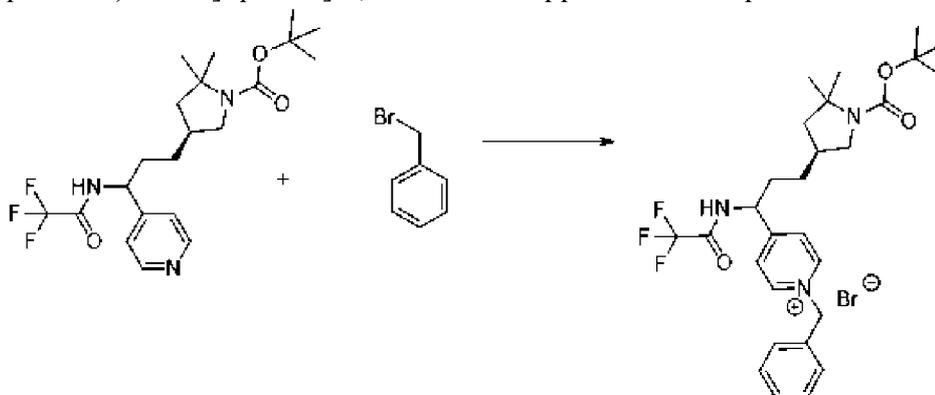


Стадия 1. трет-Бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[3-(4-пиридил)-3-[(2,2,2-трифторацетил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



[00431] *tert*-Бутил-(4S)-4-[3-амино-3-(4-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (1 г, 2,6989 ммоль) растворяли в DCM (20 мл) и охлаждали на бане с ледяной водой. Добавляли ТЕА (0,5 мл, 3,5873 ммоль) с последующим добавлением (2,2,2-трифторацетил)-2,2,2-трифторацетата (0,45 мл, 3,1288 ммоль). Смесь перемешивали на охлаждающей бане в атмосфере азота в течение 1 ч. Бикарбонат натрия (насыщенный водный раствор 20 мл) добавляли. Слои разделяли и водный слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением *tert*-бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[3-(4-пиридил)-3-[(2,2,2-трифторацетил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла (910 мг, 75%). ESI-MS масса/заряд расч. 429,2239, обнаруженное 430,6 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 2,83 минуты (способ В на основе LC).

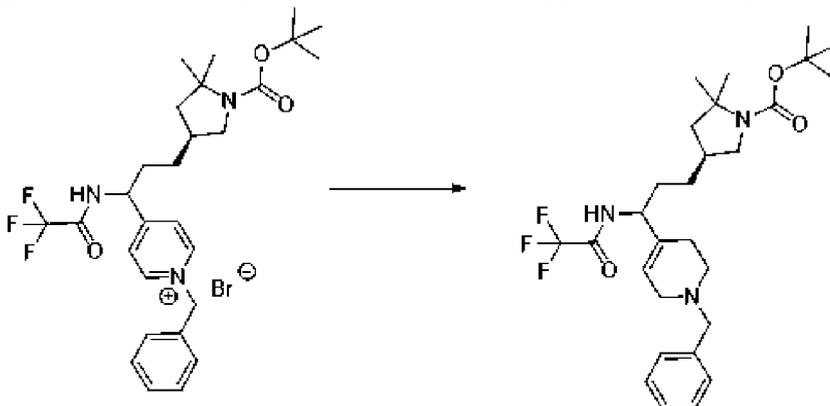
Стадия 2. Бромид трет-бутил-(4S)-4-[3-(1-бензилпиридин-1-ий-4-ил)-3-[(2,2,2-трифторацетил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00432] *tert*-Бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[3-(4-пиридил)-3-[(2,2,2-трифторацетил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (910 мг, 2,0129 ммоль) растворяли в CH_3CN (5 мл). Бромметилбензол (0,24 мл, 1,9802 ммоль) добавляли. Смесь

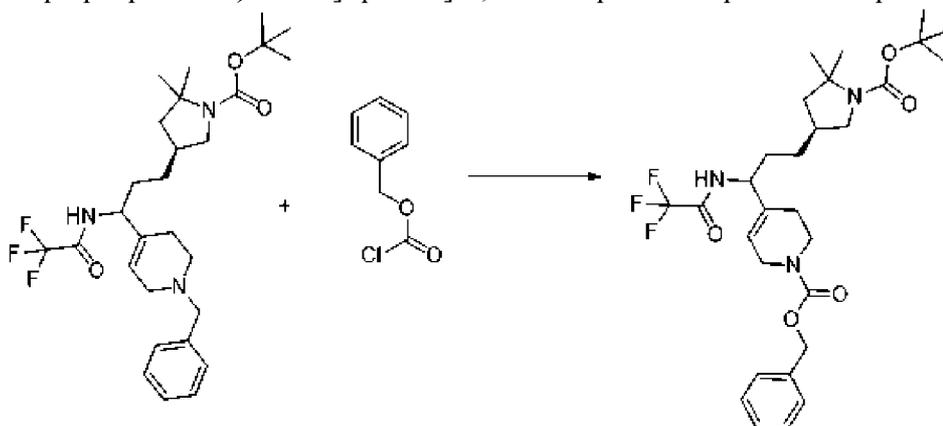
нагревали при 50°C в течение 12 ч. Затем ее концентрировали с получением бромида *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(1-бензилпиридин-1-ий-4-ил)-3-[(2,2,2-трифторацетил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата в виде бледно-желтой пены (1,2 г, 94%). ESI-MS масса/заряд расч. 599,197, обнаруженное 520,7 (M+)⁺; время удерживания: 3,47 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 3. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-(1-бензил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил)-3-[(2,2,2-трифторацетил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00433] Бромид *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(1-бензилпиридин-1-ий-4-ил)-3-[(2,2,2-трифторацетил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,2 г, 1,8984 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл). Смесь охлаждали на бане с ледяной водой. NaBH₄ (152 мг, 3,9374 ммоль) добавляли тремя порциями. Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. NH₄Cl (насыщенный водный раствор 1,0 мл) добавляли и смесь концентрировали с удалением летучих веществ. Затем остаток разделяли между водой и DCM (20 мл каждого). Слои разделяли и водный слой экстрагировали большим количеством DCM (10 мл). Объединенный слой в DCM высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(1-бензил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил)-3-[(2,2,2-трифторацетил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,1 г, 105%). ESI-MS масса/заряд расч. 523,3022, обнаруженное 524,6 (M+)⁺; время удерживания: 3,42 минуты (способ В на основе LC).

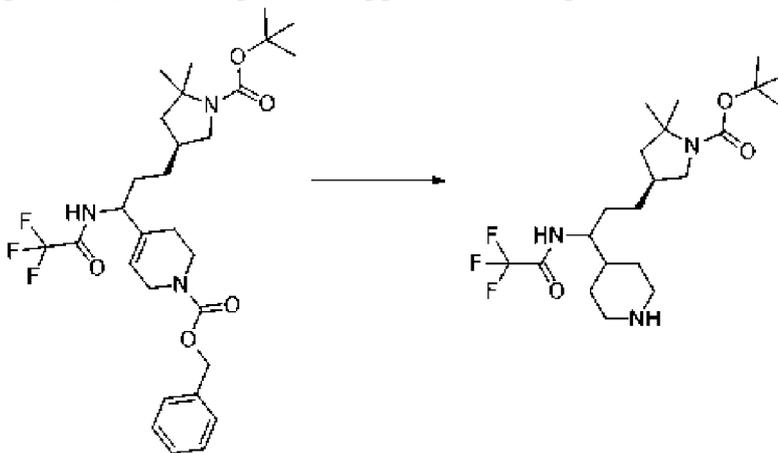
Стадия 4. бензил-4-[3-[(3*S*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-[(2,2,2-трифторацетил)амино]пропил]-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат



[00434] *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-(1-бензил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-4-ил)-3-[(2,2,2-

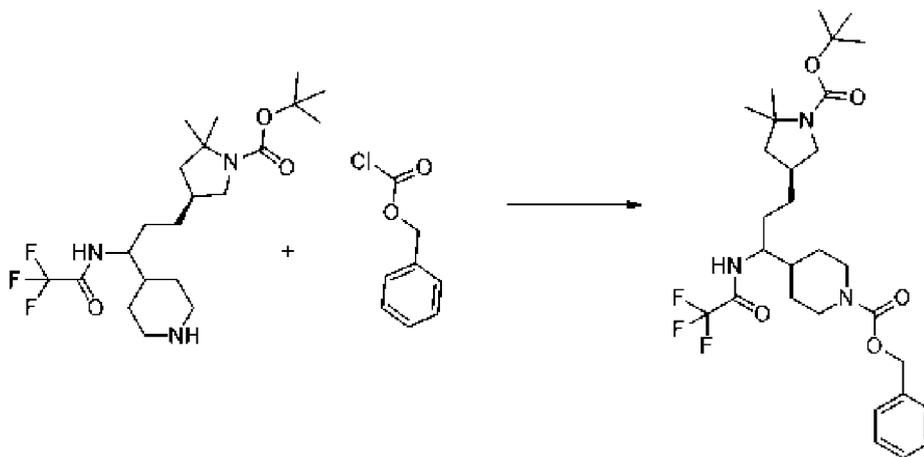
трифторацетил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (1,1 г, 1,9957 ммоль) растворяли в DCM (30 мл) при к. т. Добавляли бикарбонат калия (900 мг, 8,9897 ммоль) с последующим добавлением бензилхлорформиата (737,91 мг, 0,65 мл, 4,1093 ммоль). Смесь перемешивали на масляной бане 40°C в течение 1 ч. Воду (20 мл) добавляли и слои разделяли. Слой DCM высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 40 г) с применением от 0 до 30% EtOAc в гексанах с получением бензил-4-[3-[(3*S*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-[(2,2,2-трифторацетил)амино]пропил]-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата в виде слегка желтого масла (1,01 г, 85%). ESI-MS масса/заряд расч. 567,292, обнаруженное 568,7 (M+1)⁺; время удерживания: 4,33 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 5. трет-Бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-(4-пиперидил)-3-[(2,2,2-трифторацетил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



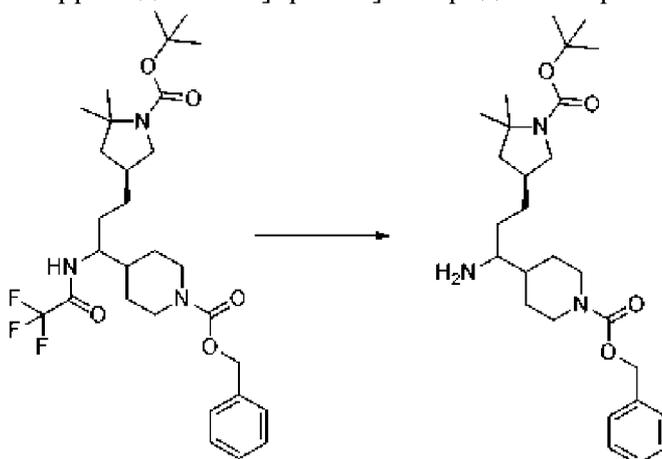
[00435] Бензил-4-[3-[(3*S*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-[(2,2,2-трифторацетил)амино]пропил]-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (500 мг, 0,8368 ммоль) растворяли в смеси растворителей MeOH (20 мл) и EtOAc (5 мл). Смесь продували азотом. Палладий на угле (10% масс.:масс., 100 мг, 0,0940 ммоль) добавляли одной порцией. Смесь помещали на шейкер Парра при давлении водорода 60 фунтов/кв. дюйм в течение 2 ч. Затем ее продували азотом и фильтровали через слой целита, промывая MeOH (~20 мл). Объединенный фильтрат концентрировали с получением *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-(4-пиперидил)-3-[(2,2,2-трифторацетил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (370 мг, 96%), значение ESI-MS масса/заряд расч. 435,2709, обнаруженное 436,7 (M+1)⁺; время удерживания: 3,04 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 6. Бензил-4-[3-[(3*S*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-[(2,2,2-трифторацетил)амино]пропил]пиперидин-1-карбоксилат



[00436] *tert*-Бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-(4-пиперидил)-3-[(2,2,2-трифторацетил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (370 мг, 0,8071 ммоль) растворяли в DCM (10 мл). TEA (0,15 мл, 1,0762 ммоль) добавляли. Смесь охлаждали на бане с ледяной водой. Бензилхлорформат (0,15 мл, 0,9483 ммоль) затем добавляли по каплям. Смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 мин. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) добавляли. Слои разделяли и водный слой экстрагировали большим количеством DCM (15 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением бензил-4-[3-[(3*S*)-1-*tert*-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-[(2,2,2-трифторацетил)амино]пропил]пиперидин-1-карбоксилата (415 мг, 86%). ESI-MS масса/заряд расч. 569,3077, обнаруженное 570,6 (M+)⁺; время удерживания: 4,37 минуты (способ В на основе LC).

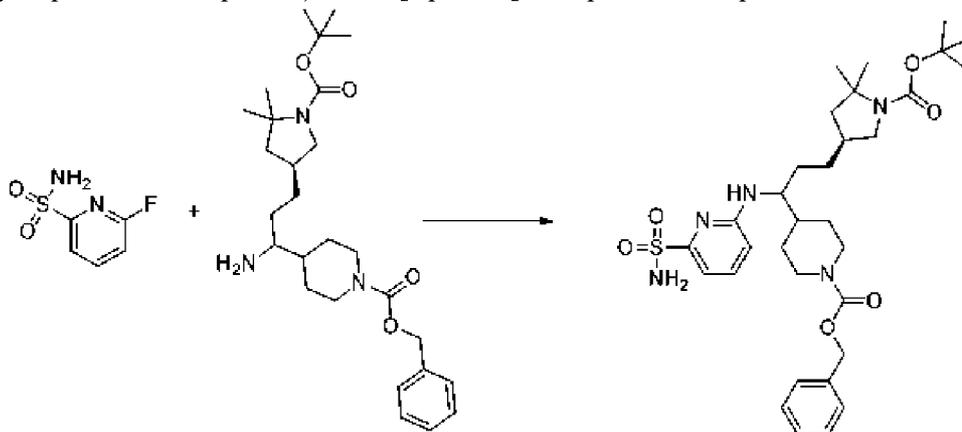
Стадия 7. Бензил-4-[1-амино-3-[(3*S*)-1-*tert*-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]пиперидин-1-карбоксилат



[00437] Бензил-4-[3-[(3*S*)-1-*tert*-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-[(2,2,2-трифторацетил)амино]пропил]пиперидин-1-карбоксилат (1 г, 1,6677 ммоль) растворяли в THF (10 мл). Добавляли раствор LiOH (400 мг, 16,369 ммоль) в воде (5 мл) с последующим добавлением MeOH (5 мл). Смесь нагревали в течение 15 ч. на масляной бане 50°C. Полученное охлаждали до к. т. и концентрировали с удалением большей части летучих веществ. Остаток разделяли между солевым раствором и DCM (30 мл каждого).

Слой DCM высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением бензил-4-[1-амино-3-[(3*S*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]пиперидин-1-карбоксилата в виде белой пены. (800 мг, 96%). ESI-MS масса/заряд расч. 473,3254, обнаруженное 474,6 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 3,31 минуты (способ В на основе LC).

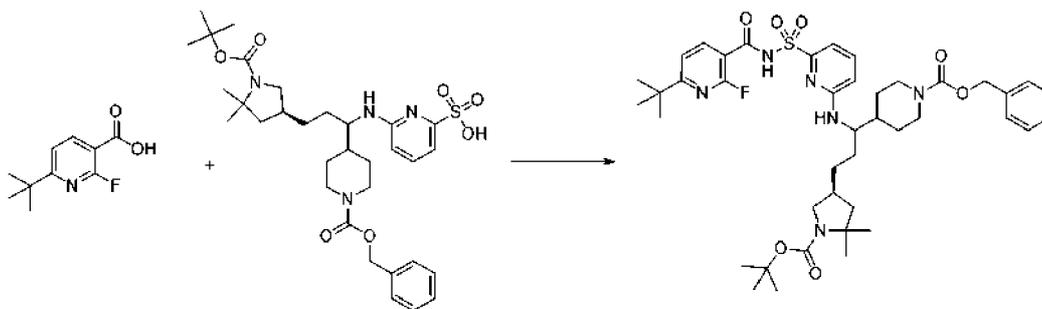
Стадия 8. Бензил-4-[3-[(3*S*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]пиперидин-1-карбоксилат



[00438]

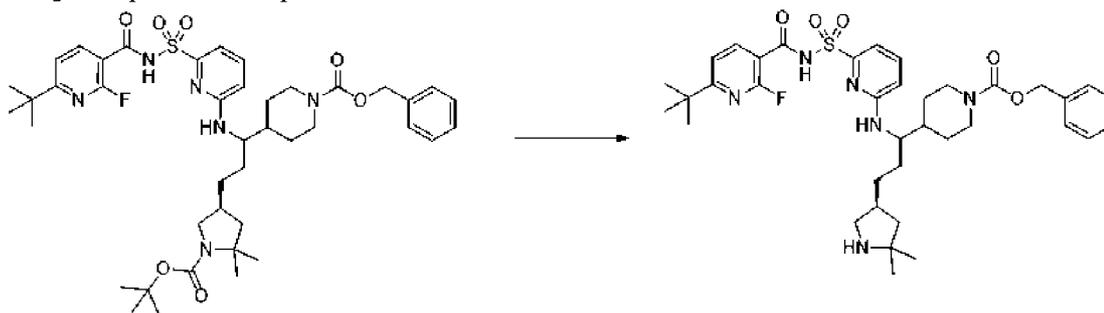
Бензил-4-[1-амино-3-[(3*S*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]пиперидин-1-карбоксилат (800 мг, 1,6046 ммоль) растворяли в DMSO (1,5 мл). Добавляли 6-фторпиридин-2-сульфонамид (338 мг, 1,9294 ммоль) с последующим добавлением Na_2CO_3 (512 мг, 4,8307 ммоль). Смесь нагревали в атмосфере азота из баллона на масляной бане 110°C в течение 22 ч. Затем ее охлаждали до к. т. и разделяли между EtOAc (30 мл) и водой (30 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали большим количеством воды (20 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 40 г) с применением от 0 до 35% EtOAc в гексанах с получением бензил-4-[3-[(3*S*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]пиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтой пены. (506 мг, 46%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,48 (d, *J*= 7,8 Гц, 1H), 7,41-7,26 (m, 5H), 7,04 (s, 2H), 6,91 (d, *J*= 7,2 Гц, 1H), 6,78 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 6,63 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,10-3,96 (m, 2H), 3,60-3,44 (m, 1H), 2,84-2,62 (m, 3H), 2,07 (d, *J*=10,6 Гц, 1H), 1,86 (td, *J*=12,8, 12,3, 6,2 Гц, 1H), 1,67 (q, *J*=18,0, 16,4 Гц, 3H), 1,52 (s, 1H), 1,44-1,27 (m, 15H), 1,22 (d, *J*= 3,2 Гц, 3H), 1,18 (q, *J*= 6,7, 6,3 Гц, 1H), 1,15-1,04 (m, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 629,3247, обнаруженное 630,8 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 2,98 минуты (способ Н на основе LC).

Стадия 9. Бензил-4-[3-[(3*S*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]пиперидин-1-карбоксилат



[00439] К раствору 6-*tert*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбоновой кислоты (127 мг, 0,6440 ммоль) в THF (4,5 мл) добавляли CDI (110 мг, 0,6784 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Затем добавляли бензил-4-[3-[(3*S*)-1-*tert*-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]пиперидин-1-карбоксилат (225 мг, 0,3573 ммоль) с последующим добавлением DBU (225 мкл, 1,505 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали нас. водн. раствором бикарбоната натрия. Органический слой дополнительно промывали 10% раствором лимонной кислоты с последующим промыванием солевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали, и затем очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 40 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением белого твердого вещества бензил-4-[3-[(3*S*)-1-*tert*-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-[[6-[(6-*tert*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]пиперидин-1-карбоксилата (213 мг, 63%). ESI-MS *масса/заряд* расч. 808,39935, обнаруженное 809,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,44 минуты (способ А на основе LC).

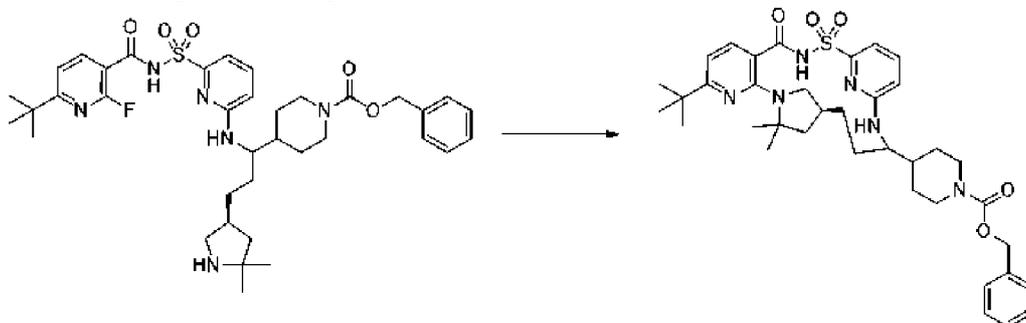
Стадия 10. Бензил-4-[1-[[6-[(6-*tert*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]пиперидин-1-карбоксилат



[00440] Бензил-4-[3-[(3*S*)-1-*tert*-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-[[6-[(6-*tert*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]пиперидин-1-карбоксилат (213 мг, 0,2633 ммоль) растворяли в DCM (5,0 мл) и к смеси добавляли TFA (550 мкл, 7,139 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 14 ч. смесь выпаривали до сухого состояния, затем разбавляли диэтиловым эфиром (30 мл x 2) и повторно концентрировали. Материал затем помещали в насос высокого вакуума в течение 2 ч. с получением бензил-4-

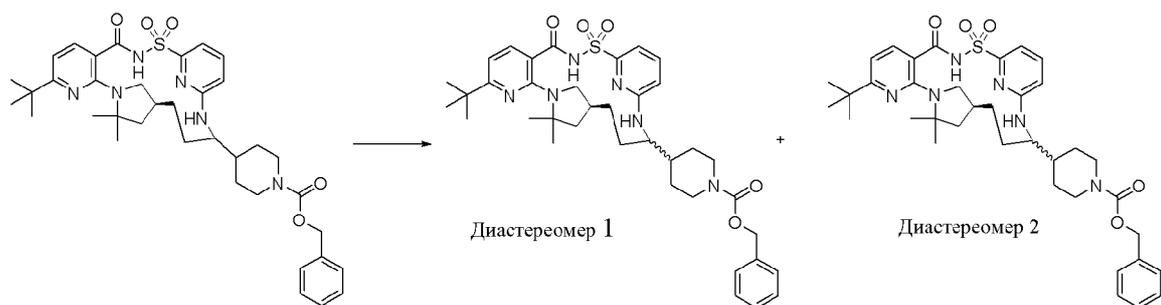
[1-[[6-[(6-*tert*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]пиперидин-1-карбоксилата (трифторацетатная соль) в виде бледно-желтого масла (270 мг, 100%). ESI-MS масса/заряд расч. 708,3469, обнаруженное 709,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,64 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 11. Бензил-4-[(14*S*)-8-*tert*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиперидин-1-карбоксилат



[00441] К раствору бензил-4-[1-[[6-[(6-*tert*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]пиперидин-1-карбоксилата (трифторацетатная соль) (216 мг, 0,2100 ммоль) в NMP (5 мл) добавляли карбонат калия (304 мг, 2,200 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин. Смесь нагревали при 140°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 1 н. раствором HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (1 х). Органическую фазу промывали солевым раствором (1 х), высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до коричневого масла, которое фильтровали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением хроматографирования с двойным градиентом от 50 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 mM HCl, подвижная фаза В=ацетонитрил) с получением в виде грязно-белого твердого вещества бензил-4-[(14*S*)-8-*tert*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиперидин-1-карбоксилата (84 мг, 58%). ESI-MS масса/заряд расч. 688,3407, обнаруженное 689,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,77 минуты (способ I на основе LC).

Стадия 12. Бензил-4-[(14*S*)-8-*tert*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиперидин-1-карбоксилат, соединение 255 (диастереомер 1), и бензил-4-[(14*S*)-8-*tert*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиперидин-1-карбоксилат, соединение 254 (диастереомер 2)

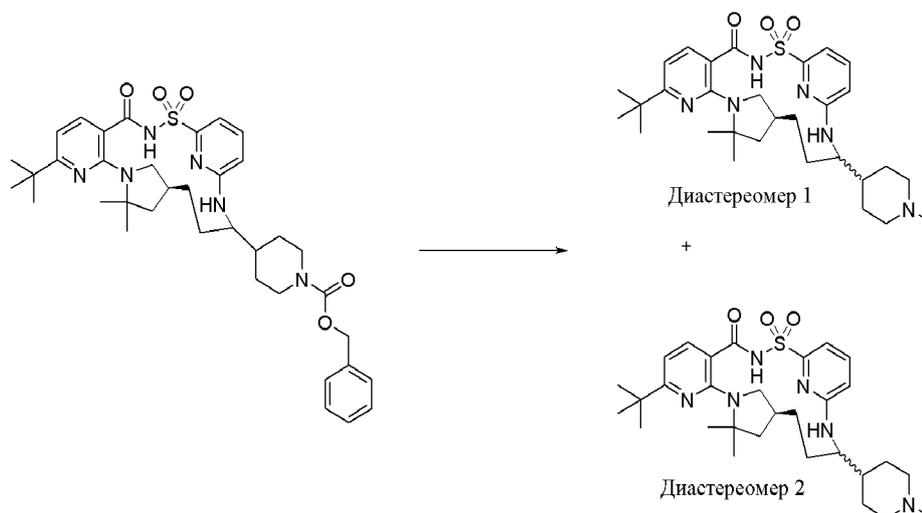


[00442] Бензил-4-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиперидин-1-карбоксилат (смесь диастереомеров, 20 мг, 0,02903 ммоль) подвергали способу на основе препаративной HPLC-MS с обращенной фазой с применением хроматографирования с двойным градиентом от 50 до 99% подвижной фазы В в течение 30,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 мМ НСl), подвижная фаза В=CH₃CN) с получением двух разделяемых изомеров:

[00443] первый изомер, который элюировался, диастереомер 1: бензил-4-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиперидин-1-карбоксилат (7,7 мг, 75%). ¹H ЯМР (499 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,47 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,55 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,46 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,39-7,28 (m, 6H), 6,75 (s, 1H), 6,55 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,23 (d, *J*=43,7 Гц, 4H), 3,15 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,72 (s, 2H), 2,49 (s, 1H), 1,97 (d, *J*=10,9 Гц, 1H), 1,70 (d, *J*=11,4 Гц, 2H), 1,66-1,62 (m, 5H), 1,58 (s, 6H), 1,44 (d, *J*=6,3 Гц, 2H), 1,31 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 688,3407, обнаруженное 689,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,95 минуты (способ G на основе LC).

[00444] Второй изомер, который элюировался, диастереомер 2: бензил-4-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиперидин-1-карбоксилат (8,2 мг, 82%). ¹H ЯМР (499 МГц, хлороформ-*d*) δ 12,12 (s, 1H), 8,13 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,65 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,59 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,37 (d, *J*=4,4 Гц, 4H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,04 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 6,60 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,40 (s, 1H), 3,30 (dd, *J*=10,1, 4,4 Гц, 1H), 3,16 (t, *J*=9,6 Гц, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,39 (s, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,02 (dd, *J*=12,0, 7,7 Гц, 1H), 1,80 (s, 2H), 1,75-1,64 (m, 4H), 1,61 (s, 3H), 1,56 (s, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,44-1,35 (m, 2H), 1,32 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 688,3407, обнаруженное 689,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,95 минуты (способ G на основе LC).

Пример 61. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-(1-метилпиперидин-4-ил)-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 241 (диастереомер 1), и (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-(1-метилпиперидин-4-ил)-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 240 (диастереомер 2)



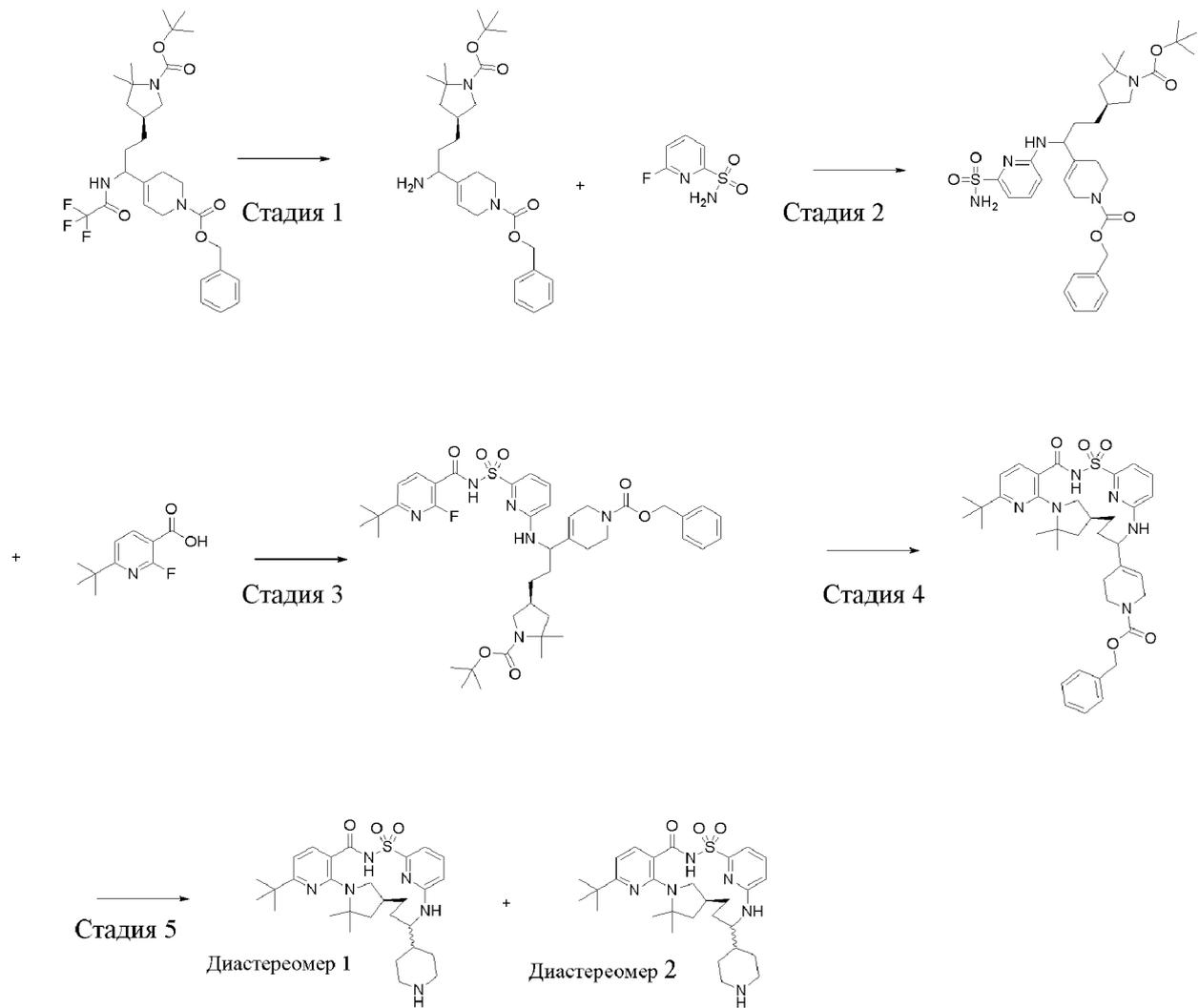
[00445] К раствору бензил-4-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]пиперидин-1-карбоксилата (58,3 мг, 0,08463 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли формальдегид (21,63 мкл 37% вес/об. раствора, 0,2665 ммоль) с последующим добавлением палладия на угле (10% вес/вес., 9 мг, 0,008463 ммоль) и смесь перемешивали с барботированием азота через смесь в течение 2 минут. Газообразный водород затем барботировали через раствор в течение 2 мин., затем смесь перемешивали при 1 атм водорода в течение 16 ч. Добавляли 10% палладий на угле (9 мг, 0,008463 ммоль) и продолжали перемешивание при 1 атм газообразного водорода в течение 4 ч., затем фильтровали через целит, концентрировали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Luna C₁₈ (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и хроматографии с двойным градиентом от 1 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 mM HCl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением двух изомеров в виде белых твердых веществ:

[00446] первый, который элюировался, диастереомер 1: (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-(1-метилпиперидин-4-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (гидрохлоридная соль) (13,5 мг, 50%). ESI-MS масса/заряд расч. 568,3196, обнаруженное 569,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,71 минуты (способ Q на основе LC).

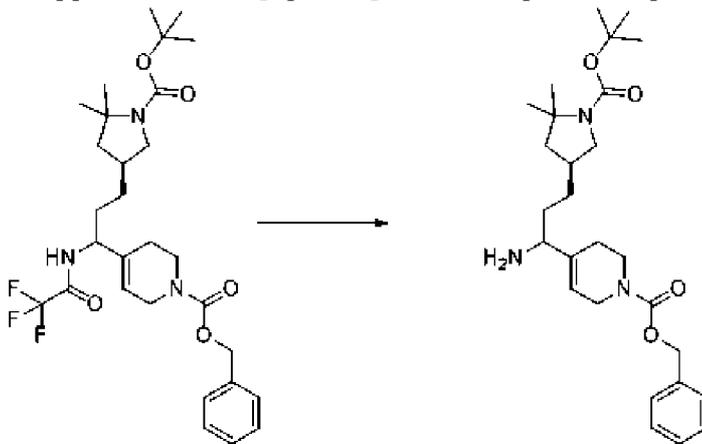
[00447] Второй который элюировался, диастереомер 2: (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-(1-метилпиперидин-4-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (гидрохлоридная соль) (10,8 мг, 40%), значение ESI-MS масса/заряд расч. 568,3196, обнаруженное 569,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,84 минуты (способ Q на основе LC).

Пример 62. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-(пиперидин-4-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-

1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 249 (диастереомер 1), и соединения 248 (диастереомер 2)



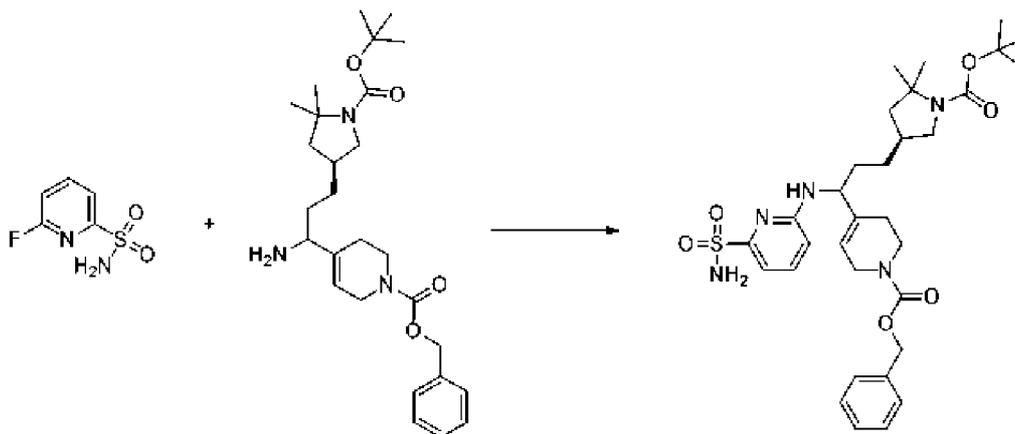
Стадия 1. бензил-4-[1-Амино-3-[(3*S*)-1-трет-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат



[00448] Бензил-4-[3-[(3*S*)-1-трет-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-[(2,2,2-трифторацетил)амино]пропил]-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (520 мг, 0,8703 ммоль) смешивали в THF (5 мл) и MeOH (3 мл) при к. т. Раствор LiOH (209 мг, 8,5526

ммоль) в воде (3 мл) добавляли. Смесь нагревали на масляной бане при 50°C в течение 3 ч. Затем полученное охлаждали до к. т. и концентрировали. Остаток разделяли между водой и DCM (20 мл каждого). Слой DCM высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и высушивали в высоком вакууме в течение ночи с получением неочищенного бензил-4-[1-амино-3-[(3*S*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата в виде желтоватой пены (400 мг, 93%). ESI-MS масса/заряд расч. 471,3097, обнаруженное 472,7 (M+1)⁺; время удерживания: 3,06 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 2. Бензил-4-[3-[(3*S*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат

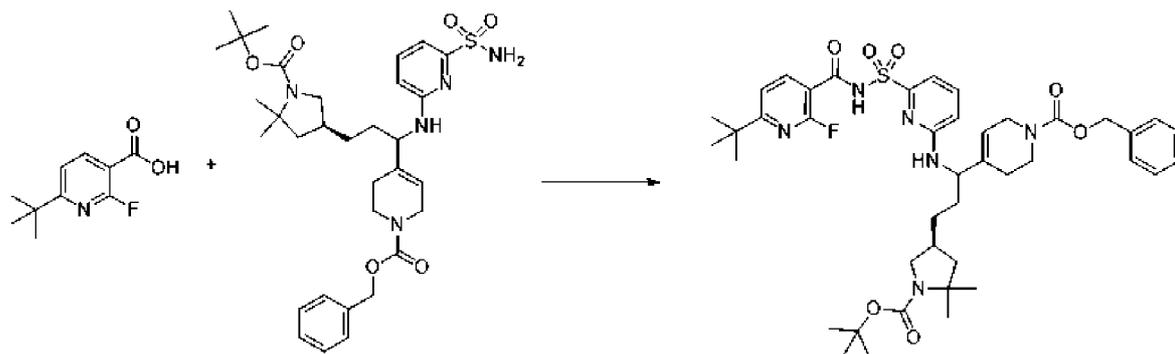


[00449]

Бензил-4-[1-амино-3-[(3*S*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (400 мг, 0,8057 ммоль) растворяли в DMSO (2 мл). Добавляли 6-фторпиридин-2-сульфонамид (184 мг, 1,0503 ммоль) с последующим добавлением Na₂CO₃ (258 мг, 2,4342 ммоль). Смесь нагревали на масляной бане при 110°C в атмосфере азота из баллона в течение 20 ч. Затем ее охлаждали до к. т. и разбавляли водой (15 мл) и EtOAc (25 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали большим количеством EtOAc (10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (колонка 40 г) с применением от 5 до 80% EtOAc в гексанах с получением бензил-4-[3-[(3*S*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата в виде светло-желтой пены (220 мг, 41%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,53 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,36 (d, J= 6,6 Гц, 4H), 7,32 (td, J=5,9, 2,4 Гц, 1H), 7,08 (dd, J= 8,4, 3,6 Гц, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,96 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 6,62 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,45 (s, 1H), 3,86 (d, J= 19,1 Гц, 2H), 3,60-3,41 (m, 3H), 2,78 (p, J= 10,4, 10,0 Гц, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,88 (s, 1H), 1,55 (s, 2H), 1,46-1,30 (m, 14H), 1,24 (d, J=2,1 Гц, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 627,3091, обнаруженное 628,4 (M+1)⁺; время удерживания: 2,93 минуты (способ Н на основе LC).

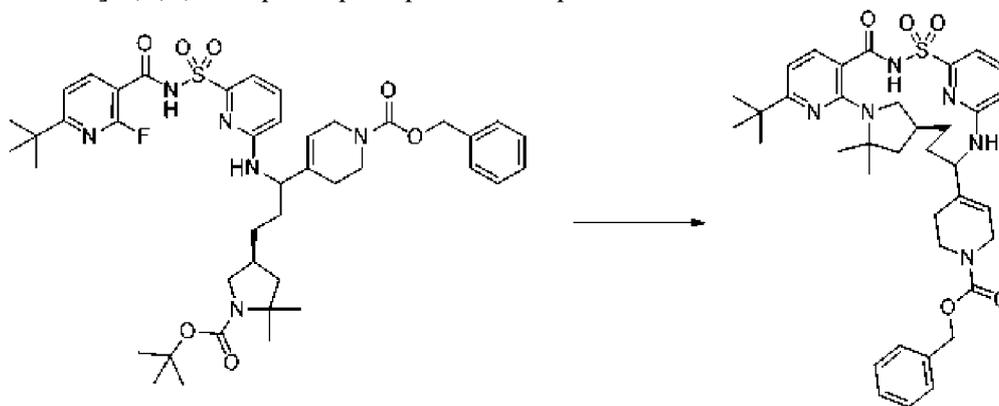
Стадия 3. Бензил-4-[3-[(3*S*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-

3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат



[00450] К раствору 6-*tert*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбоновой кислоты (125 мг, 0,6339 ммоль) в THF (4,5 мл) добавляли CDI (110 мг, 0,6784 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Затем добавляли бензил-4-[3-[(3*S*)-1-*tert*-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (218 мг, 0,3472 ммоль) с последующим добавлением DBU (250 мкл, 1,672 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой дополнительно промывали 10% раствором лимонной кислоты с последующим промыванием солевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенный материал затем очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиента от 30 до 99% ацетонитрила в воде (+5-миллимолярный раствор HCl) в течение 15 мин. с получением пары диастереомеров бензил-4-[3-[(3*S*)-1-*tert*-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-[[6-[(6-*tert*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества (180 мг, 64%). ESI-MS *масса/заряд* расч. 806,38367, обнаруженное 807,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,4 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 4. Бензил-4-[(14*S*)-8-*tert*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилат

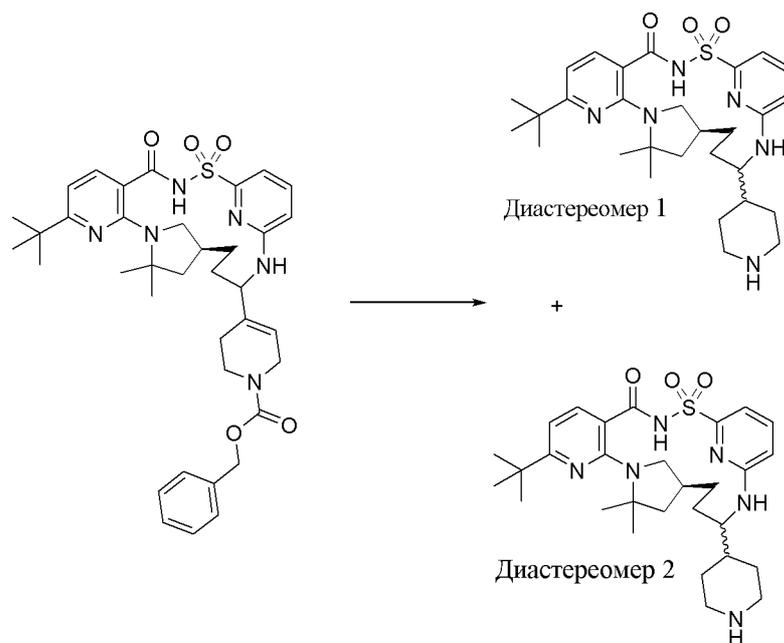


[00451] Этап 1. Бензил-4-[3-[(3*S*)-1-*tert*-бутоксикарбонил-5,5-

диметилпирролидин-3-ил]-1-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилат (180 мг, 0,2231 ммоль) растворяли в DCM (5,5 мл) и к смеси добавляли TFA (500 мкл, 6,490 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч. смесь выпаривали до сухого состояния, затем разбавляли эфиром (30 мл x 2) и повторно концентрировали. Материал затем помещали в насос высокого вакуума в течение 2 ч. с получением бензил-4-[1-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (трифторацетатная соль) в виде грязно-белого твердого вещества.

[00452] **Этап 2.** Промежуточное соединение со стадии 1 и K₂CO₃ (350 мг, 2,532 ммоль), молекулярные сита 3Å и NMP (7,5 мл) объединяли во флаконе, продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 155°C и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой экстрагировали (2×) и дополнительно промывали 10% раствором лимонной кислоты с последующим промыванием солевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, выпаривали с получением светло-коричневого масла. Остаток очищали по отдельности с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиента от 30 до 99% ацетонитрила в воде (+5-миллимолярный раствор HCl) в течение 15 мин. с получением продукта в виде белого твердого вещества: бензил-4-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилат (137 мг, 89%). ESI-MS *масса/заряд* расч. 686,325, обнаруженное 687,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,3 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 5. (14*S*)-8-*трет*-Бутил-12,12-диметил-17-(пиперидин-4-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 249 (диастереомер 1), и (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-(пиперидин-4-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 248 (диастереомер 2)



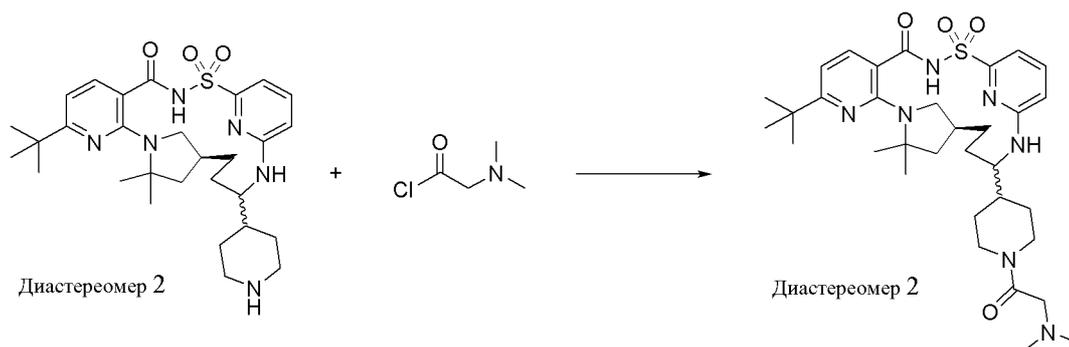
[00453] В продуктой азотом круглодонной колбе объемом 250 мл бензил-4-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилат (137 мг, 0,1995 ммоль) растворяли в MeOH (7 мл). К продукту азотом раствору реакционной смеси добавляли палладий на угле (10% масс.:масс., 16 мг, 0,015 ммоль) и баллон, содержащий газообразный водород, присоединяли. Газообразный водород продували через растворы в течение 1 мин. до перемешивания в атмосфере водорода из баллонов в течение 14 ч. при к. т., неочищенный материал фильтровали через целит и концентрировали в потоке азота с получением вязкого остатка. Данную смесь разбавляли с помощью DMSO и затем очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиента от 1 до 70% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) в течение 30 мин. с получением отдельных изомеров в виде белых твердых веществ:

[00454] диастереомер 1: (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-(пиперидин-4-ил)-2 λ^6 -тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (гидрохлоридная соль) (34 мг, 58%). ESI-MS масса/заряд расч. 554,3039, обнаруженное 555,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,45 минуты (способ А на основе LC).

[00455] Диастереомер 2: (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-(пиперидин-4-ил)-2 λ^6 -тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (гидрохлоридная соль) (29 мг, 49%). ESI-MS масса/заряд расч. 554,3039, обнаруженное 555,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,61 минуты (способ А на основе LC).

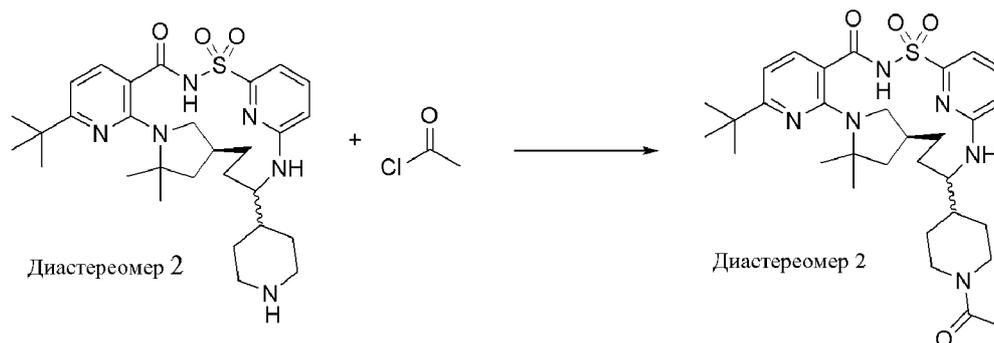
Пример 63. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-{1-[2-(диметиламино)ацетил]пиперидин-4-ил}-12,12-диметил-2 λ^6 -тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-

триона, соединения 236



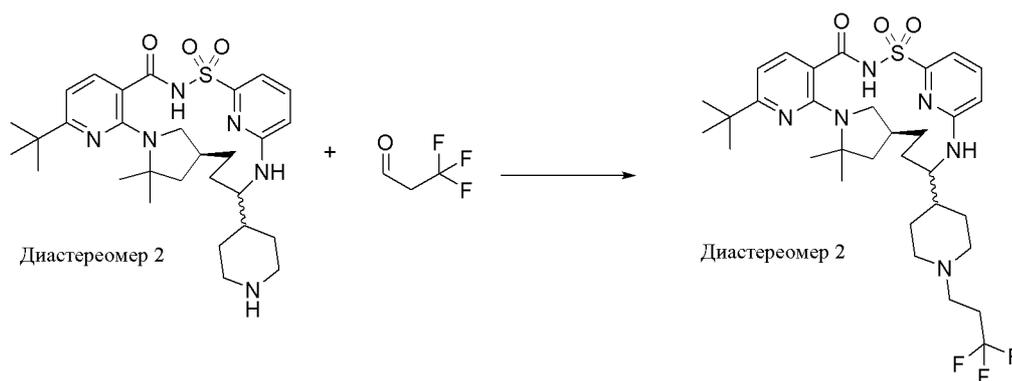
[00456] К раствору (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-(пиперидин-4-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (гидрохлоридная соль) (соединение 248 (диастереомер 2), 15 мг, 0,02537 ммоль) в DMF (650 мкл) добавляли K₂CO₃ (15 мг, 0,1085 ммоль) с последующим добавлением 2-(диметиламино)ацетилхлорида (5,0 мг, 0,04113 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч., затем смесь гасили 0,1 мл концентрированной HCl, разбавляли с помощью DMF, фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиента от 15 до 75% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) в течение 15 мин. с получением (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-{1-[2-(диметиламино)ацетил]пиперидин-4-ил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (гидрохлоридная соль) (11,7 мг, 68%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,42 (d, *J*=13,1 Гц, 1H), 9,70 (d, *J*=15,9 Гц, 1H), 7,62 (dd, *J*=7,9, 2,1 Гц, 1H), 7,56 (dd, *J*=8,5, 7,1 Гц, 1H), 7,10 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,03 (dd, *J*=7,1, 1,3 Гц, 1H), 6,77 (dd, *J*=8,4, 2,0 Гц, 1H), 6,64 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 4,43-4,18 (m, 3H), 3,59 (dd, *J*=39,2, 13,3 Гц, 1H), 3,11-3,02 (m, 1H), 2,94 (dt, *J*=24,5, 12,4 Гц, 1H), 2,78 (td, *J*=5,3, 2,6 Гц, 6H), 2,67-2,53 (m, 2H), 2,07 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 1,87-1,76 (m, 2H), 1,65 (s, 2H), 1,63 (s, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,54 (d, *J*=10,5 Гц, 2H), 1,51 (s, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,36-1,29 (m, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,20 (d, *J*=18,6 Гц, 1H), 1,12 (dd, *J*=33,7, 9,2 Гц, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 639,3567, обнаруженное 640,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,69 минуты в виде белого твердого вещества (способ А на основе LC).

Пример 64. Получение (14*S*)-17-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 228



[00457] К раствору (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-(пиперидин-4-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (гидрохлоридная соль) (соединение 248 (диастереомер 2), 19,7 мг, 0,03332 ммоль) в DMF (1000 мкл) добавляли K₂CO₃ (20 мг, 0,1447 ммоль) с последующим добавлением ацетилхлорида (2,5 мкл, 0,03516 ммоль) в 25 мкл DMF. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч. Затем смесь гасили 0,1 мл концентрированной HCl, разбавляли с помощью DMF, фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиента от 20 до 80% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) в течение 15 мин. с получением (14*S*)-17-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона в виде белого твердого вещества (12,8 мг, 64%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 7,61 (dd, *J*=8,0, 2,9 Гц, 1H), 7,56 (dd, *J*=8,5, 7,2 Гц, 1H), 7,03 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,97 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 6,73 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,64 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 4,45-4,31 (m, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,79 (dd, *J*=23,4, 13,6 Гц, 1H), 3,10-2,98 (m, 1H), 2,90 (dd, *J*=21,9, 11,8 Гц, 1H), 2,64 (t, *J*=10,5 Гц, 1H), 2,41 (dt, *J*=33,2, 12,4 Гц, 1H), 2,07 (d, *J*=12,7 Гц, 1H), 1,93 (d, *J*=5,2 Гц, 3H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,64 (s, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,59-1,54 (m, 2H), 1,52 (d, *J*=12,4 Гц, 1H), 1,48 (s, 4H), 1,27 (s, 9H), 1,23 (d, *J*=13,7 Гц, 1H), 1,17-1,09 (m, 1H), 1,09-0,92 (m, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 596,31445, обнаруженное 597,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,97 минуты (способ А на основе LC).

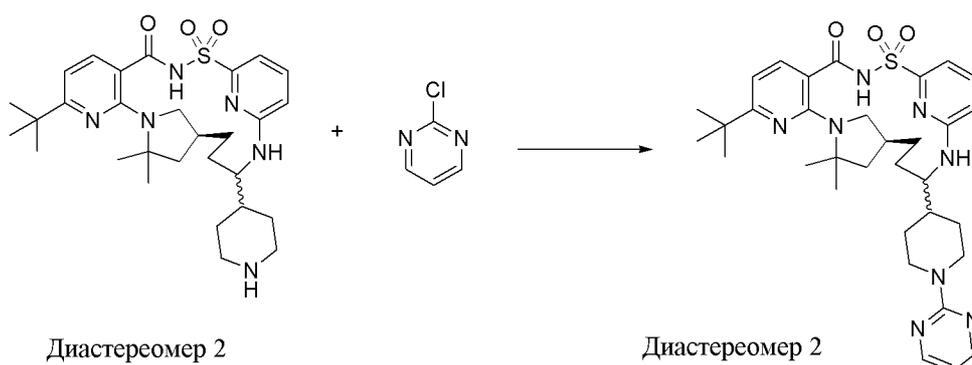
Пример 65. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-[1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 238



[00458] Раствор (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-(пиперидин-4-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (гидрохлоридная соль) (соединение 248 (диастереомер 2), 15 мг, 0,02537 ммоль) и 3,3,3-трифторпропаналя (5 мг, 0,04462 ммоль) в DCE (500 мкл) перемешивали в течение пяти минут и триацетоксиборогидрид натрия (25 мг, 0,1180 ммоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч. и смесь гасили 0,1 мл концентрированной HCl, разбавляли с помощью DMF, фильтровали и очищали с помощью

препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C_{18} и градиента от 10 до 99% ацетонитрила в воде (+ 5 мМ HCl) в течение 15 мин. с получением (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-[1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил]-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (гидрохлоридная соль) (8,4 мг, 48%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12,38 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 7,65-7,54 (m, 2H), 7,13 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,64 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,08 (t, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,51 (dd, $J=23,3, 11,8$ Гц, 2H), 3,38-3,10 (m, 3H), 3,07 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 2,92 (ddt, $J=25,6, 21,2, 10,1$ Гц, 4H), 2,62 (t, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,89 (d, $J=10,9$ Гц, 1H), 1,80 (dd, $J=11,8, 5,3$ Гц, 1H), 1,74 (s, 1H), 1,66 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,58 (d, $J=12,9$ Гц, 2H), 1,52 (d, $J=12,1$ Гц, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,45 (s, 1H), 1,44-1,36 (m, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,22 (d, $J=12,3$ Гц, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 650,3226, обнаруженное 651,2 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 1,73 минуты (способ А на основе LC).

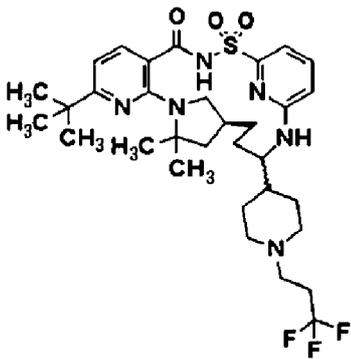
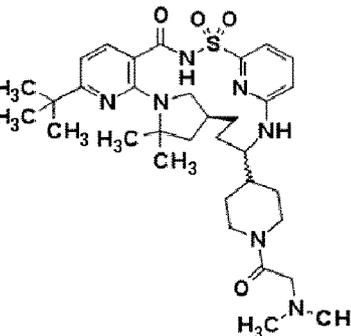
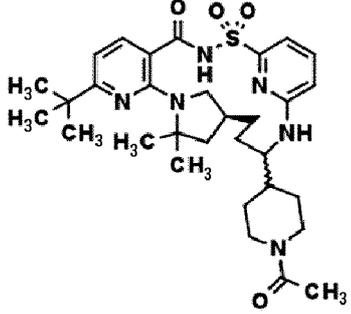
Пример 66. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-[1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил]-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 218

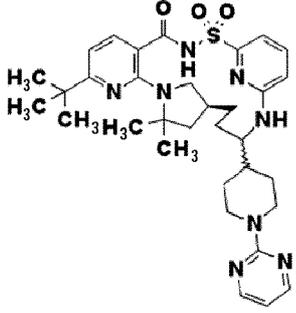


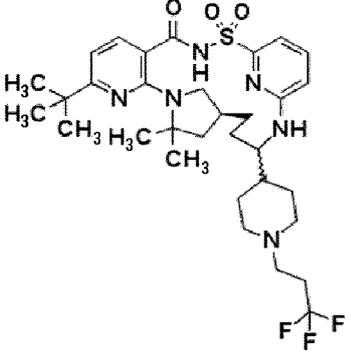
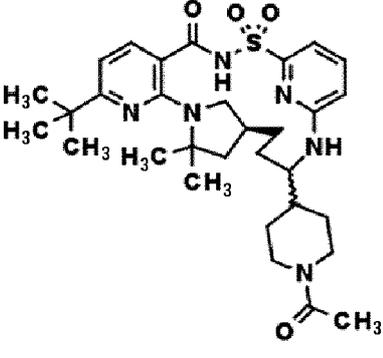
[00459] К раствору (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-(пиперидин-4-ил)-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (гидрохлоридная соль) (соединение 248 (диастереомер 2), 31 мг, 0,05244 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли K_2CO_3 (21 мг, 0,1519 ммоль) с последующим добавлением 2-хлорпиримидина (6,1 мг, 0,05326 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч. и смесь гасили 0,1 мл концентрированной HCl, разбавляли с помощью DMF, фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C_{18} и градиента от 1 до 99% ацетонитрила в воде (+ 5 мМ HCl) в течение 15 мин. с применением хроматографирования в течение 15 минут с получением (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-[1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил]-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (14,1 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12,39 (s, 1H), 8,39 (d, $J=4,9$ Гц, 2H), 7,61 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,56 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,01 (dd, $J=16,0$,

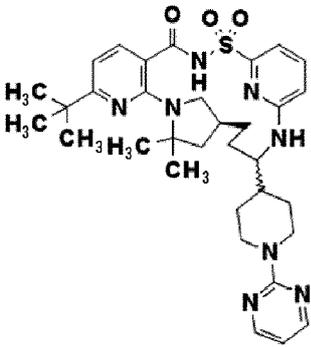
7,9 Гц, 2H), 6,73 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,69-6,61 (m, 2H), 4,69 (d, $J=13,3$ Гц, 1H), 4,63 (d, $J=13,0$ Гц, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,05 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 2,92 (d, $J=13,3$ Гц, 1H), 2,86 (t, $J=10,8$ Гц, 1H), 2,64 (t, $J=10,5$ Гц, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,86 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 1,80 (dd, $J=11,7, 5,3$ Гц, 1H), 1,74-1,63 (m, 2H), 1,62 (s, 5H), 1,59-1,49 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,27 (s, 11H), 1,17 (d, $J=12,0$ Гц, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 632,3257, обнаруженное 633,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,91 минуты (способ А на основе LC).

[00460] Соединения, представленные в следующих таблицах, получали способом, аналогичным описанному выше с применением (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-(пиперидин-4-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 249 (диастереомер 1) в качестве исходного материала.

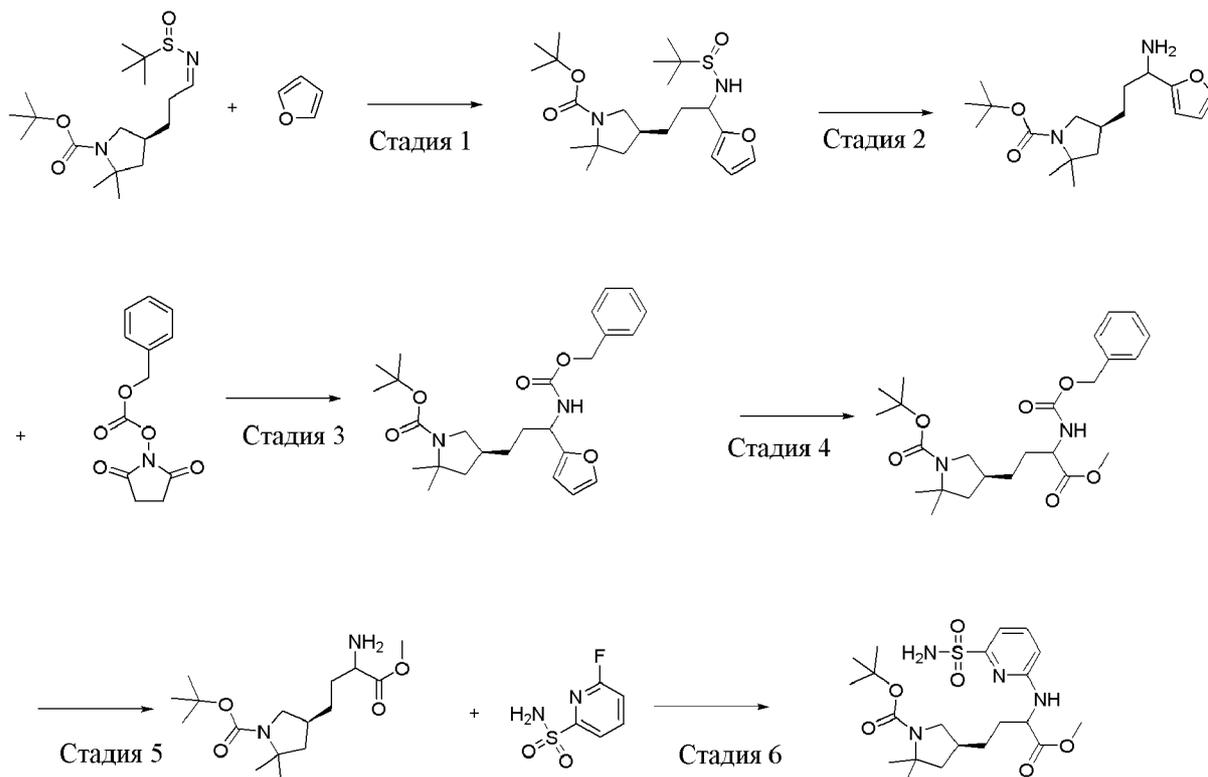
Номер соединения	Структура	Время удерживания в соответствии с LCMS (мин.)	Точная масса	M+1	Способ на основе LCMS
Соединение 239 (диастереомер 1), гидрохлоридная соль		1,61	650,323	651,3	Способ А на основе LC
Соединение 237 (диастереомер 1), гидрохлоридная соль		1,54	639,357	640,2	Способ А на основе LC
Соединение 229 (диастереомер 1)		1,88	596,314	597,2	Способ А на основе LC

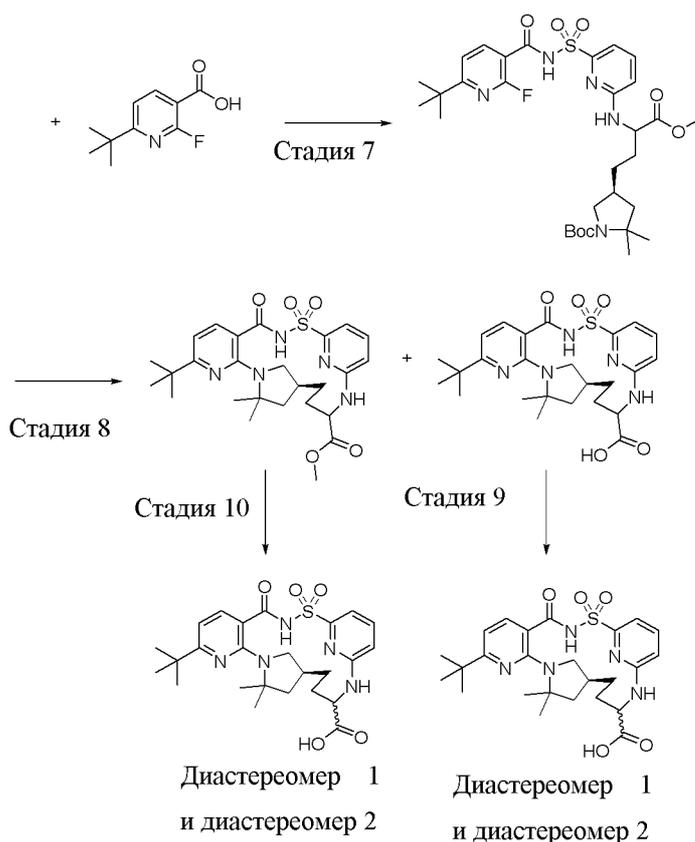
Соединение 219 (диастереомер 1)		1,84	632,326	633,4	Способ А на основе LC
------------------------------------	---	------	---------	-------	--------------------------------

Номер соединения	Структура	ЯМР
Соединение 239 (диастереомер 1), гидрохлоридная соль		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,46 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 7,60 (dt, <i>J</i> =8,5, 6,1 Гц, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> =41,0 Гц, 2H), 7,15 (dd, <i>J</i> =46,9, 7,7 Гц, 1H), 6,79 (dd, <i>J</i> =17,9, 8,5 Гц, 1H), 6,62 (t, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 3,53 (d, <i>J</i> =11,8 Гц, 2H), 3,45-3,30 (m, 1H), 3,27 (q, <i>J</i> =8,3, 6,8 Гц, 2H), 3,23-3,05 (m, 1H), 3,00-2,91 (m, 2H), 2,84 (dd, <i>J</i> =22,0, 11,0 Гц, 2H), 2,24 (s, 1H), 1,85 (td, <i>J</i> =19,0, 15,8, 9,4 Гц, 4H), 1,73 (s, 1H), 1,63 (d, <i>J</i> =11,3 Гц, 4H), 1,54 (d, <i>J</i> =7,1 Гц, 6H), 1,48 (d, <i>J</i> =16,5 Гц, 1H), 1,42-1,33 (m, 1H), 1,27 (d, <i>J</i> =5,2 Гц, 9H), 1,18 (dd, <i>J</i> =27,1, 18,9 Гц, 1H).
Соединение 229 (диастереомер 1)		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,41 (s, 1H), 7,57 (t, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> =7,4 Гц, 2H), 6,77 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 6,61 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,81 (d, <i>J</i> =13,4 Гц, 1H), 3,13 (d, <i>J</i> =45,6 Гц, 1H), 2,90 (dt, <i>J</i> =27,4, 12,7 Гц, 2H), 2,40 (dt, <i>J</i> =29,0, 12,5 Гц, 1H), 2,24 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 1,96 (d, <i>J</i> =1,9 Гц, 4H), 1,82 (dd, <i>J</i> =12,0, 5,7 Гц, 1H), 1,67 (dt, <i>J</i> =20,3, 12,6 Гц, 4H), 1,56

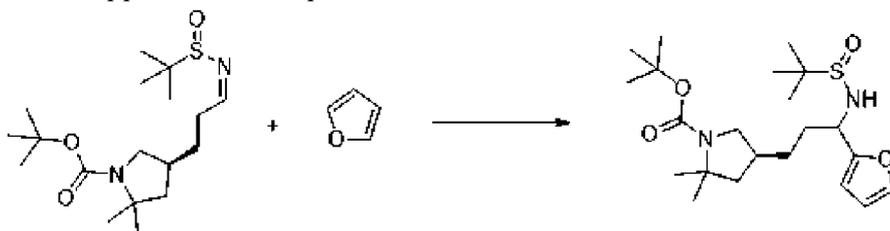
		(s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,52-1,44 (m, 1H), 1,28 (s, 1H), 1,28-1,24 (m, 9H), 1,16 (d, $J=21,5$ Гц, 2H), 1,12-0,92 (m, 1H).
Соединение 219 (диастереомер 1)		^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12,41 (s, 1H), 8,38 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 7,57 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J=7,4$ Гц, 2H), 6,77 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,67-6,59 (m, 2H), 4,67 (d, $J=13,0$ Гц, 2H), 3,19-3,01 (m, 1H), 2,83 (dt, $J=26,3, 13,0$ Гц, 3H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,90-1,77 (m, 3H), 1,71 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 1,70-1,65 (m, 1H), 1,65-1,59 (m, 1H), 1,55 (d, $J=16,7$ Гц, 6H), 1,51-1,40 (m, 1H), 1,27 (d, $J=1,1$ Гц, 9H), 1,26-1,06 (m, 4H).

Пример 67. Получение метил-(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-карбоксилата, соединения 225 (диастереомер 1) и соединения 224 (диастереомер 2); и (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-карбоновой кислоты, соединения 231 (диастереомер 1), и соединения 230 (диастереомер 2)





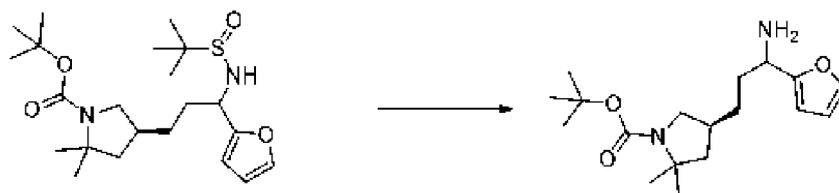
Стадия 1. трет-Бутил-(4*S*)-4-[3-(трет-бутилсульфиниламино)-3-(2-фурил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00461] Раствор *n*-бутиллития (43 мл 2,5 М раствора в гексанах, 107,50 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 мин. к раствору фурана (7,8 мл, 107,25 ммоль) в THF (350 мл) при -78°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение 15 минут и при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь повторно охлаждали при -78°C и трет-бутил-(4*S*)-4-(3-трет-бутилсульфинилиминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (34,91 г, 97,367 ммоль) в растворе в THF (72 мл) добавляли по каплям в течение 5 минут. Обеспечивали медленное нагревание реакционной смеси до комнатной температуры в течение 2 ч. Насыщенный раствор NH_4Cl (150 мл) и воду (150 мл) добавляли. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc (3×250 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением трет-бутил-(4*S*)-4-[3-(трет-бутилсульфиниламино)-3-(2-фурил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (41,77 г, 97%) в виде оранжевого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,36 (br. s., 1H), 6,37-6,17 (m, 2H), 4,45-4,30 (m, 1H), 3,80-3,54 (m, 1H), 3,48-3,25 (m, 1H), 2,95-2,73 (m, 1H), 2,08 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 1,98-1,78 (m, 3H), 1,51-1,15 (m, 26H). ESI-MS масса/заряд расч. 426,2552,

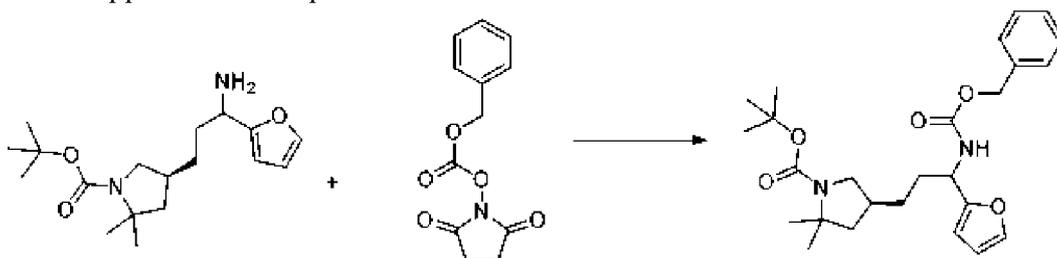
обнаруженное 427,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,98 минуты (способ F на основе LC).

Стадия 2. трет-Бутил-(4S)-4-[3-амино-3-(2-фурил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00462] Молекулярный йод (2,44 г, 9,6135 ммоль) добавляли к раствору *tert*-бутил-(4S)-4-[3-(*tert*-бутилсульфинамино)-3-(2-фурил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (41,77 г, 94,582 ммоль) в THF (700 мл) и воды (150 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Молекулярный йод (2,4 г, 0,4868 мл, 9,4559 ммоль) добавляли и температуру реакционной смеси поддерживали при 40°C в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (200 мл) и промывали 10% водным раствором тиосульфата натрия (1 × 300 мл + 1 × 200 мл). Органический слой объединяли, промывали солевым раствором (300 мл), высушивали с помощью Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток разбавляли в EtOAc (300 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 × 200 мл), 10% водным раствором тиосульфата натрия и смесью воды и солевого раствора 1:1 (1 × 150 мл). Органический слой высушивали с помощью Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного *tert*-бутил-(4S)-4-[3-амино-3-(2-фурил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (28,8 г, 83%) в виде коричневого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS масса/заряд расч. 322,2256, обнаруженное 323,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,39 минуты (способ E на основе LC).

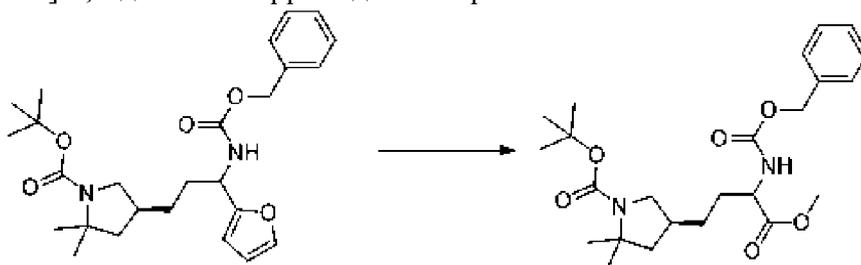
Стадия 3. трет-Бутил-(4S)-4-[3-(бензилоксикарбониламино)-3-(2-фурил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00463] Бензил-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)карбонат (42 г, 168,53 ммоль) добавляли порциями к раствору *tert*-бутил-(4S)-4-[3-амино-3-(2-фурил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (52,7 г, 161,32 ммоль) и триэтиламина (17,424 г, 24 мл, 172,19 ммоль) в THF (400 мл) в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения имидазол (2,2 г, 32,316 ммоль) добавляли с целью израсходования остаточного CbzOSu и смесь перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (600 мл) и последовательно промывали 1 н. раствором HCl (2 × 400 мл), 5% раствором карбоната калия (400 мл) и

солевым раствором (300 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(бензилоксикарбониламино)-3-(2-фурил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (73,06 г, 97%) в виде оранжевого клейкого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,41-7,29 (m, 6H), 6,31 (br. s., 1H), 6,18 (br. s., 1H), 5,17-4,98 (m, 3H), 4,87-4,73 (m, 1H), 3,79-3,54 (m, 1H), 2,92-2,76 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,93-1,73 (m, 3H), 1,53-1,28 (m, 18H). ESI-MS масса/заряд расч. 456,2624, обнаруженное 357,4 (M-99)⁺; время удерживания: 2,075 минуты (способ E на основе LC).

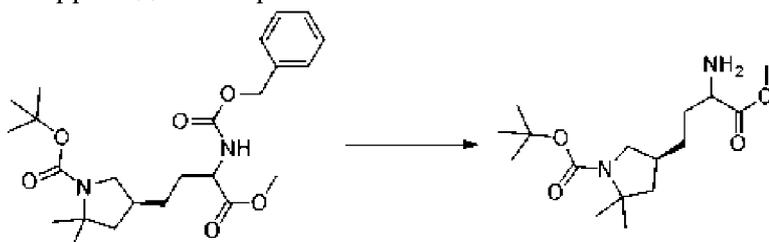
Стадия 4. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-(бензилоксикарбониламино)-4-метокси-4-оксобутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00464] Раствор перйодата натрия (157 г, 734,02 ммоль) в воде (650 мл) добавляли к перемешанному раствору *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(бензилоксикарбониламино)-3-(2-фурил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (71 г, 122,38 ммоль) и хлорида рутения(III) (1,55 г, 7,4724 ммоль) в тетрахлорметане (275 мл) и ацетонитриле (500 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 1 часа перед тем, как ее температуру медленно повышали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Большее количество перйодата натрия (65 г, 303,89 ммоль) добавляли и реакционную смесь продолжали перемешивать в течение 1 часа, в то же время поддерживая температуру ниже 25°C (с применением ледяной бани). Смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (5 × 300 мл). Раствор 10% тиосульфата натрия (300 мл) добавляли к фильтрату и двухфазную смесь перемешивали в течение 10 мин. и фазы разделяли. Органическую фазу промывали 10% тиосульфатом натрия (300 мл) и раствором вода/солевой раствор 1/1 (600 мл). Раствор высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Коричневую пену, полученную таким образом, растворяли в диметилформамиде (640 мл). К данному перемешанному раствору добавляли йодметан (35,340 г, 15,5 мл, 248,98 ммоль) с последующим добавлением карбоната цезия (20 г, 61,384 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в воду (1,2 л) и экстрагировали трижды этилацетатом (3 × 800 мл). Объединенные органические фазы промывали раствором вода/солевой раствор (1/1; 2 × 1,0 л), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью хроматографии при пониженном давлении в сухой колонке с элюированием от 0% до 20% EtOAc в гептане. Фракцию с примесями объединяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле на колонке 330 г с элюированием от 0% до 30% EtOAc в гептане. Все чистые фракции смешивали вместе и

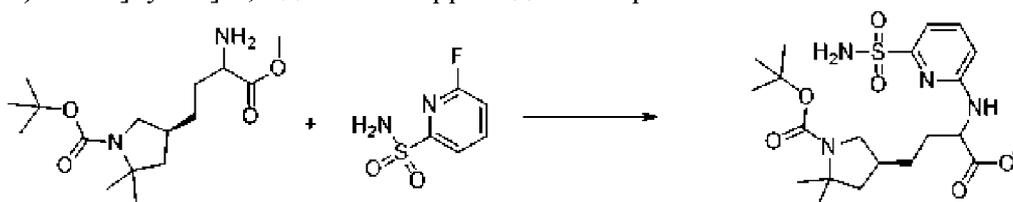
выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(бензилоксикарбониламино)-4-метокси-4-оксо-бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (35 г, 61%) в виде бледно-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,41-7,30 (m, 6H), 5,34-5,23 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,44-4,34 (m, 1H), 3,83-3,53 (m, 5H), 2,99-2,74 (m, 1H), 2,16-2,01 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,73-1,62 (m, 1H), 1,50-1,43 (m, 13H), 1,38 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 448,2573, обнаруженное 349,4 ($\text{M}-99$) $^+$; время удерживания: 1,99 минуты (способ E на основе LC).

Стадия 5. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-(3-амино-4-метокси-4-оксо-бутил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00465] Раствор *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(бензилоксикарбониламино)-4-метокси-4-оксо-бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (36,2 г, 76,669 ммоль) в MeOH (620 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. Палладий на угле (8,4 г, смесь 10% вес/вес., 7,8933 ммоль) добавляли и водород барботировали в течение 1 часа. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (2×100 мл). После выпаривания летучего вещества неочищенный продукт растворяли в этилацетате (400 мл) и дважды экстрагировали 1 н. раствором HCl (2×250 мл). Повышали основность водной фазы с применением 1,5 н. раствора NaOH (450 мл) до тех пор, пока pH не достигла приблизительно 9-10, и взмученный раствор дважды экстрагировали этилацетатом (2×400 мл). Органическую фазу промывали раствором вода/солевой раствор 1/1 (500 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-(3-амино-4-метокси-4-оксо-бутил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (18,68 г, 76%) в виде желтоватого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,78-3,58 (m, 4H), 3,49-3,39 (m, 1H), 2,96-2,81 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 1H), 1,97-1,83 (m, 1H), 1,81-1,67 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 1H), 1,53-1,36 (m, 18H). ESI-MS масса/заряд расч. 314,2206, обнаруженное 315,4 ($\text{M}+1$) $^+$; время удерживания: 1,325 минуты (способ E на основе LC).

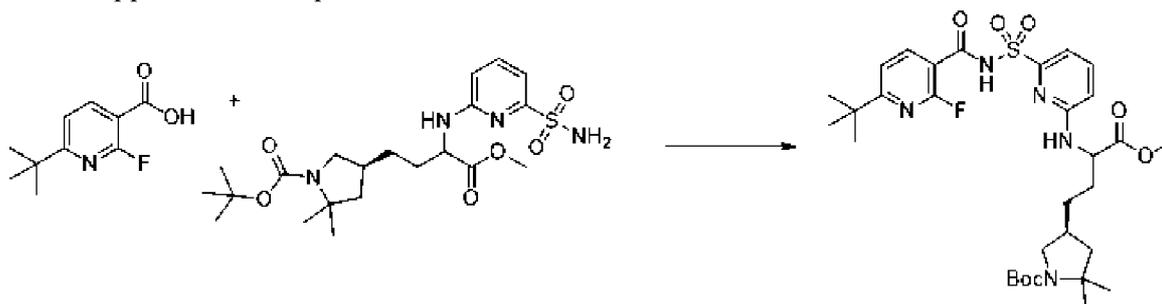
Стадия 6. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[4-метокси-4-оксо-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00466] Раствор *трет*-бутил-(4*S*)-4-(3-амино-4-метокси-4-оксо-бутил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (18 г, 56,218 ммоль), 6-фторпиридин-2-сульфонамида

(22,7 г, 128,85 ммоль) и диизопропилэтиламина (20,034 г, 27 мл, 155,01 ммоль) в диметилсульфоксиде (90 мл) и диоксане (20 мл) перемешивали при 120°C в течение 40 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом (2,0 л) и дважды промывали раствором вода/солевой раствор 1/1 (2 × 1,0 л). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью хроматографии при пониженном давлении в сухой колонке с элюированием от 10% до 60% EtOAc в гептане и с помощью хроматографии с обращенной фазой (в 4 партиях) на колонке C₁₈ 275 г с элюированием от 10% до 100% MeOH в воде с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[4-метокси-4-оксо-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (17,88 г, 66%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,58 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,39 (dd, *J*=7,8, 3,2 Гц, 1H), 7,07-6,98 (m, 3H), 6,76 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 4,65 (br. s., 1H), 3,63 (s, 3H), 3,59-3,47 (m, 1H), 2,85-2,72 (m, 1H), 2,18-2,01 (m, 1H), 1,94-1,61 (m, 3H), 1,46-1,30 (m, 15H), 1,23 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 470,2199, обнаруженное 415,1 (M-55)⁺; время удерживания: 4,07 минуты (способ F на основе LC).

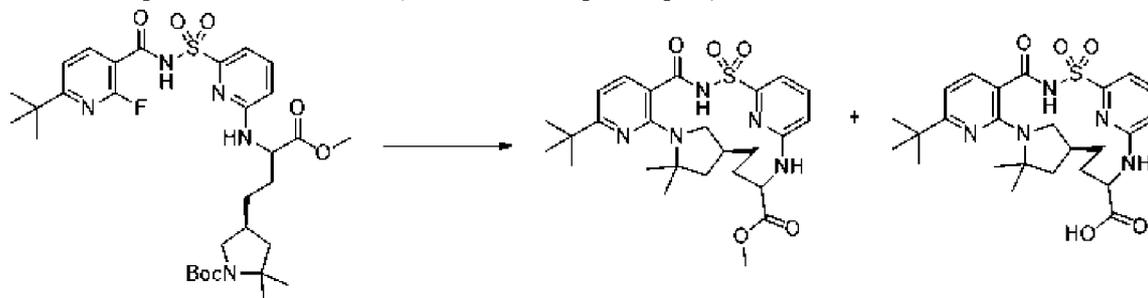
Стадия 7. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-4-метокси-4-оксо-бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00467] В круглодонной колбе объемом 250-мл 6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбоновую кислоту (6,03 г, 30,58 ммоль) растворяли в THF (100 мл), к которому CDI (5,05 г, 31,14 ммоль) добавляли. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. После данного времени *трет*-бутил-(4*S*)-4-[4-метокси-4-оксо-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (10,02 г, 20,74 ммоль) и DBU (12 мл, 80,24 ммоль) добавляли, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. После данного времени смесь выливали в EtOAc (300 мл). Затем данную смесь промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (150 мл), водным раствором HCl (0,1 н., 150 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (150 мл), затем высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. полученную коричневую пену очищали с помощью хроматографии на силикагеле (330 г диоксида кремния) с применением градиента элюента от 0 до 100% EtOAc в гексанах с получением белой пены, *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-4-метокси-4-оксо-бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (4,439 г, 33%); ESI-MS масса/заряд расч. 649,29456,

обнаруженное 650,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,11 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 8. Метил-(14S)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-карбоксилат и (14S)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-карбоновая кислота (смеси диастереомеров)



[00468] **Этап 1.** В круглодонной колбе объемом 250 мл *трет*-бутил-(4S)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]-4-метокси-4-оксо-бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (4,5 г, 6,925 ммоль) растворяли в дихлорметане (100 мл). TFA (12,0 мл, 155,8 ммоль) добавляли и полученный в результате раствор оставляли отстояться при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем смесь выпаривали *in vacuo*, разбавляли диоксаном и снова выпаривали *in vacuo*. Это приводило к получению оранжевой пены ~5 г (выход >100%).

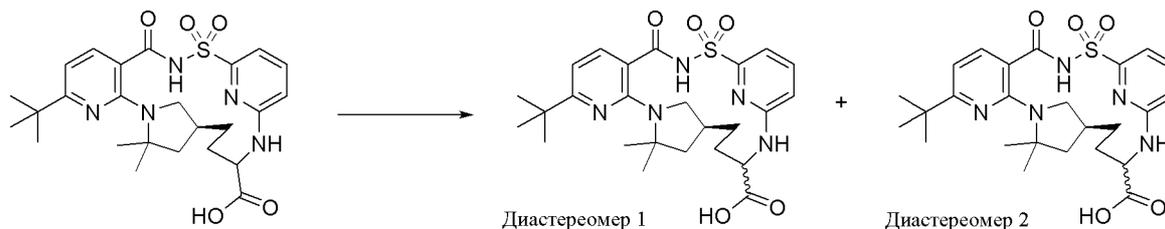
[00469] **Этап 2.** В круглодонной колбе объемом 250 мл неочищенный продукт со стадии 1 растворяли в NMP (100 мл), к которому K₂CO₃ (13,0 г, 94,06 ммоль) добавляли. Полученную смесь продували азотом, затем перемешивали при 150°C в течение 20 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в водный раствор HCl (1 н.; 200 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 300 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O (300 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (300 мл), затем высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Коричневую пену получали в качестве неочищенного продукта. Данный продукт очищали с помощью слоя силикагеля (150 г диоксида кремния; 500 мл EtOAc) с получением двух серий продукта. Данный продукт соответствовал продукту на основе сложного эфира (~1,0 г) и продукту на основе кислоты (~1,5 г), поскольку сложный эфир частично гидролизовался в условиях реакции. Такие два продукта дополнительно очищали на последующие стадии.

[00470] Метил-(14S)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-карбоксилат (1,0 г, 27%), значение ESI-MS масса/заряд расч. 529,2359, обнаруженное 530,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,74 минуты (способ D на основе LC).

[00471] (14S)-8-*трет*-Бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-карбоновая кислота (1,5 г, 42%), значение ESI-MS масса/заряд расч. 515,2202,

обнаруженное 516,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,69 минуты и 0,71 минуты (способ D на основе LC).

Стадия 9. (14S)-8-трет-Бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-карбоновая кислота, диастереомер 1, соединение 231, и (14S)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10] тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-карбоновая кислота, диастереомер 2, соединение 230



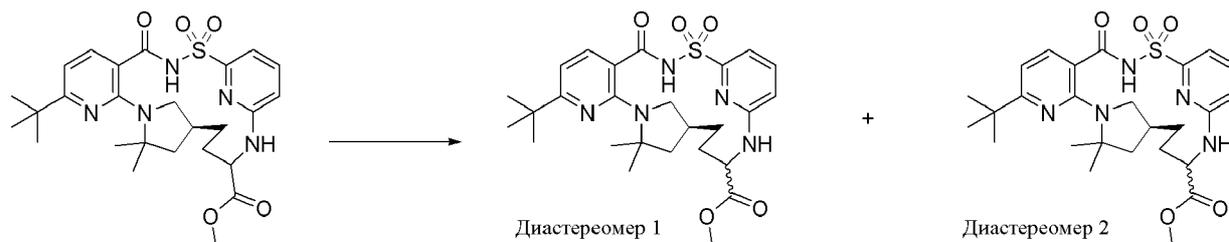
[00472] Полу-очищенный продукт со стадии 8, содержащий (14S)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-карбоновую кислоту (1,5 г, 2,909 ммоль), очищали с помощью хроматографии на силикагеле (330 г диоксида кремния) с применением градиента элюента от 0 до 100% EtOAc в гексанах с последующим проведением множества серий хроматографии с обращенной фазой с получением следующих продуктов:

[00473] диастереомер 1, более короткое время удерживания в соответствии с UPLC: (14S)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-карбоновая кислота (203,9 мг, 14%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,57 (s, 1H), 12,43 (s, 1H), 7,63 (dd, J=8,5, 7,3 Гц, 1H), 7,51 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,41 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,25 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,87 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,61 (d, J=7,9 Гц, 1H), 4,37-4,07 (m, 1H), 3,16-3,01 (m, 1H), 2,97-2,77 (m, 1H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,25-2,06 (m, 1H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,84 (dd, J=11,8, 5,9 Гц, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,56-1,46 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,26 (s, 9H), 1,25-1,16 (m, 1H); ESI-MS масса/заряд расч. 515,2202, обнаруженное 516,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,75 минуты (способ A на основе LC).

[00474] Диастереомер 2, более длинное время удерживания в соответствии с UPLC: (14S)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-карбоновая кислота (369,2 мг, 25%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,53 (s, 1H), 7,64 (dd, J=8,5, 7,2 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,45 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,12 (d, J=7,1 Гц, 1H), 6,83 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,65 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,73-4,62 (m, 1H), 3,06 (dd, J=10,2, 6,8 Гц, 1H), 2,66 (t, J=10,4 Гц, 1H), 2,24-2,10 (m, 1H), 1,92 (t, J=12,9 Гц, 1H), 1,85-1,78 (m, 1H), 1,69 (dd, J=13,9, 5,5 Гц, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,53 (t, J=12,2 Гц, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,40-1,28 (m, 1H), 1,27 (s, 9H). [Примечание: 1H отсутствует - либо сульфонамид или 1H карбоновой кислоты является депротонированным, или перекрывается с пиком воды.] ESI-MS масса/заряд расч.

515,2202, обнаруженное 516,1 (M+1)⁺; время удерживания: 1,82 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 10. Метил-(14S)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-карбоксилат, диастереомер 1, соединение 225, и метил-(14S)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-карбоксилат, диастереомер 2, соединение 224



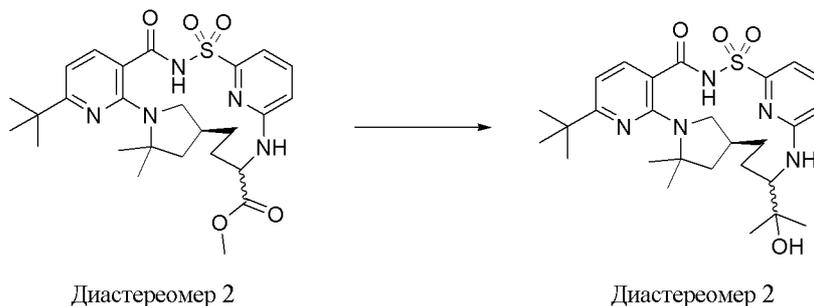
[00475] Полу-очищенный продукт со стадии 8 [содержащий метил-(14S)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-карбоксилат (1,0 г, 1,888 ммоль)] очищали с помощью хроматографии на силикагеле (330 г диоксида кремния) с применением градиента элюента от 0 до 100% EtOAc в гексанах с получением 2 продуктов:

[00476] диастереомер 1, элюировался раньше из колонки с SiO₂: метил-(14S)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-карбоксилат (170,3 мг, 17%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,47 (s, 1H), 7,72-7,54 (m, 2H), 7,40 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,27 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6,86 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,61 (d, J=7,9 Гц, 1H), 4,46-4,17 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,17-3,03 (m, 1H), 2,86-2,69 (m, 1H), 2,38-2,14 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,84 (dd, J=11,8, 5,8 Гц, 1H), 1,75-1,64 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,51-1,44 (m, 1H), 1,37-1,27 (m, 1H), 1,26 (s, 9H); ESI-MS масса/заряд расч. 529,2359, обнаруженное 530,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,96 минуты (способ А на основе LC).

[00477] Диастереомер 2, элюировался позже из колонки с SiO₂: метил-(14S)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-карбоксилат (538,0 мг, 54%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,56 (s, 1H), 7,67 (dd, J=8,4, 7,2 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,56 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,15 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,84 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,65 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,78 (ddd, J=12,8, 9,5, 3,1 Гц, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,02 (dd, J=10,2, 6,8 Гц, 1H), 2,65 (t, J=10,4 Гц, 1H), 2,24-2,09 (m, 1H), 1,94-1,77 (m, 3H), 1,70 (dd, J=14,3, 5,5 Гц, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,53 (t, J=12,7 Гц, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,40-1,28 (m, 1H), 1,27 (s, 9H); ESI-MS масса/заряд расч. 529,2359, обнаруженное 530,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,96 минуты (способ А на основе LC).

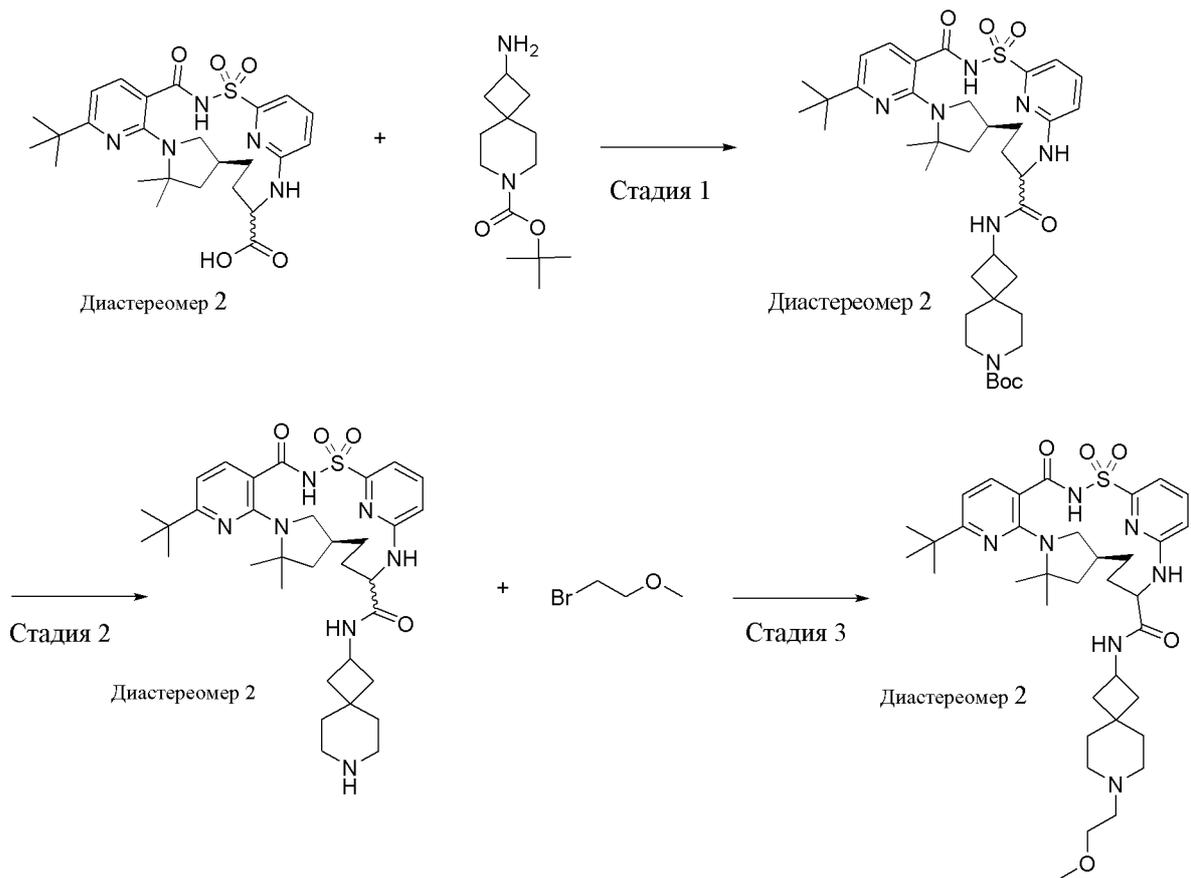
Пример 68. Получение (14S)-8-трет-бутил-17-(2-гидроксипропан-2-ил)-12,12-

диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 12

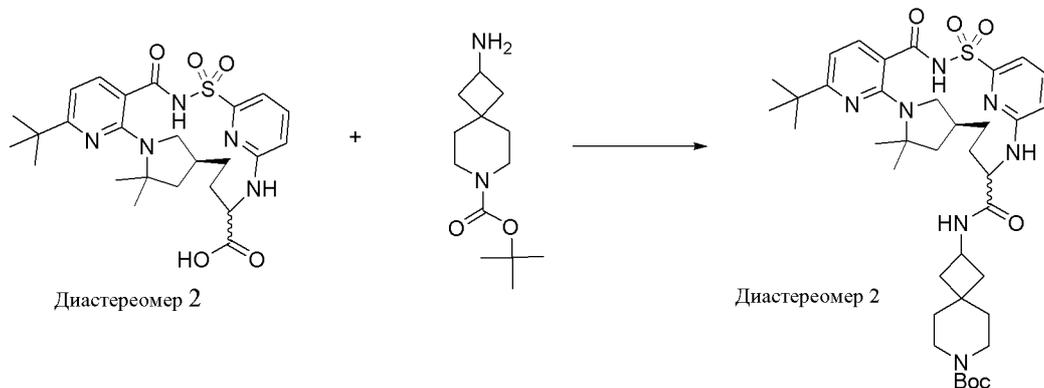


[00478] Во флаконе объемом 3 мл метил-(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-карбоксилат (соединение 224 (диастереомер 2), 41,4 мг, 0,07816 ммоль) растворяли в THF (400 мкл) и охлаждали до 0°C. Затем раствор MeMgBr в диэтиловом эфире (200 мкл 3,0 М раствора, 0,6000 ммоль) добавляли одной порцией. полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч., после чего ее гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (1 мл). EtOAc (1,2 мл) добавляли, затем фазы энергично смешивали и обеспечивали осаждение двух слоев. Органический слой фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C₁₈ и градиента элюента от 1 до 99% ацетонитрила в воде, содержащей 5 mM раствор HCl, с получением (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(2-гидроксипропан-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (14,2 мг, 34%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,40 (s, 1H), 7,60 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,55 (dd, *J*=8,5, 7,2 Гц, 1H), 7,01 (dd, *J*=7,2, 0,7 Гц, 1H), 6,89-6,80 (m, 1H), 6,77 (dd, *J*=8,5, 0,9 Гц, 1H), 6,64 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 3,89 (t, *J*=10,6 Гц, 1H), 3,09 (dd, *J*=10,4, 6,7 Гц, 1H), 2,62 (t, *J*=10,5 Гц, 1H), 2,07-1,94 (m, 1H), 1,80 (dd, *J*=11,6, 5,3 Гц, 1H), 1,73 (t, *J*=12,7 Гц, 1H), 1,68-1,55 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,55-1,48 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,23-1,13 (m, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). [Примечание: сигнал OH скрыт за пиком остаточной воды.]. ESI-MS масса/заряд расч. 529,2723, обнаруженное 530,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,93 минуты (способ А на основе LC).

Пример 69. Получение (14*S*)-*N*-{7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил}-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-карбоксамид, соединения 222 (диастереомер 2)



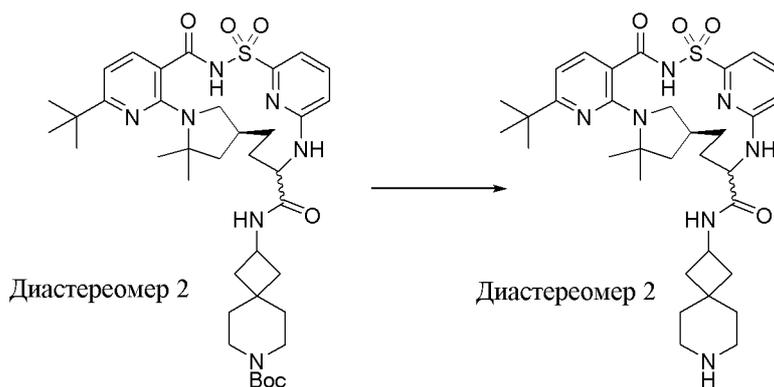
Стадия 1. трет-Бутил-2-[(14*S*)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-амидо]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат, соединение 226 (диастереомер 2)



[00479] В колбе объемом 100 мл (14*S*)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-карбоновую кислоту (диастереомер 2, соединение 230, 40,3 мг, 0,07761 ммоль) растворяли в DMF (2 мл), к которому HATU (36,89 мг, 0,09702 ммоль) добавляли, и затем добавляли трет-бутил-2-амино-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (20,5 мг, 0,08538 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (35, 0,2716 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч., разбавляли с помощью EtOAc и промывали 1 н. раствором HCl (1 x), насыщенным солевым раствором (1 x), высушивали

(сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до грязно-белого твердого вещества, которое фильтровали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Luna C₁₈ (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и хроматографии с двойным градиентом от 30 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 mM HCl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением *трет*-бутил-2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-амидо]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (41,5 мг, 72%), ESI-MS масса/заряд расч. 737,39343, обнаруженное 738,8 (M+1)⁺; время удерживания: 0,85 минуты (способ D на основе LC). ESI-MS масса/заряд расч. 737,39343, обнаруженное 738,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,19 минуты (способ А на основе LC).

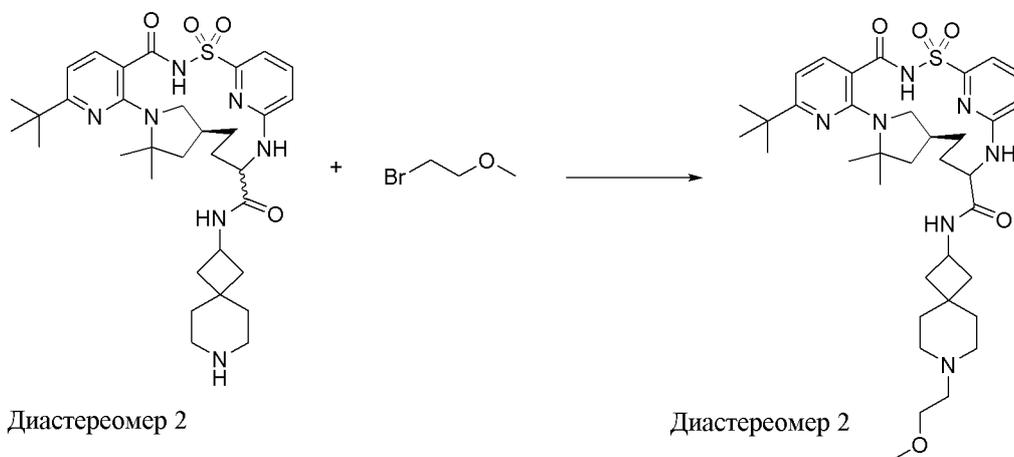
Стадия 2. (14*S*)-N-{7-Азаспиро[3.5]нонан-2-ил}-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-карбоксамид, диастереомер 2, соединение 222



[00480] *трет*-Бутил-2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-амидо]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (соединение 226 (диастереомер 2), 38 мг, 0,05098 ммоль) растворяли в DCM (1000 мкл) и к смеси добавляли TFA (200 мкл, 2,596 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выпаривали до сухого состояния, затем разбавляли диэтиловым эфиром (30 мл × 2) и повторно концентрировали. Данную смесь разбавляли с помощью DMSO и затем очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиентом от 1 до 70% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) в течение 15 мин. с получением в виде белого твердого вещества (14*S*)-N-{7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил}-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-карбоксамид (гидрохлоридная соль) в виде белого твердого вещества (диастереомер 2, 33,2 мг, 96%). ESI-MS масса/заряд расч. 637,341, обнаруженное 638,2 (M+1)⁺; время

удерживания: 1,59 минуты (способ А на основе LC).

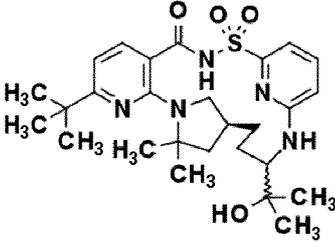
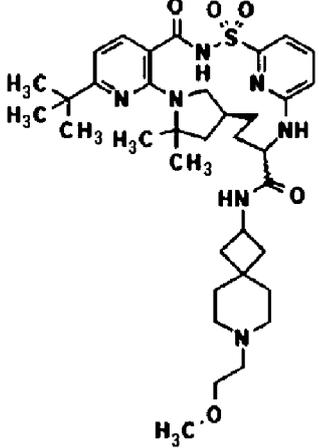
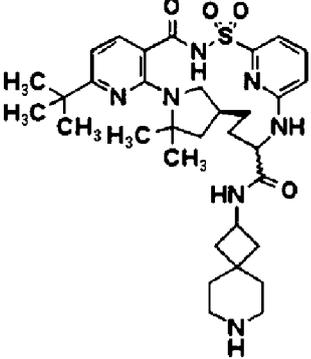
Стадия 3. (1*S*)-8-трет-Бутил-*N*-[7-(2-метоксиэтил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-карбоксамид, соединение 220 (диастереомер 2)

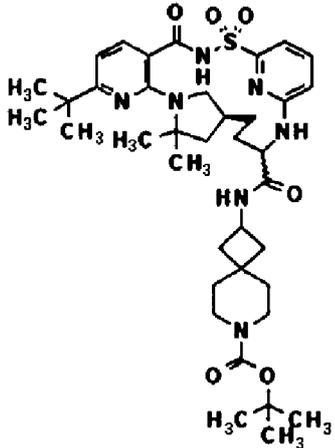


[00481] К раствору (1*S*)-*N*-{7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил}-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-карбоксамид (гидрохлоридная соль) (30 мг, 0,04405 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли K₂CO₃ (30 мг, 0,2171 ммоль) с последующим добавлением 1-бром-2-метоксиэтана (4,2 мкл, 0,04469 ммоль) в 42 мкл DMF. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 22 ч. Затем смесь гасили 0,1 мл концентрированной HCl, разбавляли с помощью DMF, фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиента от 20 до 65% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) в течение 30 мин. с получением в виде белого твердого вещества (1*S*)-8-трет-бутил-*N*-[7-(2-метоксиэтил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-карбоксамид (гидрохлоридная соль) (диастереомер 2, 5,7 мг, 17%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,56 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 10,37-10,09 (m, 1H), 8,14 (d, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,72-7,54 (m, 2H), 7,46-7,30 (m, 1H), 7,13 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,87 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,63 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 4,48 (t, *J*=9,9 Гц, 1H), 4,16 (dd, *J*=16,7, 8,9 Гц, 2H), 3,69 (t, *J*=5,0 Гц, 2H), 3,32 (d, *J*=13,3 Гц, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,19 (d, *J*=5,2 Гц, 2H), 3,16-3,08 (m, 1H), 2,93-2,85 (m, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,26-2,19 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,87-1,75 (m, 6H), 1,74-1,70 (m, 1H), 1,69 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,62 (d, *J*=3,3 Гц, 1H), 1,51 (d, *J*=12,2 Гц, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,26-1,19 (m, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 695,3829, обнаруженное 696,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,63 минуты (способ А на основе LC).

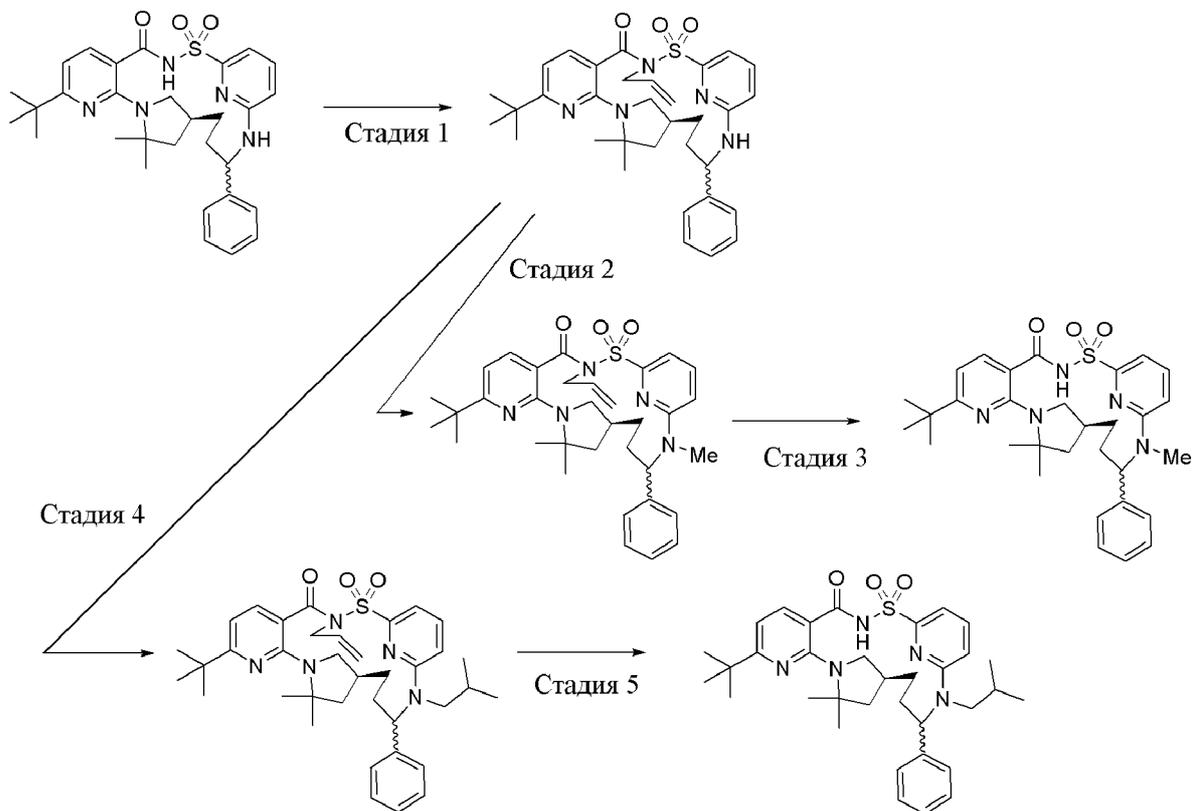
[00482] Соединения, представленные в следующих таблицах, получали способом, аналогичным описанному выше с применением (1*S*)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-

1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-карбоновой кислоты, диастереомера 1, соединения 231, или (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-карбоксилата, диастереомера 1, соединения 225 в качестве исходного материала.

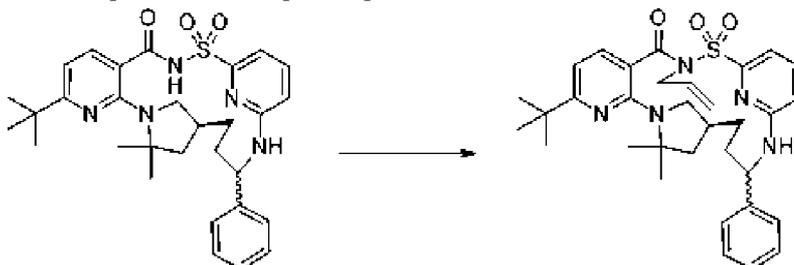
Номер соединения	Структура	Время удерживания в соответствии с LCMS (мин.)	Точная масса	M+1	Способ на основе LCMS
Соединение 13 (диастереомер 1)		1,85	529,272	530,2	Способ А на основе LC
Соединение 221 (диастереомер 1), гидрохлоридная соль		1,5	695,383	696,5	Способ А на основе LC
Соединение 223 (диастереомер 1), гидрохлоридная соль		1,49	637,341	638,2	Способ А на основе LC

Соединение 227 (диастереомер 1)		2,24	737,393	738,2	Способ А на основе LC
------------------------------------	---	------	---------	-------	--------------------------------

Пример 70. Получение (14*S*)-8-*tert*-бутил-12,12,18-триметил-17-фенил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 261 (диастереомер 2)

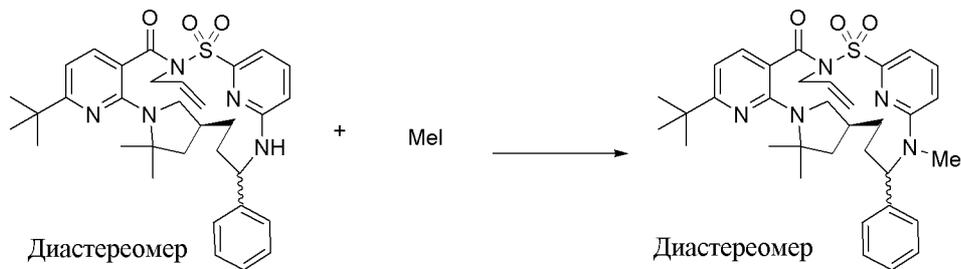


Стадия 1. (14*S*)-8-*tert*-Бутил-12,12-диметил-17-фенил-3-(проп-2-ен-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, диастереомер 2



[00483] Во флакон для микроволновой обработки добавляли карбонат калия (35 мг, 0,2532 ммоль), раствор (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-фенил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 294 (диастереомер 2) (34 мг, 0,06208 ммоль), в DMF (1 мл) и аллилбромид (6,4 мкл, 0,07396 ммоль). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение ночи при к. т. Дополнительный аллилбромид (1,6 мкл, 0,01849 ммоль) добавляли и обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали посредством HPLC (30-99%) ACN:H₂O с модификатором на основе HCl с получением (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-фенил-3-(проп-2-ен-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 2, 34 мг, 93%). ESI-MS масса/заряд расч. 587,293, обнаруженное 588,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,11 минуты (способ G на основе LC).

Стадия 2. (14*S*)-8-*трет*-Бутил-12,12,18-триметил-17-фенил-3-(проп-2-ен-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион



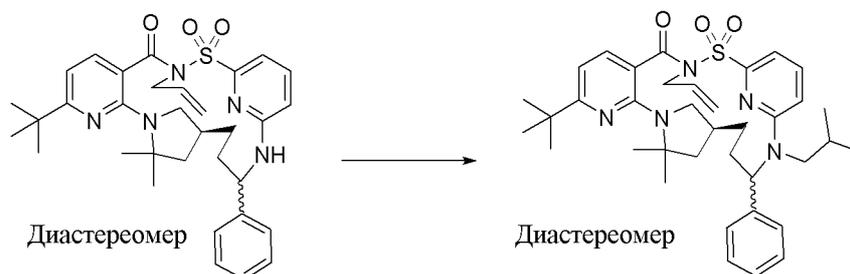
[00484] Во флакон, содержащий (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-фенил-3-(проп-2-ен-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2, 34 мг, 0,05785 ммоль), добавляли DMF (1 мл) и гидрид натрия (3,0 мг 60%вес/вес раствора, 0,07501 ммоль) с последующим добавлением йодметана (3,6 мкл, 0,05783 ммоль). Дополнительный йодметан (1,5 мкл, 0,02409 ммоль) добавляли и обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и очищали посредством HPLC 50%-99% ACN:H₂O с модификатором на основе HCl. (14*S*)-8-*трет*-Бутил-12,12,18-триметил-17-фенил-3-(проп-2-ен-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион выделяли в виде твердого вещества (диастереомер 2, 12,6 мг, 36%). ESI-MS масса/заряд расч. 601,30865, обнаруженное 602,4 (M+1)⁺; время удерживания: 2,31 минуты (способ G на основе LC).

Стадия 3. (14*S*)-8-*трет*-Бутил-12,12,18-триметил-17-фенил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 261 (диастереомер 2)

[00485] Во флакон, содержащий (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12,18-триметил-17-фенил-3-(проп-2-ен-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2, 12,6 мг, 0,02094 ммоль), добавляли 1,2-дихлорэтан (0,5 мл) и тетракис(трифенилфосфан)палладий(0) (24,2 мг,

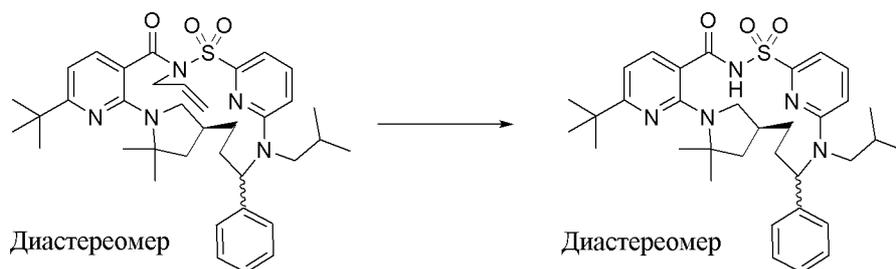
0,02094 ммоль). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение 30 минут и затем бензолсульфонат натрия (3,9 мг, 0,1696 ммоль) добавляли. После 20 минут реакционную смесь фильтровали и очищали посредством HPLC 30%-99% ACN:H₂O с модификатором на основе HCl. (14*S*)-8-*трет*-Бутил-12,12,18-триметил-17-фенил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион выделяли в виде желтого твердого вещества (диастереомер 2, 7,1 мг, 60%). ESI-MS масса/заряд расч. 561,27734, обнаруженное 562,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,8 минуты (способ G на основе LC).

Стадия 4. (14*S*)-8-*трет*-Бутил-12,12-диметил-18-(2-метилпропил)-17-фенил-3-(проп-2-ен-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, диастереомер 2



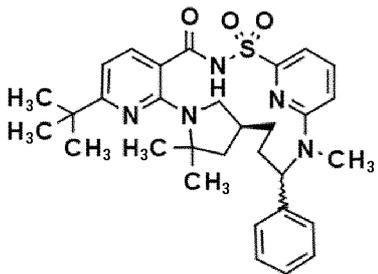
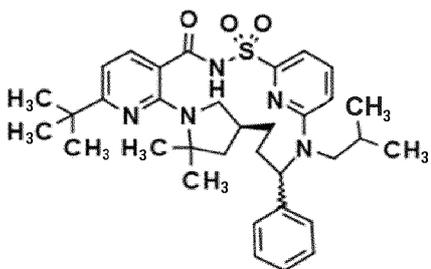
[00486] Во флакон для микроволновой обработки добавляли (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-фенил-3-(проп-2-ен-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2, 19,5 мг, 0,03318 ммоль) и 1-бром-2-метилпропан (110 мкл, 1,012 ммоль). Реакционную смесь подвергали воздействию ультразвука до тех пор, пока она не перешла в раствор. Добавляли гидрид натрия (2,7 мг 60%вес/вес раствора, 0,06751 ммоль) с последующим добавлением DMF (0,2 мл) и обеспечивали перемешивание реакционной смеси при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили метанолом и очищали посредством HPLC 50%-99% ACN:H₂O с модификатором на основе HCl. (14*S*)-8-*трет*-Бутил-12,12-диметил-18-(2-метилпропил)-17-фенил-3-(проп-2-ен-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион выделяли в виде твердого вещества (диастереомер 2, 8,2 мг, 38%). ESI-MS масса/заряд расч. 643,3556, обнаруженное 644,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,54 минуты (способ G на основе LC).

Стадия 5. (14*S*)-8-*трет*-Бутил-12,12-диметил-18-(2-метилпропил)-17-фенил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 270 (диастереомер 2)

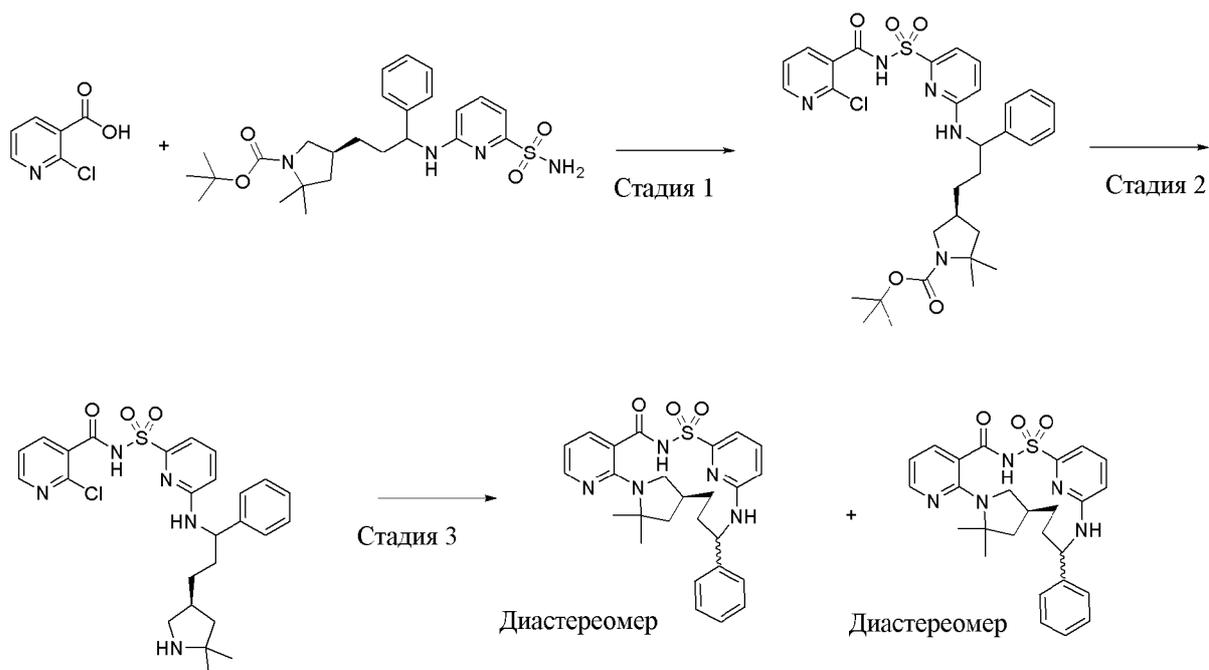


[00487] В пробирку, содержащую (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-18-(2-метилпропил)-17-фенил-3-(проп-2-ен-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2, 8,2 мг, 0,01274 ммоль), добавляли 1,2-дихлорэтан (0,5 мл). Pd(PPh₃)₄ (14,8 мг, 0,01281 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, в тоже время реакционная смесь становилась темно-красной. Бензолсульфонат натрия (2,4 мг, 0,1044 ммоль) добавляли и обеспечивали перемешивание реакционной смеси при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривали, растворяли в DMF и фильтровали. Неочищенную реакционную смесь очищали посредством HPLC 50%-99% ACN:H₂O с модификатором на основе HCl. (14*S*)-8-*трет*-Бутил-12,12-диметил-18-(2-метилпропил)-17-фенил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион выделяли в виде твердого вещества (диастереомер 2, 5,3 мг, 69%). ESI-MS масса/заряд расч. 603,32434, обнаруженное 604,4 (M+1)⁺; время удерживания: 2,23 минуты (способ G на основе LC).

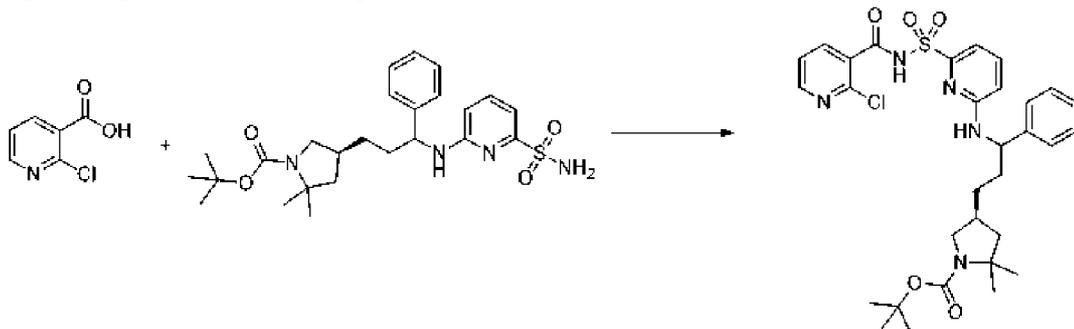
[00488] Соединения, представленные в следующей таблице, получали способом, аналогичным описанному выше с применением (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-фенил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 295 (диастереомер 1) в качестве исходного материала.

Номер соединения	Структура	Время удерживания в соответствии с LCMS (мин.)	Точная масса	M+1	Способ на основе LCMS
Соединение 262 (диастереомер 1)		1,91	561,277	562,4	Способ G на основе LC
Соединение 271 (диастереомер 1)		2,21	603,324	604,5	Способ G на основе LC

Пример 71. Получение (14*S*)-12,12-диметил-17-фенил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 289 (диастереомер 1) и соединения 288 (диастереомер 2)

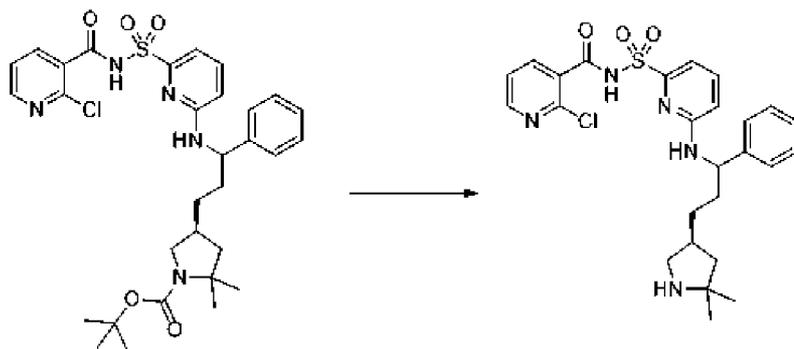


Стадия 1. трет-Бутил-(4S)-4-[3-[[6-[(2-хлорпиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-фенилпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



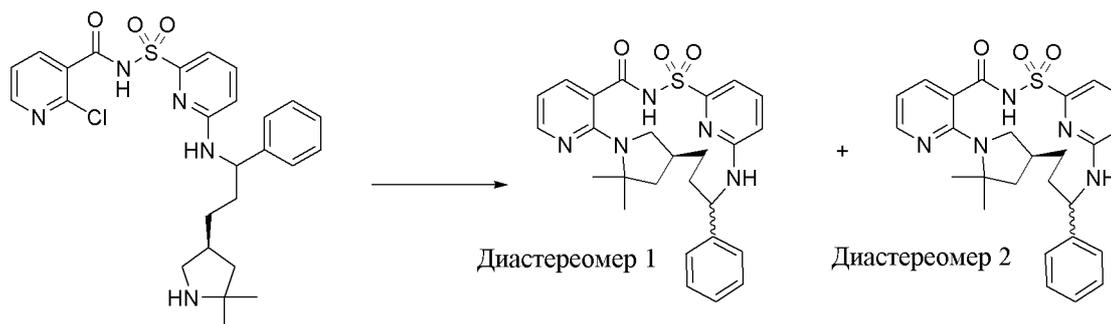
[00489] К раствору 2-хлорпиридин-3-карбоновой кислоты (126,0 мг, 0,8 ммоль) в THF (1,008 мл) добавляли CDI (162 мг, 0,9991 ммоль) (перекристаллизованный из THF) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем добавляли *трет*-бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[3-фенил-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (408,9 мг, 0,8368 ммоль) с последующим добавлением DBU (376 мкл, 2,512 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при комнатной температуре. Концентрировали с удалением THF, затем разбавляли с помощью DMSO, фильтровали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Luna C₁₈ (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и хроматографии с двойным градиентом от 1 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 мМ HCl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением *трет*-бутил-(4S)-4-[3-[[6-[(2-хлорпиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-фенилпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (280,8 мг, 56%). ESI-MS масса/заряд расч. 627,2282, обнаруженное 628,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,77 минуты (способ D на основе LC).

Стадия 2. 2-Хлор-N-[[6-[[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-фенилпропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид



[00490] *трет*-Бутил-(4S)-4-[3-[[6-[(2-хлорпиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]-3-фенилпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (280,7 мг, 0,4468 ммоль) растворяли в DCM (1,225 мл) и к смеси добавляли TFA (2,039 г, 17,88 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Концентрировали смесь до сухого состояния при пониженном давлении, добавляли 1 мл толуола и удаляли с помощью ротационного выпаривания (водяная баня 45°C). Снова добавляли 1 мл толуола и удаляли с помощью ротационного выпаривания (водяная баня 45°C), затем высушивали в высоком вакууме с получением 2-хлор-N-[[6-[[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-фенилпропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль) (287 мг, 100%). ESI-MS масса/заряд расч. 527,1758, обнаруженное 528,4 (M+1)⁺; время удерживания: 0,44 минуты в виде белого твердого вещества (способ D на основе LC).

Стадия 3. (14S)-12,12-Диметил-17-фенил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 289 (диастереомер 1), и (14S)-12,12-диметил-17-фенил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 288 (диастереомер 2)



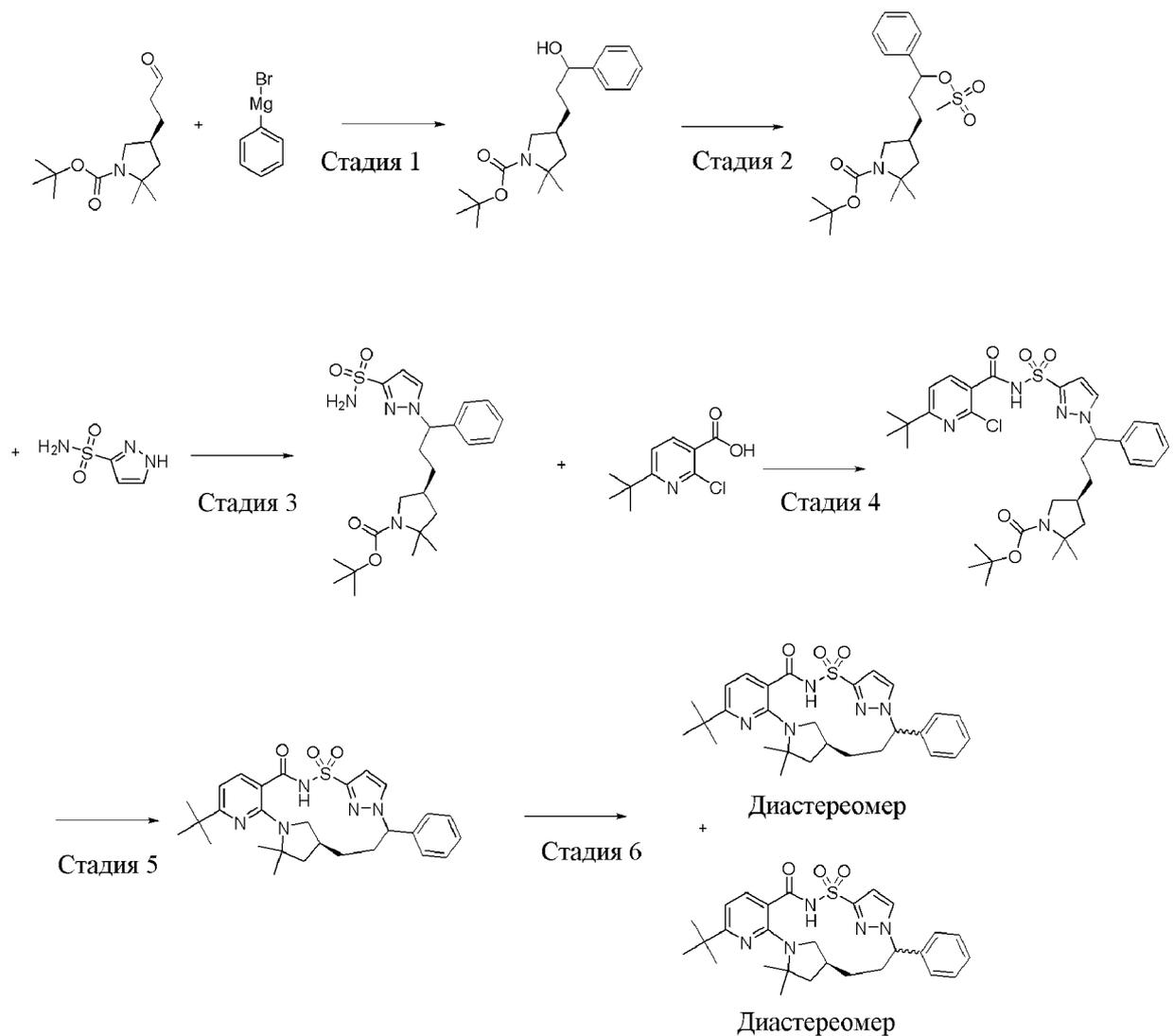
[00491] К раствору 2-хлор-N-[[6-[[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-фенилпропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль) (287 мг, 0,4470 ммоль) в NMP (17 мл) добавляли карбонат калия (432,6 мг, 3,130 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин. Смесь нагревали при 165°C в течение 2 дней. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 1 н. раствором HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x). Органические фазы объединяли, высушивали

(сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до коричневого масла, которое фильтровали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Luna C₁₈ (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и хроматографии с двойным градиентом от 30 до 70% подвижной фазы В в течение 30,0 минуты (подвижная фаза А=Н₂О (5 мМ НСl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл и температура колонки=25°С) с получением двух изомеров, обоих в виде белых твердых веществ:

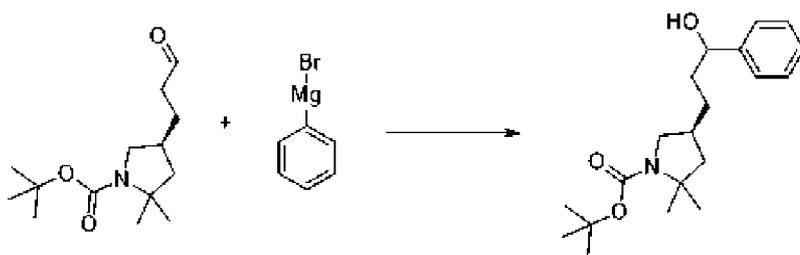
[00492] первый, который элюировался, диастереомер 1: (14*S*)-12,12-диметил-17-фенил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (13,70 мг, 12%). ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,55 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,51 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,33 (s, 2H), 7,28-7,16 (m, 2H), 6,80 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,21 (s, 1H), 3,14 (s, 1H), 2,34 (s, 1H), 1,87 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,71 (s, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,55 (s, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,17 (s, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 491,1991, обнаруженное 492,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,72 минуты (способ Q на основе LC).

[00493] Второй который элюировался, диастереомер 2: (14*S*)-12,12-диметил-17-фенил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (13 мг, 12%). ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,62 (s, 1H), 8,17 (dd, J=4,7, 1,9 Гц, 1H), 7,74-7,67 (m, 2H), 7,62 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,42 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,30 (t, J=7,5 Гц, 2H), 7,20 (t, J=7,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,82 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,62 (dd, J=7,6, 4,7 Гц, 1H), 5,20 (t, J=10,9 Гц, 1H), 3,25 (t, J=8,7 Гц, 1H), 2,77 (t, J=10,5 Гц, 1H), 2,26 (s, 1H), 1,94 (d, J=5,5 Гц, 1H), 1,85 (dd, J=11,9, 5,2 Гц, 1H), 1,72 (d, J=13,3 Гц, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,58 (d, J=12,2 Гц, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,45 (s, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 491,1991, обнаруженное 492,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,68 минуты (способ Q на основе LC).

Пример 72. Получение (18*S*)-4-*трет*-бутил-20,20-диметил-15-фенил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона, соединения 275 (диастереомер 1) и соединения 274 (диастереомер 2)



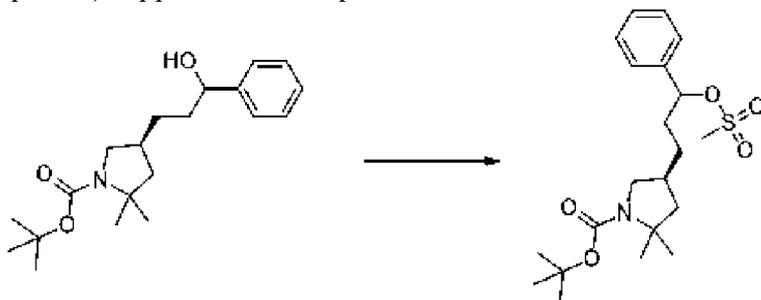
Стадия 1. трет-Бутил-(4*S*)-4-(3-гидрокси-3-фенилпропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00494] К раствору *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-(3-оксопропил)пирролидин-1-карбоксилата (650 мг, 2,545 ммоль) в безводном THF (5 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли бром(фенил)магний (3,1 мл 1,0 М раствора в THF, 3,100 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч., в то же время медленно нагревая до не более к. т. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали. Получающийся в результате коричневый остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением пологого градиента от 100% гексанов до 100% EtOAc с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-(3-

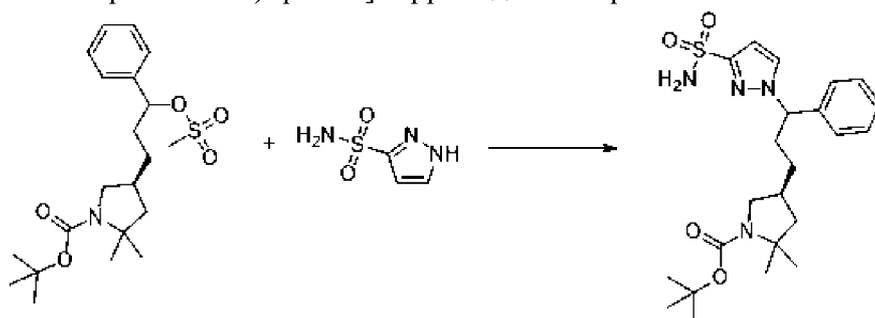
гидрокси-3-фенилпропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (614 мг, 72%) в виде бесцветного масла. ESI-MS масса/заряд расч. 333,2304, обнаруженное 334,38 (M+1)⁺; время удерживания: 0,76 минуты (способ D на основе LC).

Стадия 2. трет-Бутил-(4S)-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилокси-3-фенилпропил)пирролидин-1-карбоксилат



[00495] К раствору *трет*-бутил-(4S)-4-(3-гидрокси-3-фенилпропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (600 мг, 1,799 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и триэтилаmine (760 мкл, 5,453 ммоль) добавляли метансульфонилхлорид (170 мкл, 2,196 ммоль) медленно по каплям при 0°C и обеспечивали нагревание реакционной смеси до не более к. т. и перемешивание в течение 60 минут. Реакционную смесь гасили соевым раствором и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой высушивали над сульфатом натрия и выпаривали с получением *трет*-бутил-(4S)-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилокси-3-фенилпропил)пирролидин-1-карбоксилата (740 мг, 40%), который применяли в том же виде для следующей реакции в том же виде. ESI-MS масса/заряд расч. 411,20795, обнаруженное 348,4 (M+1)⁺; время удерживания: 0,69 минуты (способ D на основе LC).

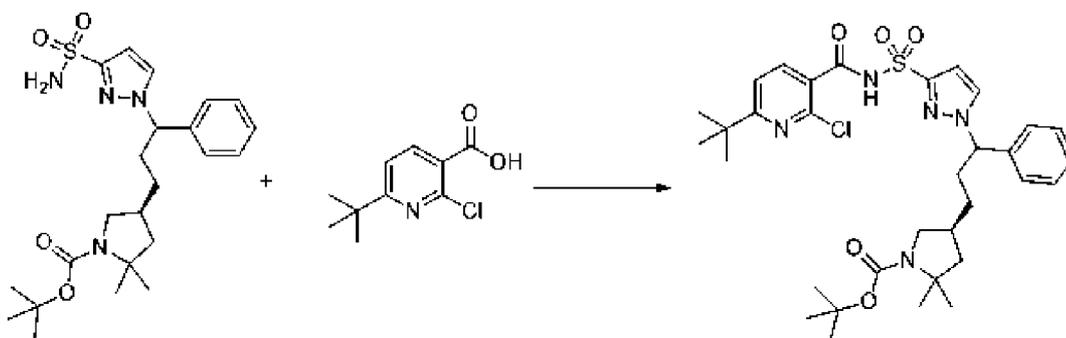
Стадия 3. трет-Бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[3-фенил-3-(3-сульфамойлпиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат и трет-бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[3-фенил-3-(5-сульфамойлпиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат



[00496] К раствору *трет*-бутил-(4S)-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилокси-3-фенилпропил)пирролидин-1-карбоксилата (700 мг, 1,701 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли 1H-пиразол-3-сульфонамид (757 мг, 5,144 ммоль) и карбонат цезия (2,8 г, 8,594 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 24 ч. К реакционной смеси воду добавляли и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Получающийся в результате коричневый остаток фильтровали через

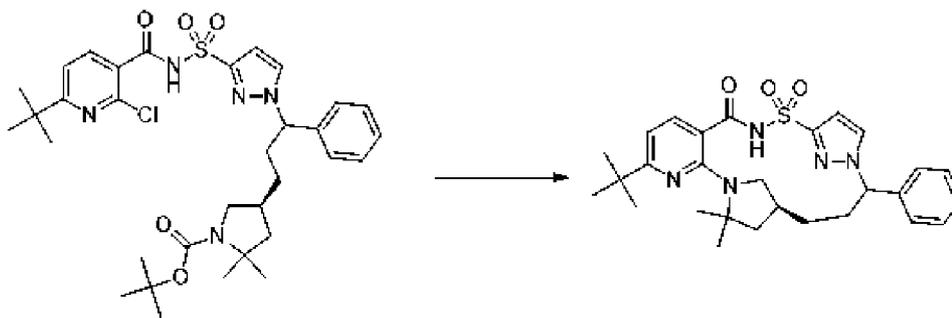
диск фильтра Ватмана (puradisc 25 TF) и фильтрат очищали с помощью способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением хроматографирования с двойным градиентом 30-99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 мМ НСl), подвижная фаза В=CH₃CN. Расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл и температура колонки=25°C с получением требуемого *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-фенил-3-(3-сульфамойлпиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилата (184 мг, 23%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,47-7,26 (m, 7H), 6,62 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 5,50 (q, *J*=7,4, 6,8 Гц, 1H), 3,56 (dt, *J*=19,9, 9,0 Гц, 1H), 2,86-2,68 (m, 1H), 2,39-2,26 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 2H), 1,88 (ddd, *J*=17,1, 11,9, 6,0 Гц, 1H), 1,36 (dd, *J*=25,2, 14,1 Гц, 13H), 1,24 (s, 3H), 1,23-1,10 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 462,23007, обнаруженное 463,4 (M+1)⁺; время удерживания: 0,48 минуты (способ I на основе LC).

Стадия 4. трет-Бутил-(4*S*)-4-[3-[3-[(6-трет-бутил-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамойл]пиразол-1-ил]-3-фенилпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



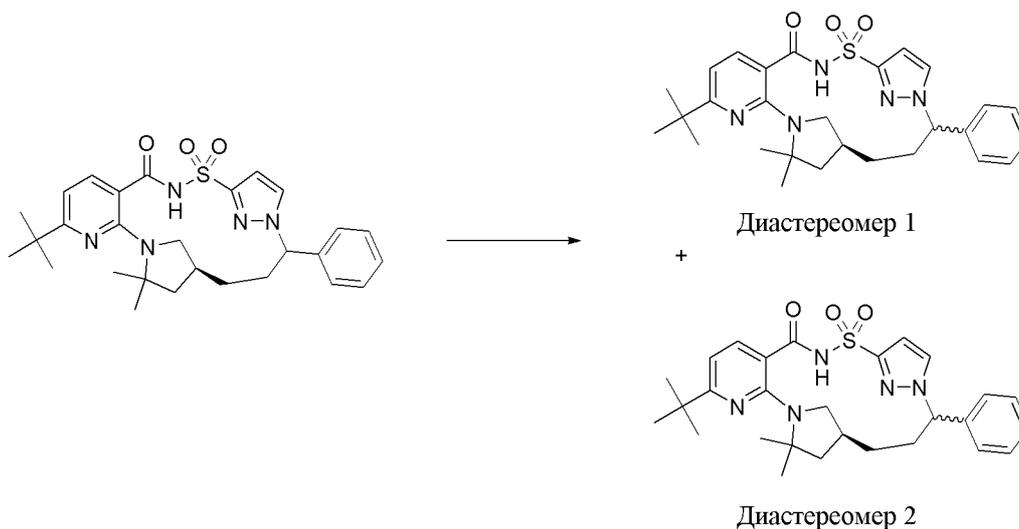
[00497] К раствору 6-*трет*-бутил-2-хлор-пиридин-3-карбоновой кислоты (126 мг, 0,5897 ммоль) в THF (2 мл) добавляли CDI (98 мг, 0,6044 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем добавляли *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-фенил-3-(3-сульфамойлпиразол-1-ил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат (180 мг, 0,3891 ммоль) с последующим добавлением DBU (200 мкл, 1,337 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при комнатной температуре. Концентрировали с удалением THF, затем разбавляли с помощью DMSO, фильтровали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением хроматографирования с двойным градиентом от 30 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 мМ НСl), подвижная фаза В=ацетонитрил) с получением в виде смеси диастереомеров *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[3-[(6-*трет*-бутил-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамойл]пиразол-1-ил]-3-фенилпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (98 мг, 38%). ESI-MS масса/заряд расч. 657,27515, обнаруженное 658,5 (M+1)⁺; время удерживания: 0,7 минуты (способ I на основе LC).

Стадия 5. (1*S*)-4-трет-Бутил-20,20-диметил-15-фенил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион



[00498] Раствор *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[3-[(6-*трет*-бутил-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]пиразол-1-ил]-3-фенилпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (98 мг, 0,1489 ммоль) в DCM (500 мкл) и TFA (100 мкл, 1,298 ммоль) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель выпаривали. Материал растворяли в NMP (2 мл) и карбонат калия (322 мг, 2,330 ммоль) добавляли. Смесь продували азотом в течение 5 мин. Смесь нагревали при 140°C в течение 2 дней и при 160°C в течение еще 3 дней. Реакционную смесь фильтровали через диск фильтра Ватмана (puradisc 25 TF) и фильтрат очищали с помощью способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Luna C₁₈ (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и хроматографии с двойным градиентом 30-99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=Н₂О(5 мМ НСl), подвижная фаза В=СН₃CN. Расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением (18*S*)-4-*трет*-бутил-20,20-диметил-15-фенил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-триона (10,3 мг, 13%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,77 (s, 1H), 8,22 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,50 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,41-7,33 (m, 5H), 6,90 (d, *J*=2,3 Гц, 1H), 6,62 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 5,55 (d, *J*=12,3 Гц, 1H), 2,91-2,81 (m, 1H), 2,40-2,24 (m, 2H), 2,19 (s, 1H), 2,08 (t, *J*=11,2 Гц, 1H), 1,98 (t, *J*=10,1 Гц, 1H), 1,78 (dd, *J*=11,7, 5,4 Гц, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,27 (s, 10H), 0,71 (td, *J*=12,1, 7,2 Гц, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 521,24603, обнаруженное 522,16 (M+1)⁺; время удерживания: 1,62 минуты (способ G на основе LC).

Стадия 6. (18*S*)-4-трет-Бутил-20,20-диметил-15-фенил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион, соединение 275 (диастереомер 1), и (18*S*)-4-трет-бутил-20,20-диметил-15-фенил-10λ⁶-тиа-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион, соединение 274 (диастереомер 2)

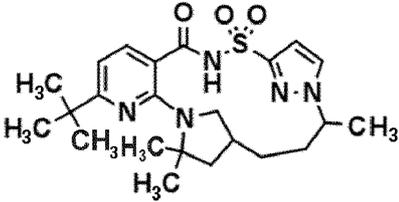
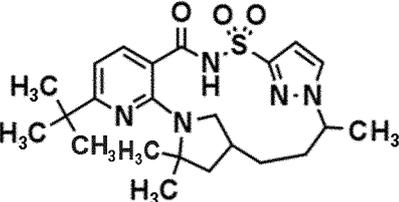


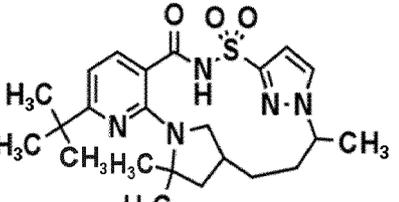
[00499] (18*S*)-4-*трет*-Бутил-20,20-диметил-15-фенил-10λ⁶-тия-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (смесь диастереомеров, 8 мг, 0,01534 ммоль) подвергали хиральному разделению с помощью хроматографии SFC с применением Phenomenex LUX-4 (250 × 10 мм, размер частиц 5 мкм) с применением 38% MeOH (без модификатора), 62% CO₂ (без модификатора), 65% при 10 мл/мин. в течение 14 минут с получением двух изомеров:

[00500] первый, который элюировался, диастереомер 1: (18*S*)-4-*трет*-бутил-20,20-диметил-15-фенил-10λ⁶-тия-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (3,0 мг, 75%). ESI-MS масса/заряд расч. 521,24603, обнаруженное 522,1 (M+1)⁺; время удерживания: 1,6 минуты (способ G на основе LC).

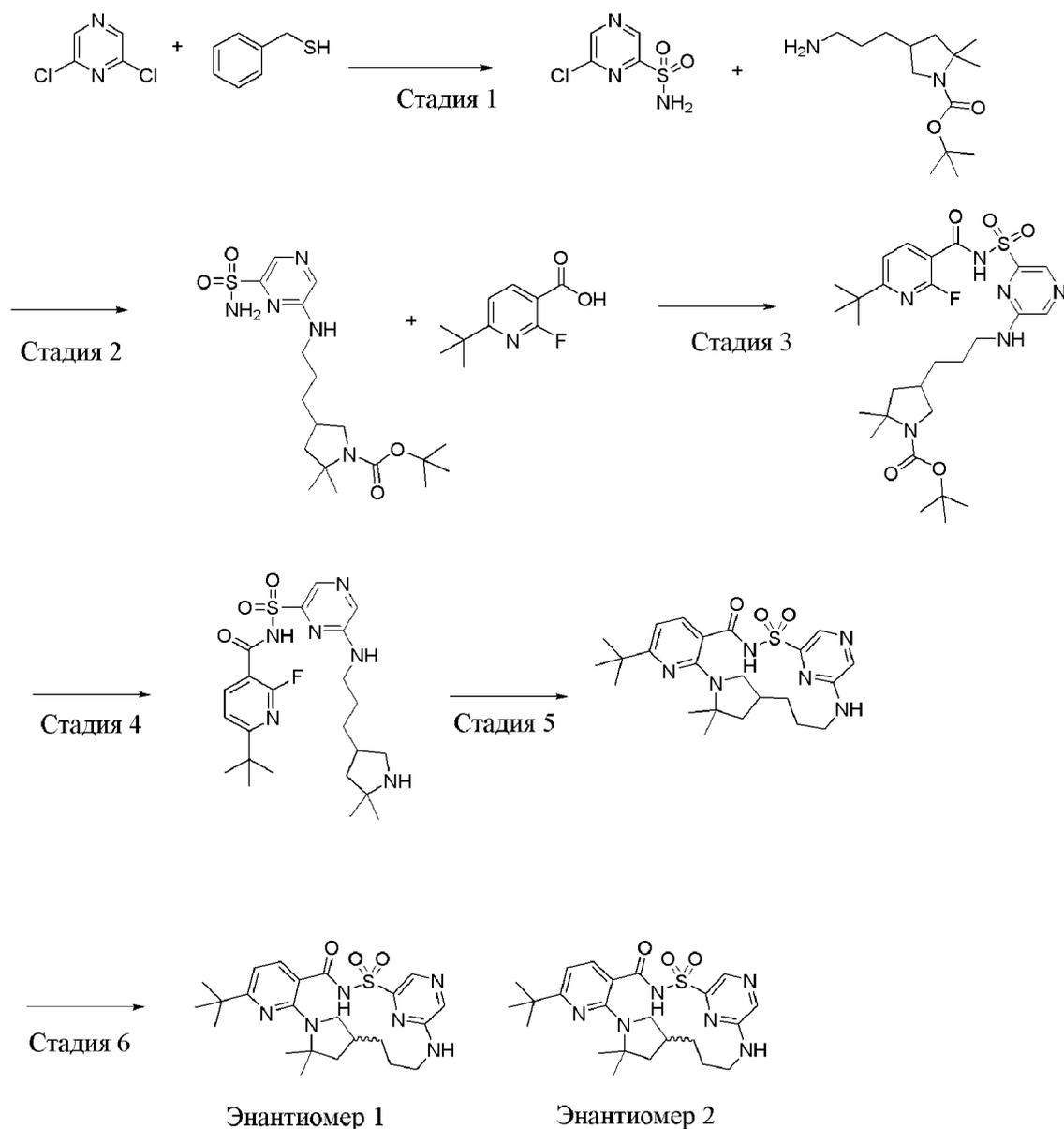
[00501] Второй который элюировался, диастереомер 2: (18*S*)-4-*трет*-бутил-20,20-диметил-15-фенил-10λ⁶-тия-1,3,9,14,22-пентаазатетрацикло[16.2.1.111,14.02,7]докоза-2,4,6,11(22),12-пентаен-8,10,10-трион (1,5 мг, 37%), значение ESI-MS масса/заряд расч. 521,24603, обнаруженное 522,16 (M+1)⁺; время удерживания: 1,61 минуты (способ G на основе LC).

[00502] Соединения, представленные в следующих таблицах, получали способом, аналогичным описанному выше, с применением бромида метилмагния в качестве исходного материала на стадии 1.

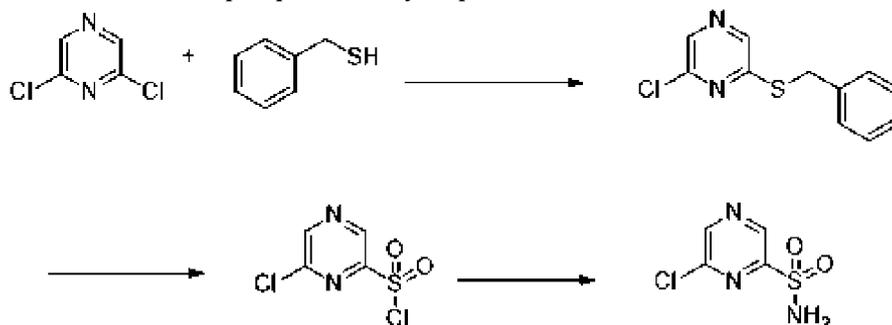
Номер соединения	Структура	Время удерживания в соответствии с LCMS (мин.)	Точная масса	M+1	Способ на основе LCMS
Соединение 273 (диастереомер 1)		1,34	459,23	460,17	Способ G на основе LC
Соединение 272 (диастереомер 2)		1,34	459,23	460,11	Способ G на основе LC

Номер соединения	Структура	ЯМР
Соединение 273 (диастереомер 1)		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,65 (s, 1H), 8,02 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,48 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,86 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,60 (d, J=7,9 Гц, 1H), 4,41 (dd, J=12,0, 6,4 Гц, 1H), 2,63 (t, J=8,5 Гц, 1H), 2,11-1,98 (m, 2H), 1,87 (q, J=10,8 Гц, 1H), 1,79-1,64 (m, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,51-1,47 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,37 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,26 (s, 9H), 0,55 (q, J=11,8 Гц, 1H).

Пример 73. Получение 8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,21,23-гексаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 253 (энантиомер 1), и соединения 252 (энантиомер 2)



Стадия 1. 6-Хлорпирозин-2-сульфонамид

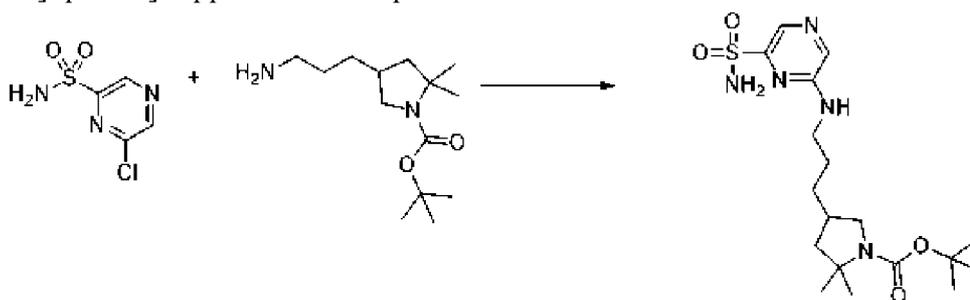


[00503] Смесь 2,6-дихлорпирозина (7,2 г, 48 ммоль, 1,0 экв.), фенолметантиола (5,8 мл, 49 ммоль, 1,0 экв.) и гидроксида натрия (2,5 г, 62 ммоль, 1,3 экв.) в 40 мл EtOH перемешивали при к. т. в течение 6 ч. Этанол подвергали ротационному выпариванию, 100 мл воды добавляли и экстрагировали дихлорметаном (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты высушивали с помощью MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат подвергали ротационному выпариванию и высушивали под вакуумом с получением

неочищенного 2-(бензилтио)-6-хлорпиперазина (11 г) в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 250 МГц): δ 8,31 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,36 (m, 5H), 4,41 (s, 2H) ppm. LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+=237,1$

[00504] Смесь 2-(бензилтио)-6-хлорпиперазина (6,4 г, 27 ммоль, 1,0 экв.) в 100 мл хлороформа и 25 мл воды охлаждали до 0°C и газообразный хлор барботировали через раствор в течение 5 мин. 30% Водный раствор гидроксида натрия применяли в качестве ловушки для избытка Cl_2 . Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Верхний водный слой удаляли и отбрасывали. Нижний органический слой охлаждали до 0°C и 40 мл NH_4OH осторожно добавляли. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 45 мин., подвергали ротационному выпариванию и очищали с помощью флэш-хроматографии с применением колонки 120 г и элюирования градиентом 50-100% EtOAc/гексаны в течение 30 мин. с получением 6-хлорпиперазин-2-сульфонамида (2,9 г, выход 56%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 250 МГц): δ 9,08 (m, 2H), 7,97 (s, br, 2H) ppm. LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+=193,4$ (способ Р на основе LC).

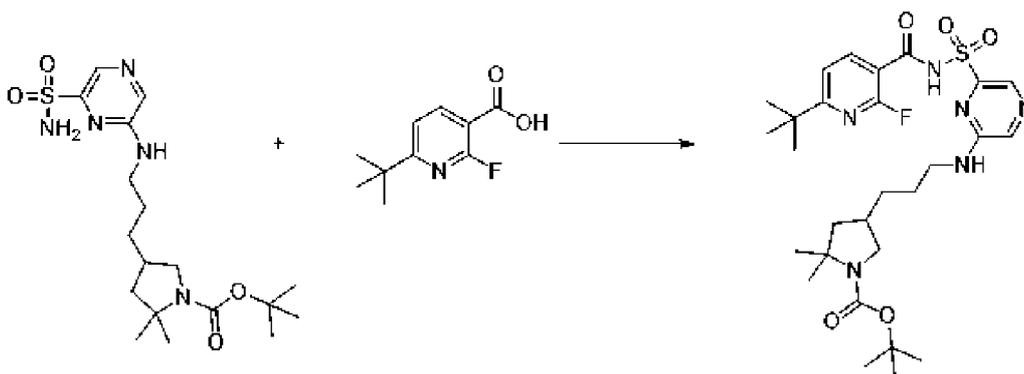
Стадия 2. трет-Бутил-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойлпиперазин-2-ил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



[00505] Во флаконе объемом 20 мл 6-хлорпиперазин-2-сульфонамид (312 мг, 1,611 ммоль), *трет*-бутил-4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (295 мг, 1,151 ммоль), DIPEA (1,0 мл, 5,741 ммоль) растворяли в *n*-BuOH (2,25 мл). Флакон герметизировали и перемешивали при 140°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и выливали в воду (100 мл), и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×50 мл), высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Оранжевый остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 40 грамм, обнаружение ELSD) с применением градиента от 100% гексанов до 80% этилацетата в гексанах с получением светло-желтого твердого вещества *трет*-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойлпиперазин-2-ил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (264 мг, 55%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, $J=6,1$ Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,38 (s, 2H), 3,56 (q, $J=9,7$ Гц, 1H), 3,31-3,28 (m, 2H), 2,89-2,72 (m, 1H), 2,24-2,03 (m, 1H), 1,90 (tt, $J=13,7, 6,1$ Гц, 1H), 1,56 (dt, $J=15,0, 6,9$ Гц, 2H), 1,45 (d, $J=12,2$ Гц, 1H), 1,39 (d, $J=11,2$ Гц, 12H), 1,34 (s, 1H), 1,29 (dd, $J=13,7, 7,0$ Гц, 1H), 1,25 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 413,2097, обнаруженное 414,4 ($\text{M}+1$) $^+$; время удерживания: 1,62 минуты (способ А на основе LC).

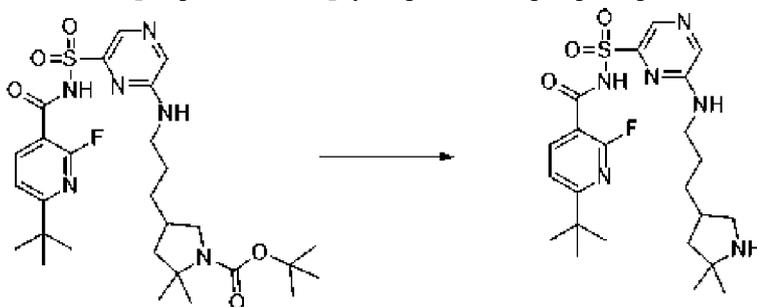
Стадия 3. трет-Бутил-4-[3-[[6-[(6-трет-бутил-2-фтор-пиперидин-3-

карбонил)сульфамоил]пиазин-2-ил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00506] В круглодонную колбу добавляли 6-*трет*-бутил-2-фтор-пиадин-3-карбоновую кислоту (227,6 мг, 1,154 ммоль), карбонилдиимидазол (187,1 мг, 1,154 ммоль) и THF (3,7 мл). Реакционную смесь продували азотом и обеспечивали перемешивание при 35°C в течение 4 ч. На данном этапе добавляли раствор *трет*-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамоилпиазин-2-ил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (367 мг, 0,8875 ммоль) в THF (3,7 мл) с последующим добавлением DBU (400 мкл, 2,675 ммоль). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси при к. т. в течение выходных дней. С помощью анализа UPLC показывали требуемый продукт в реакционной смеси. Реакционную смесь гасили 1 н. раствором лимонной кислоты и три раза экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои высушивали над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенное масло растворяли в DMF и очищали посредством хроматографии с обращенной фазой с применением 50%-99% ACN:H₂O с модификатором на основе HCl. *трет*-Бутил-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиадин-3-карбонил)сульфамоил]пиазин-2-ил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат выделяли в качестве бежевого твердого вещества (220 мг, 42%). ESI-MS масса/заряд расч. 592,2843, обнаруженное 593,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,59 минуты (способ G на основе LC).

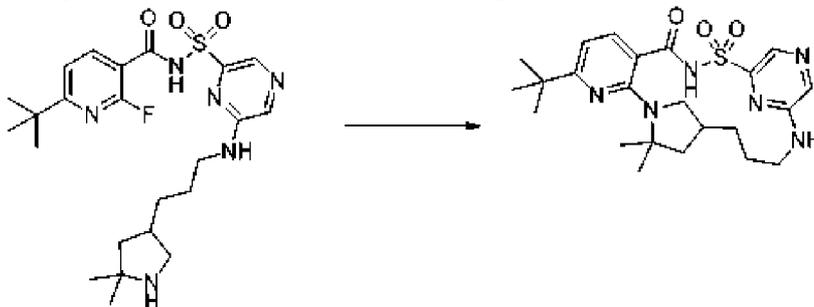
Стадия 4. 6-*трет*-Бутил-N-[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропиламино]пиазин-2-ил]сульфонил-2-фтор-пиадин-3-карбоксамид



[00507] В круглодонную колбу, содержащую *трет*-бутил-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиадин-3-карбонил)сульфамоил]пиазин-2-ил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (220 мг, 0,3712 ммоль), добавляли DCM (3 мл) и HCl (3 мл 4 М раствора, 12,00 ммоль). Через 1 ч. реакционную смесь выпаривали до сухого состояния и помещали в условия высокого вакуума в течение 3 ч. с получением 6-*трет*-

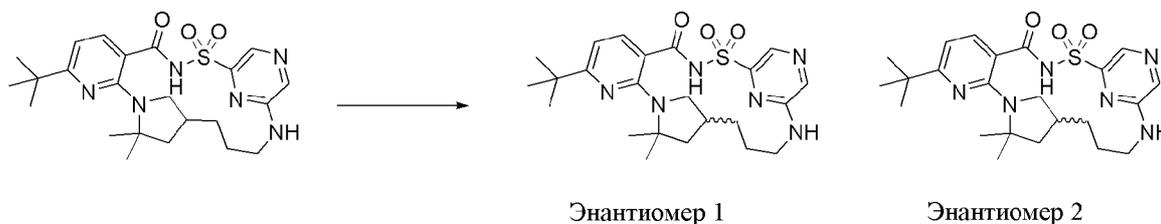
бутил-*N*-[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропиламино]пиразин-2-ил]сульфонил-2-фтор-пиридин-3-карбоксамида (гидрохлоридная соль) (196 мг, 100%). ESI-MS масса/заряд расч. 492,2319, обнаруженное 493,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,37 минуты (способ G на основе LC).

Стадия 5. 8-трет-Бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,21,23-гексаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион



[00508] Во флакон для микроволновой обработки добавляли карбонат калия (512 мг, 3,705 ммоль), молекулярные сита с размером пор 3 Å (10 штук) и раствор 6-трет-бутил-*N*-[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропиламино]пиразин-2-ил]сульфонил-2-фтор-пиридин-3-карбоксамида (гидрохлоридная соль) (196 мг, 0,3705 ммоль) в NMP (12 мл). Реакционную смесь нагревали при 150°C в предварительно нагретой масляной бане в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к. т., гасили 1 н. раствором HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои высушивали над сульфатом натрия, выпаривали и очищали посредством хроматографии с обращенной фазой с применением 20%-99% ACN:H₂O с модификатором на основе HCl. 8-трет-Бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,21,23-гексаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион выделяли в виде желтого твердого вещества (91 мг, 52%). ESI-MS масса/заряд расч. 472,22565, обнаруженное 473,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,27 минуты (способ G на основе LC).

Стадия 6. 8-трет-Бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,21,23-гексаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 253 (энантиомер 1), и 8-трет-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,21,23-гексаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 252 (энантиомер 2)



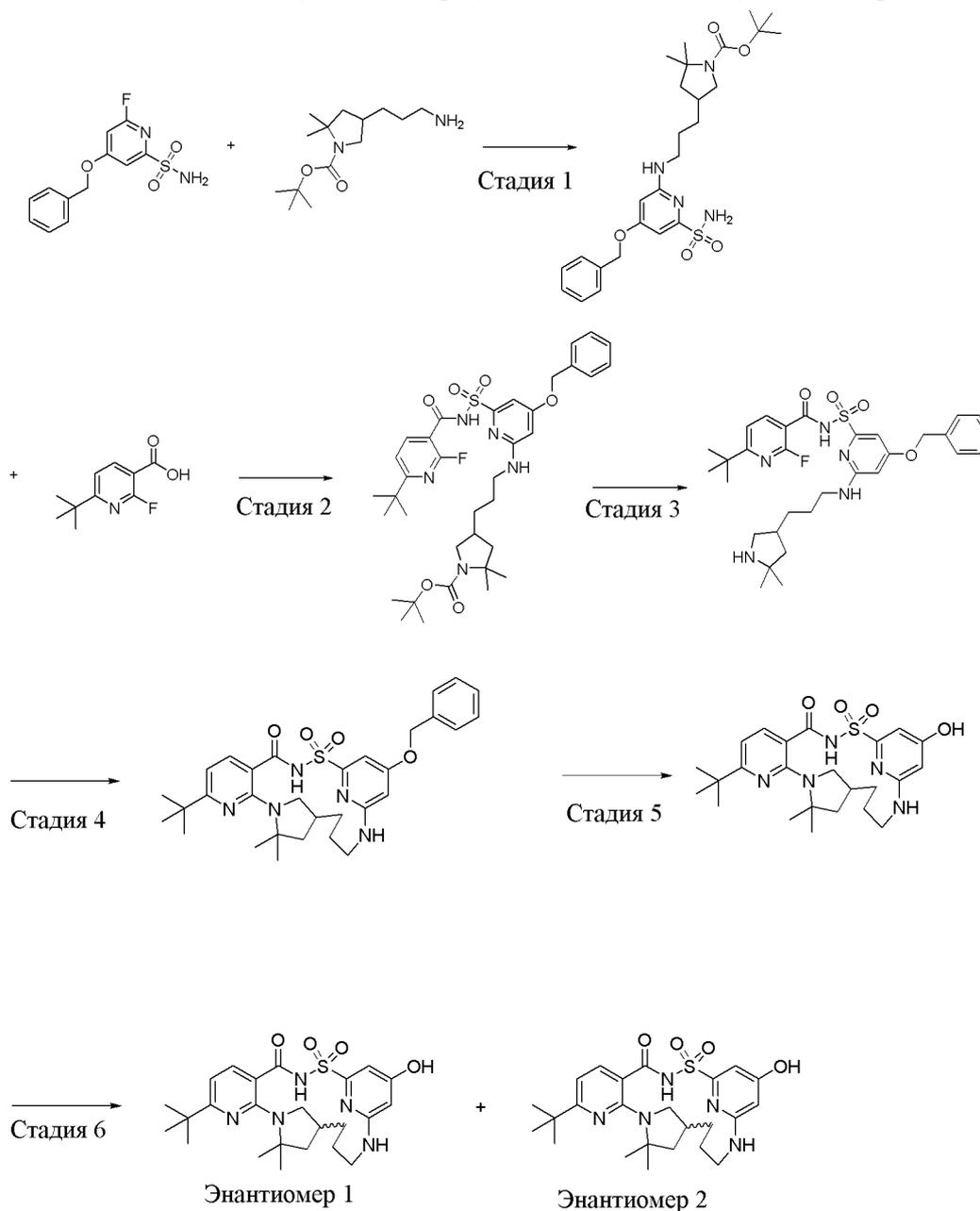
[00509] 8-трет-Бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,21,23-гексаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (91 мг, 0,1926 ммоль) подвергали хиральной SFC с применением следующего способа: колонка ChiralPaK IG (250 × 21,2 мм, 5 мкм), 40°C, подвижная фаза 22% MeOH, 78% CO₂,

поток 70 мл/мин., концентрация 30 мг/мл в MeOH:DMSO (83:17), объем вводимого образца 500 мкл, давление 142 бар, длина волны 218 нм. Выделяли два изомера:

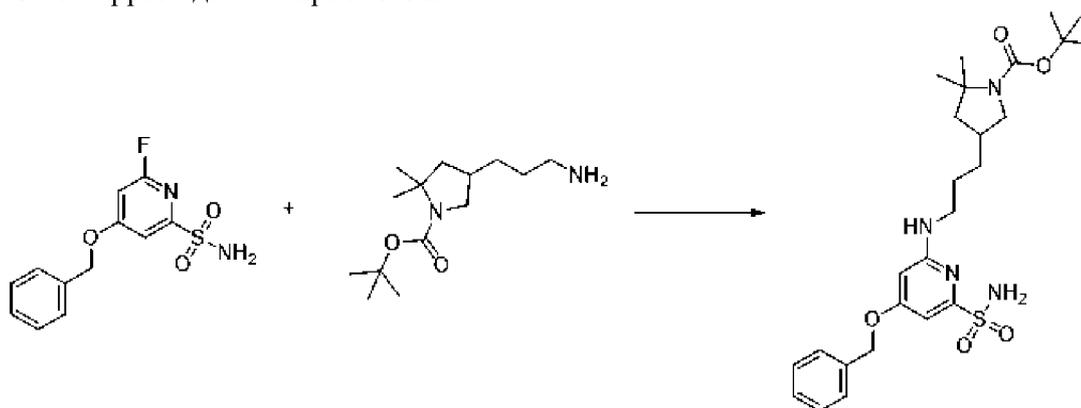
[00510] Энантиомер 1, пик 1: 8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,21,23-гексаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (31,3 мг, 69%). ESI-MS масса/заряд расч. 472,22565, обнаруженное 473,1 (M+1)⁺; время удерживания: 1,91 минуты (способ А на основе LC).

[00511] Энантиомер 2, пик 2: 8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,21,23-гексаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (34,5 мг, 76%). ESI-MS масса/заряд расч. 472,22565, обнаруженное 473,1 (M+1)⁺; время удерживания: 1,91 минуты (способ А на основе LC).

Пример 74. Получение 8-*трет*-бутил-21-гидрокси-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 251 (энантиомер 1) и соединения 250 (энантиомер 2)

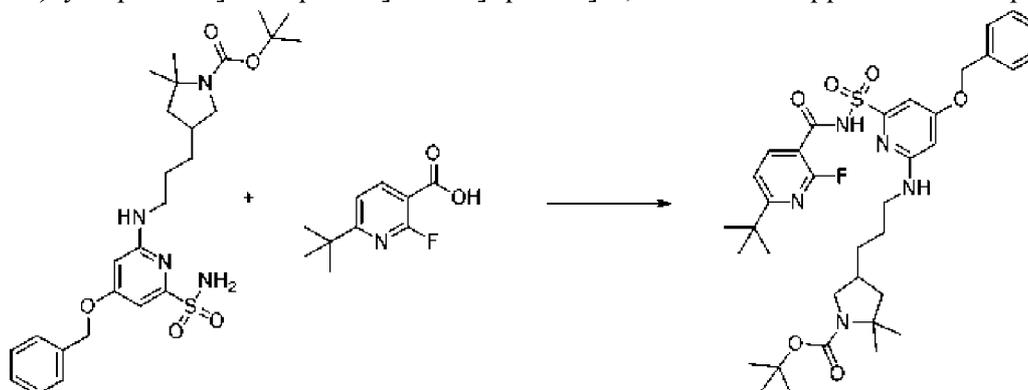


Стадия 1. трет-Бутил-4-[3-[(4-бензилокси-6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00512] Во флакон для микроволновой обработки объемом 20 мл добавляли 4-бензилокси-6-фтор-пиридин-2-сульфонамид (500 мг, 1,771 ммоль), *трет*-бутил-4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (324 мг, 1,264 ммоль), диизопропилэтиламин (1,1 мл, 6,315 ммоль) и 1-бутанол (3,75 мл). Флакон герметизировали и перемешивали при 140°C в течение ночи. UPLC показала превращение в требуемый продукт. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и выливали в воду (100 мл), и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 × 50 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Оранжевый остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 40 грамм, обнаружение ELSD) с применением градиента от 100% гексанов до 80% этилацетата в гексанах с получением белой пены *трет*-бутил-4-[3-[(4-бензилокси-6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (453 мг, 69%). ESI-MS масса/заряд расч. 518,2563, обнаруженное 519,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,96 минуты (способ А на основе LC).

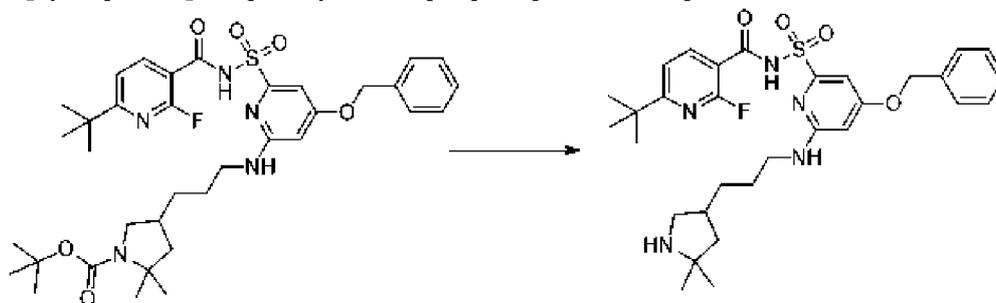
Стадия 2. трет-Бутил-4-[3-[[4-бензилокси-6-[(6-трет-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00513] В круглодонную колбу добавляли 6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбоновую кислоту (223,8 мг, 1,135 ммоль), карбонилдиимидазол (184 мг, 1,135 ммоль) и THF (4,5 мл). Реакционную смесь продували азотом и обеспечивали перемешивание при 35°C в течение 4 ч. На данном этапе добавляли раствор *трет*-бутил-4-[3-[(4-бензилокси-6-

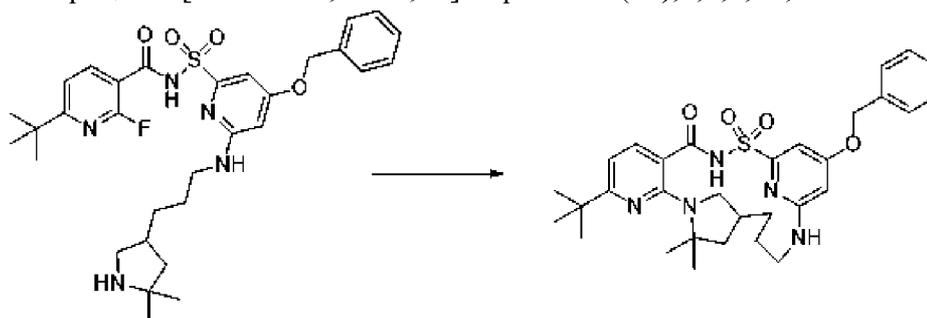
сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (453 мг, 0,8734 ммоль) в THF (4,5 мл) с последующим добавлением DBU (400 мкл, 2,675 ммоль). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси при к. т. в течение выходных дней. С помощью анализа UPLC показывали требуемый продукт в реакционной смеси. Реакционную смесь гасили 1 н. раствором лимонной кислоты и три раза экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои высушивали над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенное масло растворяли в DMF и очищали посредством хроматографии с обращенной фазой 70%-99% ACN:H₂O с модификатором на основе HCl. *трет*-Бутил-4-[3-[[4-бензилокси-6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат выделяли в виде белого твердого вещества (170 мг, 28%). ESI-MS масса/заряд расч. 697,33093, обнаруженное 698,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,92 минуты (способ G на основе LC).

Стадия 3. N-[[4-Бензилокси-6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбоксамид



[00514] В круглодонную колбу, содержащую *трет*-бутил-4-[3-[[4-бензилокси-6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (170 мг, 0,2436 ммоль), добавляли DCM (3 мл) и HCl (3 мл 4 М раствора в диоксане, 12,00 ммоль). Через 1 ч. при к. т. реакционную смесь выпаривали и высушивали в условия высокого вакуума в течение 3 ч. с получением N-[[4-бензилокси-6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбоксамид (гидрохлоридная соль) (154 мг, 100%). ESI-MS масса/заряд расч. 597,2785, обнаруженное 598,3 (M+1)⁺; время удерживания: 0,77 минуты (способ G на основе LC).

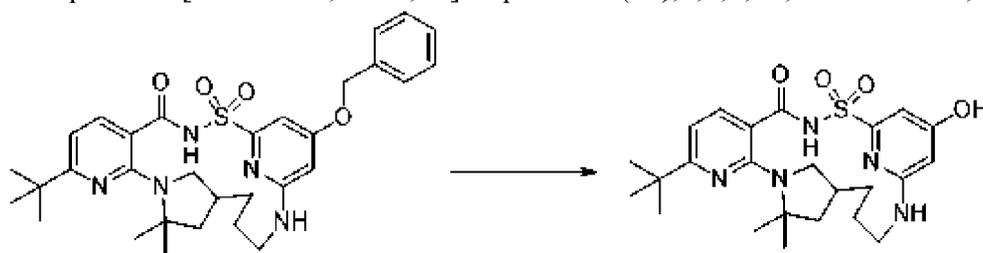
Стадия 4. 21-(Бензилокси)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион



[00515] Во флакон для микроволновой обработки добавляли карбонат калия (336 мг,

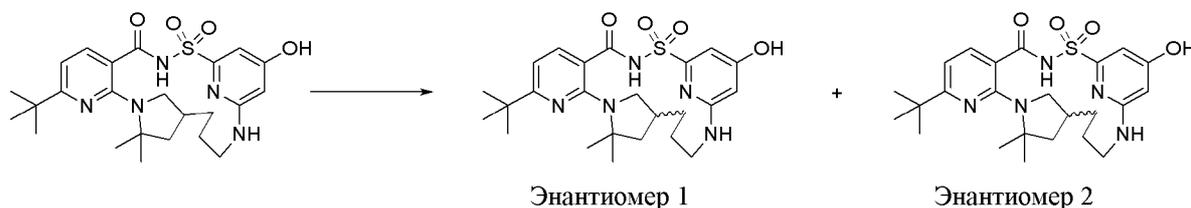
2,431 ммоль), молекулярные сита 3 Å и раствор *N*-[[4-бензилокси-6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-*трет*-бутил-2-фторпиридин-3-карбоксамида (гидрохлоридная соль) (154 мг, 0,2428 ммоль) в NMP (9,2 мл). Реакционную смесь нагревали при 150°C в предварительно нагретой масляной бане в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к. т., гасили 1 н. раствором HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои высушивали над сульфатом натрия, выпаривали и очищали посредством хроматографии с обращенной фазой с применением 40%-99% ACN:H₂O с модификатором на основе HCl. 21-(Бензилокси)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион выделяли в виде белого твердого вещества (88 мг, 63%). ESI-MS масса/заряд расч. 577,2723, обнаруженное 578,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,76 минуты (способ G на основе LC).

Стадия 5. 8-*трет*-Бутил-21-гидрокси-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион



[00516] В круглодонную колбу, содержащую 21-(бензилокси)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (88 мг, 0,1523 ммоль), добавляли Pd на C, влажный, Degussa (88 мг 10% вес/вес смеси, 0,08269 ммоль) и изопропанол (3 мл). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 минут и затем газообразный водород из баллона добавляли к реакционной смеси в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и очищали посредством хроматографии с обращенной фазой (40%-99% ACN:H₂O с модификатором на основе HCl) с получением 8-*трет*-бутил-21-гидрокси-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (53 мг, 71%). ESI-MS масса/заряд расч. 487,2253, обнаруженное 488,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,17 минуты (способ G на основе LC).

Стадия 6. 8-*трет*-Бутил-21-гидрокси-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 251 (энантиомер 1), и 8-*трет*-бутил-21-гидрокси-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 250 (энантиомер 2)

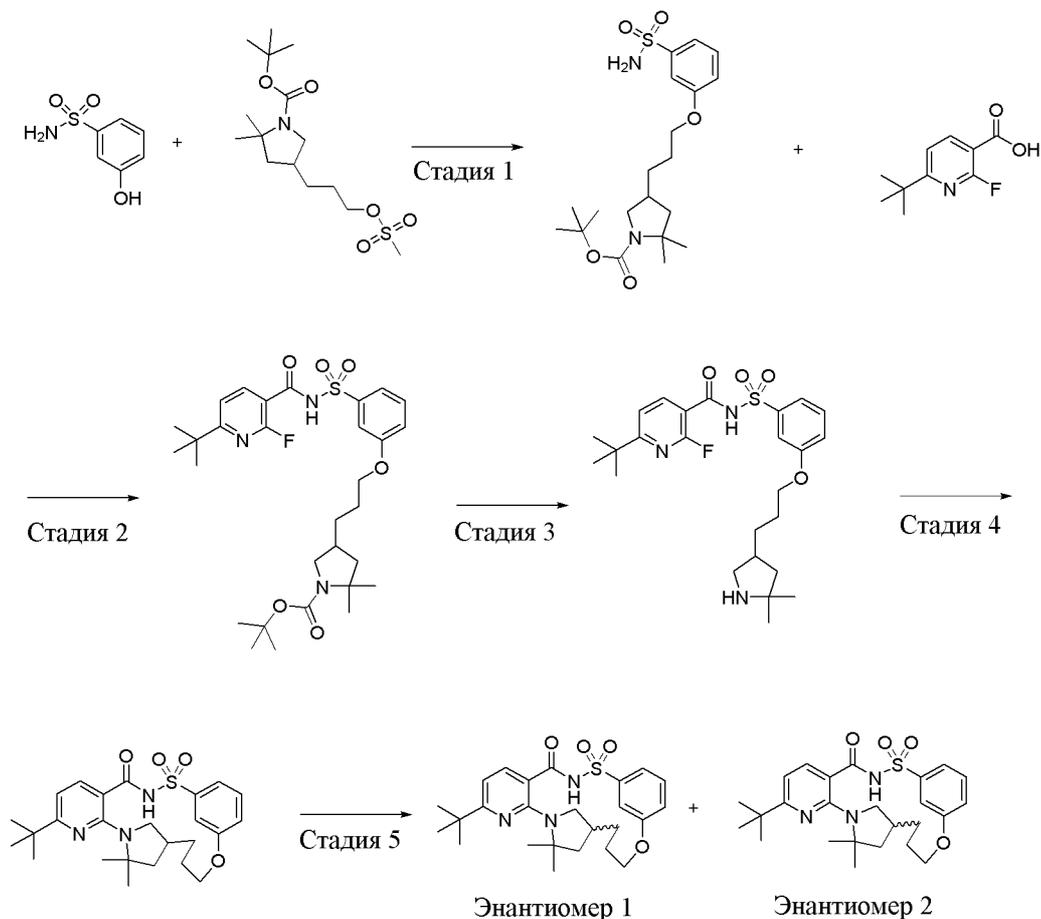


[00517] 8-*трет*-Бутил-21-гидрокси-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (53 мг, 0,1087 ммоль) подвергали хиральной SFC с применением следующего способа: колонка ChiralPaK IG (250 × 10 мм, 5 мкм), 35°C, подвижная фаза 30% MeOH, 70% CO₂, поток 10 мл/мин., концентрации 23 мг/мл в MeOH, объем вводимого образца 70 мкл, давление 174 бар, длина волны 223 нм с получением двух энантиомеров.

[00518] Первый, который элюировался, энантиомер 1: 8-*трет*-бутил-21-гидрокси-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (18,0 мг, 68%). ESI-MS масса/заряд расч. 487,2253, обнаруженное 488,1 (M+1)⁺; время удерживания: 1,83 минуты (способ А на основе LC).

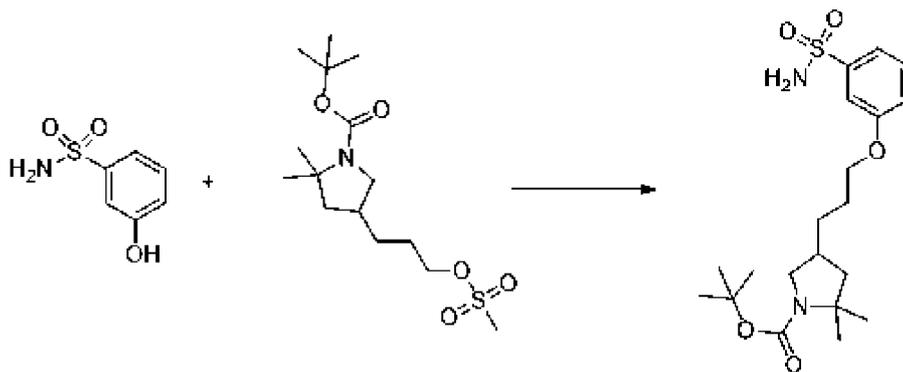
[00519] Второй, который элюировался, энантиомер 2: 8-*трет*-бутил-21-гидрокси-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (13,2 мг, 49%), значение ESI-MS масса/заряд расч. 487,2253, обнаруженное 488,1 (M+1)⁺; время удерживания: 1,83 минуты (способ А на основе LC).

Пример 75. Получение 8-*трет*-бутил-12,12-диметил-18-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 257 (энантиомер 1) и соединения 256 (энантиомер 2)



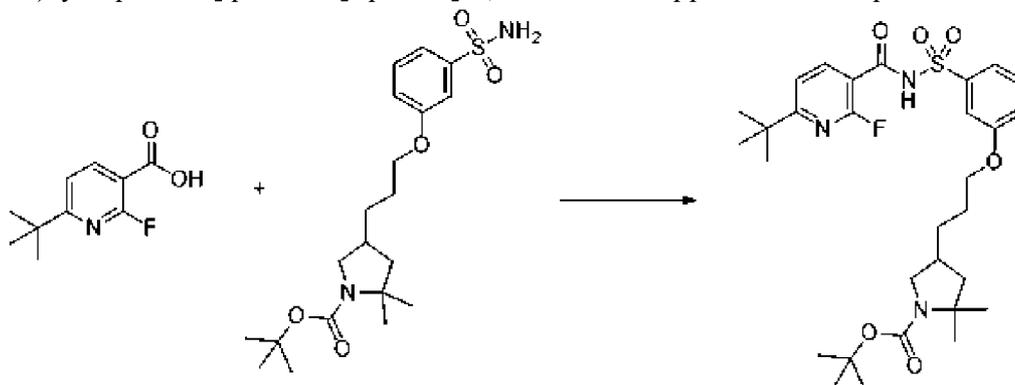
Стадия 1. трет-Бутил-2,2-диметил-4-[3-(3-сульфамоилфенокси)пропил]пирролидин-

1-карбоксилат



[00520] В колбу объемом 100 мл добавляли 3-гидроксibenзолсульфоамид (350 мг, 2,021 ммоль) и DMF (8,0 мл). К смеси добавляли K_2CO_3 (850 мг, 6,150 ммоль) и {трет}-бутил-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилоксипропил)пирролидин-1-карбоксилат (675 мг, 2,012 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревали до $50^\circ C$ в течение 18 ч. Затем смесь выливали в 1 н. раствор лимонной кислоты и экстрагировали с помощью EtOAc (2 х). Объединенные органические фракции высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до желтого масла, которое очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 80 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 65% этилацетата в гексанах с получением в виде светло-желтой пены *трет*-бутил-2,2-диметил-4-[3-(3-сульфамоилфенокси)пропил]пирролидин-1-карбоксилата (341,3 мг, 41%). 1H ЯМР (499 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,46 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,33 (d, $J=10,1$ Гц, 3H), 7,18-7,09 (m, 1H), 4,02 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,58 (q, $J=8,6$ Гц, 1H), 2,81 (q, $J=11,0$ Гц, 1H), 2,16 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 1,92 (ddd, $J=18,4, 12,1, 6,0$ Гц, 1H), 1,74 (dq, $J=15,9, 6,9$ Гц, 2H), 1,46 (q, $J=9,7, 8,3$ Гц, 3H), 1,38 (t, $J=12,9$ Гц, 12H), 1,25 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 412,2032, обнаруженное 413,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,79 минуты (способ А на основе LC).

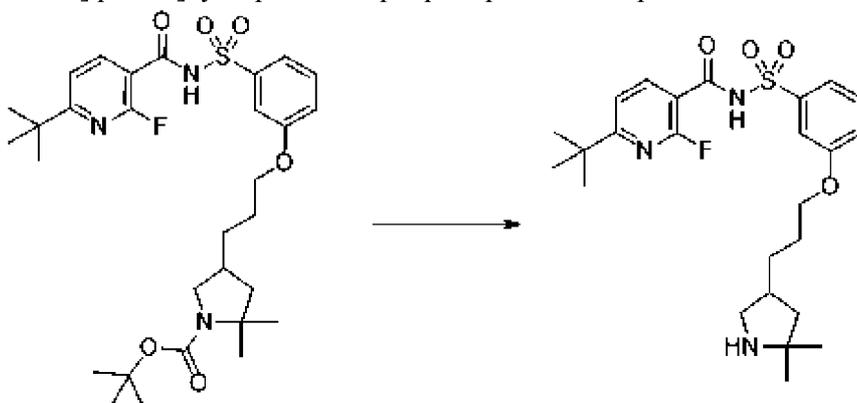
Стадия 2. трет-Бутил-4-[3-[3-[(6-трет-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]фенокси]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00521] К раствору 6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбоновой кислоты (296 мг, 1,501 ммоль) в THF (7 мл) добавляли CDI (255 мг, 1,573 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Затем добавляли *трет*-бутил-2,2-диметил-4-[3-(3-сульфамоилфенокси)пропил]пирролидин-1-карбоксилат (341 мг, 0,8266 ммоль) с

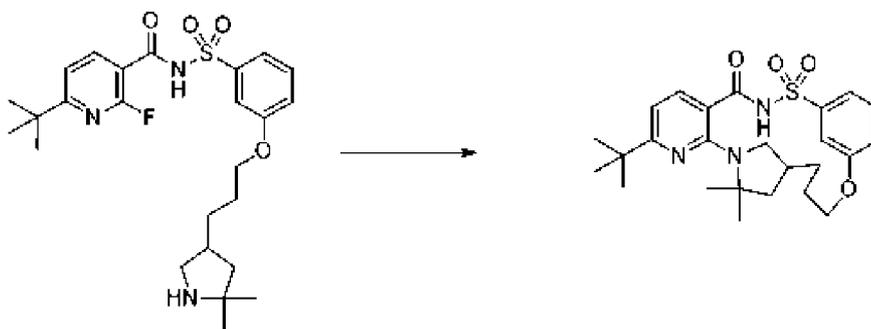
последующим добавлением DBU (425 мкл, 2,842 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой дополнительно промывали 10% раствором лимонной кислоты с последующим промыванием соевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, выпаривали и затем очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 80 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением *трет*-бутил-4-[3-[3-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]фенокси]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (475 мг, 83%) в виде грязно-белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 591,27783, обнаруженное 592,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,31 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 3. 6-*трет*-Бутил-N-[3-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропокси]фенил]сульфонил-2-фтор-пиридин-3-карбоксамид



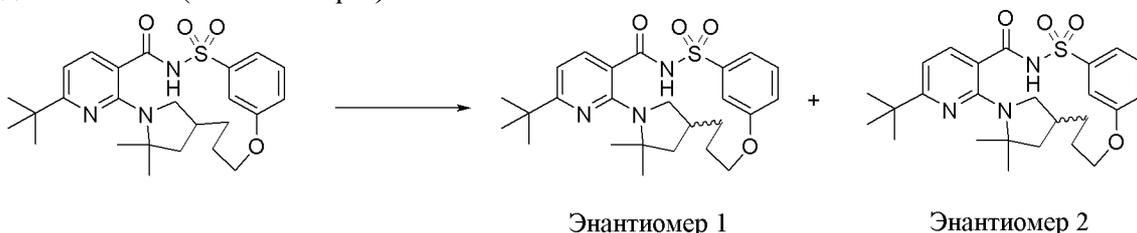
[00522] *трет*-Бутил-4-[3-[3-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]фенокси]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (475 мг, 0,6823 ммоль) растворяли в DCM (9 мл) и к смеси добавляли TFA (1,5 мл, 19,47 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре. Через 14 ч. смесь выпаривали до сухого состояния, затем разбавляли диэтиловым эфиром (30 мл x 2) и повторно концентрировали. Материал затем помещали в насос высокого вакуума в течение 2 ч. с получением 6-*трет*-бутил-N-[3-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропокси]фенил]сульфонил-2-фтор-пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль) в виде бледно-желтого масла (450 мг, 98%). ESI-MS масса/заряд расч. 491,2254, обнаруженное 492,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,39 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 4. 8-*трет*-Бутил-12,12-диметил-18-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион



[00523] К раствору 6-*трет*-бутил-*N*-[3-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропокси]фенил]сульфонил-2-фтор-пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль) (450 мг, 0,6687 ммоль) в NMP (24,36 мл) добавляли карбонат калия (648,7 мг, 4,694 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин. Смесь нагревали при 150°C и перемешивали в течение ночи. Охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc, затем промывали 1 н. раствором HCl, высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до коричневого масла, которое фильтровали и очищали с помощью способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Luna C₁₈ (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и хроматографии с двойным градиентом от 1 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 мМ HCl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением в виде белого твердого вещества 8-*трет*-бутил-12,12-диметил-18-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (129,6 мг, 41%). ESI-MS масса/заряд расч. 471,21918, обнаруженное 472,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,08 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 5. 8-*трет*-Бутил-12,12-диметил-18-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 257 (энантиомер 1), и 8-*трет*-бутил-12,12-диметил-18-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 256 (энантиомер 2)

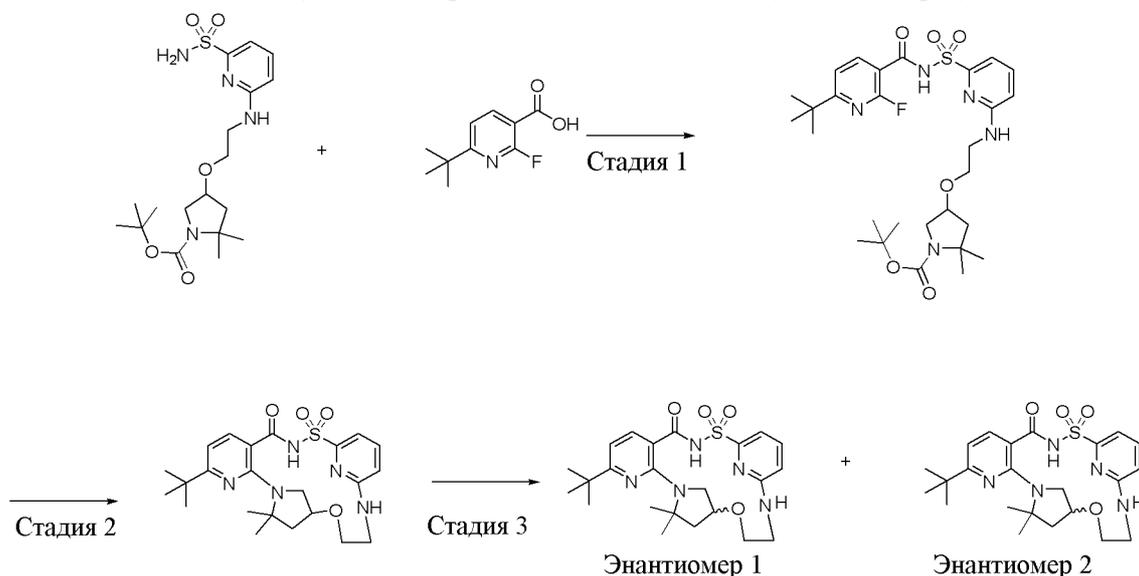


[00524] Подвергали 8-*трет*-бутил-12,12-диметил-18-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (129,6 мг, 0,2748 ммоль) хиральному разделению с помощью хроматографии SFC с применением ChiralPak IG (колонка 250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с 30% MeOH/70% CO₂ подвижной фазой при 70 мл/мин. в течение 8,0 минуты (объем вводимого образца=500 мкл 32 мг/мл раствора в смеси MeOH/DMSO 90/10 с получением двух изомеров.

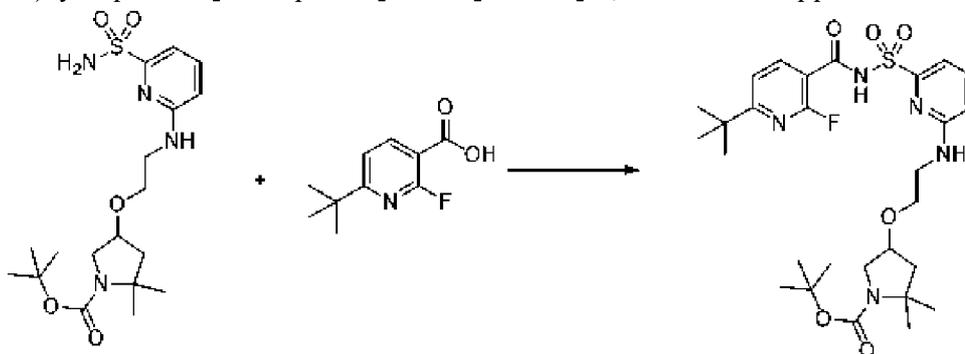
[00525] Первый, который элюировался, энантиомер 1: 8-*трет*-бутил-12,12-диметил-18-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (57,2 мг, 88%). ESI-MS масса/заряд расч. 471,21918, обнаруженное 472,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,17 минуты (способ Q на основе LC).

[00526] Второй, который элюировался, энантиомер 2: 8-*трет*-бутил-12,12-диметил-18-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11-триазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (52 мг, 80%). ESI-MS масса/заряд расч. 471,21918, обнаруженное 472,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,19 минуты, оба в виде белых твердых веществ (способ Q на основе LC).

Пример 76. Получение 8-*трет*-бутил-12,12-диметил-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 259 (энантиомер 1), и соединения 258 (энантиомер 2)



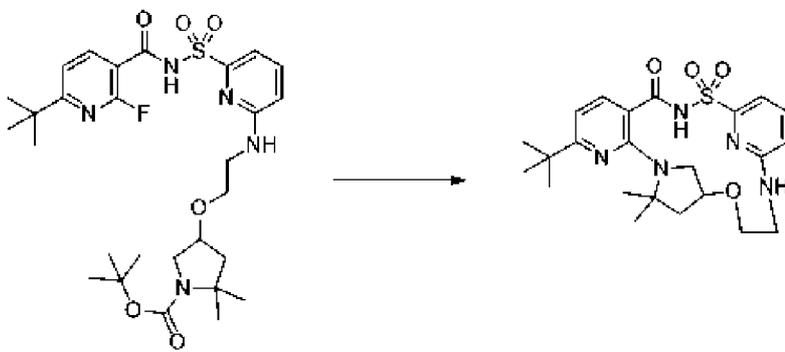
Стадия 1. трет-Бутил-4-[2-[[6-[(6-трет-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]этокс]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00527] К раствору 6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбоновой кислоты (51 мг, 0,2586 ммоль) в THF (2 мл) добавляли CDI (47 мг, 0,2899 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем добавляли *трет*-бутил-2,2-диметил-4-[2-[[6-сульфамойл-2-пиридил]амино]этоксипирролидин-1-карбоксилат (100 мг, 0,2412 ммоль) с последующим добавлением DBU (120 мкл, 0,8024 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение

16 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили смесью насыщенного раствора хлорида аммония и солевого раствора 1:1 и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный в результате коричневый остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением пологого градиента от 100% гексанов до 100% EtOAc с получением *трет*-бутил-4-[2-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]этокси]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата в виде грязно-белого твердого вещества (87 мг, 57%). ESI-MS масса/заряд расч. 593,2683, обнаруженное 594,54 (M+1)⁺; время удерживания: 0,57 минуты (способ G на основе LC).

Стадия 2. 8-трет-Бутил-12,12-диметил-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион



[00528] Раствор *трет*-бутил-4-[2-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]этокси]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (87 мг, 0,1465 ммоль) в предварительно смешанном растворе TFA (125 мкл, 1,622 ммоль) и DCM (500 мкл) 1:4 перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и после завершения удаления защитной группы растворители удаляли. Получающийся в результате остаток растворяли в NMP (2 мл) и карбонате калия (174 мг, 1,259 ммоль) добавляли. Смесь продували азотом в течение 5 мин. Смесь нагревали при 160°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 1 н. раствором HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (1 х). Органическую фазу промывали солевым раствором (1 х), высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до коричневого масла, которое фильтровали и очищали с помощью способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением хроматографирования с двойным градиентом от 30 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 mM HCl), подвижная фаза В=ацетонитрил) с получением в виде грязно-белого твердого вещества 8-*трет*-бутил-12,12-диметил-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (42,5 мг, 61%). ESI-MS масса/заряд расч. 473,2097, обнаруженное 474,1 (M+1)⁺; время удерживания: 0,98 минуты (способ G на основе LC).

Стадия 3. 8-трет-Бутил-12,12-диметил-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-

пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 259 (энантиомер 1), и 8-трет-бутил-12,12-диметил-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 258 (энантиомер 2)

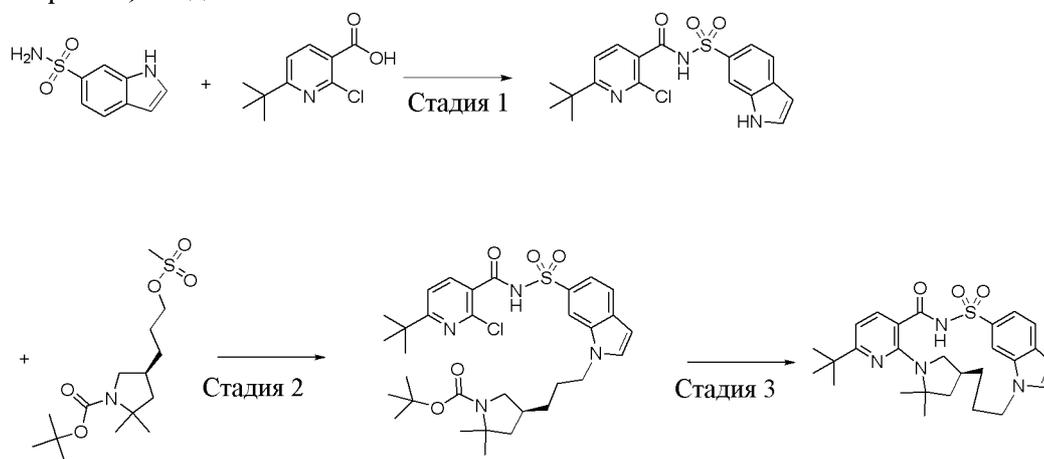


[00529] Рацемический 8-трет-бутил-12,12-диметил-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (40 мг, 0,08446 ммоль) подвергали хиральному разделению с помощью хроматографии SFC с применением колонки Phenomenex LUX-4 (250 × 10 мм, размер частиц 5 мкм) при 35°C, 42% MeOH (без модификатора), 58% CO₂ подвижная фаза, поток 10 мл/мин. (концентрация 23 мг/мл в метаноле, объем вводимого образца=70 мкл, давление 178 бар, длина волны 210 нм) с получением двух изомеров.

[00530] Первый, который элюировался, энантиомер 1: 8-трет-бутил-12,12-диметил-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (18 мг, 87%). ESI-MS масса/заряд расч. 473,2097, обнаруженное 474,1 (M+1)⁺; время удерживания: 1,71 минуты (способ G на основе LC).

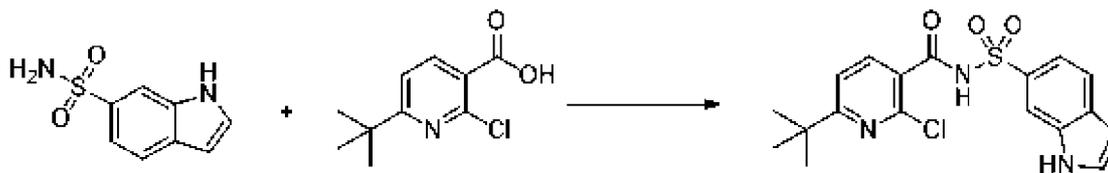
[00531] Второй, который элюировался, энантиомер 2: 8-трет-бутил-12,12-диметил-15-окса-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (16 мг, 80%). ESI-MS масса/заряд расч. 473,2097, обнаруженное 474,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,71 минуты (способ G на основе LC).

Пример 77. Получение (5S)-11-трет-бутил-7,7-диметил-17λ⁶-тиа-1,8,10,16-тетраазапентацикло[16.5.2.15,8.09,14.021,24]гексакоза-9(14),10,12,18,20,22,24-гептаен-15,17,17-триона, соединения 260



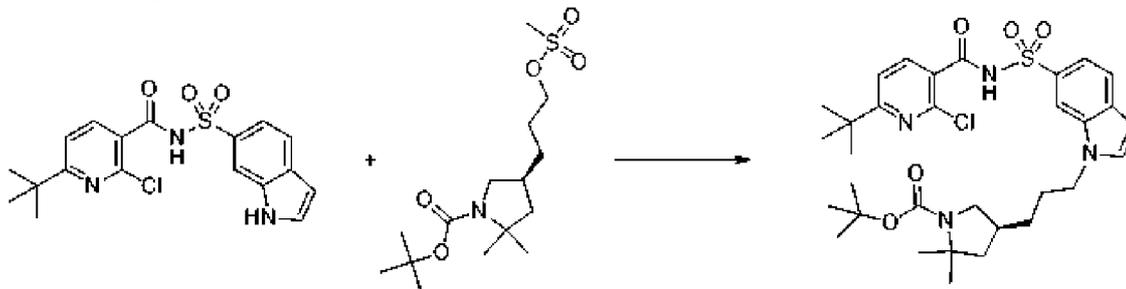
Стадия 1. 6-трет-Бутил-2-хлор-N-(1H-индол-6-илсульфонил)пиридин-3-

карбоксамид



[00532] К раствору 6-*tert*-бутил-2-хлор-пиридин-3-карбоновой кислоты (108 мг, 0,5055 ммоль) в THF (2 мл) добавляли CDI (87 мг, 0,5365 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем добавляли 1*H*-индол-6-сульфонамид (100 мг, 0,5096 ммоль) с последующим добавлением DBU (230 мкл, 1,538 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили смесью насыщенного раствора хлорида аммония и солевого раствора 1:1, затем экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали 1 М раствором лимонной кислоты с последующим промыванием солевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали. Получающийся в результате коричневый остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением пологого градиента от 100% гексанов до 100% EtOAc с получением 6-*tert*-бутил-2-хлор-*N*-(1*H*-индол-6-илсульфонил)пиридин-3-карбоксамид (120 мг, 61%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 391,07574, обнаруженное 392,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,36 минуты (способ I на основе LC).

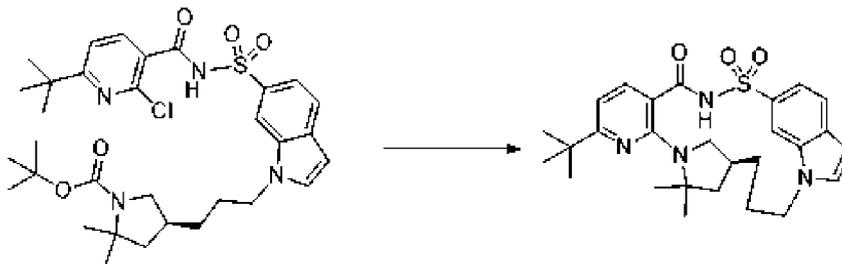
Стадия 2. трет-Бутил-(4*S*)-4-[3-[6-[(6-*tert*-бутил-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]индол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00533] К раствору *tert*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилоксипропил)пирролидин-1-карбоксилата (104 мг, 0,3100 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 6-*tert*-бутил-2-хлор-*N*-(1*H*-индол-6-илсульфонил)пиридин-3-карбоксамид (120 мг, 0,3062 ммоль) и карбонат цезия (308 мг, 0,9453 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 24 ч. Смесью выливали в измельченный лед и получающееся в результате белое твердое вещество собирали с помощью фильтрации и высушивали с получением *tert*-бутил-(4*S*)-4-[3-[6-[(6-*tert*-бутил-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]индол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (152 мг, 78%). ESI-MS масса/заряд расч. 630,2643, обнаруженное 631,5 (M+1)⁺; время удерживания: 0,7 минуты (способ I на основе LC).

Стадия 3. (5*S*)-11-*tert*-Бутил-7,7-диметил-17λ⁶-тиа-1,8,10,16-тетраазапентацикло[16.5.2.15,8.09,14.021,24]гексакоза-9(14),10,12,18,20,22,24-гептаен-

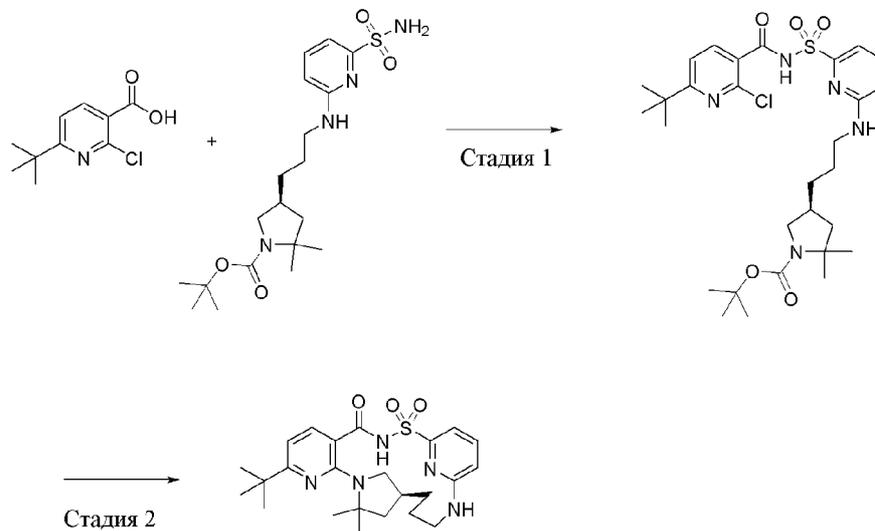
15,17,17-трион, соединение 260



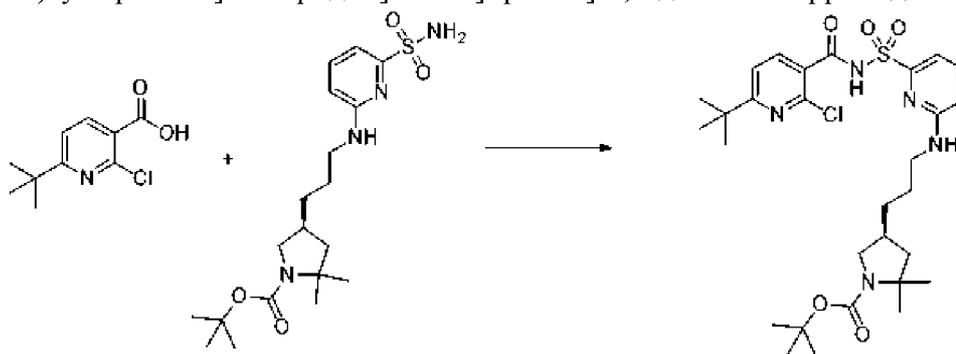
[00534] К раствору *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[6-[(6-*трет*-бутил-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамойл]индол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,2376 ммоль) в NMP (2 мл) добавляли карбонат калия (267 мг, 1,932 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин. Смесь нагревали при 160°C в течение 4 дней. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 1 н. раствором HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (1 x). Органическую фазу промывали солевым раствором (1 x), высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до коричневого масла, которое фильтровали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением хроматографирования с двойным градиентом от 30 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 мМ HCl), подвижная фаза В=ацетонитрил) с получением в виде грязно-белого твердого вещества (5*S*)-11-*трет*-бутил-7,7-диметил-17λ⁶-тиа-1,8,10,16-

тетраазапентацикло[16.5.2.15,8.09,14.021,24]гексакоза-9(14),10,12,18,20,22,24-гептаен-15,17,17-триона (5,8 мг, 5%). ¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 12,31 (s, 1H), 7,95 (d, *J*=1,5 Гц, 1H), 7,77 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,53 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,63 (d, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,59 (d, *J*=3,1 Гц, 1H), 4,52 (dt, *J*=14,2, 4,8 Гц, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 3,00 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 2,13 (d, *J*=11,5 Гц, 2H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,45-1,34 (m, 4H), 1,24 (d, *J*=6,6 Гц, 15H), 0,86 (dt, *J*=10,8, 7,2 Гц, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 494,23517, обнаруженное 495,14 (M+1)⁺; время удерживания: 1,61 минуты (способ G на основе LC).

Пример 78. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 296

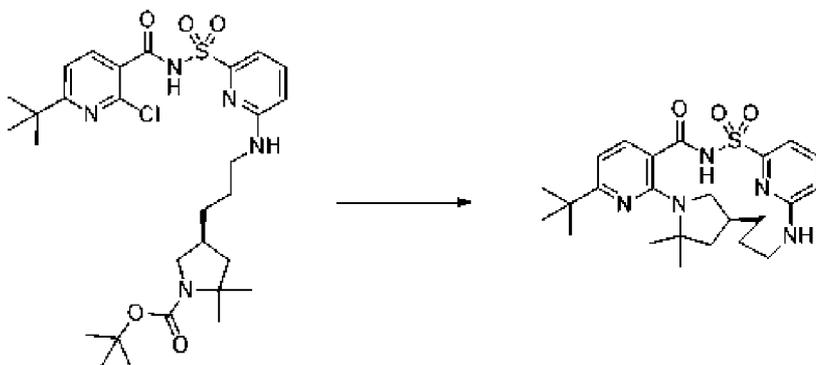


Стадия 1. трет-Бутил-(4S)-4-[3-[[6-[(6-трет-бутил-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00535] К раствору 6-трет-бутил-2-хлор-пиридин-3-карбоновой кислоты (200 мг, 0,9361 ммоль) в THF (8 мл) добавляли CDI (155 мг, 0,9559 ммоль) (перекристаллизованный из THF) и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч., затем добавляли трет-бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[3-[[6-сульфамоил-2-пиридил]амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (231 мг, 0,5599 ммоль) с последующим добавлением DBU (275 мкл, 1,839 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и затем органическую фазу экстрагировали и промывали солевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, выпаривали и затем очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 80 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с последующим хроматографии на второй колонке с силикагелем (колонка 40 грамм) с применением градиента от 100% дихлорметана до 15% метанола в дихлорметане с получением трет-бутил-(4S)-4-[3-[[6-[(6-трет-бутил-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата в виде грязно-белого твердого вещества (205 мг, 60%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12,68 (s, 1H), 7,89 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,61 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,52 (dd, $J=8,0, 2,1$ Гц, 1H), 7,18 (dd, $J=18,9, 8,2$ Гц, 2H), 6,74 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 3,53 (ddd, $J=26,7, 10,5, 7,4$ Гц, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,25 (d, $J=5,5$ Гц, 2H), 2,76 (q, $J=10,5$ Гц, 1H), 2,14-1,99 (m, 1H), 1,84 (ddd, $J=18,1, 12,0, 6,0$ Гц, 1H), 1,49 (tt, $J=12,8, 6,8$ Гц, 2H), 1,37 (d, $J=11,7$ Гц, 9H), 1,34-1,30 (m, 4H), 1,28 (s, 9H), 1,21 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 607,2595, обнаруженное 608,5 (M+1) $^+$; время удерживания: 2,27 минуты (способ А на основе LC).

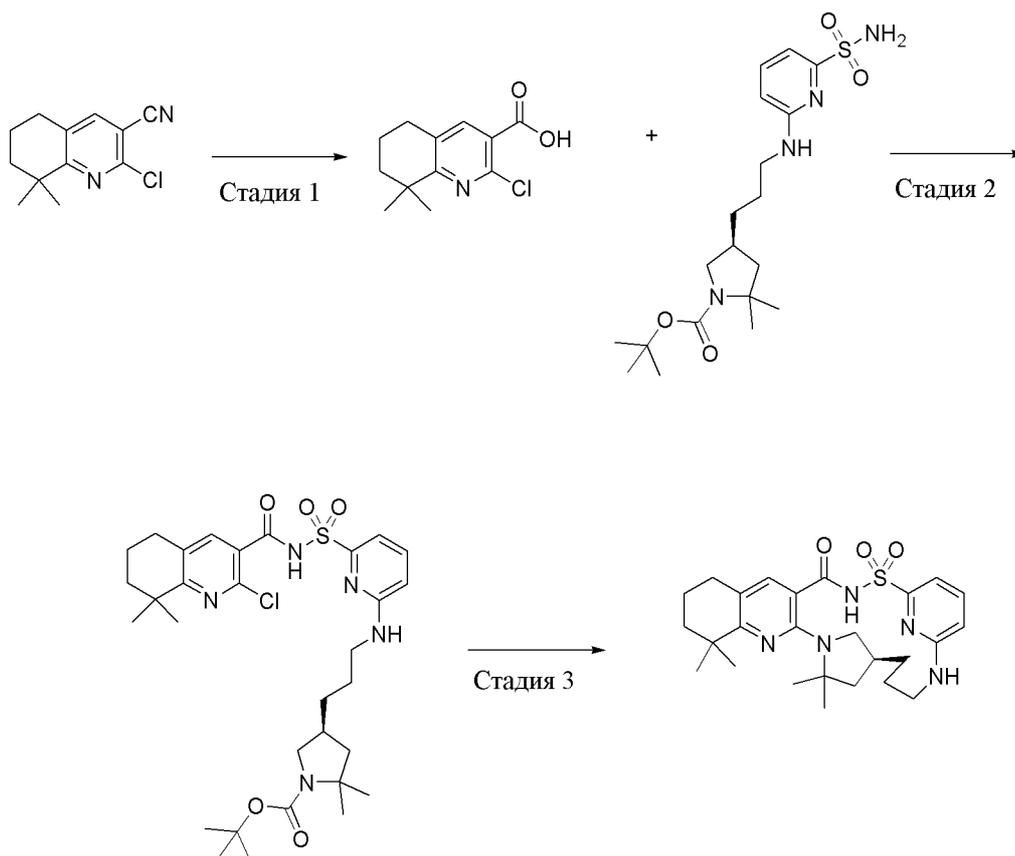
Стадия 2. (14S)-8-трет-Бутил-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 296



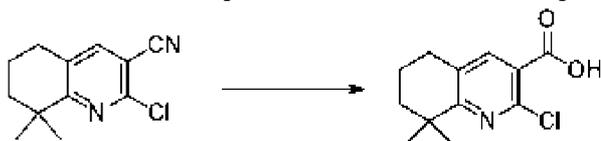
[00536] **Этап 1.** *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (195 мг, 0,3206 ммоль) растворяли в DCM (9 мл) и к смеси добавляли HCl (4 М раствор в диоксане) (2,5 мл 4 М раствора, 10,00 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре. Смесь выпаривали до сухого состояния, затем помещали в насос высокого вакуума в течение 2 ч. с получением промежуточного соединения 6-*трет*-бутил-2-хлор-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид (гидрохлоридная соль), ESI-MS масса/заряд расч. 507,2071, обнаруженное 508,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,29 минуты (способ А на основе LC), в виде грязно-белого твердого вещества.

[00537] **Этап 2.** Объединяли материал со стадии 1 и K₂CO₃ (500 мг, 3,618 ммоль), молекулярные сита с размером пор 3 Å и DMSO (6 мл) во флаконе, продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 165°C и перемешивали в течение 60 ч. Охлаждали до комнатной температуры и смесь фильтровали и концентрировали в потоке азота с получением остатка, который очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиентом от 30 до 99% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) в течение 15 мин. с получением грязно-белого твердого вещества (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (гидрохлоридная соль) (70 мг, 43%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,45 (s, 1H), 7,63-7,52 (m, 2H), 7,05 (d, J=7,2 Гц, 2H), 6,72 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,63 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,91 (d, J=13,9 Гц, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,93 (dt, J=13,7, 3,7 Гц, 1H), 2,73-2,59 (m, 1H), 2,10 (s, 1H), 1,80 (dd, J=11,9, 5,5 Гц, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,55 (dd, J=31,2, 11,5 Гц, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,30 (td, J=9,7, 8,1, 3,1 Гц, 1H), 1,27 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 471,2304, обнаруженное 472,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,02 минуты (способ А на основе LC).

Пример 79. Получение (18*S*)-11,11,16,16-тетраметил-2λ⁶-тиа-3,13,15,22,27-пентаазапентацикло[21.3.1.115,18.05,14.07,12]октакоза-1(27),5(14),6,12,23,25-гексаен-2,2,4-триона, соединения 265

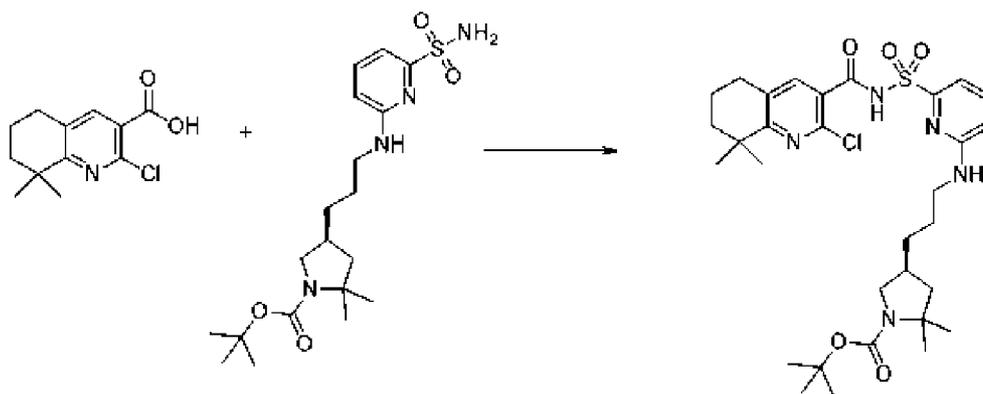


Стадия 1. 2-Хлор-8,8-диметил-6,7-дигидро-5Н-хинолин-3-карбоновая кислота



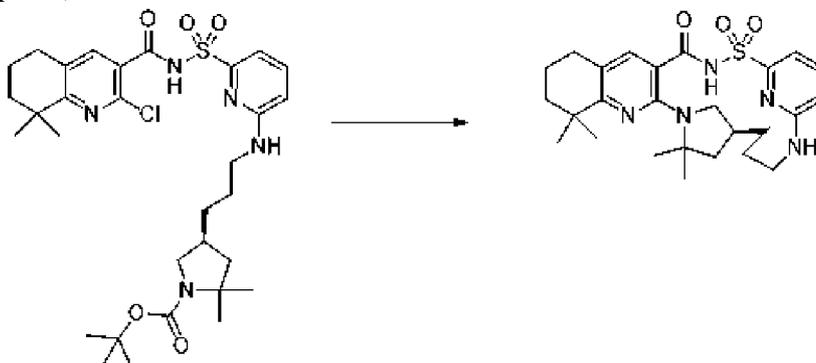
[00538] Раствор гидроксида калия (3,81 г, 67,97 ммоль) в воде (12,50 мл) добавляли к раствору 2-хлор-8,8-диметил-6,7-дигидро-5Н-хинолин-3-карбонитрила (2,5 г, 11,33 ммоль) в изопропанол (12,50 мл). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси на предварительно нагретой масляной бане 90°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали и подкисляли до pH ~3. Осадок фильтровали, промывали водой и высушивали в вакуумной печи в течение ночи с получением белого твердого вещества. 2-Хлор-8,8-диметил-6,7-дигидро-5Н-хинолин-3-карбоновая кислота (2,5 г, 91%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13,45 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 2,75 (s, 2H), 1,73 (s, 4H), 1,25 (s, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 239,0713, обнаруженное 240,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,48 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 2. трет-Бутил-(4S)-4-[3-[[6-[(2-хлор-8,8-диметил-6,7-дигидро-5Н-хинолин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00539] К раствору 2-хлор-8,8-диметил-6,7-дигидро-5*H*-хинолин-3-карбоновой кислоты (95 мг, 0,3963 ммоль) в THF (4 мл) добавляли CDI (65 мг, 0,4009 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 14 ч., затем добавляли *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (125 мг, 0,3030 ммоль) с последующим добавлением DBU (150 мкл, 1,003 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и затем органическую фазу экстрагировали и промывали солевым раствором. Органические фазы отделяли, высушивали над сульфатом натрия, выпаривали и затем остаток очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ колонка и градиентом от 30 до 80% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) в течение 30 мин. с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(2-хлор-8,8-диметил-6,7-дигидро-5*H*-хинолин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (86 мг, 45%). ESI-MS масса/заряд расч. 633,27515, обнаруженное 634,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,29 минуты в виде грязно-белого твердого вещества (способ А на основе LC).

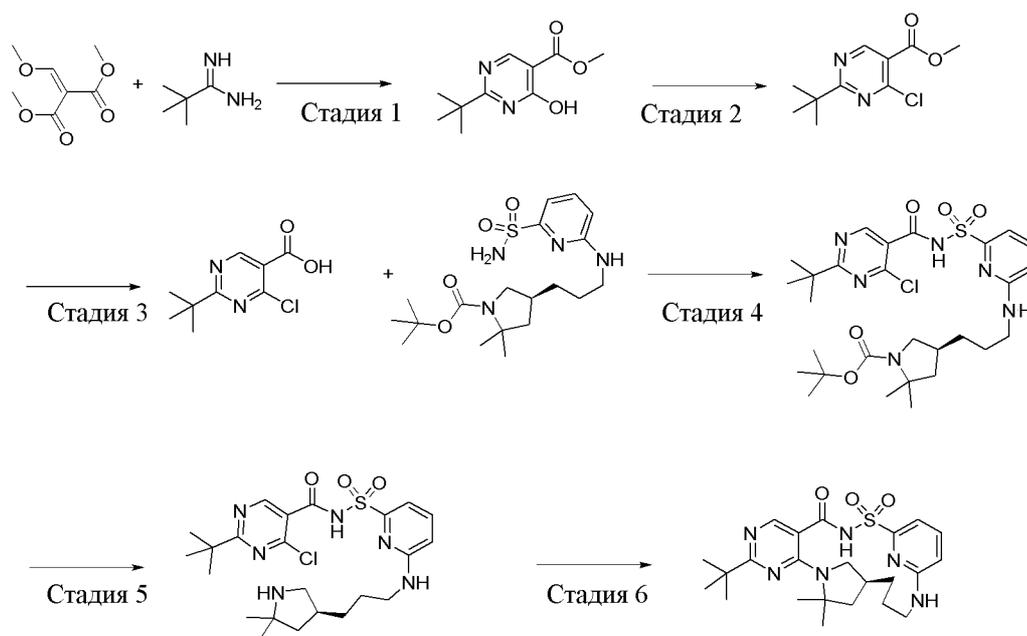
Стадия 3. (18*S*)-11,11,16,16-Тетраметил-2λ⁶-тиа-3,13,15,22,27-пентаазапентацикло[21.3.1.115,18.05,14.07,12]октакоза-1(27),5(14),6,12,23,25-гексаен-2,2,4-трион, соединение 265



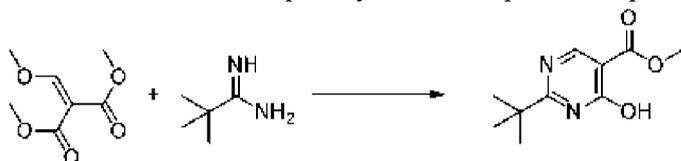
[00540] **Этап 1.** *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(2-хлор-8,8-диметил-6,7-дигидро-5*H*-хинолин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (86 мг, 0,1356 ммоль) растворяли в DCM (3 мл) и к смеси добавляли TFA (500 мкл, 6,490 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через

2 ч. смесь выпаривали до сухого состояния, затем разбавляли диэтиловым эфиром (30 мл х 2) и повторно концентрировали. Материал затем помещали в насос высокого вакуума в течение 2 ч. с получением промежуточного соединения 2-хлор-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-8,8-диметил-6,7-дигидро-5*H*-хинолин-3-карбоксамид, ESI-MS масса/заряд расч. 533,2227, обнаруженное 534,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,34 минуты в виде светло-коричневого масла. **Этап 2.** Объединяли материал со стадии 1 и K₂CO₃ (205 мг, 1,483 ммоль), молекулярные сита с размером пор 3 Å и NMP (4 мл) во флаконе, продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 170°C и перемешивали в течение 84 ч. Полученное охлаждали до комнатной температуры и смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой экстрагировали (2×) и дополнительно промывали 10% раствором лимонной кислоты с последующим промыванием солевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, выпаривали с получением светло-коричневого масла. Данный остаток очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиента от 10 до 99% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) в течение 15 мин. с получением в виде белого твердого вещества (18*S*)-11,11,16,16-тетраметил-2λ⁶-тиа-3,13,15,22,27-пентаазапентацикло[21.3.1.115,18.05,14.07,12]октакоза-1(27),5(14),6,12,23,25-гексаен-2,2,4-триона (7,79 мг, 11%). ¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 12,34 (s, 1H), 7,56 (dd, *J*=8,5, 7,1 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,04 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 6,95 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 6,70 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 3,91 (d, *J*=11,7 Гц, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,69-2,62 (m, 2H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 1H), 1,79 (dd, *J*=11,7, 5,4 Гц, 1H), 1,70 (dt, *J*=14,9, 4,8 Гц, 4H), 1,67-1,62 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,56 (dd, *J*=11,7, 4,7 Гц, 2H), 1,50 (d, *J*=12,3 Гц, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,25 (dd, *J*=13,8, 4,9 Гц, 1H), 1,15 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 497,24606, обнаруженное 498,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,04 минуты (способ А на основе LC).

Пример 80. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,7,9,11,18,23-гексаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 11



Стадия 1. Метил-2-трет-бутил-4-гидрокси-пиримидин-5-карбоксилат



[00541] К раствору 2,2-диметилпропанамидина (гидрохлоридная соль) (35 г, 256,18 ммоль) в MeOH (560 мл) добавляли метоксид натрия (14 г, 259,15 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. К данному раствору добавляли раствор диметил-2-(метоксиметилен)пропандиоата (44,6 г, 256,10 ммоль) в MeOH (20 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин., затем при температуре возврата флегмы в течение 1 ч. Суспензию охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Масляную массу растворяли в H₂O (875 мл) и регулировали pH до 3 (индикаторная бумага) с помощью AcOH. Осажденные твердые вещества собирали с помощью фильтрации, промывали с помощью H₂O (250 мл) и высушивали. Получали метил-2-трет-бутил-4-гидрокси-пиримидин-5-карбоксилат (25,18 г, 47%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 210,1004, обнаруженное 211,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,32 минуты. Водный фильтрат экстрагировали с помощью DCM (6 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное в результате полу-твердое вещество растирали в порошок из МТВЕ (60 мл). Получали метил-2-трет-бутил-4-гидрокси-пиримидин-5-карбоксилат (4,65 г, 9%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 210,1004, обнаруженное 211,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,32 минуты (способ E на основе LC).

Стадия 2. Метил-2-трет-бутил-4-хлор-пиримидин-5-карбоксилат



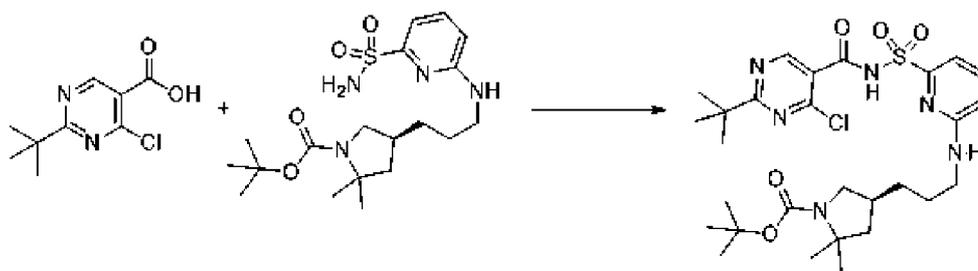
[00542] К ледяному (0-5°C) оксихлориду фосфора (20,892 г, 12,7 мл, 136,25 ммоль) добавляли по каплям триэтиламин (166,98 мг, 230 мкл, 1,6502 ммоль) с последующим добавлением метил-2-*трет*-бутил-4-гидрокси-пиримидин-5-карбоксилата (20,5 г, 97,415 ммоль). Затем смесь нагревали при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с помощью DCM (110 мл) и медленно выливали на лед (~440 г) и воду (90 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока весь лед не растаял. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали раствором бикарбоната натрия (100 мл), соевым раствором (150 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Получали метил-2-*трет*-бутил-4-хлор-пиримидин-5-карбоксилат (21,2 г, 95%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,14 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,35 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 228,0666, обнаруженное 229,1 (M+1)⁺; время удерживания: 4,49 минуты (способ F на основе LC).

Стадия 3. 2-трет-Бутил-4-хлор-пиримидин-5-карбоновая кислота



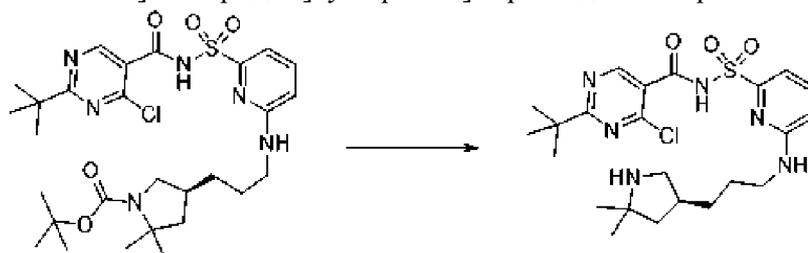
[00543] К раствору метил-2-*трет*-бутил-4-хлор-пиримидин-5-карбоксилата (10,96 г, 47,928 ммоль) в THF (120 мл) и воде (120 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (3 г, 71,491 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. 1 н. водный раствор HCl добавляли до тех пор, пока не достигали pH=2 и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Затем продукт экстрагировали с применением смеси CHCl₃/MeOH 3:1 об. / об. (4 × 100 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-*трет*-бутил-4-хлор-пиримидин-5-карбоновой кислоты (10,1 г, 96%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,95 (br. s., 1H), 9,11 (s, 1H), 1,35 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 214,0509, обнаруженное 215,1 (M+1)⁺; время удерживания: 4,11 минуты (способ A на основе LC).

Стадия 4. трет-Бутил-(4S)-4-[3-[[6-[(2-трет-бутил-4-хлор-пиримидин-5-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00544] В круглодонную колбу в атмосфере азота загружали 2-*tert*-бутил-4-хлор-пиримидин-5-карбоновую кислоту (500 мг, 2,3294 ммоль) и тетрагидрофуран (4 мл). 1,1'-Карбонилдиимидазол (380 мг, 2,3435 ммоль) добавляли и смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 2 ч. (полное превращение подтвердили с помощью LCMS аликвоты, погашенной в гидроксиде аммония). В отдельной колбе раствор *tert*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[[6-(метилсульфонил-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,7272 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (2 мл) получали в атмосфере азота и его последовательно добавляли через шприц в активированный раствор. 1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,3 мл, 2,0061 ммоль) добавляли через шприц и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 ч. После растворители удаляли при пониженном давлении и полученное в результате густое масло обрабатывали этилацетатом (40 мл) и водой (25 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (30 мл). Объединенные органические слои промывали водным 1 н. раствором HCl (20 мл), соевым раствором (20 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Неочищенный продукт непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с применением картриджа 80 г с элюированием градиентом MeCN в воде (содержащей 0,1% муравьиной кислоты) (50% для 5 объемов колонки, затем от 50 до 100% для 20 объемов колонки) с получением *tert*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-*tert*-бутил-4-хлор-пиримидин-5-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (850 мг, 59%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,80 (br. s., 1H), 8,89 (s, 1H), 7,61 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,21 (br. s., 1H), 7,16 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 6,74 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 3,58-3,45 (m, 1H), 3,24-3,20 (m, 2H), 2,76 (q, *J*=10,2 Гц, 1H), 2,12-1,98 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,57-1,44 (m, 2H), 1,43-1,26 (m, 24H), 1,22 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 608,2548, обнаруженное 553,2 (M-55)⁺; время удерживания: 2,32 минуты (способ E на основе LC).

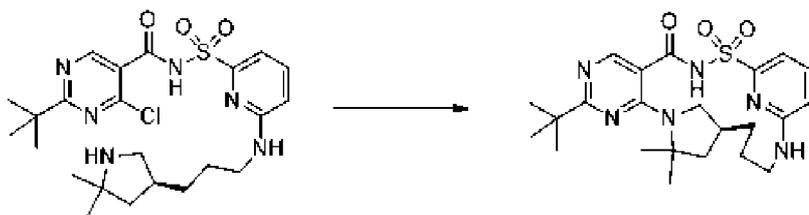
Стадия 5. 2-*tert*-Бутил-4-хлор-N-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиримидин-5-карбоксамид



[00545] В круглодонной колбе *tert*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-*tert*-бутил-4-хлор-

пиримидин-5-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (250 мг, 0,4042 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в дихлорметане (2 мл) и HCl (1,5 мл 4 М раствора в диоксане, 6,0000 ммоль) в течение 2 ч. Растворитель выпаривали с получением 2-*трет*-бутил-4-хлор-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиримидин-5-карбоксамид (дигидрохлоридная соль) (250 мг, 91%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 508,2023, обнаруженное 509,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,44 минуты (способ E на основе LC).

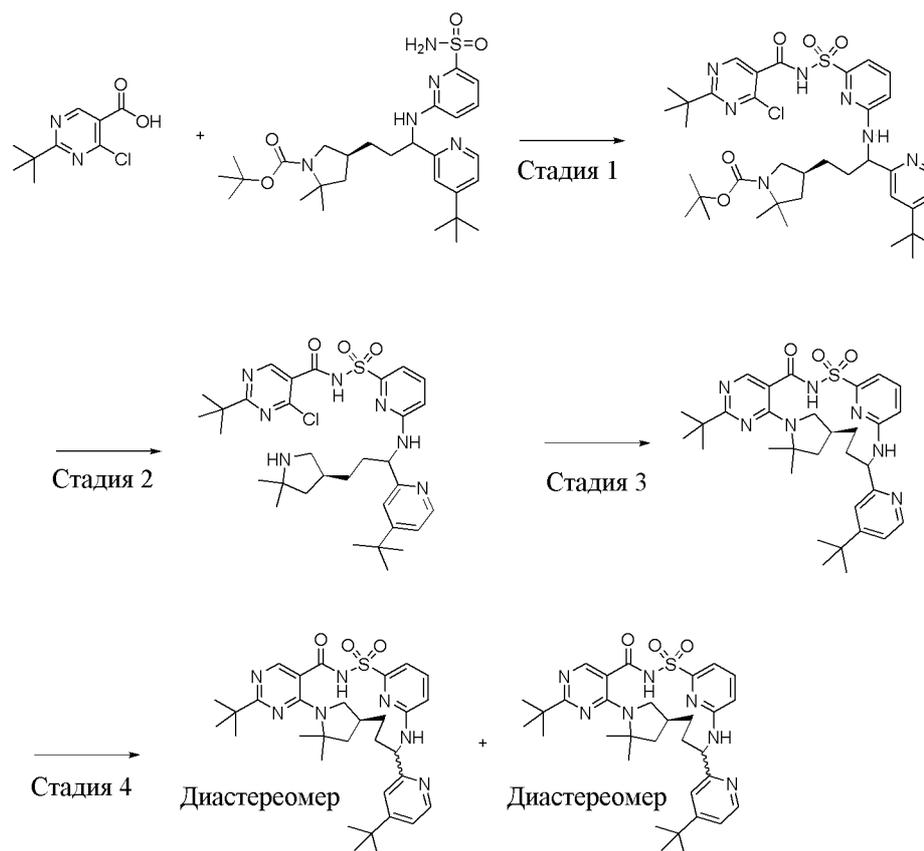
Стадия 6. (14*S*)-8-*трет*-Бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,7,9,11,18,23-гексаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 11



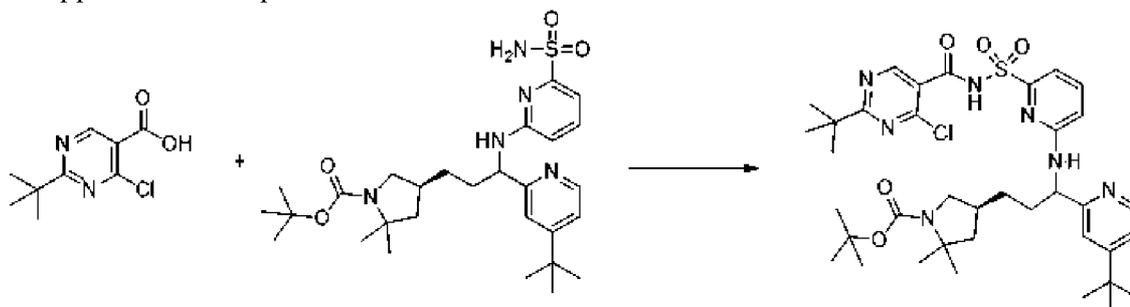
[00546]

2-*трет*-Бутил-4-хлор-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиримидин-5-карбоксамид (дигидрохлоридная соль) (250 мг, 0,3694 ммоль) растворяли в *N*-метил-2-пирролидоне (NMP) (3 мл). Добавляли карбонат калия (320 мг, 2,3154 ммоль) и фторид цезия (60 мг, 0,3950 ммоль). Пробирку герметизировали и смесь нагревали при 150°C в течение 2 ч. Реакционную смесь непосредственно очищали два раза с помощью хроматографии с обращенной фазой (C₁₈ 50 г) с применением градиентов от 5 до 100% ацетонитрила в воде и от 5 до 100% ацетонитрила в воде (содержащей 0,1% муравьиной кислоты) с получением (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,7,9,11,18,23-гексаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (23 мг, 13%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ 8,29 (s, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,09 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 6,82 (br. s., 1H), 6,73 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 3,88-3,79 (m, 2H), 3,42-3,28 (m, 2H), 3,06-3,00 (m, 1H), 2,83 (t, *J*=10,5 Гц, 1H), 2,23-2,11 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,68-1,53 (m, 9H), 1,34 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 472,2257, обнаруженное 473,2 (M+1)⁺; время удерживания: 3,03 минуты (способ F на основе LC).

Пример 81. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,7,9,11,18,23-гексаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 2 (диастереомер 1) и соединения 1 (диастереомер 2)



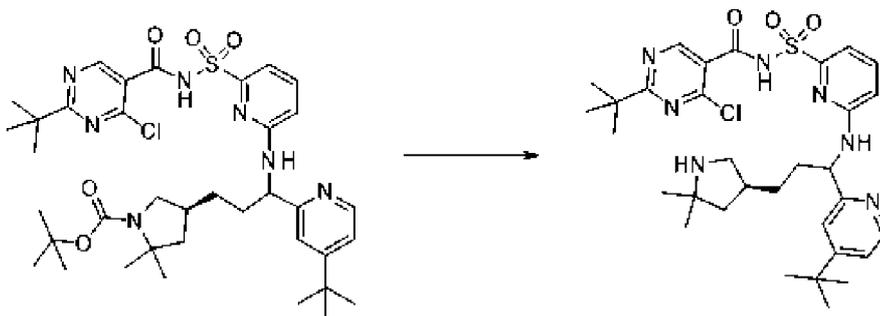
Стадия 1. трет-Бутил-(4S)-4-[3-[[6-[(2-трет-бутил-4-хлорпиримидин-5-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(4-трет-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00547] В круглодонную колбу загружали в атмосфере азота 2-трет-бутил-4-хлорпиримидин-5-карбоновую кислоту (284 мг, 1,3231 ммоль) и тетрагидрофуран (8 мл). Добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (271 мг, 1,6713 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 3 ч. 30 мин. В отдельной колбе раствор трет-бутил-(4S)-4-[3-(4-трет-бутил-2-пиридил)-3-[[6-сульфамоил-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (731 мг, 1,3395 ммоль) в тетрагидрофуране (5,4 мл) получали в атмосфере азота и его последовательно добавляли в активированный раствор. Добавляли 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (578,22 мг, 568 мкл, 3,7982 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 3 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении и полученное в результате густое масло обрабатывали этилацетатом (30 мл) и водой (20 мл).

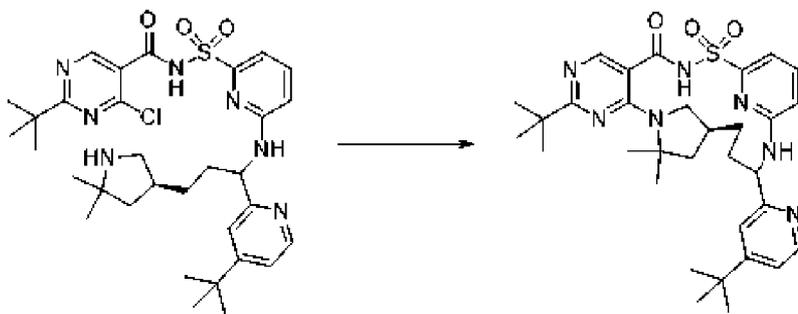
Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические слои промывали 1 н. водным раствором HCl (20 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой на колонке C₁₈ (80 г, элюирование от 50 до 100% ацетонитрила в воде). Фракции продукта объединяли и органические растворители удаляли при пониженном давлении. Оставшуюся водную смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 25 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(2-*трет*-бутил-4-хлорпиримидин-5-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (516 мг, 53%) в виде бежевого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,77 (d, *J*=4,2 Гц, 1H), 8,40 (d, *J*=5,4 Гц, 1H), 7,46 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28-7,10 (m, 2H), 7,02 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 6,60 (br. s., 1H), 5,03 (br. s., 1H), 3,94-3,55 (m, 1H), 3,52-3,38 (m, 1H), 2,74-2,60 (m, 1H), 2,04-1,90 (m, 2H), 1,88-1,67 (m, 3H), 1,42-1,12 (m, 35H). ESI-MS масса/заряд расч. 741,3439, обнаруженное 742,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,07 минуты (способ E на основе LC).

Стадия 2. 2-*трет*-Бутил-N-[[6-[[1-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-4-хлорпиримидин-5-карбоксамид



[00548] Добавляли HCl (в диоксане) (2,2 мл 4 М раствора, 8,8000 ммоль) в раствор *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(2-*трет*-бутил-4-хлорпиримидин-5-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (444 мг, 0,5981 ммоль) в дихлорметане (7 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель выпаривали с получением 2-*трет*-бутил-N-[[6-[[1-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-4-хлорпиримидин-5-карбоксамид (тригидрохлоридная соль) (495 мг, 80%) в виде бежевого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 641,2915, обнаруженное 642,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,4 минуты (способ E на основе LC). Неочищенный продукт применяли для следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. (14*S*)-8-*трет*-Бутил-17-(4-*трет*-бутилпиримидин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,7,9,11,18,23-гексаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион

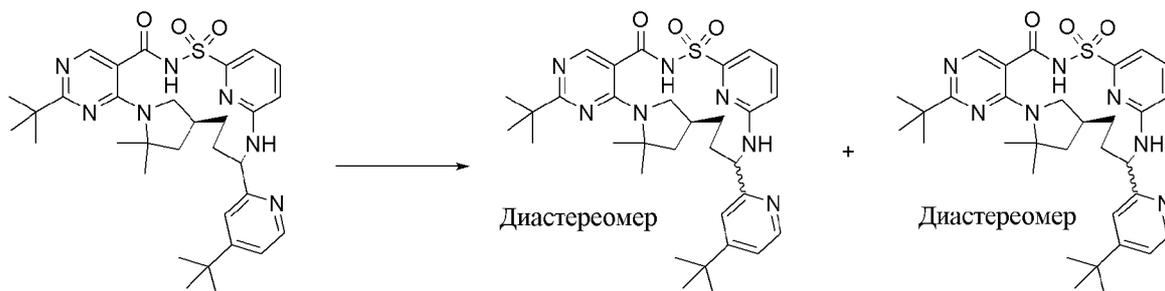


[00549]

2-*трет*-Бутил-*N*-[[6-[[1-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[(3*S*)-5,5-

диметилпирролидин-3-ил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-4-хлорпиримидин-5-карбоксамид (тригидрохлоридная соль) (495 мг, 0,4801 ммоль) растворяли в *N*-метил-2-пирролидоне (10 мл). Добавляли карбонат калия (516 мг, 3,7336 ммоль) и фторид цезия (97 мг, 0,6386 ммоль). Смесь нагревали при 150°C в течение 2 ч. Реакционную смесь объединяли с другой реакционной смесью, полученной в масштабе 50 мг, и обрабатывали на следующей стадии.

Стадия 4. (14*S*)-8-*трет*-Бутил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,7,9,11,18,23-гексаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 2 (диастереомер 1), и (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,7,9,11,18,23-гексаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 1 (диастереомер 2)



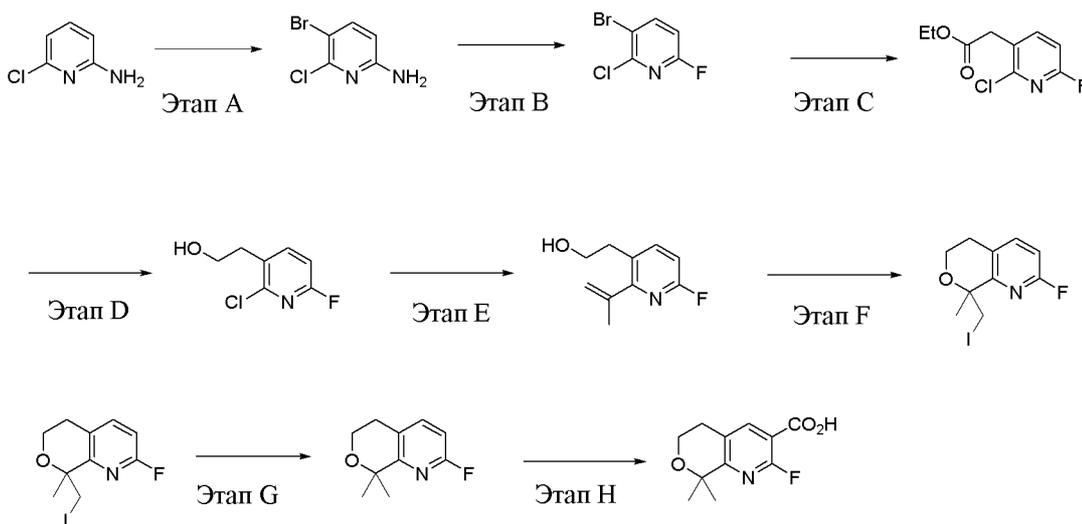
[00550] Две реакционные смеси со стадии 3 объединяли и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой на колонке C₁₈ (120 г, элюирование от 5 до 100% ацетонитрила в воде+0,1% HCOOH) и высушивали посредством сублимации с получением (13*S*)-22-(*трет*-бутил)-8-(4-(*трет*-бутил)пиридин-2-ил)-15,15-диметил-5-тиа-4,7-диаза-2(4,5)-пиримидин-6(2,6)-пиридин-1(1,3)-пирролидинциклодекафан-3-она 5,5-диоксида (195 мг, 52%) в виде бежевого твердого вещества. Смесь диастереоизомеров разделяли с помощью препаративной HPLC на колонке Waters XSelect CSH (75 × 30 мм, 5 мкм) с применением воды (10 mM NH₄HCO₂) в MeCN (100% в течение 3 мин., с последующим линейным градиентом до 40% MeCN в течение 1 мин., с последующим линейным градиентом до 60% MeCN в течение 11 мин., с последующим линейным градиентом до 95% MeCN в течение 2 мин., выдерживание в течение 2 мин.) и высушивали путем сублимации с получением двух изомеров:

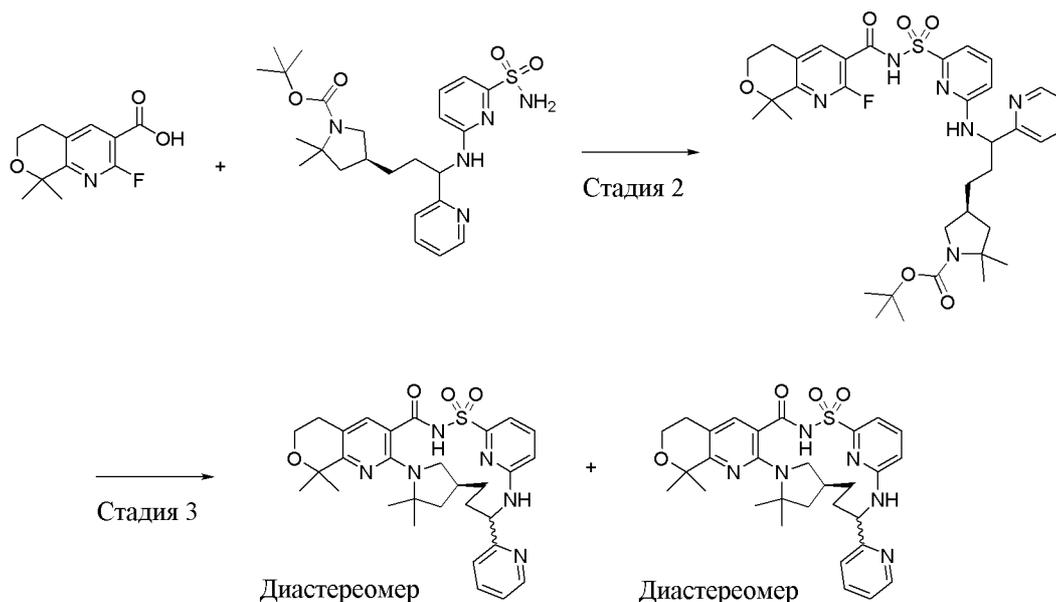
[00551] диастереомер 1: (13*S*)-22-(*трет*-бутил)-8-(4-(*трет*-бутил)пиридин-2-ил)-15,15-диметил-5-тиа-4,7-диаза-2(4,5)-пиримидин-6(2,6)-пиридин-1(1,3)-пирролидинциклодекафан-3-он-5,5-диоксида (изомер 1, первый элюированный продукт) (62 мг, 21%) в виде белого рыхлого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,39 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,52 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,20 (dd, $J=5,3, 1,6$ Гц, 1H), 7,11-7,02 (m, 2H), 6,76 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,39-5,29 (m, 1H), 3,61-3,53 (m, 1H), 2,94 (t, $J=10,9$ Гц, 1H), 2,29-2,15 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,88 (dd, $J=11,9, 5,3$ Гц, 1H), 1,73-1,44 (m, 9H), 1,32 (s, 9H), 1,25 (s, 9H), ESI-MS масса/заряд расч. 605,3148, обнаруженное 606,3 ($\text{M}+1$) $^+$; время удерживания: 2,64 минуты (способ F на основе LC).

[00552] диастереомер 2: (13*S*)-22-(*трет*-бутил)-8-(4-(*трет*-бутил)пиридин-2-ил)-15,15-диметил-5-тиа-4,7-диаза-2(4,5)-пиримидин-6(2,6)-пиридин-1(1,3)-пирролидинциклодекафан-3-она 5,5-диоксида (изомер 2, второй элюированный продукт) (67 мг, 22%) в виде белого рыхлого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,27 (dd, $J=5,3, 1,8$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,92 (br. s., 1H), 6,73 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,09-5,01 (m, 1H), 3,77 (br. s., 1H), 3,48-3,37 (m, 1H), 2,23 (br. s., 1H), 2,01 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,85 (dd, $J=11,9, 6,0$ Гц, 1H), 1,73-1,44 (m, 8H), 1,31 (d, $J=4,4$ Гц, 18H), 1,22-1,11 (m, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 605,3148, обнаруженное 606,3 ($\text{M}+1$) $^+$; время удерживания: 2,56 минуты (способ F на основе LC).

Пример 82. Получение (18*S*)-11,11,16,16-тетраметил-21-(пиридин-2-ил)-10-окса-2 λ^6 -тиа-3,13,15,22,27-пентаазапентацикло[21.3.1.115,18.05,14.07,12]октакоза-1(27),5(14),6,12,23,25-гексаен-2,2,4-триона, соединения 213 (диастереомер 1) и соединения 212 (диастереомер 2)

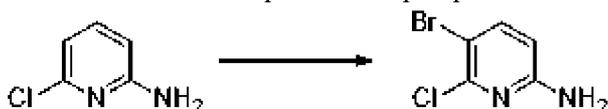
СТАДИЯ 1





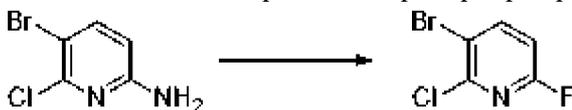
Стадия 1. Получение 2-фтор-8,8-диметил-6,8-дигидро-5H-пирано[3,4-*b*]пиридин-3-карбоновой кислоты

Этап А. Синтез 5-бром-6-хлорпиридин-2-амина



[00553] Обрабатывали раствор 2-амино-6-хлорпиридина (2,00 г, 15,6 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) *N*-бромсукцинимидом (3,10 г, 17,4 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, накрывали алюминиевой фольгой. Затем твердые вещества декантировали и промывали другой порцией ацетонитрила (15 мл). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на колонке на 120 г элюированием от 0% до 40% EtOAc в гептанах с получением 5-бром-6-хлорпиридин-2-амина (1,75 г, выход 54%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 6,33 (d, $J=8,5$ Гц, 1 H), 6,58 (s, 2 H), 7,61 (d, $J=8,5$ Гц, 1 H). $[\text{M}+\text{H}]^+=207,0$.

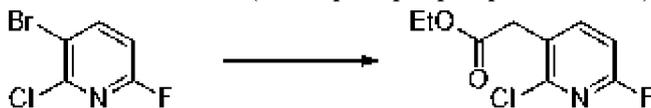
Этап В. Синтез 3-бром-2-хлор-6-фторпиридина



[00554] Охлаждали раствор 5-бром-6-хлорпиридин-2-амина (3,00 г, 14,5 ммоль) в гидрофториде пиридина (72 мл приблизительно 70% HF) на ледяной бане и порциями обрабатывали твердым нитритом натрия (1,20 г, 17,4 ммоль). Затем обеспечивали постепенное нагревание реакционной смеси до комнатной температуры в течение периода, составляющего 3-4 ч. Гасили путем медленного добавления к водному раствору бикарбоната натрия (750 мл) с добавлением твердого бикарбоната натрия для обеспечения того, что pH водного раствора поддерживается на уровне приблизительно 8. Непрозрачный водный слой переносили в делительную воронку объемом 2,0 л с водой (100 мл) и

экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 3-бром-2-хлор-6-фторпиридина (2,91 г, выход 96%) в виде масла янтарного цвета, которое все еще содержало пиридин (приблизительно 17%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,81 (ddd, *J*=8,4, 3,4, 0,9 Гц, 1 H), 7,99 (ddd, *J*=8,4, 7,0, 0,9 Гц, 1 H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -69,1 (d, *J*=4,6 Гц, 1 F). Данный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Этап С. Синтез 2-(2-хлор-6-фторпиридин-3-ил)ацетата



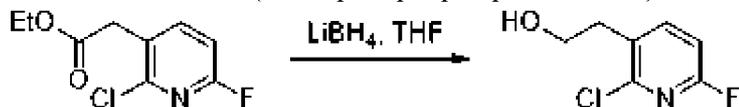
[00555] Получение реагента на основе цинкорганического соединения: В высушенную пламенем колбу добавляли цинковую пыль (7,36 г, 113 ммоль) и колбу снова высушивали пламенем в атмосфере азота. После охлаждения цинк покрывали с помощью THF (27 мл). Добавляли хлортриметилсилан (0,75 мл) и нагревали колбу ближе к точке кипения THF с применением струйной воздушной сушилки. После охлаждения колбу помещали на масляную баню, установленную на 40°C, и обрабатывали раствором этил-2-бромацетата (9,40 г, 56,3 ммоль) в THF (70 мл) в течение периода, составляющего один час. Перемешивание продолжали в течение еще 30 минут на масляной бане, затем колбу удаляли и перемешивание останавливали с обеспечением осаждения оставшегося цинка на дно колбы, после чего оставался прозрачный желтый раствор с концентрацией цинкорганического соединения, составляющей от приблизительно 0,5 до 0,6 М.

[00556] В другую высушенную пламенем колбу добавляли 3-бром-2-хлор-6-фторпиридин (1,50 г, 7,13 ммоль) и THF (20 мл). Раствор барботировали газообразным азотом в течение приблизительно 5 минут, после чего добавляли 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (Xantphos, 206 мг, 0,356 ммоль) с последующим добавлением бис(добензилиденацетон)палладия(0) (205 мг, 0,356 ммоль). Затем добавляли ранее полученный раствор реагента на основе цинкорганического соединения (43 мл 0,5 М раствора в THF, 21,5 ммоль), колбу герметизировали и нагревали на масляной бане при 70°C в течение 19 ч. **Примечание:** другую реакционную смесь получали параллельно с применением 3-бром-2-хлор-6-фторпиридина (1,365 г, 6,49 ммоль), и в соответствии с процедурой, подобной только что описанной.

[00557] Обе неочищенные реакционные смеси гасили путем медленного добавления 5% водного раствора бикарбоната натрия (приблизительно 50 мл) и смеси переносили в делительную воронку объемом 1,0 л с большим количеством 5% водного раствора бикарбоната натрия (приблизительно 400 мл). Затем водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле на

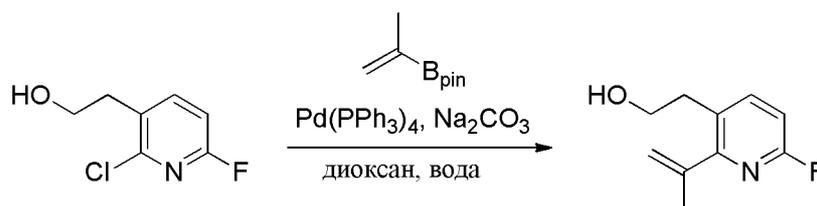
колонке на 120 г с элюированием от 0% до 20% EtOAc в гептанах, с получением 2-(2-хлор-6-фторпиридин-3-ил)ацетата (2,225 г, выход 75%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,27 (t, $J=7,1$ Гц, 1 H), 3,75 (s, 2 H), 4,19 (q, $J=7,1$ Гц, 2 H), 6,88 (dd, $J=8,1, 3,1$ Гц, 1 H), 7,75 (t, $J=7,9$, 1 H). $[\text{M}+\text{H}]^+=218,1$.

Этап D. Синтез 2-(2-хлор-6-фторпиридин-3-ил)этанола



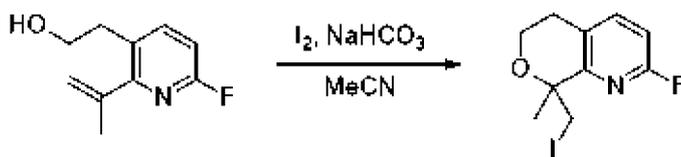
[00558] В раствор этил-2-(2-хлор-6-фторпиридин-3-ил)ацетата (2,225 г, 10,23 ммоль) в тетрагидрофуране (17 мл) и метаноле (1,7 мл) добавляли борогидрид лития (370 мг, 15,3 ммоль) несколькими порциями при 0°C . Затем смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи в атмосфере азота. После завершения смесь охлаждали до 0°C и рН смеси регулировали до около 7 путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×50 мл) и объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под давлением. После дополнительного высушивания в глубоком вакууме получали чистый 2-(2-хлор-6-фторпиридин-3-ил)этанол (1,64 г, выход 91%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2,98 (t, $J=6,4$ Гц, 2 H), 3,92 (t, $J=6,4$ Гц, 2 H), 6,85 (dd, $J=8,0, 3,2$ Гц, 1 H), 7,75 (t, $J=8,0$ Гц, 1 H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ -69,5 (d, $J=5,4$ Гц, 1 F). $[\text{M}+\text{H}]^+=176,1$.

Этап E. Синтез 2-(6-фтор-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-ил)этанола



[00559] В круглодонную колбу загружали 2-(2-хлор-6-фторпиридин-3-ил)этанол (1,64 г, 9,34 ммоль), пинаколовый сложный эфир изопропенилбороновой кислоты (1,93 мл, 10,3 ммоль), карбонат натрия (3,0 г, 28 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (1,08 г, 0,934 ммоль), диоксан (47 мл) и воду (18 мл). Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере азота. После охлаждения реакцию смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), переносили в делительную воронку и промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием от 0% до 60% этилацетата в гептанах с получением 2-(6-фтор-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-ил)этанола (1,57 г, выход 93%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2,09-2,12 (m, 3 H), 2,96 (t, $J=6,7$ Гц, 2 H), 3,82 (t, $J=6,7$ Гц, 2 H), 5,00-5,05 (m, 1 H), 5,34-5,38 (m, 1 H), 6,78 (dd, $J=8,3, 3,4$ Гц, 1 H), 7,71 (t, $J=8,2$ Гц, 1 H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ -70,9 (d, $J=5,8$ Гц, 1 F). $[\text{M}+\text{H}]^+=182,1$.

Этап F. Синтез 2-фтор-8-(йодметил)-8-метил-6,8-дигидро-5H-пирано[3,4-b]пиридина



[00560] В перемешиваемый раствор 2-(6-фтор-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-ил)этанола (1,57 г, 8,66 ммоль) в ацетонитриле (66 мл), содержащий бикарбонат натрия (2,43 г, 28,9 ммоль), при 0°C в атмосфере азота добавляли йод (7,32 г, 28,9 ммоль) несколькими порциями и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения добавляли 10% тиосульфат натрия (50 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл). Затем органический слой промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием от 0% до 20% этилацетата в гептанах с получением 2-фтор-8-(йодметил)-8-метил-6,8-дигидро-5H-пирано[3,4-b]пиридина (1,81 г, выход 68%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,65 (s, 3 H), 2,62-2,75 (m, 1 H), 3,93-4,06 (m, 1 H), 3,58 (d, J=10,3 Гц, 1 H), 3,78 (d, J=10,3 Гц, 1 H), 3,85-3,94 (m, 1 H), 3,98-4,07 (m, 1 H), 6,77 (dd, J=8,2, 2,9 Гц, 1 H), 7,51 (t, J=8,2 Гц, 1 H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -70,0 (d, J=6,2 Гц, 1 F). [M+H]⁺=308,0.

Этап G. Синтез 2-фтор-8,8-диметил-6,8-дигидро-5H-пирано[3,4-b]пиридина



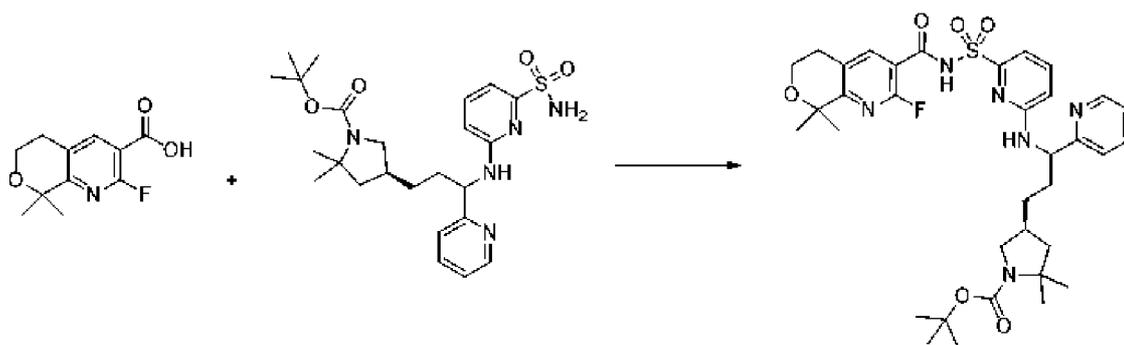
[00561] В перемешиваемый раствор 2-фтор-8-(йодметил)-8-метил-6,8-дигидро-5H-пирано[3,4-b]пиридина (1,81 г, 5,89 ммоль) в тетрагидрофуране (42 мл) добавляли никель Ренея (8 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней (колбу герметизировали пластиковой перегородкой после продувания газообразным азотом). Добавляли дополнительное количество никеля Ренея (8 г) и перемешивали дополнительно в течение дня. После завершения смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Растворитель удаляли при пониженном давлении и смесь разбавляли этилацетатом (50 мл). Органический слой промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-фтор-8,8-диметил-6,8-дигидро-5H-пирано[3,4-b]пиридина (900 мг, выход 84%) в виде желтого масла, которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. [M+H]⁺=182,1. **Внимание:** соединение, по-видимому, является летучим, и его не следует хранить в глубоком вакууме в течение длительных периодов времени.

Этап H. Синтез 2-фтор-8,8-диметил-6,8-дигидро-5H-пирано[3,4-b]пиридин-3-карбоновой кислоты



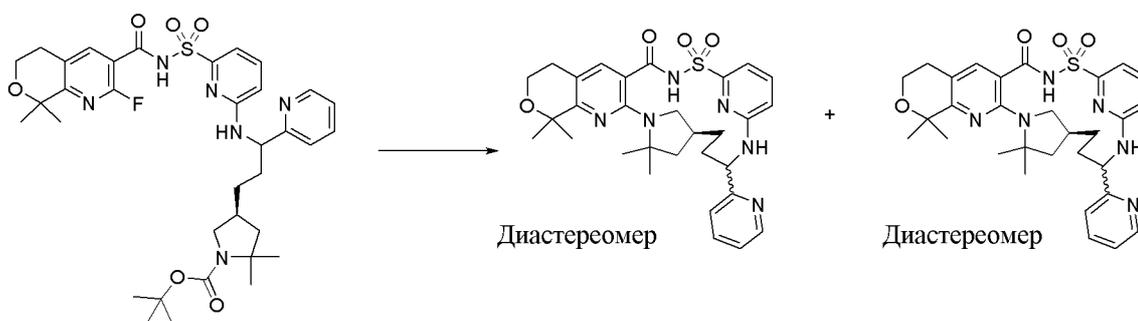
[00562] В раствор диизопропиламина (0,78 мл, 5,41 ммоль) в тетрагидрофуране (11 мл) при -78°C в атмосфере азота добавляли *n*-бутиллитий (2,16 мл 2,5 М раствора в гексанах, 5,41 ммоль) в течение 10 минут так, чтобы поддерживать внутреннюю температуру на уровне ниже -60°C . Затем смесь перемешивали в течение 15 минут при 0°C , после чего снова охлаждали до -78°C . К данной смеси добавляли раствор 2-фтор-8,8-диметил-6,8-дигидро-5*H*-пирано[3,4-*b*]пиридина (1,07 г, 5,41 ммоль) в тетрагидрофуране (3,0 мл) в течение 10 минут, при этом поддерживали внутреннюю температуру на уровне -65°C . Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 4 ч., затем добавляли одну пеллету сухого льда (высушивали путем продувания газообразного азота). Смесь перемешивали в течение одного часа, затем постепенно нагревали до комнатной температуры в течение ночи (*примечание:* поскольку большое количество газообразного диоксида углерода выделяется при нагревании до комнатной температуры, реакционную колбу накрывают перегородкой и пустым баллоном сверху). После завершения реакцию смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали метил-*трет*-бутилметилдиэтиловым эфиром (2×10 мл). Водный слой подкисляли 1,0 н. раствором HCl до pH 4-5 и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием 100% этилацетатом, содержащим 1% раствор муравьиной кислоты. Собранные фракции концентрировали под давлением и остаток повторно растворяли в этилацетате (20 мл). Затем раствор экстрагировали насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл). Водный слой собирали, подкисляли 3,0 н. раствором HCl до pH, составляющего приблизительно 4, и снова экстрагировали этилацетатом (20 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 2-фтор-8,8-диметил-6,8-дигидро-5*H*-пирано[3,4-*b*]пиридин-3-карбоновой кислоты (280 мг, выход 23%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,56 (s, 6 H), 2,90 (t, $J=5,4$ Гц, 2 H), 3,98 (t, $J=5,6$ Гц, 2 H), 8,16 (d, $J=9,0$ Гц, 1 H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ -64,7 (d, $J=7,6$ Гц, 1 F). $[\text{M}+\text{H}]^+=226,1$.

Стадия 2. трет-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(2-фтор-8,8-диметил-5,6-дигидропирано[3,4-*b*]пиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00563] В раствор 2-фтор-8,8-диметил-5,6-дигидропирано[3,4-*b*]пиридин-3-карбоновой кислоты (195 мг, 0,8658 ммоль) в THF (5 мл) добавляли CDI (145 мг, 0,8942 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Затем добавляли *tert*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-(2-пиридил)-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (235 мг, 0,4800 ммоль) с последующим добавлением DBU (350 мкл, 2,340 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 18 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой дополнительно промывали 10% раствором лимонной кислоты с последующим промыванием соевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали. Затем неочищенный материал очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиента смеси ацетонитрил-вода 1-99% (+5 мМ HCl) в течение 15 мин. с получением пары диастереомеров *tert*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(2-фтор-8,8-диметил-5,6-дигидропирано[3,4-*b*]пиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (302 мг, 90%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: расч. 696,31055, обнаруженное 696,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,58 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 3. (18*S*)-11,11,16,16-тетраметил-21-(пиридин-2-ил)-10-окса-2λ⁶-тиа-3,13,15,22,27-пентаазапентацикло[21.3.1.115,18.05,14.07,12]октакоза-1(27),5(14),6,12,23,25-гексаен-2,2,4-трион, соединение 213 (диастереомер 1) и (18*S*)-11,11,16,16-тетраметил-21-(пиридин-2-ил)-10-окса-2λ⁶-тиа-3,13,15,22,27-пентаазапентацикло[21.3.1.115,18.05,14.07,12]октакоза-1(27),5(14),6,12,23,25-гексаен-2,2,4-трион, соединение 212 (диастереомер 2)



[00564] **Этап 1.** *tert*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(2-фтор-8,8-диметил-5,6-

дигидропирано[3,4-*b*]пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (302 мг, 0,4334 ммоль) растворяли в DCM (10 мл) и к смеси добавляли TFA (1,25 мл, 16,22 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После 1 ч. реакция завершилась. Смесь выпаривали до сухого состояния, затем разбавляли диэтиловым эфиром (30 мл × 2) и повторно концентрировали. Затем материал помещали в насос высокого вакуума в течение 2 ч. с получением промежуточного соединения *N*-[[[6-[[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-(2-пиридил)пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-фтор-8,8-диметил-5,6-дигидропирано[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксамида в виде желтовато-коричневого остатка. ESI-MS *масса/заряд* расч. 596,2581, обнаруженное 597,2 (*M*+1)⁺; время удерживания: 0,83 минуты ((способ А на основе LC).

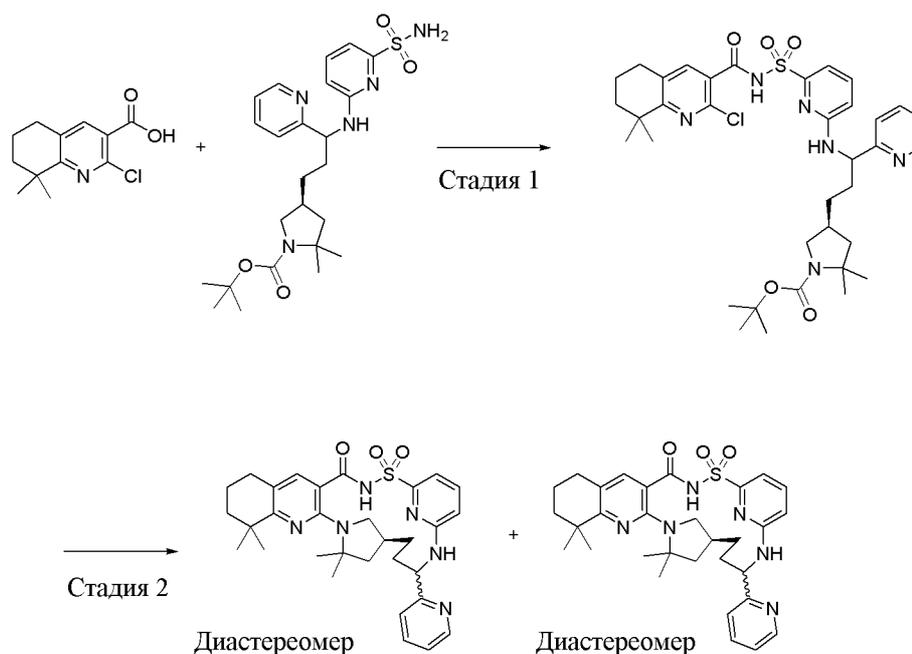
[00565] **Этап 2.** Промежуточное соединение с этапа 1 и K₂CO₃ (700 мг, 5,065 ммоль), молекулярные сита 3 Å и NMP (8 мл) объединяли во флаконе, продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 150°C и перемешивали в течение 18 ч. Полученное охлаждали до комнатной температуры и смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой экстрагировали (2×) и дополнительно промывали 10% раствором лимонной кислоты с последующим промыванием соевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, выпаривали с получением светло-коричневого масла. Остаток подвергали препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиента от 1 до 99% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) в течение 15 мин. с получением изомерных продуктов в виде белых твердых веществ.

[00566] Первый, который элюировался, диастереомер 1: (18*S*)-11,11,16,16-тетраметил-21-(пиридин-2-ил)-10-окса-2λ⁶-тиа-3,13,15,22,27-пентаазапентацикло[21.3.1.115,18.05,14.07,12]октакоза-1(27),5(14),6,12,23,25-гексаен-2,2,4-трион (67,3 мг, 52%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,59 (s, 1H), 8,80 (dd, *J*=5,7, 1,6 Гц, 1H), 8,50 (t, *J*=8,0 Гц, 1H), 8,20 (d, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,90 (t, *J*=6,7 Гц, 1H), 7,74 (dd, *J*=8,5, 7,3 Гц, 1H), 7,36 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,99 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 5,15 (s, 1H), 3,81 (td, *J*=5,5, 2,3 Гц, 2H), 3,27 (s, 1H), 2,64 (qt, *J*=15,8, 5,5 Гц, 3H), 2,29 (s, 1H), 2,13 (d, *J*=11,1 Гц, 1H), 1,85 (dd, *J*=11,8, 5,7 Гц, 1H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,49 (d, *J*=7,2 Гц, 6H), 1,46 (s, 3H), 1,45-1,38 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,35-1,20 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 1H). ESI-MS *масса/заряд* расч. 576,2519, обнаруженное 577,3 (*M*+1)⁺; время удерживания: 1,26 минуты (способ А на основе LC).

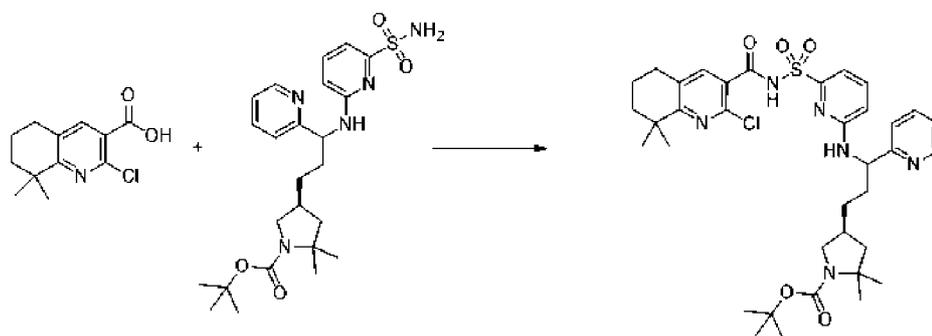
[00567] Второй который элюировался, диастереомер 2: (18*S*)-11,11,16,16-тетраметил-21-(пиридин-2-ил)-10-окса-2λ⁶-тиа-3,13,15,22,27-пентаазапентацикло[21.3.1.115,18.05,14.07,12]октакоза-1(27),5(14),6,12,23,25-гексаен-2,2,4-трион (44,1 мг, 34%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,50 (s, 1H), 8,83 (dd, *J*=5,8, 1,6 Гц, 1H), 8,52 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 8,18 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 8,11 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,90 (t, *J*=6,7 Гц, 1H), 7,74 (dd, *J*=8,5, 7,3 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,21 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,00 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,57 (t, *J*=11,7 Гц, 1H), 3,87-3,78 (m, 2H), 3,44 (t, *J*=8,2 Гц, 1H), 2,74 (dt, *J*=15,8, 5,4 Гц, 1H), 2,71-2,58 (m, 2H), 2,46 (dd, *J*=17,5, 5,0 Гц, 1H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,81 (ddd, *J*=24,1, 13,5, 5,1

Гц, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,57 (d, $J=12,5$ Гц, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,49 (d, $J=10,3$ Гц, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,36 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд: расч. 576,2519, обнаруженное 577,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,39 минуты (способ А на основе LC).

Пример 83. Получение (18S)-11,11,16,16-тетраметил-21-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,13,15,22,27-пентаазапентацикло[21.3.1.115,18.05,14.07,12]октакоза-1(27),5(14),6,12,23,25-гексаен-2,2,4-триона, соединения 264 (диастереомер 1) и соединения 263 (диастереомер 2)



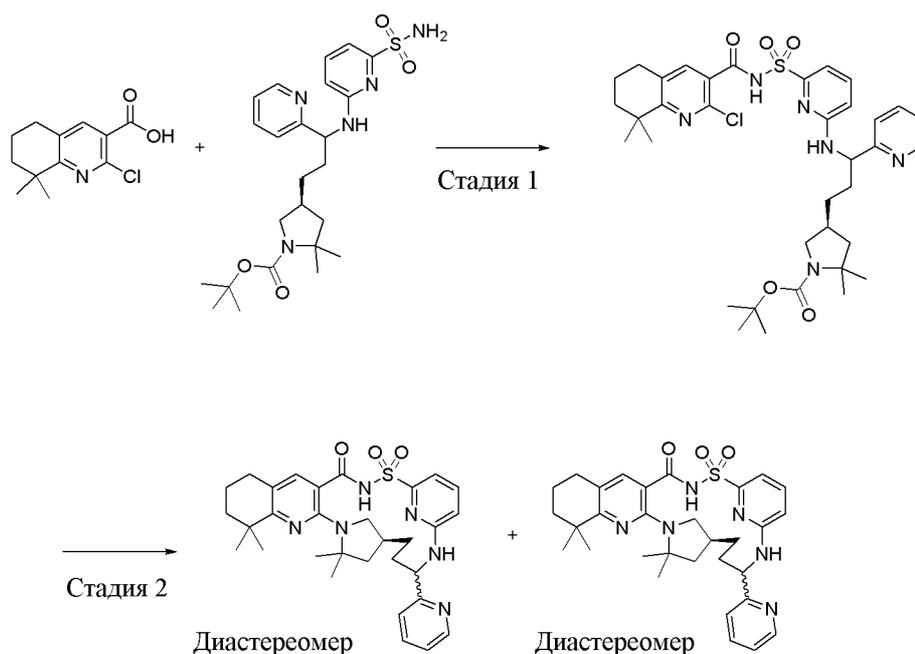
Стадия 1. трет-Бутил-(4S)-4-[3-[[6-[(2-хлор-8,8-диметил-6,7-дигидро-5H-хинолин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00568] К раствору 2-хлор-8,8-диметил-6,7-дигидро-5H-хинолин-3-карбоновой кислоты (115 мг, 0,4798 ммоль) в THF (4 мл) добавляли CDI (82 мг, 0,5057 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 14 ч., затем добавляли *трет*-бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[3-(2-пиридил)-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (180 мг, 0,3676 ммоль) с последующим добавлением DBU (180 мкл, 1,204 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната

натрия. Органический слой дополнительно промывали 10% раствором лимонной кислоты с последующим промыванием солевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, выпаривали и затем остаток очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиента от 10 до 99% ацетонитрила в воде (+5 mM HCl) в течение 15 мин. с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(2-хлор-8,8-диметил-6,7-дигидро-5*H*-хинолин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (153 мг, 59%) в виде грязно-белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: расч. 710,3017, обнаруженное 711,2 (M+)⁺; время удерживания: 1,84 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 2. (18*S*)-11,11,16,16-тетраметил-21-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тия-3,13,15,22,27-пентаазапентацикло[21.3.1.115,18.05,14.07,12]октакоза-1(27),5(14),6,12,23,25-гексаен-2,2,4-трион, соединение 264 (диастереомер 1), и (18*S*)-11,11,16,16-тетраметил-21-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тия-3,13,15,22,27-пентаазапентацикло[21.3.1.115,18.05,14.07,12]октакоза-1(27),5(14),6,12,23,25-гексаен-2,2,4-трион, соединение 263 (диастереомер 2)



[00569] **Этап 1.** *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(2-хлор-8,8-диметил-6,7-дигидро-5*H*-хинолин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (126 мг, 0,1771 ммоль) растворяли в DCM (3 мл) и к смеси добавляли TFA (500 мкл, 6,490 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч. реакция завершилась. Смесь выпаривали до сухого состояния, затем разбавляли диэтиловым эфиром (30 мл × 2) и повторно концентрировали. Затем материал помещали в насос высокого вакуума в течение 2 ч. с получением промежуточного соединения 2-хлор-*N*-[[6-[[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-(2-пиридил)пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-8,8-диметил-6,7-дигидро-5*H*-хинолин-3-карбоксамид в виде грязно-белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: расч. 610,24927, обнаруженное 611,2

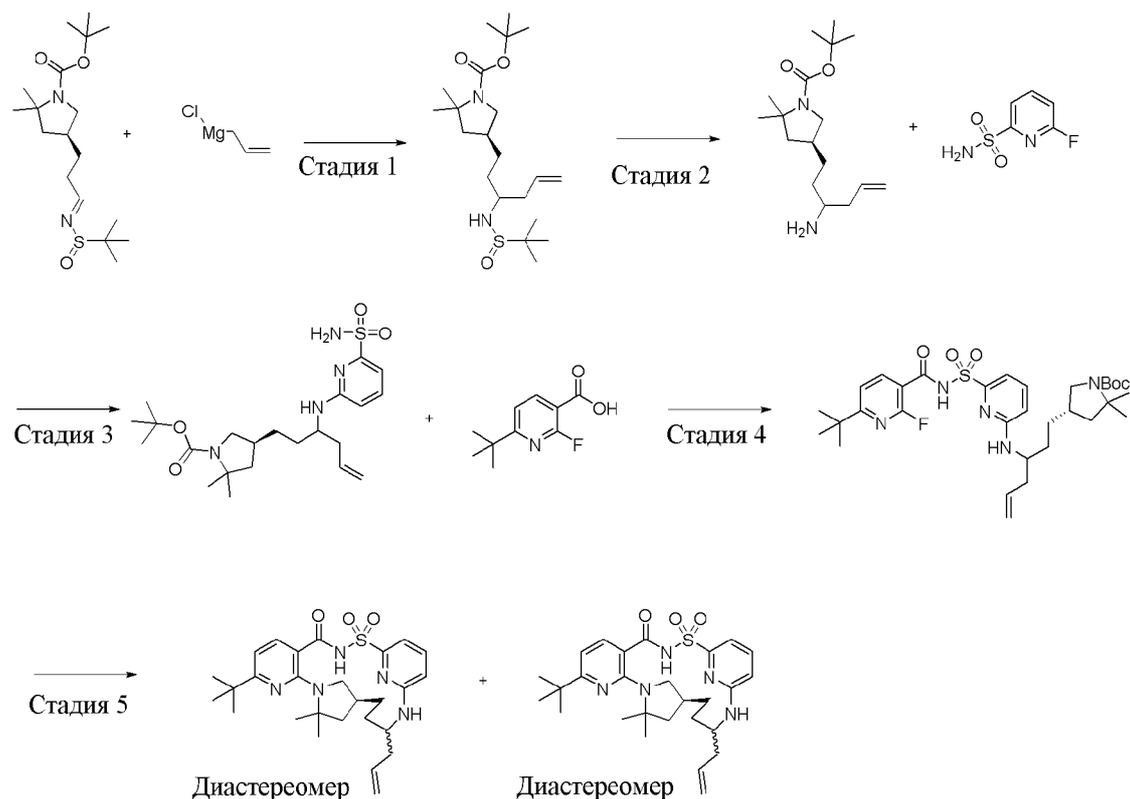
(M+1)⁺; время удерживания: 1,13 минуты (способ А на основе LC).

[00570] **Этап 2.** Объединяли материал со стадии 1 и K₂CO₃ (275 мг, 1,990 ммоль), молекулярные сита 3 Å и NMP (4 мл) во флаконе, продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 170°C и перемешивали в течение 84 ч. Полученное охлаждали до комнатной температуры и смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой экстрагировали (2×) и дополнительно промывали 10% раствором лимонной кислоты с последующим промыванием соевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, выпаривали с получением светло-коричневого масла. Данный остаток очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиента от 20 до 80% ацетонитрила в воде (+5 mM HCl) в течение 15 мин. с получением двух продуктов:

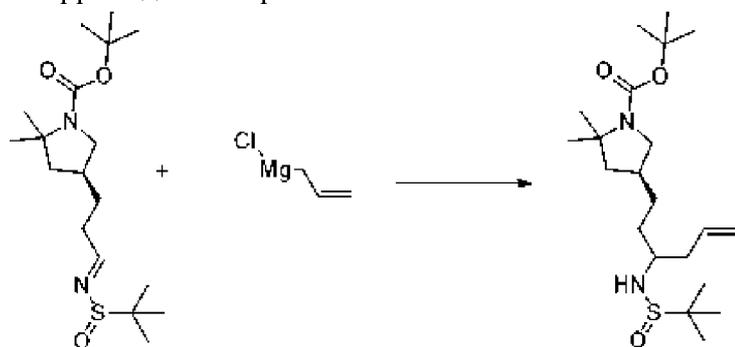
[00571] диастереомер 1, более полярный, желтовато-коричневое твердое вещество: (18S)-11,11,16,16-тетраметил-21-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,13,15,22,27-пентаазапентацикло[21.3.1.115,18.05,14.07,12]октакоза-1(27),5(14),6,12,23,25-гексаен-2,2,4-трион (гидрохлоридная соль) (14,33 мг, 26%). ¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 12,38 (s, 1H), 8,72 (d, J=5,4 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,87 (d, J=94,5 Гц, 2H), 7,70 (t, J=7,8 Гц, 2H), 7,31 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,94 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,07 (s, 1H), 3,19 (s, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,56-2,52 (m, 1H), 2,28 (d, J=17,0 Гц, 1H), 2,15 (s, 1H), 1,84 (dd, J=11,8, 5,8 Гц, 1H), 1,77-1,66 (m, 5H), 1,54 (d, J=12,6 Гц, 6H), 1,48 (d, J=11,6 Гц, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,22 (d, J=5,2 Гц, 1H), 1,19 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд: расч. 574,2726, обнаруженное 575,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,51 минуты (способ А на основе LC).

[00572] Диастереомер 2, менее полярный, желтовато-коричневое твердое вещество: (18S)-11,11,16,16-тетраметил-21-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,13,15,22,27-пентаазапентацикло[21.3.1.115,18.05,14.07,12]октакоза-1(27),5(14),6,12,23,25-гексаен-2,2,4-трион (гидрохлоридная соль) (12,77 мг, 23%). ¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 12,39 (s, 1H), 8,80-8,64 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,90 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,70 (dd, J=8,5, 7,3 Гц, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,17 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6,94 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,43 (s, 1H), 3,30 (dd, J=9,6, 7,0 Гц, 1H), 2,71-2,62 (m, 2H), 2,59-2,50 (m, 2H), 2,35 (p, J=1,9 Гц, 1H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,82 (dd, J=11,6, 5,2 Гц, 1H), 1,79-1,69 (m, 4H), 1,64 (s, 4H), 1,54 (t, J=12,4 Гц, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,16 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд: расч. 574,2726, обнаруженное 575,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,68 минуты (способ А на основе LC).

Пример 84. Получение (14S)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-(проп-2-ен-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 35 (диастереомер 1), и соединения 34 (диастереомер 2)



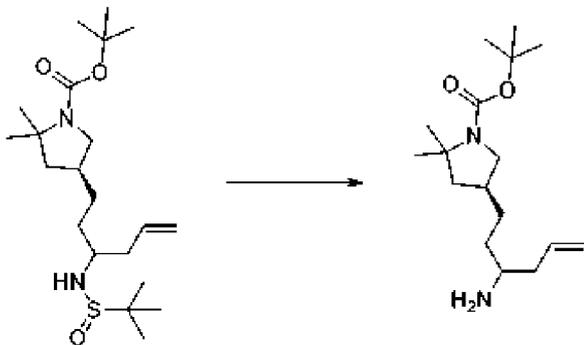
Стадия 1. трет-Бутил-(4S)-4-[3-(трет-бутилсульфиниламино)гекс-5-енил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00573] Раствор *трет*-бутил-(4S)-4-[(3E)-3-*трет*-бутилсульфинилиминопропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (10,5 г, 29,286 ммоль) в безводном THF (175 мл) охлаждали до -70°C с применением бани с сухим льдом/ацетоном и перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли аллилхлорид магния (88 мл 2 М раствора в THF, 176,00 ммоль) и температуру раствора довели до не более -40°C на бане с сухим льдом/ацетоном, и перемешивали в течение 1 часа. Насыщенный водный раствор NH_4Cl (200 мл) добавляли, затем обеспечивали нагревание раствора до не более к. т. Добавляли EtOAc (200 мл) и воду (100 мл) для разделения. Водный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (2×150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (загрузка с SiO_2) (220 г SiO_2 с элюированием от 0 до 50% этилацетата в гексане) с

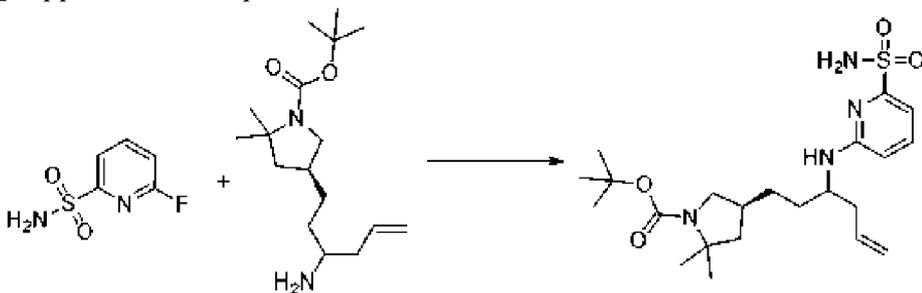
получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(*трет*-бутилсульфиниламино)гекс-5-енил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (11,56 г, 99%) в виде светло-золотистого геля. ESI-MS масса/заряд расч. 400,276, обнаруженное 401,3 (M+1)⁺; время удерживания: 6,36 минуты (способ С на основе LC).

Стадия 2. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-(3-аминогекс-5-енил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00574] *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-(*трет*-бутилсульфиниламино)гекс-5-енил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат (11,497 г, 28,698 ммоль) растворяли в THF (110 мл) и воде (18 мл). Молекулярный йод (2,2 г, 0,4462 мл, 8,6679 ммоль) затем добавляли и раствор перемешивали при 52°C в течение 3 ч. Раствор охлаждали до к. т., затем разделяли с EtOAc (250 мл) и Na₂S₂O₃ (75 г) в насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (250 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 150 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного *трет*-бутил-(4*S*)-4-(3-аминогекс-5-енил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (10,077 г, 116%) в виде геля золотистого цвета. ESI-MS масса/заряд расч. 296,2464, обнаруженное 297,4 (M+1)⁺; время удерживания: 2,5 минуты (способ В на основе LC).

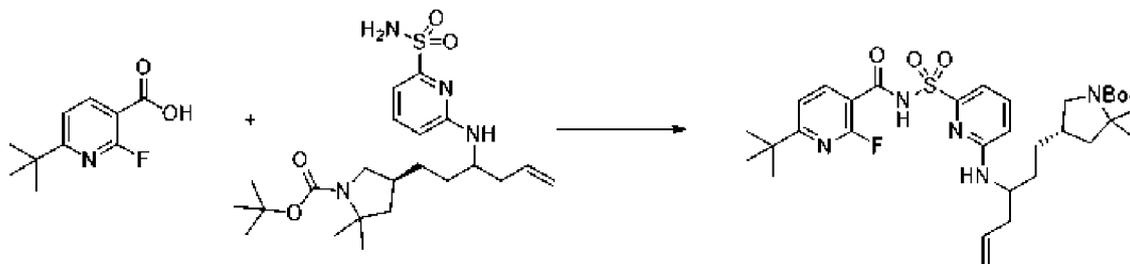
Стадия 3. *трет*-Бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]гекс-5-енил]пирролидин-1-карбоксилат



[00575] К смеси неочищенного *трет*-бутил-(4*S*)-4-(3-аминогекс-5-енил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (10,77 г, 36,330 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамида (10,880 г, 61,761 ммоль), растворенной в безводном DMSO (32 мл), добавляли DIEA (21 мл, 120,56 ммоль). Раствор перемешивали при 115°C в течение 68 ч., затем охлаждали до к. т. и затем разбавляли водой (300 мл) и EtOAc (250 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 150 мл). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (2 × 150 мл), высушивали над безводным

Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (загрузка с SiO_2) (330 г SiO_2 с элюированием от 0 до 50% ацетона в гексане) и затем снова очищали с помощью флэш-хроматографии (загрузка с SiO_2) (330 г SiO_2 с элюированием от 0 до 50% ацетона в гексане) с получением *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]гекс-5-енил]пирролидин-1-карбоксилата (7,945 г, 45%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,53-7,46 (m, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,97-6,91 (m, 1H), 6,83 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,62 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,89-5,77 (m, 1H), 5,10-4,97 (m, 2H), 4,07 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,58-3,46 (m, 1H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,26 (dtd, $J=20,7, 13,8, 6,6$ Гц, 2H), 2,05 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 1,95-1,77 (m, 1H), 1,59-1,42 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,38-1,31 (m, 9H), 1,23 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 452,2457, обнаруженное 453,1 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 2,81 минуты (способ Н на основе LC).

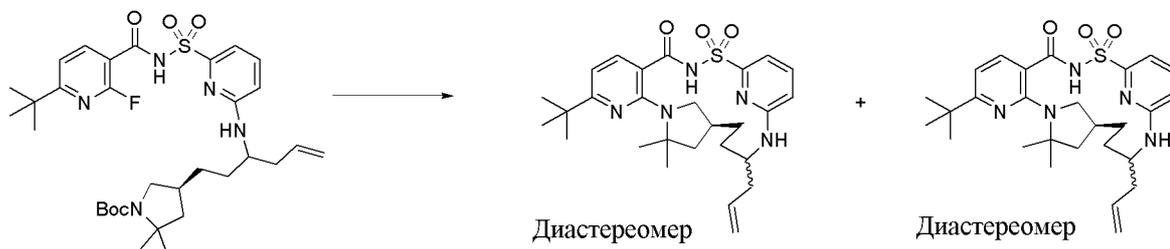
Стадия 4. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фторпиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]гекс-5-енил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00576] В круглодонной колбе объемом 250 мл 6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбоновую кислоту (4,0091 г, 20,33 ммоль) растворяли в THF (100 мл), к которому CDI (3,5 г, 21,59 ммоль) добавляли. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. После данного времени *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]гекс-5-енил]пирролидин-1-карбоксилат (5 г, 10,61 ммоль) и DBU (6 мл, 40,12 ммоль) добавляли и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. После данного времени смесь концентрировали *in vacuo*. Затем ее разбавляли с помощью EtOAc (300 мл). Затем данную смесь промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (200 мл), водным раствором HCl (0,1 н., 200 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (300 мл), затем высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (220 г диоксида кремния) с применением градиента элюента от 0 до 100% EtOAc в гексанах приводило к получению желтой пены, *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]гекс-5-енил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (6,56 г, 98%). ESI-MS масса/заряд расч. 631,3204, обнаруженное 632,4 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 2,27 минуты и 2,30 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 5. (14*S*)-8-*трет*-Бутил-12,12-диметил-17-(проп-2-ен-1-ил)-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-

гексаен-2,2,4-трион, соединение 35 (диастереомер 1) и (14*S*)-8-трет-бутил-12,12-диметил-17-(проп-2-ен-1-ил)-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 34 (диастереомер 2)



[00577] Этап 1. Во флаконе объемом 20 мл *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]гекс-5-енил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (2300 мг, 3,640 ммоль) растворяли в дихлорметане (30 мл). TFA (5 мл, 64,90 ммоль) добавляли и полученный в результате раствор оставляли отстояться при комнатной температуре в течение 12 ч. Затем смесь выпаривали *in vacuo*, разбавляли диоксаном и снова выпаривали *in vacuo*. Это приводило к получению желтого масла, приблизительно 4100 мг (выход >100%).

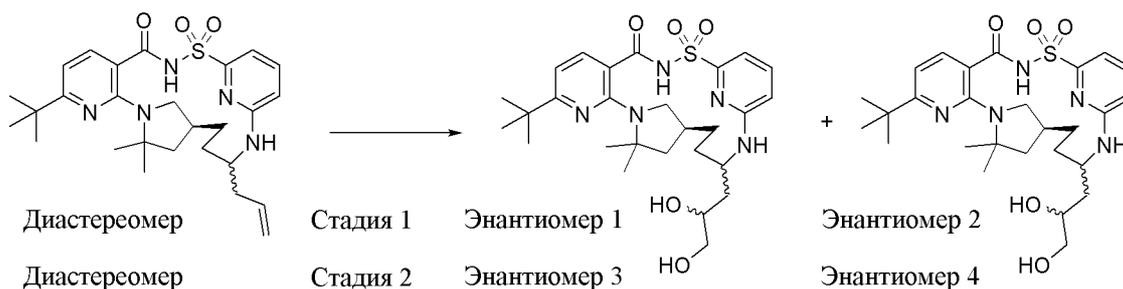
[00578] Этап 2. В круглодонной колбе объемом 100 мл неочищенный продукт со стадии 1 растворяли в NMP (35 мл), к которому K₂CO₃ (8 г, 57,88 ммоль) добавляли. Полученную в результате смесь продували азотом, затем перемешивали при 150°C в течение 17 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученную в результате смесь выливали в водный раствор HCl (1 н.; 80 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 80 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O (80 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (80 мл), затем высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (220 г диоксида кремния) с применением градиента элюента от 1 до 30% EtOAc в гексанах приводила к получению приемлемого разделения диастереомеров. Собирали чистые фракции и объединяли смесь фракций для возможной будущей повторной очистки. Менее полярный пик на диоксиде кремния определяли как пик 1 и более полярный пик как пик 2.

[00579] Диастереомер 1, «пик 1»: (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-(проп-2-ен-1-ил)-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (522 мг, 56%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,40 (s, 1H), 7,57 (dd, *J*=8,5, 7,3 Гц, 1H), 7,40 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,20 (dd, *J*=11,8, 7,2 Гц, 2H), 6,72 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,61 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 5,90-5,75 (m, 1H), 5,04-4,92 (m, 2H), 3,42 (s, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,33-2,08 (m, 3H), 1,82 (dd, *J*=11,8, 5,8 Гц, 1H), 1,52 (m, 9H), 1,26 (m, 10H), 1,19-1,08 (m, 1H). ESI-MS масса/заряд: расч. 511,26172, обнаруженное 512,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,14 минуты (способ А на основе LC).

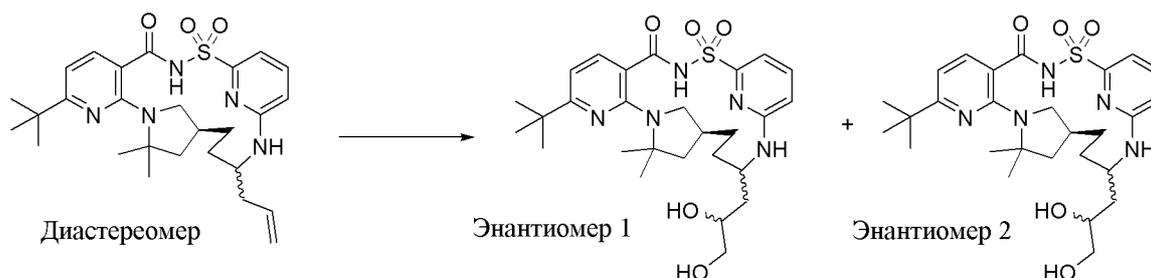
[00580] Диастереомер 2, «пик 2»: (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-(проп-2-ен-1-ил)-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-

1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (566,2 мг, 61%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,40 (s, 1H), 7,57 (dd, $J=8,5, 7,3$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,20 (dd, $J=11,8, 7,2$ Гц, 2H), 6,72 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,61 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,90-5,75 (m, 1H), 5,04-4,92 (m, 2H), 3,42 (s, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,33-2,08 (m, 3H), 1,82 (dd, $J=11,8, 5,8$ Гц, 1H), 1,52 (m, 9H), 1,26 (m, 10H), 1,19-1,08 (m, 1H). ESI-MS масса/заряд: расч. 511,26172, обнаруженное 512,3 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 2,13 минуты (способ А на основе LC).

Пример 85. Получение (14*S*)-8-трет-бутил-17-(2,3-дигидроксипропил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 33 (энантиомер 1), соединения 32 (энантиомер 2), соединения 30 (энантиомер 3) и соединения 31 (энантиомер 4)



Стадия 1. (14*S*)-8-трет-бутил-17-(2,3-дигидроксипропил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 33 (энантиомер 1) и (14*S*)-8-трет-бутил-17-(2,3-дигидроксипропил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 32 (энантиомер 2)



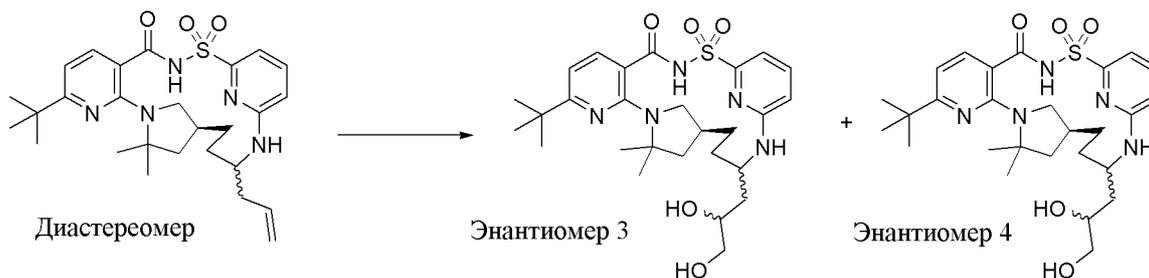
[00581] Добавляли в атмосфере азота 4-метил-4-оксидо-морфолин-4-ий (20 мг, 0,1707 ммоль) и дигидрат осмиата(VI) калия (4 мг, 0,01086 ммоль) во флакон вместимостью 1 драхма. Добавляли (14*S*)-8-трет-бутил-12,12-диметил-17-(проп-2-ен-1-ил)-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 34 (диастереомер 2), 50 мг, 0,09772 ммоль) в ацетоне (1 мл) с последующим добавлением воды (100 мкл). Перемешивали в течение ночи (в результате приводило к образованию темно-черного раствора). Гасили тиосульфатом натрия и водой. Выливали в DCM и разделяли с применением фритты PTFE. Обратно экстрагировали один раз. Летучие вещества выпаривали и неочищенный продукт

поглощали в DMSO и очищали с помощью препаративной HPLC (C₁₈, ACN/вода с HCl в качестве модификатора, градиент от 0 до 99% ацетонитрила в течение 15 минут). После выпаривания чистых фракций выделяли два изомера:

[00582] пик 1, энантиомер 1: (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(2,3-дигидроксипропил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (1,0 мг, 2%). ESI-MS масса/заряд: расчетное значение 545,2672, обнаруженное 546,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,76 минуты (способ А на основе LC).

[00583] Пик 2, энантиомер 2: (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(2,3-дигидроксипропил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (2,3 мг, 4%). ESI-MS масса/заряд: расч. 545,2672, обнаруженное 546,27 (M+1)⁺; время удерживания: 1,8 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 2. (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(2,3-дигидроксипропил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 30 (энантиомер 3), и (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(2,3-дигидроксипропил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 31 (энантиомер 4)



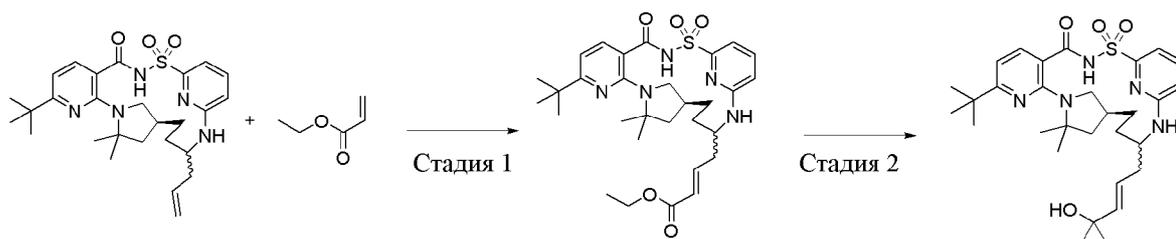
[00584] Добавляли в атмосфере азота 4-метил-4-оксидо-морфолин-4-ий (12 мг, 0,1024 ммоль) и дигидрат осмиата(VI) калия (2 мг, 0,005428 ммоль) во флакон вместимостью 1 драхма. Добавляли (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-(проп-2-ен-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 35 (диастереомер 1), 25 мг, 0,04886 ммоль) в ацетоне (5 мл) с последующим добавлением воды (125 мкл). Перемешивали в течение ночи. Гасили тиосульфатом натрия и водой. Выливали в DCM и разделяли с применением фритты PTFE. Обрато экстрагировали один раз. Выпаривали летучие вещества. Неочищенный продукт поглощали в DMSO и очищали с помощью препаративной HPLC (C₁₈ ACN/вода с HCl в качестве модификатора, градиент от 0 до 99% ACN в течение 15 минут). После выпаривания чистых фракций выделяли два изомера:

[00585] пик 1 (более короткое время удерживания в соответствии с UPLC), энантиомер 3: (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(2,3-дигидроксипропил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (6,8 мг, 26%). ESI-MS масса/заряд: расч. 545,2672, обнаруженное 546,5

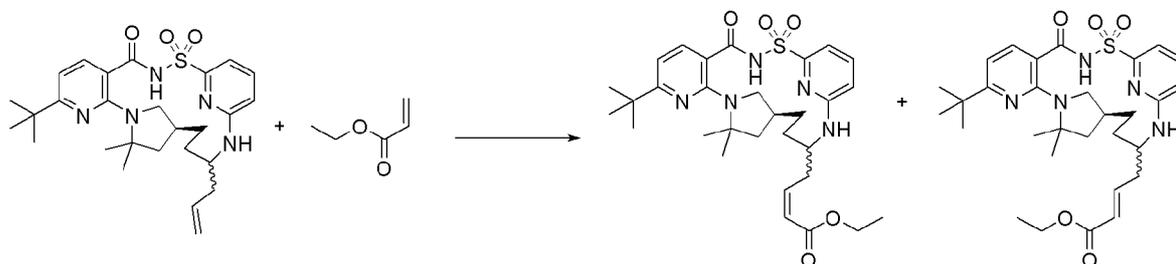
(M+1)⁺; время удерживания: 1,64 минуты (способ А на основе LC).

[00586] Пик 2, энантиомер 4: (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(2,3-дигидроксипропил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (4,9 мг, 18%). ESI-MS масса/заряд: расч. 545,2672, обнаруженное 546,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,66 минуты (способ А на основе LC).

Пример 86. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-[(2*E*)-4-гидрокси-4-метилпент-2-ен-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 24 (диастереомер 1) и соединения 23 (диастереомер 2)



Стадия 1. Этил-(2*Z*)-4-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]бут-2-еноат и этил-(2*E*)-4-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]бут-2-еноат



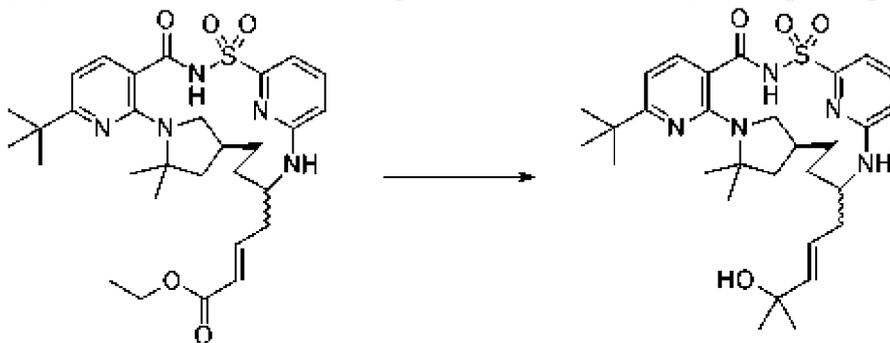
[00587] Во флаконе для HPLC объемом 1 мл (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-(проп-2-ен-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 34 (диастереомер 2), 57,2 мг, 0,1118 ммоль) растворяли в DCE (400 мкл), к которому этилакрилат (50 мкл, 0,4615 ммоль) и катализатор Ховейды-Граббса 2-го поколения (8,3 мг, 0,01325 ммоль) добавляли. Флакон закрывали крышкой с резьбовой перегородкой и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 72 ч. Затем полученное охлаждали до комнатной температуры и непосредственно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (4 г диоксида кремния) с применением градиента элюента от 0 до 50% EtOAc в гексанах с получением двух продуктов:

[00588] этил-(2*Z*)-4-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]бут-2-еноат (5,6 мг, 9%). ESI-MS масса/заряд: расч. 583,28284, обнаруженное

584,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,19 минуты (способ А на основе LC).

[00589] Этил-(2*E*)-4-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]бут-2-еноат (элюировался последним, 40,9 мг, 63%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,50 (s, 1H), 7,65-7,54 (m, 2H), 7,15-7,03 (m, 2H), 6,89 (dt, *J*=15,1, 7,3 Гц, 1H), 6,71 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,63 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 5,87 (d, *J*=15,6 Гц, 1H), 4,34-4,23 (m, 1H), 4,06 (q, *J*=6,8 Гц, 2H), 3,32-3,27 (m, 1H), 3,04 (t, *J*=8,6 Гц, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 2H), 2,15-2,01 (m, 1H), 1,79 (dd, *J*=12,0, 5,3 Гц, 1H), 1,65-1,62 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,55-1,49 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,34-1,28 (m, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,16 (t, *J*=7,1 Гц, 3H) [Примечание: Постоянная связывания >15 Гц для пиков, соответствующих 6,89 и 5,87 ppm, предполагает транс-олефин.]. ESI-MS масса/заряд: расч. 583,28284, обнаруженное 584,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,15 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 2. (14*S*)-8-трет-бутил-17-[(2*E*)-4-гидрокси-4-метилпент-2-ен-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 23 (диастереомер 2)



[00590] Этап 1: Во флаконе объемом 3 мл этил-(2*E*)-4-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]бут-2-еноат (38,4 мг, 0,06578 ммоль) растворяли в безводном THF (300 мкл), продували газообразным азотом и герметизировали резьбовой перегородкой. Затем раствор MeMgBr (200 мкл 3,0 М раствора, 0,6000 ммоль) в диэтиловом эфире добавляли по каплям. Полученный в результате оранжевый раствор выдерживали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем полученное гасили путем добавления по каплям 1 н. раствора HCl (1 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 1 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O (2 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (2 мл), затем высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*.

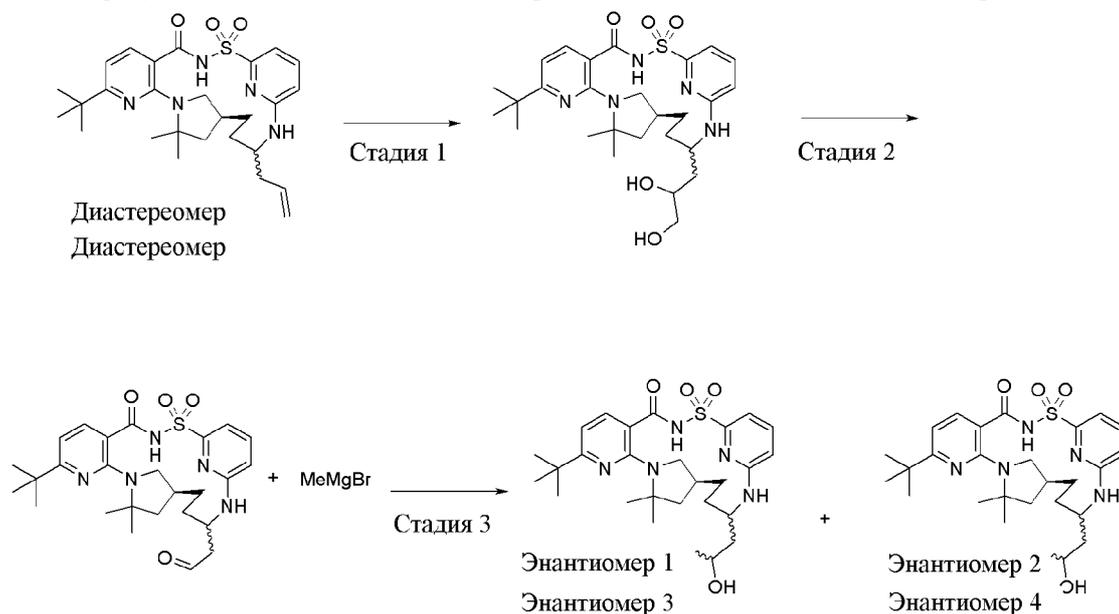
[00591] Этап 2: Неочищенный продукт со стадии 1 растворяли в THF (400 мкл) и обрабатывали водным раствором NaOH (400 мкл 1,0 М раствора, 0,4000 ммоль). Полученную в результате смесь энергично перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Ее охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли 1 н. раствор HCl (3,0 мл) с последующим добавлением EtOAc (3,0 мл). Фазы энергично смешивали и затем обеспечивали осаждение двух слоев. Органический слой фильтровали и очищали с

помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C_{18} и градиента элюента от 1 до 99% ацетонитрила в воде, содержащей 5 мМ раствор HCl, с получением (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-[(2*E*)-4-гидрокси-4-метилпент-2-ен-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (2,2 мг, 6%). ESI-MS масса/заряд: расч. 569,3036, обнаруженное 570,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,13 минуты (способ А на основе LC).

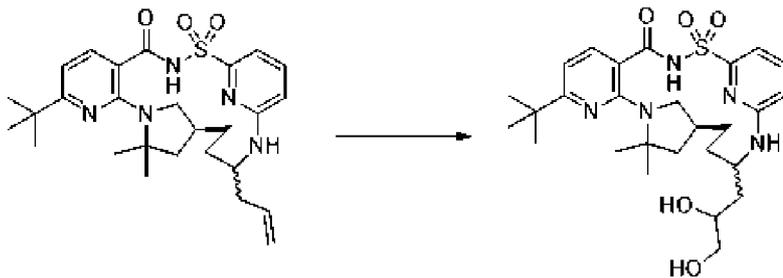
[00592] Соединение, представленное в следующей таблице, получали способом, аналогичным описанному выше, с применением (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-(проп-2-ен-1-ил)-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, диастереомера 1, соединения 35 в качестве исходного материала.

Номер соединения	Структура	Время удерживания в соответствии с LCMS (мин.)	Точная масса	M+1	Способ на основе LCMS
Соединение 24		2,11	569,304	570,3	Способ А на основе LC

Пример 87. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(2-гидроксипропил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 22 (энантиомер 1), соединения 20 (энантиомер 2), соединения 28 (энантиомер 3) и соединения 27 (энантиомер 4)

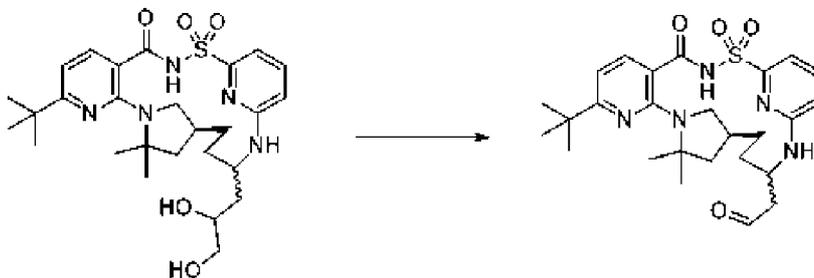


Стадия 1. (14*S*)-8-трет-бутил-17-(2,3-дигидроксипропил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион



[00593] Добавляли в атмосфере азота 4-метил-4-оксидо-морфолин-4-ий (185 мг, 1,579 ммоль) и дигидрат осмиата(VI) калия (32 мг, 0,0868 ммоль) во флакон вместимостью 1 драхма. Добавляли (14*S*)-8-трет-бутил-12,12-диметил-17-(проп-2-ен-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 34 (диастереомер 2), 400 мг, 0,7817 ммоль) в ацетоне (8 мл) с последующим добавлением воды (800 мкл). Перемешивали в течение ночи (в результате приводило к образованию темно-черного раствора). Гасили тиосульфатом натрия и водой. Выливали в DCM и разделяли с применением фритты PTFE. Обрато экстрагировали один раз. Выпаривали летучие вещества. Неочищенный продукт поглощали в DMSO и очищали с помощью препаративной HPLC (C₁₈ ACN/вода с HCl в качестве модификатора, градиент от 0 до 99% ACN в течение 15 минут). Фракции концентрировали в вакууме с получением (14*S*)-8-трет-бутил-17-(2,3-дигидроксипропил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (241,3 мг, 57%). ESI-MS масса/заряд: расч. 545,2672, обнаруженное 546,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,65 минуты (способ A на основе LC).

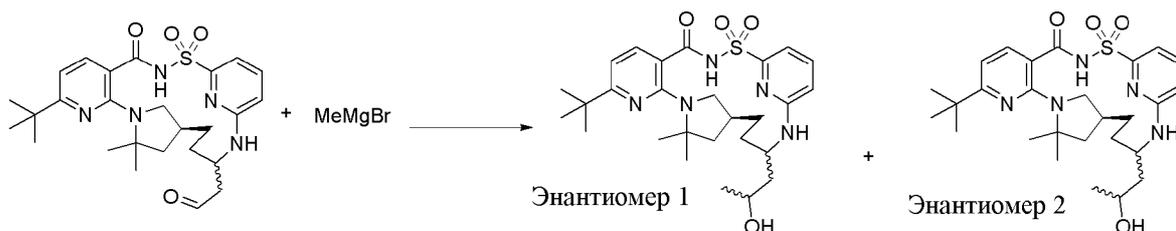
Стадия 2. 2-[(14*S*)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]ацетальдегид



[00594] Растворяли (14*S*)-8-трет-бутил-17-(2,3-дигидроксипропил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (250 мг, 0,4581 ммоль) в смеси диоксана (10 мл): воды (2 мл) и 2,6-лутидина (140 мкл, 1,209 ммоль) в атмосфере азота. Добавляли периодат (натриевую соль) (210 мг, 0,9818 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. при комнатной

температуре. Разбавляли смесью DCM/1N раствор HCl и разделяли слои. Выпаривали растворитель, после чего неочищенный продукт помещали в атмосферу азота и растворяли в THF (2 мл) при 0°C. Гасили водой с последующим добавлением смеси DCM/1 н. раствор HCl. Разделяли слои на фритте PTFE, после чего выпаривали растворитель при пониженном давлении. Получали выход 2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]ацетальдегида (198,5 мг, 84%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,49 (s, 1H), 9,68 (t, *J*=1,9 Гц, 1H), 7,60 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,32 (dd, *J*=59,6, 7,5 Гц, 3H), 6,66 (dd, *J*=48,0, 8,2 Гц, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,20 (s, 1H), 2,99-2,61 (m, 2H), 2,36-2,20 (m, 2H), 1,90-1,41 (m, 10H), 1,26 (m, 11H).

Стадия 3. (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(2-гидроксипропил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 22 (энантиомер 1) и (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(2-гидроксипропил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 20 (энантиомер 2)



[00595] Растворяли 2-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]ацетальдегид (25 мг, 0,04867 ммоль) в THF (1 мл) в атмосфере азота. Охлаждали до 0°C. Добавляли MeMgBr (25 мкл, 0,2159 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали с помощью DCM на фритте PTFE. Выпаривали летучие вещества, после чего очищали с помощью препаративной LCMS (1-99% ACN/вода с HCl в качестве модификатора). Выделяли два изомера.

[00596] Энантиомер 1, первый, который элюировался, пик 1: (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(2-гидроксипропил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (2,5 мг, 10%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,65 (s, 1H), 7,56 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,31 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,80-6,67 (m, 2H), 3,85 (q, *J*=6,3 Гц, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,29-3,04 (m, 2H), 2,34 (s, 1H), 2,12-1,67 (m, 4H), 1,61 (d, *J*=17,9 Гц, 9H), 1,39-1,18 (m, 14H). ESI-MS масса/заряд: расч. 529,2723, обнаруженное 530,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,86 минуты (способ А на основе LC).

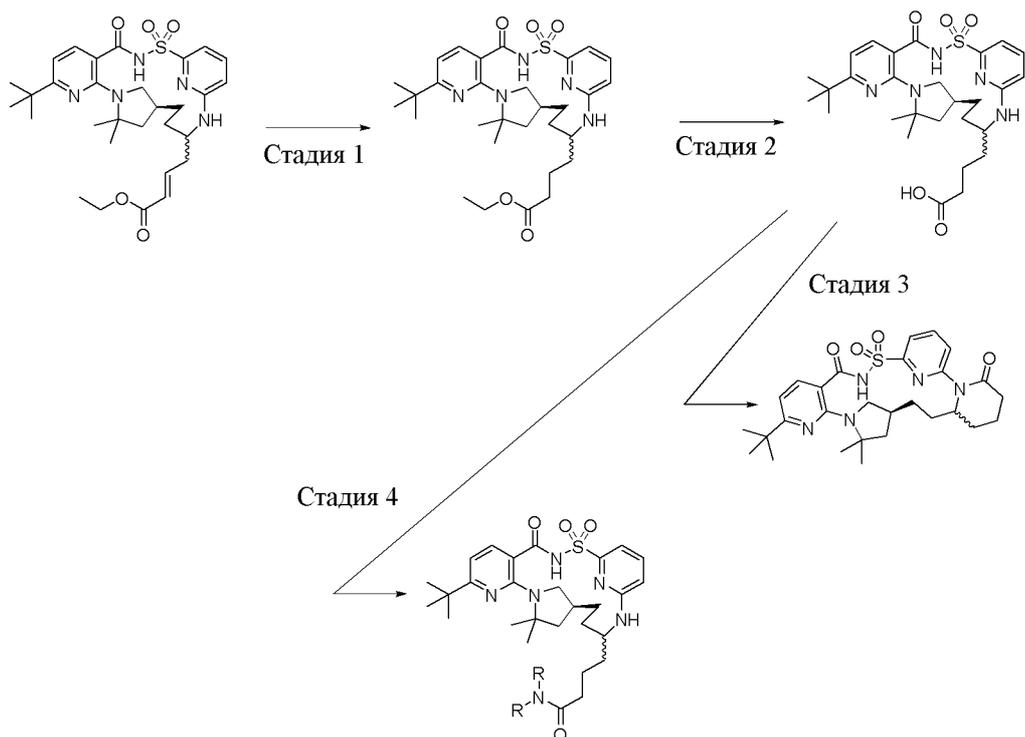
[00597] Энантиомер 2, второй, который элюировался, пик 1: (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(2-гидроксипропил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-

пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (4,2 мг, 16%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,65 (s, 1H), 7,56 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,80-6,67 (m, 2H), 3,85 (q, $J=6,3$ Гц, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,29-3,04 (m, 2H), 2,34 (s, 1H), 2,12-1,67 (m, 4H), 1,61 (d, $J=17,9$ Гц, 9H), 1,39-1,18 (m, 14H). ESI-MS масса/заряд: расч. 529,2723, обнаруженное 530,3 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 1,86 минуты (способ А на основе LC).

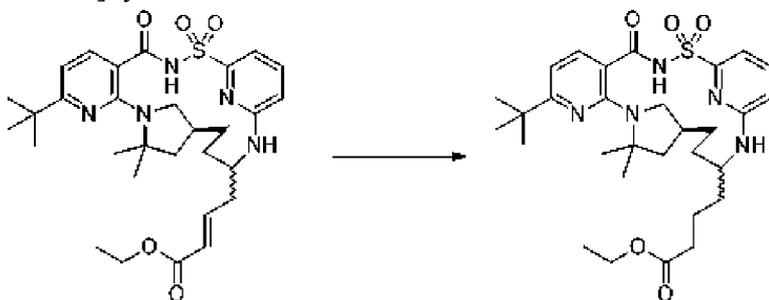
[00598] Соединения, представленные в следующей таблице, получали способом, аналогичным описанному выше, с применением (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-(проп-2-ен-1-ил)-2 λ^6 -тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 35 (диастереомер 1)) в качестве исходного материала на стадии 1.

Номер соединения	Структура	Время удерживания в соответствии с LCMS (мин.)	Точная масса	$M+1$	Способ на основе LCMS
Соединение 28 (энантиомер 3, пик 1)		1,92	529,272	530,2	Способ А на основе LC
Соединение 27 (энантиомер 4, пик 2)		1,99	529,272	530,2	Способ А на основе LC

Пример 88. Получение 4-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]бутановой кислоты, соединения 19



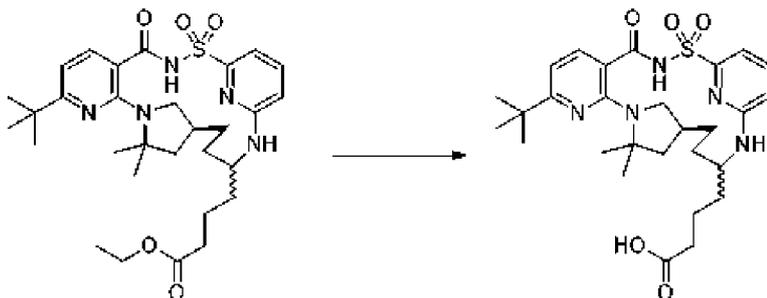
Стадия 1. Этил-4-[(14S)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]бутаноат



[00599] Во флаконе для микроволновой обработки объемом 5 мл этил-(2E)-4-[(14S)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]бут-2-еноат (образующийся из соединения 34 (диастереомер 2), 293,3 мг, 0,5024 ммоль) растворяли в EtOH (2,0 мл) и барботировали газообразным азотом из баллона в течение 5 мин. Pd/C (23,5 мг 10%об./об., 0,02208 ммоль) добавляли и полученную в результате смесь перемешивали в атмосфере водорода (2 л, 79,37 ммоль) при комнатной температуре в течение 1 ч., затем при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит (прополаскивали с помощью MeOH) и выпаривали до сухого состояния с получением грязно-белой пены этил-4-[(14S)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]бутаноата (278,4 мг, 95%). ESI-MS масса/заряд: расч. 585,29846, обнаруженное 586,3

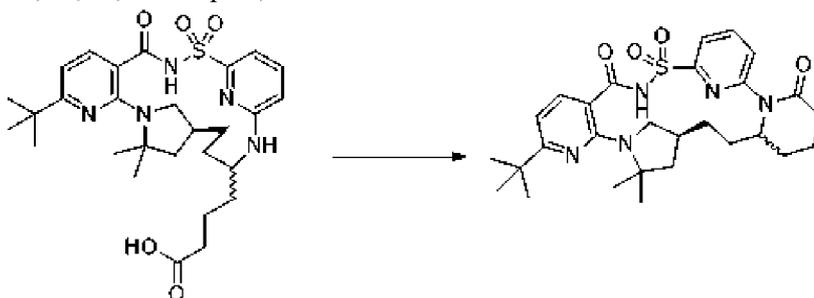
(M+1)⁺; время удерживания: 2,18 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 2. 4-[(14*S*)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]бутановая кислота, соединение 19



[00600] Во флаконе объемом 20 мл этил-4-[(14*S*)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]бутаноат (226,6 мг, 0,3868 ммоль) растворяли в THF (2,0 мл), к которому водный раствор NaOH (2,0 мл 1,0 М раствора, 2,000 ммоль) добавляли. Полученную в результате смесь энергично перемешивали при 50°C в течение 17 ч. Затем реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили 1 н. раствором HCl (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 3 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O (5 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (5 мл), затем высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Это приводило к получению грязно-белого твердого вещества: 4-[(14*S*)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]бутановая кислота (213,2 мг, 99%). Значение ESI-MS масса/заряд расч. 557,2672, обнаруженное 558,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,94 минуты (способ А на основе LC). Растворяли небольшое количество (10,5 мг) материала в MeOH (500 мкл), фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C₁₈ и градиента элюента от 1 до 99% MeCN в H₂O, содержащей 5 mM раствор HCl, с получением 4-[(14*S*)-8-трет-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]бутановой кислоты (7,8 мг). ESI-MS масса/заряд: расч. 557,2672, обнаруженное 558,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,94 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 3. (10*S*)-16-трет-бутил-12,12-диметил-22λ⁶-тиа-2,13,15,21,27-пентаазапентацикло[21.3.1.110,13.02,7.014,19]октакоза-1(26),14(19),15,17,23(27),24-гексаен-3,20,22,22-тетрон, соединение 14



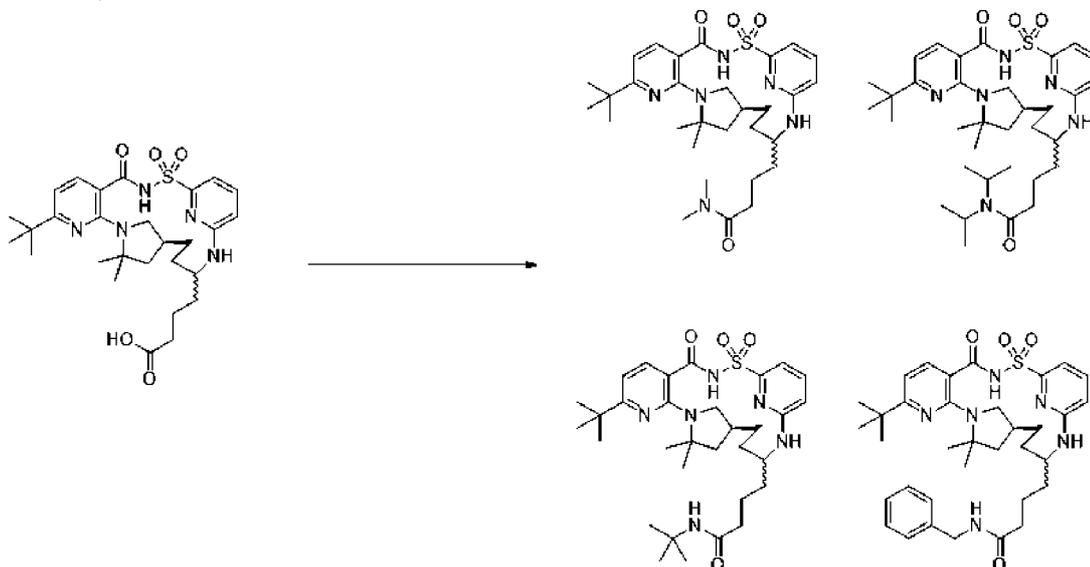
[00601] Во флаконе для HPLC объемом 1 мл 4-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]бутановую кислоту (6,7 мг, 0,01201 ммоль) растворяли в DMF (200 мкл), к которому DIPEA (20 мкл, 0,1148 ммоль) и HATU (7,5 мг, 0,01972 ммоль) добавляли. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч., после чего вторую порцию HATU (7,5 мг, 0,01972 ммоль) добавляли. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч., после чего третью порцию HATU (7,5 мг, 0,01972 ммоль) добавляли. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч., после чего его разбавляли с помощью MeOH (600 мкл), фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C₁₈ и градиента элюента от 1 до 99% MeCN в H₂O, содержащей 5 mM раствор HCl, с получением (10*S*)-16-*трет*-бутил-12,12-диметил-22 λ^6 -тиа-2,13,15,21,27-пентаазапентацикло[21.3.1.110,13.02,7.014,19]октакоза-1(26),14(19),15,17,23(27),24-гексаен-3,20,22,22-тетрона (3,6 мг, 56%). ESI-MS масса/заряд расч. 539,25665, обнаруженное 540,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,97 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 4. 4-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]-*N*,*N*-диметилбутанамид, соединение 18

4-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]-*N*,*N*-бис(пропан-2-ил)бутанамид, соединение 17

N-*трет*-бутил-4-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]бутанамид, соединение 16

N-бензил-4-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]бутанамид, соединение 15



[00602] В данном эксперименте 4 реакции проводили, все таким же образом.

[00603] Общая процедура: Во флаконе для HPLC объемом 1 мл 4-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]бутановую кислоту (9,6 мг, 0,0172 ммоль) растворяли в DMF (100 мкл), к которому добавляли субстрат на основе амина с последующим добавлением DIPEA (10 мкл, 0,0574 ммоль) и HATU (12,5 мг, 0,03287 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 5 мин. или в течение 90 мин. в зависимости от субстрат на основе амина. Затем полученное разбавляли с помощью MeOH (500 мкл), фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C₁₈ и градиента элюента от 1 до 99% MeCN в H₂O, содержащей 5 mM раствор HCl, с получением продуктов:

[00604] субстрат на основе амина:

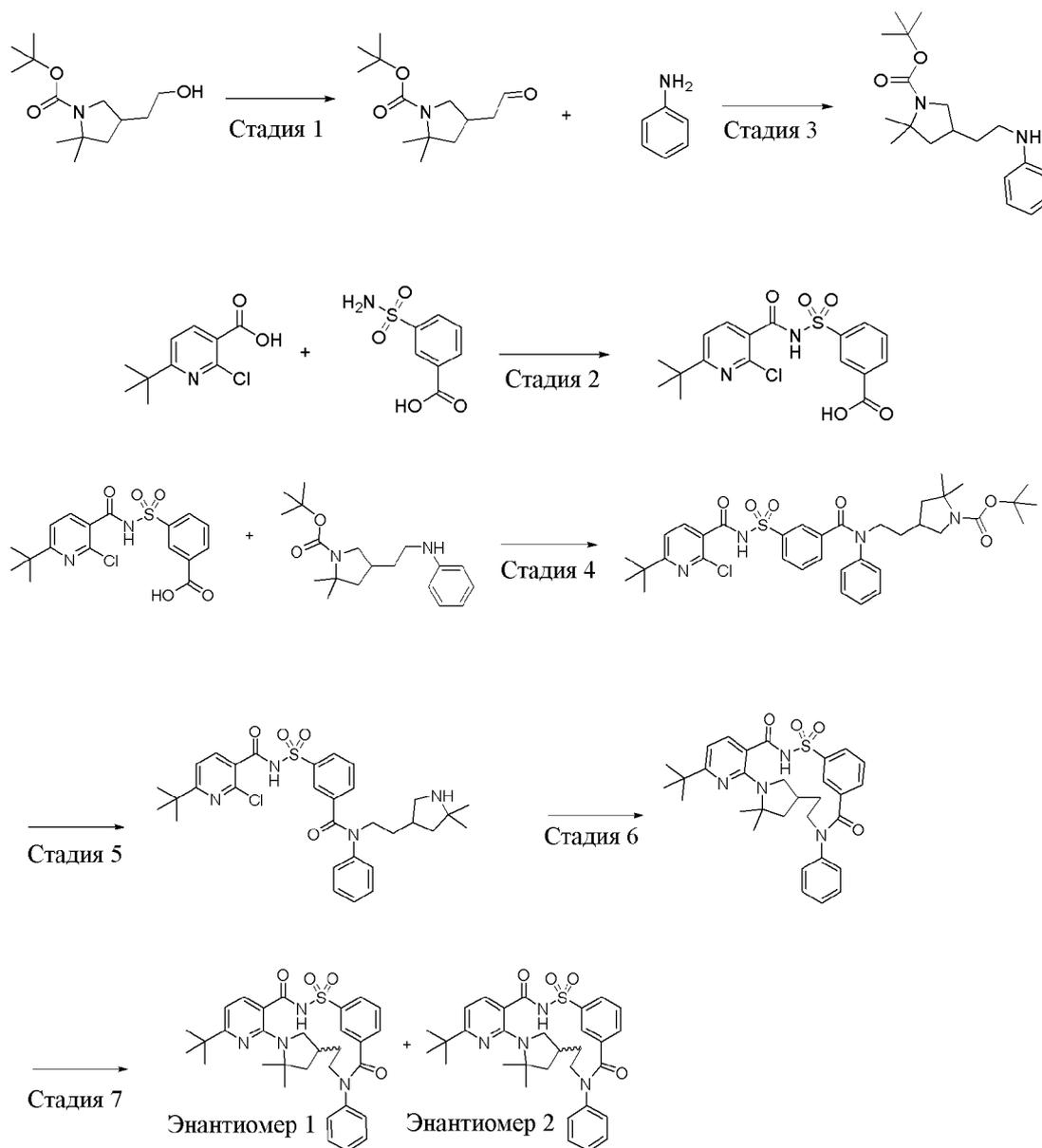
- Me₂NH (гидрохлоридная соль) (7,0 мг, 0,0858 ммоль), время реакции 5 мин.;
- *i*Pr₂NH (10 мкл, 0,0713 ммоль), время реакции 5 мин.;
- *t*-BuNH₂ (10 мкл, 0,0956 ммоль), время реакции 5 мин.;
- BnNH₂ (10 мкл, 0,0915 ммоль), время реакции 90 мин.

[00605] Перечень продуктов:

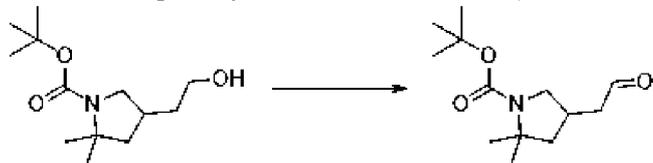
- 4-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]-*N*,*N*-диметилбутанамид (гидрохлоридная соль) (5,9 мг, 55%), значение ESI-MS масса/заряд расч. 584,31445, обнаруженное 585,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,99 минуты (способ А на основе LC);
- 4-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]-*N*,*N*-бис(пропан-2-ил)бутанамид (гидрохлоридная соль) (6 мг, 51%), значение ESI-MS масса/заряд расч. 640,3771, обнаруженное 641,4 (M+1)⁺; время удерживания: 2,3 минуты (способ А на основе LC);
- *N*-*трет*-бутил-4-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]бутанамид (гидрохлоридная соль) (7,6 мг, 68%), значение ESI-MS масса/заряд расч. 612,34576, обнаруженное 613,4 (M+1)⁺; время удерживания: 2,14 минуты (способ А на основе LC);
- *N*-бензил-4-[(14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-17-ил]бутанамид (гидрохлоридная соль) (3,8 мг, 32%), значение ESI-MS масса/заряд расч. 646,33014, обнаруженное 647,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,12 минуты (способ А на основе LC).

Пример 89. Получение 8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-фенил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,17-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4,18-

тетрона, соединения 267 (энантиомер 1) и соединения 266 (энантиомер 2)



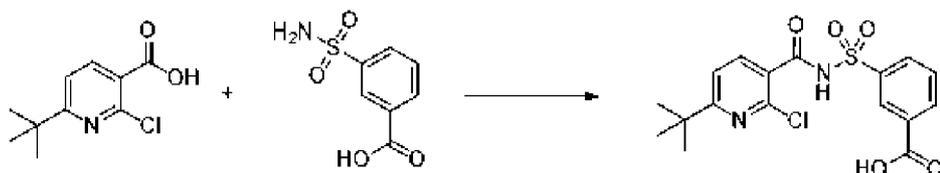
Стадия 1. трет-Бутил-2,2-диметил-4-(2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилат



[00606] К раствору холодного 0°C гипохлорита натрия (5,3 мл 1,2 М раствора, 6,3600 ммоль) добавляли бикарбонат натрия (258 мг, 3,0712 ммоль). Полученный в результате раствор медленно добавляют к суспензии *трет*-бутил-4-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1 г, 4,1094 ммоль) с ТЕМПО (13 мг, 0,0832 ммоль) и бромидом натрия (42 мг, 0,4082 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C с интенсивным перемешиванием. После того, как раствор стал коричневым, его оставляли перемешиваться 10 мин. и гасили этанолом (205,14 мг, 0,26 мл, 4,4529 ммоль). Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл), органическую фазу разделяли, высушивали с

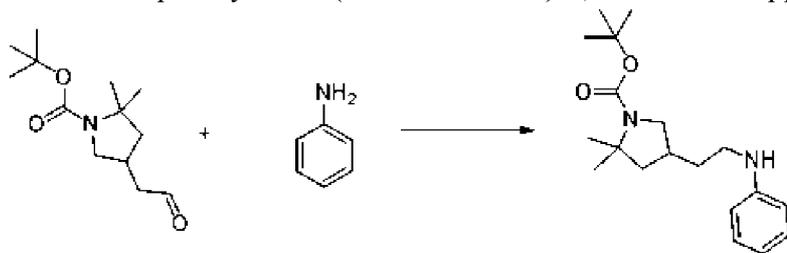
помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-2,2-диметил-4-(2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилата (1,075 г, 99%) в виде оранжевого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,78 (s, 1H), 3,88-3,70 (m, 1H), 3,02-2,85 (m, 1H), 2,75-2,39 (m, 3H), 2,01-1,86 (m, 1H), 1,57-1,30 (m, 16H). ESI-MS масса/заряд расч. 241,1678, обнаруженное 186,4 (M-55)⁺; время удерживания: 1,778 минуты (способ E на основе LC).

Стадия 2. 3-[(6-*трет*-Бутил-2-хлорпиридин-3-карбонил)сульфамойл]бензойная кислота



[00607] К раствору 6-*трет*-бутил-2-хлор-пиридин-3-карбоновой кислоты (500 мг, 2,340 ммоль) в THF (4 мл) добавляли CDI (474 мг, 2,923 ммоль) (перекристаллизованный из THF) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем добавляли 3-сульфамойлбензойную кислоту (470,8 мг, 2,340 ммоль) с последующим добавлением DBU (1,448 мл, 9,683 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и 1 н. раствором HCl, водный слой разделяли и еще один раз промывали с помощью EtOAc. Органические фазы объединяли, высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали с получением желтого масла, которое медленно кристаллизовалось с образованием неочищенного продукта, 3-[(6-*трет*-бутил-2-хлорпиридин-3-карбонил)сульфамойл]бензойной кислоты (1,2432 г, 86%). ESI-MS масса/заряд расч. 396,05466, обнаруженное 397,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,58 минуты (способ D на основе LC).

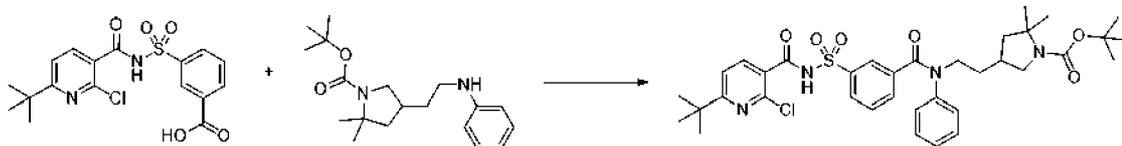
Стадия 3. *трет*-Бутил-4-(2-анилиноэтил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00608] К раствору *трет*-бутил-2,2-диметил-4-(2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилата (680,7 мг, 2,821 ммоль) в дихлорметане (10,21 мл) при 0°C добавляли анилин (308,4 мкл, 3,384 ммоль) и Na(OAc)₃BH (1,197 г, 5,648 ммоль). Перемешивали 2 ч., затем разбавляли с помощью DCM и MeOH и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с помощью ротационного выпаривания, растворяли в EtOAc и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (1×), соевым раствором (1×), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением прозрачного масла, которое очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением пологого градиента от 100% гексанов до 100% EtOAc с получением *трет*-

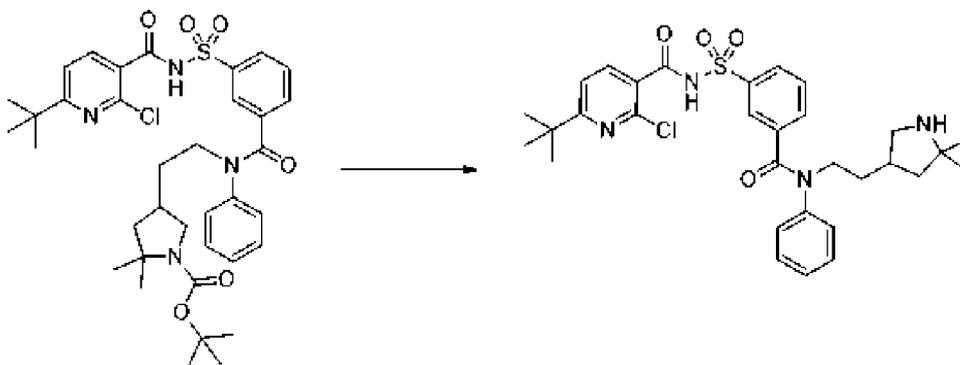
бутил-4-(2-анилиноэтил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата в виде прозрачного масла (853,5 мг, 90%). ESI-MS масса/заряд расч. 318,23074, обнаруженное 319,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,54 минуты (способ D на основе LC).

Стадия 4. трет-Бутил-4-[2-(N-[3-[(6-трет-бутил-2-хлорпиридин-3-карбонил)сульфамоил]бензоил]анилино)этил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



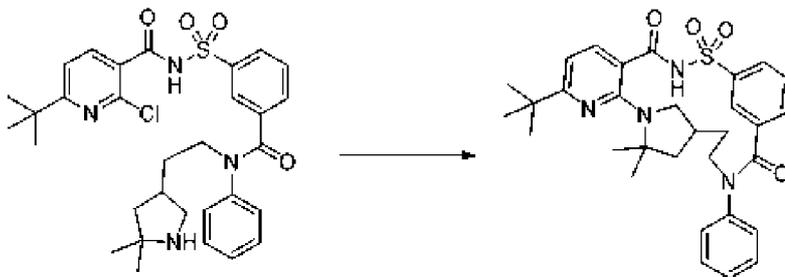
[00609] *трет*-Бутил-4-(2-анилиноэтил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (409,8 мг, 1,287 ммоль) и 3-[(6-*трет*-бутил-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]бензойную кислоту (260,8 мг, 0,6572 ммоль) растворяли в DCM (18 мл) в колбе и к данной смеси добавляли последовательно EDC (215,5 мг, 1,124 ммоль), DMAP (96,34 мг, 0,7886 ммоль) и наконец DIEA (254,9 мг, 1,972 ммоль). Наблюдалось некоторое превращение смеси после 30 мин. и ее перемешивали в течение ночи, но дополнительного продолжения реакции не произошло. Добавляли 3-(этилиминометиленамино)-*N,N*-диметил-пропан-1-амин (гидрохлоридная соль) (215,5 мг, 1,124 ммоль) (из не вскрытой бутылки), DMAP (96,34 мг, 0,7886 ммоль) и DIEA (254,9 мг, 1,972 ммоль), нагревали до 65°C и перемешивали 2 ч., превращение ~50%. Добавляли DMAP (80,29 мг, 0,6572 ммоль) и DIEA (127,4 мг, 0,9857 ммоль), нагревали до 75°C и перемешивали в течение 3,5 ч. Охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли 1 н. раствором HCl, промывали с помощью EtOAc (2×, добавляли следовое количество MeOH для улучшения растворимости), объединяли органические слои, высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали с получением прозрачного масла. Полученное очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением пологого градиента от 100% гексанов до 100% EtOAc с получением продукта, загрязненного исходным материалом, представляющим собой кислоту. Данный материал растворяли в EtOAc, промывали 1 н. раствором NaOH (2×), высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали с получением прозрачного масла, которое переносили непосредственно на следующую стадию, *трет*-бутил-4-[2-(*N*-[3-[(6-*трет*-бутил-2-хлорпиридин-3-карбонил)сульфамоил]бензоил]анилино)этил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (120,3 мг, 26%). ESI-MS масса/заряд расч. 696,27484, обнаруженное 697,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,83 минуты (способ D на основе LC).

Стадия 5. 6-трет-Бутил-2-хлор-*N*-[3-[2-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)этилфенилкарбамоил]фенил]сульфонилпиридин-3-карбоксамид



[00610] *трет*-Бутил-4-[2-(*N*-[3-[(6-*трет*-бутил-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]бензоил]анилино)этил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (120,3 мг, 0,1725 ммоль) растворяли в DCM (525 мкл) и к смеси добавляли TFA (532 мкл, 6,905 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Концентрировали смесь до сухого состояния при пониженном давлении, добавляли 10 мл диэтилового эфира и удаляли летучие вещества путем ротационного выпаривания. Повторяли данное выпаривание из 10 мл диэтилового эфира еще два раза, затем высушивали в высоком вакууме в течение 15 мин. с получением 6-*трет*-бутил-2-хлор-*N*-[3-[2-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)этил-фенил-карбамоил]фенил]сульфонил-пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль) в виде белого твердого вещества (143,5 мг, 100%). ESI-MS масса/заряд расч. 596,2224, обнаруженное 597,1 (M+1)⁺; время удерживания: 0,51 минуты (способ D на основе LC).

Стадия 6. 8-*трет*-Бутил-12,12-диметил-17-фенил-2λ⁶-тиа-3,9,11,17-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4,18-тетрон

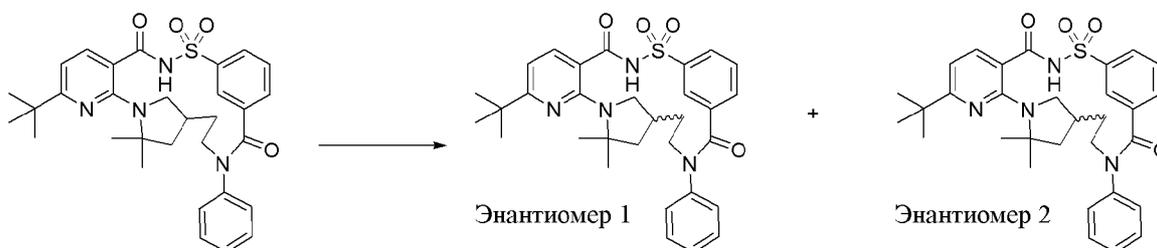


[00611] К раствору 6-*трет*-бутил-2-хлор-*N*-[3-[2-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)этил-фенил-карбамоил]фенил]сульфонил-пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль) (143,5 мг, 0,1721 ммоль) в NMP (7 мл) добавляли карбонат калия (167 мг, 1,208 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин. Смесь нагревали при 165°C и перемешивали в течение 3 дней, затем добавляли фторид цезия (31 мг, 0,2070 ммоль) с последующим добавлением молекулярных сит 3 Å и смесь закрывали крышкой, нагревали до 180°C и перемешивали в течение ночи. Полученное охлаждали до к. т., отфильтровывали молекулярные сита с элюированием с помощью EtOAc, затем разбавляли фильтрат с помощью EtOAc, промывали 1 н. раствором HCl, высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали с получением коричневого масла, которое фильтровали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением

колонки Luna C₁₈ (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и осуществления хроматографирования с двойным градиентом от 1 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=Н₂О (5 мМ НСl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл, и температура колонки=25 °С) с получением в виде белого твердого вещества

8-трет-бутил-12,12-диметил-17-фенил-2λ⁶-тиа-3,9,11,17-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4,18-тетрона (28 мг, 29%). ESI-MS масса/заряд расч. 560,2457, обнаруженное 561,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,76 минуты (способ D на основе LC).

Стадия 7. 8-трет-Бутил-12,12-диметил-17-фенил-2λ⁶-тиа-3,9,11,17-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4,18-тетрон, соединение 267 (энантиомер 1), и 8-трет-бутил-12,12-диметил-17-фенил-2λ⁶-тиа-3,9,11,17-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4,18-тетрон, соединение 266 (энантиомер 2)



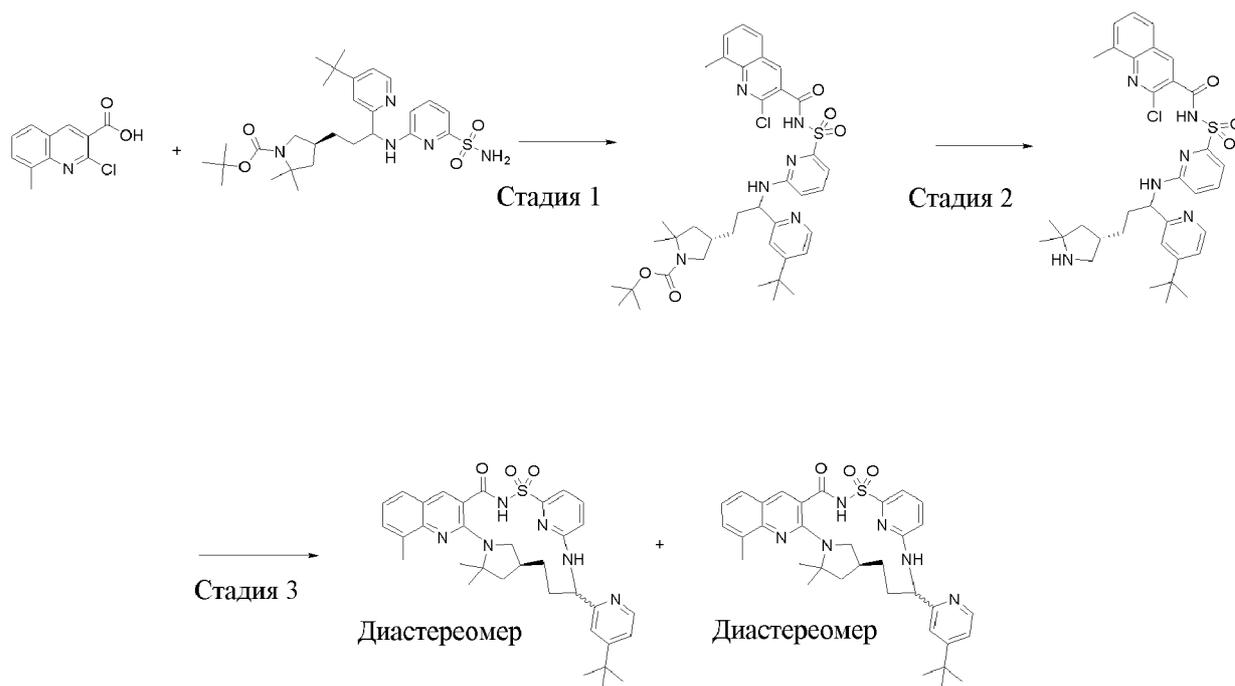
[00612] Подвергли рацемический 8-трет-бутил-12,12-диметил-17-фенил-2λ⁶-тиа-3,9,11,17-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4,18-тетрон (28 мг, 0,04994 ммоль) хиральному разделению с помощью хроматографии SFC с применением Regis-[R, R]-Whelk-O (колонка 250 × 10 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой смеси 44% MeOH/56% CO₂ при 10 мл/мин. в течение 14,0 минуты (объем введения=70 мкл 23 мг/мл раствора в смеси MeOH/DMSO 78/22) с получением двух изомеров, обоих в виде белых твердых веществ.

[00613] Энантиомер 1, который элюировался первым: 8-трет-бутил-12,12-диметил-17-фенил-2λ⁶-тиа-3,9,11,17-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4,18-тетрон (6,1 мг, 44%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,60 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,83 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (s, 4H), 7,34 (s, 1H), 6,65 (d, J=7,9 Гц, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,72 (d, J=17,3 Гц, 1H), 1,98 (s, 1H), 1,84 (s, 1H), 1,71 (s, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,36 (s, 1H), 1,26 (s, 9H), 1,13 (s, 1H), один Н перекрытый на ЯМР. ESI-MS масса/заряд: расч. 560,2457, обнаруженное 561,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,11 минуты (способ А на основе LC).

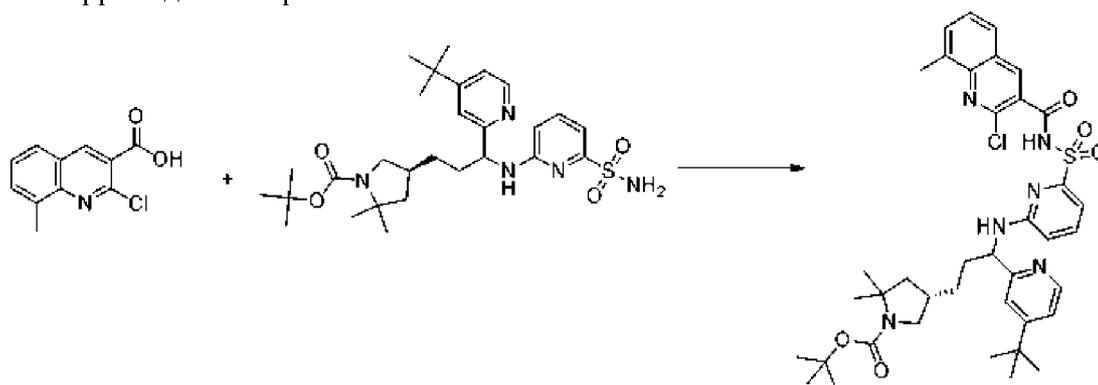
[00614] Энантиомер 2, который элюировался вторым: 8-трет-бутил-12,12-диметил-17-фенил-2λ⁶-тиа-3,9,11,17-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4,18-тетрон (6,7 мг, 48%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,56 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,82 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (s, 4H), 7,34 (s, 1H), 6,64

(d, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,72 (d, $J=17,1$ Гц, 1H), 1,97 (s, 1H), 1,83 (s, 1H), 1,70 (s, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,36 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 1,26 (s, 9H), 1,13 (s, 1H), один H перекрытый на ЯМР. ESI-MS масса/заряд: расч. 560,2457, обнаруженное 561,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,11 минуты (способ А на основе LC).

Пример 90. Получение (18S)-21-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-11,16,16-триметил-2 λ^6 -тиа-3,13,15,22,27-пентаазапентацикло[21.3.1.115,18.05,14.07,12]октакоза-1(26),5(14),6,8,10,12,23(27),24-октаен-2,2,4-триона, соединения 4 (диастереомер 1), соединения 3 (диастереомер 2)



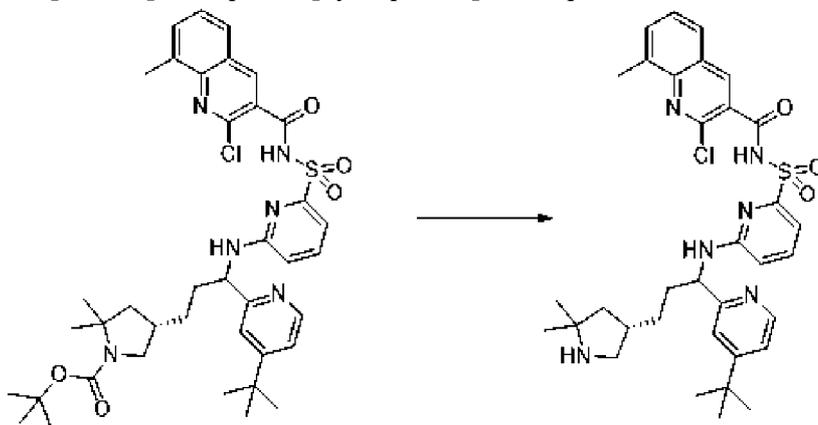
Стадия 1. трет-Бутил-(4S)-4-[3-(4-трет-бутил-2-пиридил)-3-[[6-[(2-хлор-8-метилхинолин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00615] 2-Хлор-8-метил-хинолин-3-карбоновую кислоту (92,5 мг, 0,4173 ммоль) растворяли в THF (2,5 мл) и CDI (130 мг, 0,8017 ммоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 5 ч. На данном этапе *трет*-бутил-(4S)-4-[3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[[6-сульфамоил-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (226,8 мг, 0,4156 ммоль) и DBU (300 мкл, 2,006 ммоль)

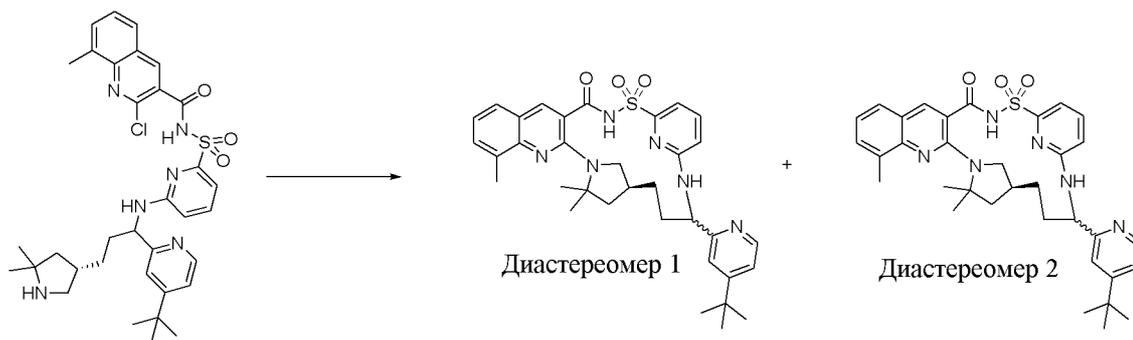
добавляли и реакционную смесь перемешивали дополнительные 16 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и 1 М раствором HCl. Органические слои разделяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с использованием градиента от 10 до 99% ацетонитрила в 5 mM водном растворе HCl с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[[6-[(2-хлор-8-метилхинолин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (гидрохлоридная соль) (212,2 мг, 65%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расч. 748,3174, обнаруженное 749,6 (M+1)⁺; время удерживания: 0,72 минуты (способ A на основе LC).

Стадия 2. N-[[6-[[1-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-8-метил-хинолин-3-карбоксамид



[00616] *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[[6-[(2-хлор-8-метилхинолин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (гидрохлоридная соль) (212 мг, 0,2698 ммоль) растворяли в смеси дихлорметана (2 мл): HCl в диоксане (1 мл 4 М раствора, 4,000 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривали и дополнительно высушивали с получением N-[[6-[[1-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-8-метил-хинолин-3-карбоксамид (дигидрохлоридная соль) (194 мг, 100%) в виде белого твердого вещества. Время удерживания: 0,72 минуты, ESI-MS *масса/заряд* расч. 648,26495, обнаруженное 649,6 (M+1)⁺; время удерживания: 0,5 минуты (способ D на основе LC).

Стадия 3. (18*S*)-21-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-11,16,16-триметил-2λ⁶-тиа-3,13,15,22,27-пентаазапентацикло[21.3.1.115,18.05,14.07,12]октакоза-1(26),5(14),6,8,10,12,23(27),24-октаен-2,2,4-трион, соединение 4 (диастереомер 1) и (18*S*)-21-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-11,16,16-триметил-2λ⁶-тиа-3,13,15,22,27-пентаазапентацикло[21.3.1.115,18.05,14.07,12]октакоза-1(26),5(14),6,8,10,12,23(27),24-октаен-2,2,4-трион, соединение 3 (диастереомер 2)



[00617] *N*-[[6-[[1-(4-*трет*-Бутил-2-пиридил)-3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-8-метил-хинолин-3-карбоксамид (дигидрохлоридная соль) (194 мг, 0,2686 ммоль) и K_2CO_3 (277,5 мг, 2,008 ммоль) объединяли в NMP (3 мл) и нагревали до 150°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и 10% раствором лимонной кислоты. Органические слои разделяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с использованием градиента от 10 до 99% ацетонитрила в 5 мМ водном растворе HCl с получением двух стереоизомеров:

[00618] Диастереомер 1, который элюировался, пик 1: (1*S*)-21-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-11,16,16-триметил-2λ⁶-тиа-3,13,15,22,27-пентаазапентацикло[21.3.1.115,18.05,14.07,12]октакоза-1(26),5(14),6,8,10,12,23(27),24-октаен-2,2,4-трион (дигидрохлоридная соль) (33,9 мг, 18%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 612,28827, обнаруженное 613,7 (M+1)⁺; время удерживания: 1,45 минуты (способ А на основе LC).

[00619] Диастереомер 2, второй, который элюировался, пик 2: (1*S*)-21-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-11,16,16-триметил-2λ⁶-тиа-3,13,15,22,27-пентаазапентацикло[21.3.1.115,18.05,14.07,12]октакоза-1(26),5(14),6,8,10,12,23(27),24-октаен-2,2,4-трион (дигидрохлоридная соль) (25,8 мг, 13%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 612,28827, обнаруженное 613,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,59 минуты (способ А на основе LC).

[00620] Представлен следующий перечень реагентов на основе хлорхинолина, которые являются коммерчески доступными.

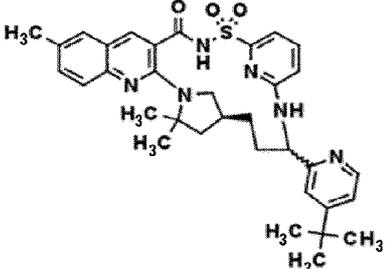
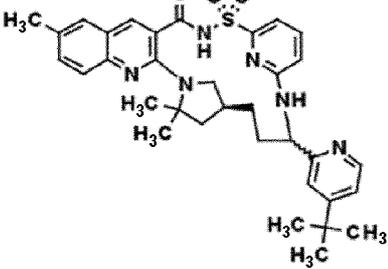
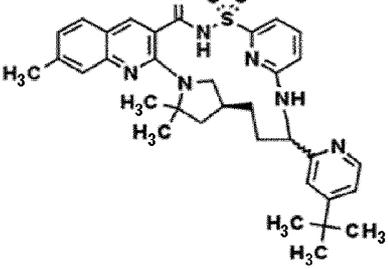
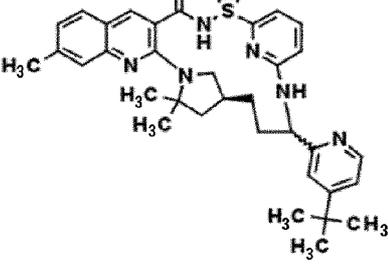
2-Хлорхинолин-3-карбоновая кислота,

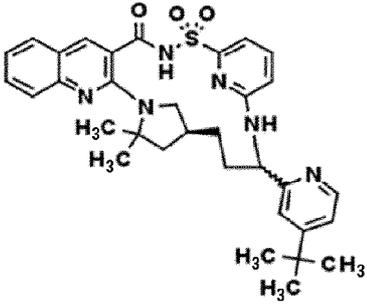
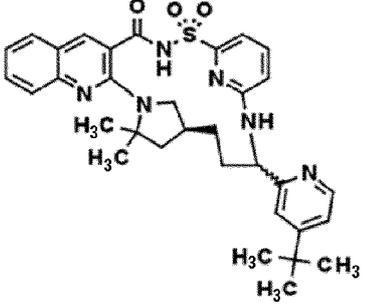
2-Хлор-7-метил-хинолин-3-карбоновая кислота,

2-Хлор-6-метил-хинолин-3-карбоновая кислота.

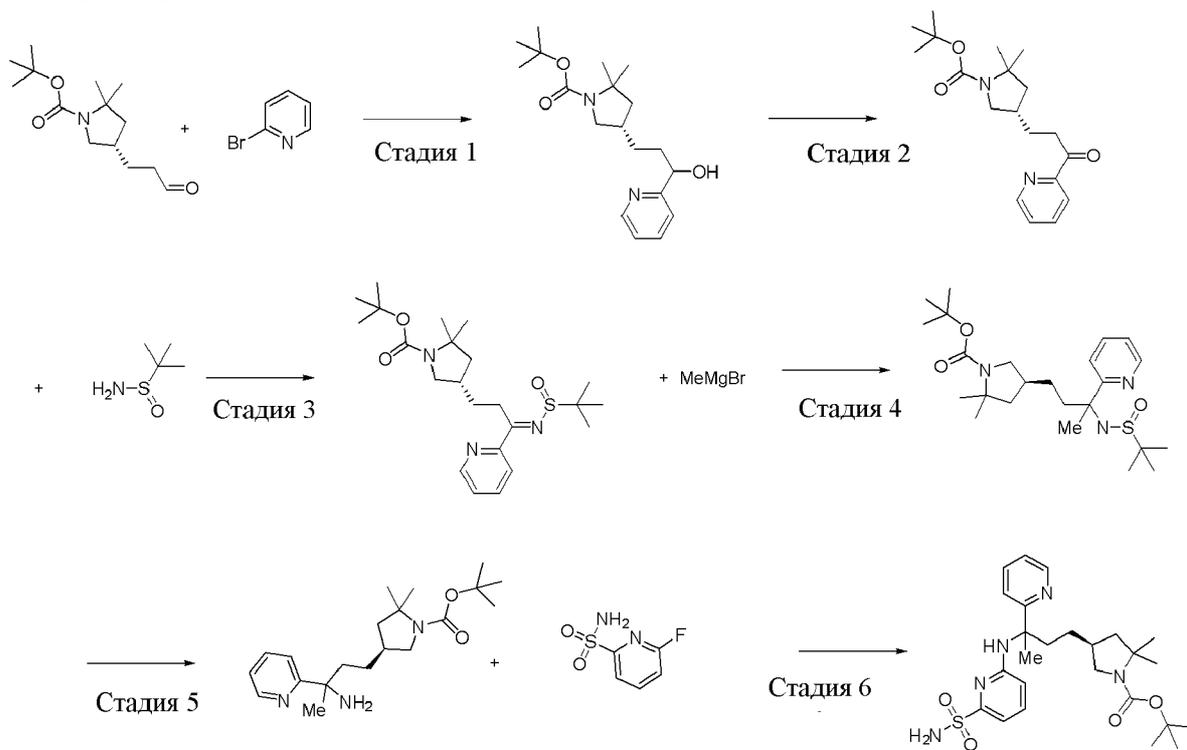
[00621] Соединения, представленные в следующей таблице, получали способом, аналогичным описанному выше, с применением коммерчески доступных реагентов на основе хлорхинолина, приведенных в таблице выше. Для каждой полученной пары диастереомеров разделение обоих компонентов достигали с помощью HPLC с обращенной фазой с использованием градиента от 10 до 99% ацетонитрила в 5 мМ водном растворе HCl.

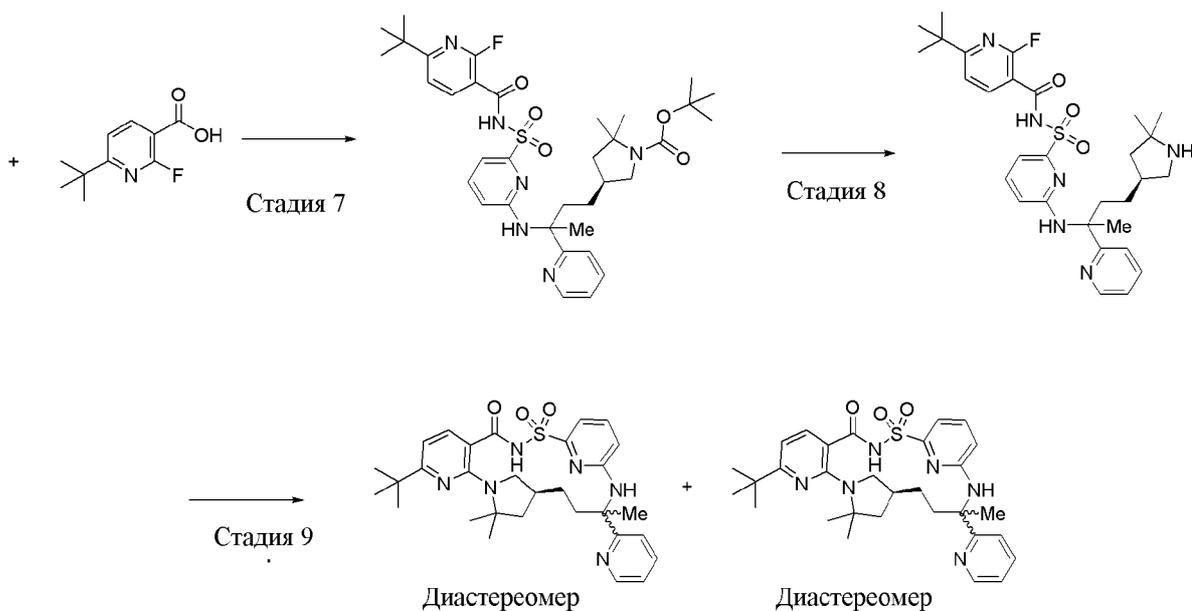
Диастереомер 1 представлял собой первый изомер, который элюировался во время процедуры разделения. Диастереомер 2 представлял собой изомер, который элюировался вторым.

Номер соединения	Структура	Время удерживания в соответствии с LCMS (мин.)	Точная масса	M+1	Способ на основе LCMS
Соединение 6 (диастереомер 1), дигидрохлоридная соль		1,18	612,288	613,6	Способ А на основе LC
Соединение 5 (диастереомер 2), дигидрохлоридная соль		1,34	612,288	613,5	Способ А на основе LC
Соединение 8 (диастереомер 1), дигидрохлоридная соль		1,17	612,288	613,5	Способ А на основе LC
Соединение 7 (диастереомер 2), дигидрохлоридная соль		1,33	612,288	613,6	Способ А на основе LC

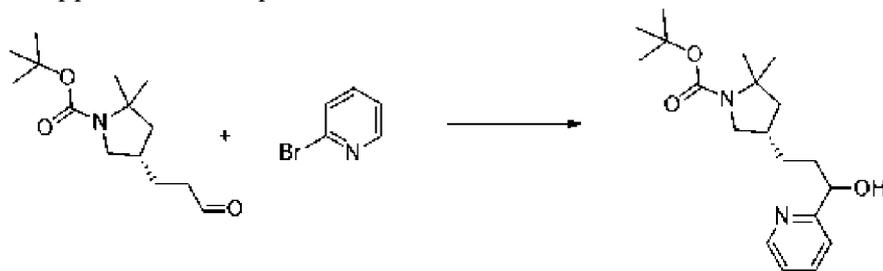
Соединение 10 (диастереомер 1), дигидрохлоридная соль		1,11	598,273	599,7	Способ А на основе LC
Соединение 9 (диастереомер 2), дигидрохлоридная соль		1,3	598,273	599,6	Способ А на основе LC

Пример 91. Получение (14*S*)-8-*tert*-бутил-12,12,17-триметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, соединения 45 (диастереомер 1) и соединения 44 (диастереомер 2)



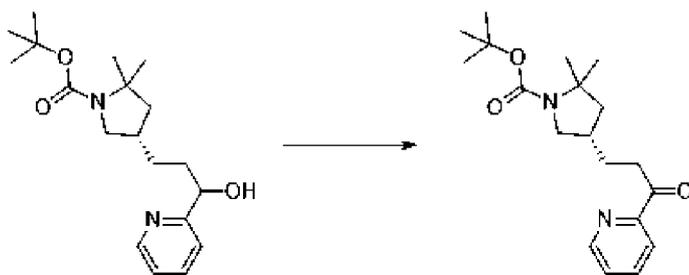


Стадия 1. трет-Бутил-(4S)-4-[3-гидрокси-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



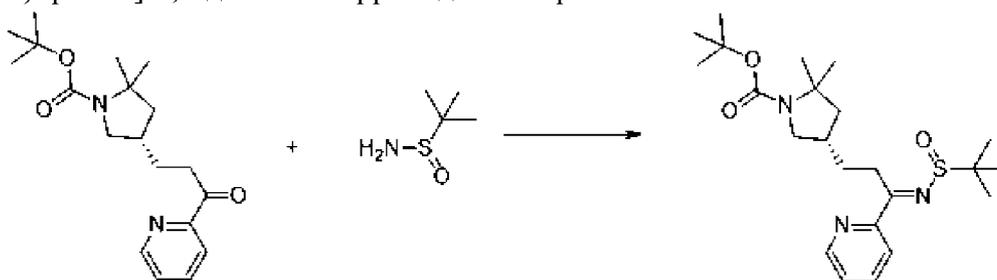
[00622] К смеси 2-бромпиридина (5,3 мл, 55,584 ммоль) в безводном THF (100 мл), энергично перемешиваемой при -78°C в атмосфере азота, добавляли по каплям *n*-бутиллитий (31,5 мл 1,8 М раствора, 56,700 ммоль) в гексанах. Смесь энергично перемешивали в течение 0,5 ч. при -78°C и добавляли по каплям раствор *трет*-бутил-(4S)-2,2-диметил-4-(3-оксопропил)пирролидин-1-карбоксилата (6,00 г, 22,322 ммоль) в THF (70 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при -78°C . Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (200 мл) и обеспечивали ее нагревание до к. т. Добавляли H_2O (200 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×250 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде коричневого масла, *трет*-бутил-(4S)-4-[3-гидрокси-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (10,71 г, 105%). ESI-MS масса/заряд расч. 334,2256, обнаруженное 335,2 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 2,28 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 2. трет-Бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[3-оксо-3-(2-пиридил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат



[00623] *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-гидрокси-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (10,71 г, 23,472 ммоль) растворяли в DCM (90 мл). Раствор охлаждали на бане с ледяной водой. перйодинан Десса-Мартина (13,59 г, 30,439 ммоль) добавляли небольшими порциями. Смесь перемешивали в атмосфере азота с удалением ледяной бани. После 3 ч. нагревания до к. т., LCMS (ELSD) показала исчезновение исходного материала. Раствор Na₂S₂O₃ (~10 г) в насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (250 мл) добавляли. Смесь перемешивали в течение 30 мин. Слои разделяли. Слой DCM дополнительно экстрагировали раствором бикарбоната натрия (насыщенный водный раствор 200 мл × 2), промывали насыщенным водным раствором NaCl (200 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное коричневое масло (10,66 г) подвергали флэш-хроматографии (загружали в DCM) (120 г SiO₂, с элюированием от 0 до 30% EtOAc/гексаны за 35 мин.). Конечная очищенная масса представляет собой 4,38 г (оранжевое масло) *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-оксо-3-(2-пиридил)пропил]пирролидин-1-карбоксилата (4,38 г, 54%). Значение ESI-MS масса/заряд расч. 332,21, обнаруженное 333,2 (M+1)⁺; время удерживания: 3,05 минуты (способ В на основе LC).

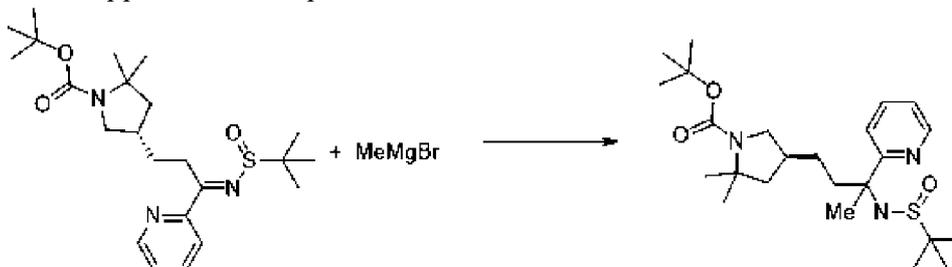
Стадия 3. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[(3*E*)-3-*трет*-бутилсульфинилимино-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00624] К раствору *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-оксо-3-(2-пиридил)пропил]пирролидин-1-карбоксилата (5,6 г, 13,476 ммоль) в безводном THF (36 мл), перемешиваемом при к. т. в атмосфере азота, добавляли 2-метилпропан-2-сульфинамид (3,3963 г, 27,181 ммоль) и этоксид титана (IV) (8,5 мл, 36,589 ммоль). Реакционную смесь нагревали и перемешивали при 80°C в течение 4 дней. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане, разбавляли с помощью EtOAc (36 мл) и выливали в ледяной насыщенный водный раствор NaCl (72 мл) со слабым перемешиванием. Образованный осадок фильтровали через слой целита и промывали с помощью EtOAc (2 × 36 мл). Фильтрат промывали насыщенным водным раствором NaCl (72 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме.

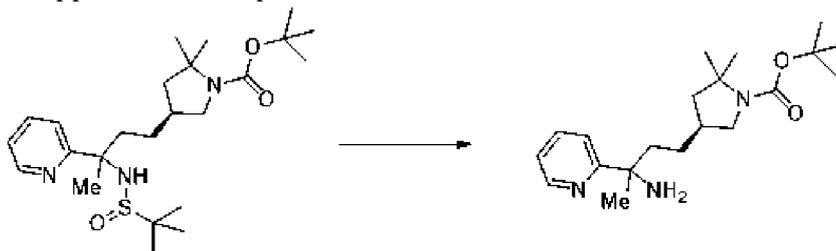
Неочищенное масло (7,41 г) подвергали флэш-хроматографии (загружали в DCM) (80 г SiO₂ с элюированием от 0 до 30% EtOAc/гексаны за 40 мин.) с получением в виде оранжевого масла *трет*-бутил-(4*S*)-4-[(3*E*)-3-*трет*-бутилсульфинилимино-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (3,0615 г, 47%). ESI-MS масса/заряд расч. 435,2556, обнаруженное 436,5 (M+1)⁺; время удерживания: 6,55 минуты (способ С на основе LC).

Стадия 4. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-(*трет*-бутилсульфиниламино)-3-(2-пиридил)бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00625] *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[(3*E*)-3-*трет*-бутилсульфинилимино-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (2,29 г, 4,7312 ммоль) растворяли в безводном THF (16,8 мл) в атмосфере азота и раствор охлаждали и перемешивали на бане с сухим льдом и ацетоном (−78°C) в течение 5 мин. Бром(метил)магний (9 мл 1,4 М раствора в смеси THF/толуол (1:3, об.:об.), 12,600 ммоль) добавляли по каплям и реакцию смесь нагревали на бане с сухим льдом и ацетонитрилом (−40-30°C) и перемешивали в течение 1 ч. Насыщенный водный раствор NH₄Cl (50 мл) добавляли и обеспечивали нагревание смеси до не более к. т. EtOAc (50 мл) и H₂O (50 мл) добавляли. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Объединенные слои на основе EtOAc промывали насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии (загружали в DCM) (25 г SiO₂ с элюированием от 0 до 100% EtOAc/гексаны за 40 мин.). Подходящие фракции собирали и концентрировали с получением в виде светло-коричневого пенистого твердого вещества *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(*трет*-бутилсульфиниламино)-3-(2-пиридил)бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (2,1258 г, 97%). ESI-MS масса/заряд расч. 451,2869, обнаруженное 452,5 (M+1)⁺; время удерживания: 5,02 минуты (способ С на основе LC).

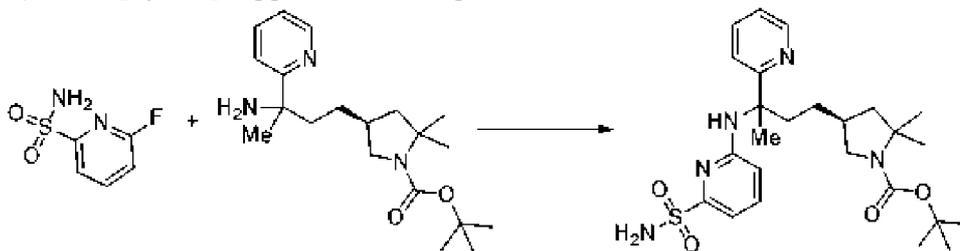
Стадия 5. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(2-пиридил)бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00626] *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-(*трет*-бутилсульфиниламино)-3-(2-пиридил)бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (2,1258 г, 4,6124 ммоль) растворяли в THF (15 мл)

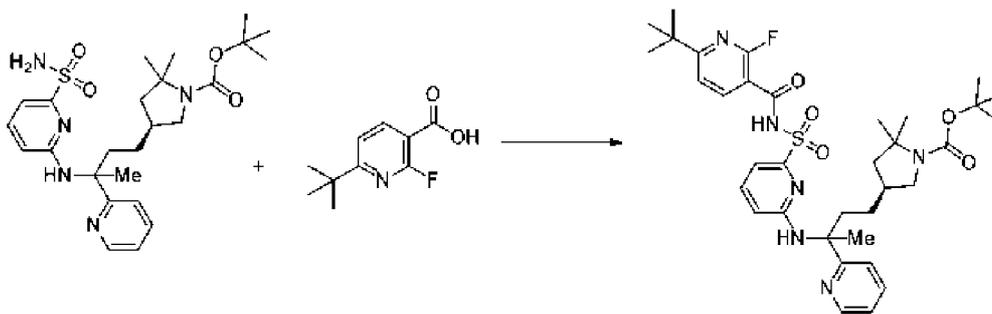
и воде (3 мл). Молекулярный йод (350,0 мг, 0,0710 мл, 1,3762 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Затем ее охлаждали до к. т. и разделяли между EtOAc (35 мл) и Na₂S₂O₃ (7 г) в насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (35 мл). Слои разделяли и водный слой один раз экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(2-пиридил)бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,8514 г, 104%). ESI-MS масса/заряд расч. 347,2573, обнаруженное 348,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,46 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 6. *трет*-Бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-(2-пиридил)-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]бутил]пирролидин-1-карбоксилат



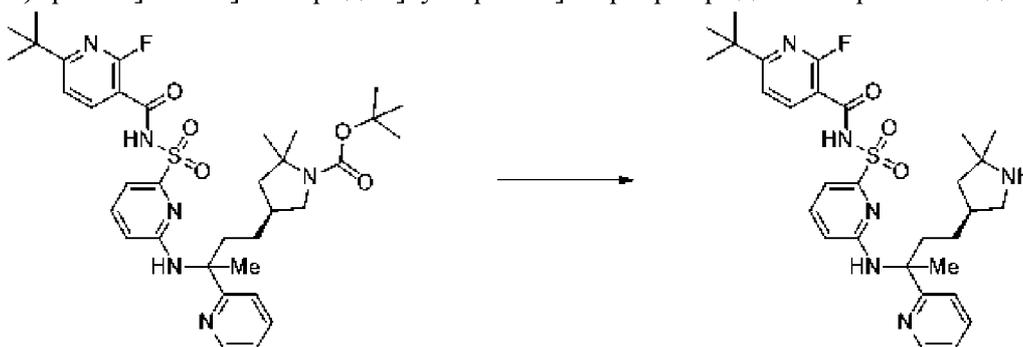
[00627] К смеси *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(2-пиридил)бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,245 г, 3,2245 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамида (2 г, 10,785 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляли DIEA (1,4840 г, 2 мл, 11,482 ммоль). Смесь перемешивали при 125°C в течение 6 дней. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и затем разбавляли водой (200 мл) и EtOAc (100 мл). Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором (2 × 100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 120 г) с применением от 0 до 80% EtOAc в гексанах с получением *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-(2-пиридил)-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]бутил]пирролидин-1-карбоксилата (516,3 мг, 30%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,56-8,51 (m, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,74-6,61 (m, 3H), 3,50-3,40 (m, 1H), 2,67-2,57 (m, 1H), 2,45-2,26 (m, 1H), 2,17-2,01 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,74-1,70 (m, 3H), 1,40-1,34 (m, 9H), 1,31-1,23 (m, 4H), 1,18-1,16 (m, 3H), 1,14-1,06 (m, 1H), 1,06-0,97 (m, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 503,2566, обнаруженное 504,6 (M+1)⁺; время удерживания: 4,44 минуты (способ С на основе LC).

Стадия 7. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фторпиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]-3-(2-пиридил)бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00628] К раствору 6-*tert*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбоновой кислоты (580 мг, 2,7940 ммоль) в THF (2 мл) добавляли CDI (490 мг, 3,0219 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем добавляли *tert*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-(2-пиридил)-3-[[6-(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]бутил]пирролидин-1-карбоксилат (405 мг, 0,6929 ммоль) с последующим добавлением DBU (407,20 мг, 0,4 мл, 2,6748 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили смесью 1:1 насыщенного раствора хлорида аммония и солевого раствора, затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Получающийся в результате остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с применением от 20 до 70% EtOAc в гексане с получением *tert*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[[6-(6-*tert*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(2-пиридил)бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (400 мг, 80%) в виде светло-желтого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 682,3313, обнаруженное 683,7 (M+1)⁺; время удерживания: 5,6 минуты (способ C на основе LC).

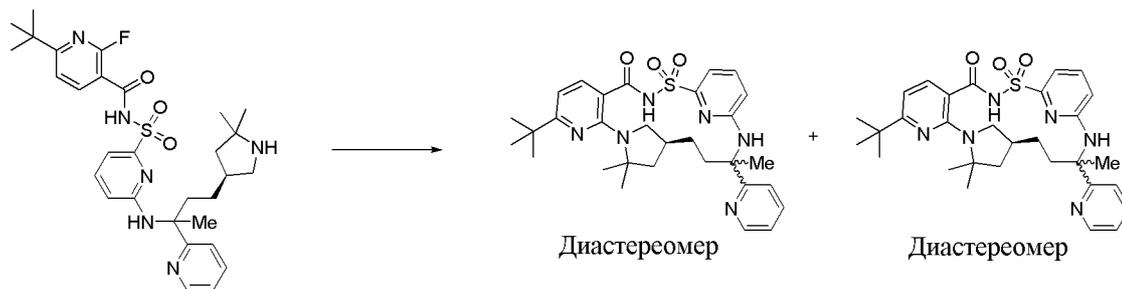
Стадия 8. 6-*tert*-Бутил-N-[[[6-[[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-метил-1-(2-пиридил)пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-фторпиридин-3-карбоксамид



[00629] К раствору *tert*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[[6-(6-*tert*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(2-пиридил)бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (265 мг, 0,3498 ммоль) в DCM (1,5 мл) добавляли TFA (740,00 мг, 0,5 мл, 6,4899 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Растворитель выпаривали. Остаток растворяли в EtOAc (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью H₂O (5 × 20 мл). Повышали основность водного слоя с помощью твердого бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью DCM (2 × 50 мл). Органический слой высушивали и выпаривали с получением 6-*tert*-бутил-N-[[[6-[[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-метил-1-(2-

пиридил)пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-фтор-пиридин-3-карбоксамид (153 мг, 74%) в виде грязно-белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 582,2788, обнаруженное 583,6 (M+1)⁺; время удерживания: 2,0 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 9. (14*S*)-8-трет-бутил-12,12,17-триметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 45 (диастереомер 1), и (14*S*)-8-трет-бутил-12,12,17-триметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соединение 44 (диастереомер 2)



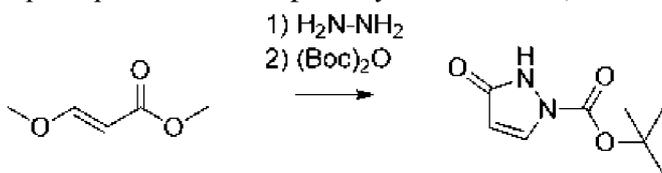
[00630] К раствору 6-трет-бутил-*N*-[[[6-[[[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-метил-1-(2-пиридил)пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-фтор-пиридин-3-карбоксамид (306 мг, 0,5207 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли K₂CO₃ (250 мг, 1,8089 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин. Смесь нагревали при 140°C в течение 16 ч. и охлаждали до к. т. Реакционную смесь очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (от 20 до 80% ацетонитрила в воде в течение 20 мин., расход 40 мл/мин. 5 mM HCl в качестве модификатора) с получением двух изомеров.

[00631] Диастереомер 1: (14*S*)-8-трет-бутил-12,12,17-триметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (гидрохлоридная соль) (59,1 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,78 (s, 1H), 8,68-8,57 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87-7,72 (m, 2H), 7,69 (t, *J*=7,7, 7,7 Гц, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,13 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,60 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 3,47-3,21 (m, 2H), 2,18-2,10 (m, 1H), 2,00-1,84 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 5H), 1,57-1,40 (m, 6H), 1,30-1,22 (m, 10H), 1,07-0,70 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 562,2726, обнаруженное 563,0 (M+1)⁺; время удерживания: 2,39 минуты (способ В на основе LC).

[00632] Диастереомер 2: (14*S*)-8-трет-бутил-12,12,17-триметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (гидрохлоридная соль) (55,4 мг, 17%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,58 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,73 (m, 4H), 7,34 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,29 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,10 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,56 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,85 (d, *J*=9,9 Гц, 2H), 1,55 (m, 6H), 1,48 (s, 3H), 1,45-1,37 (m, 1H), 1,25 (s, 9H), 0,98 (q, *J*=11,8 Гц, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 562,2726, обнаруженное 563,0 (M+1)⁺; время удерживания: 2,29 минуты (способ В на основе LC).

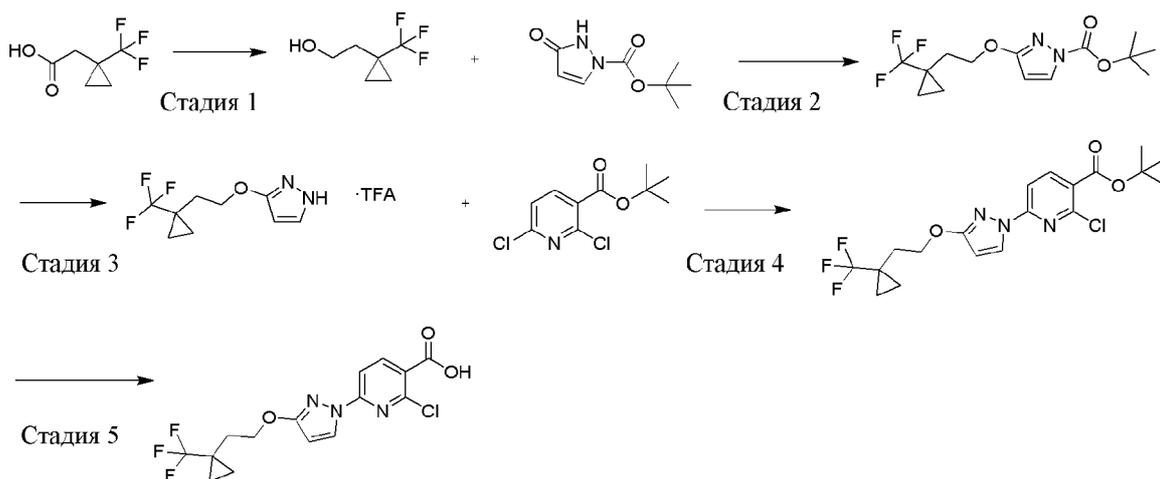
основе LC).

Пример 92. Синтез *трет*-бутил-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-1-карбоксилата



[00633] Реактор объемом 50 л включали и температуру рубашки устанавливали до 20°C с перемешиванием при 150 об/мин, обратным холодильником (10°C) и потоком азота. MeOH (2,860 л) и метил-(*E*)-3-метоксипроп-2-еноат (2,643 кг, 22,76 моль) добавляли и реактор закрывали крышкой. Реакционную смесь нагревали до внутренней температуры 40°C, и систему устанавливали с поддержанием температуры рубашки на уровне 40°C. Гидрат гидразина (1300 г 55% масс./масс. раствора, 22,31 моль) добавляли порциями через капельную воронку в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали до 60 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20 °C и триэтиламин (2,483 кг, 3,420 л, 24,54 моль) добавляли порциями, поддерживая температуру реакции менее 30°C. Раствор ангидрида Вос (ди-*трет*-бутилдикарбонат) (4,967 кг, 5,228 л, 22,76 моль) в MeOH (2,860 л) добавляли порциями, поддерживая температуру <45°C. Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 ч. Раствор реакционной смеси частично концентрировали с удалением MeOH, с получением в результате прозрачного масла светло-янтарного цвета. Полученное в результате масло переносили в реактор объемом 50 л, перемешивали и добавляли воду (7,150 л) и гептан (7,150 л). Добавления обуславливали осаждение небольшого количества продукта. Водный слой сливали в чистый контейнер и промежуточный слой и слой на основе гептана фильтровали с отделением твердого вещества (продукта). Водный слой переносили обратно в реактор и собранные твердые вещества помещали обратно в реактор и смешивали с водным слоем. Капельную воронку добавляли к реактору и загружали уксусную кислоту (1,474 кг, 1,396 л, 24,54 моль), и добавляли по каплям. Рубашку устанавливали на уровне 0°C для ослабления экзотермического эффекта. После завершения добавления (pH=5) реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали водой (7,150 л), и второй раз промывали водой (3,575 л). Кристаллическое твердое вещество переносили в круглый сосуд роторного испарителя объемом 20 л и гептан (7,150 л) добавляли. Смесь суспендировали при 45°C в течение 30 мин. и 1-2 объема растворителя отгоняли. Взвесь в колбе роторного испарителя фильтровали и твердые вещества промывали гептаном (3,575 л). Твердое вещество дополнительно высушивали *in vacuo* (50°C, 15 мбар) с получением *трет*-бутил-5-оксо-1*H*-пиразол-2-карбоксилата (2921 г, 71%) в виде крупнодисперсного, кристаллического твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,95 (s, 1H), 7,98 (d, *J*=2,9 Гц, 1H), 5,90 (d, *J*=2,9 Гц, 1H), 1,54 (s, 9H).

Пример 93. Получение 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты

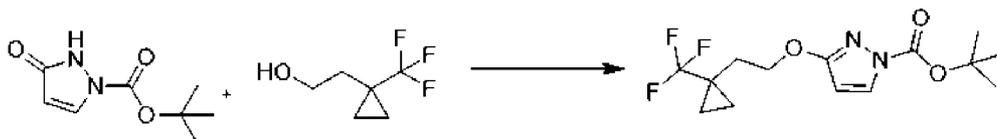


Стадия 1. 2-[1-(трифторметил)циклопропил]этанол



[00634] К раствору алюмогидрида лития (293 мг, 7,732 ммоль) в тетрагидрофуране (10,00 мл) на ледяной бане 2-[1-(трифторметил)циклопропил]уксусную кислоту (1,002 г, 5,948 ммоль) в тетрагидрофуране (3,0 мл) добавляли по каплям в течение периода, составляющего 30 мин., поддерживая температуру реакционной смеси ниже 20 °С. Обеспечивали постепенное нагревание смеси до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 18 ч. Смесь охлаждали при помощи ледяной бани и последовательно гасили водой (295 мкл, 16,36 ммоль), водным раствором гидроксида натрия (297 мкл 6 М раствора, 1,784 ммоль) и затем водой (884 мкл, 49,07 ммоль) с получением гранулированного твердого вещества в смеси. Твердое вещество отфильтровывали с применением целита и осадок промывали диэтиловым эфиром. Фильтрат дополнительно высушивали с помощью сульфата магния и фильтровали, и концентрировали *in vacuo* с получением продукта с остаточными тетрагидрофураном и диэтиловым эфиром. Смесь переносили непосредственно на следующую стадию без дополнительной очистки.

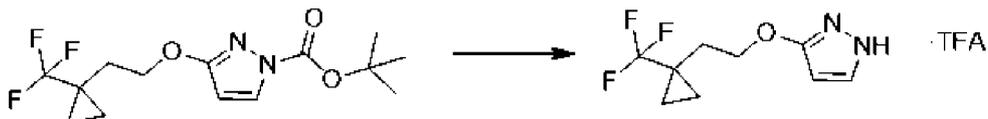
Стадия 2. трет-Бутил-3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-карбоксилат



[00635] трет-Бутил-5-оксо-1H-пиразол-2-карбоксилат (1,043 г, 5,660 ммоль), 2-[1-(трифторметил)циклопропил]этанол (916 мг, 5,943 ммоль) и трифенилфосфин (1,637 г, 6,243 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (10,48 мл) и реакционную смесь охлаждали на ледяной бане. Диизопропилазодикарбоксилат (1,288 г, 1,254 мл, 6,368 ммоль) добавляли по каплям к реакционной смеси и обеспечивали нагревание реакционной смеси до

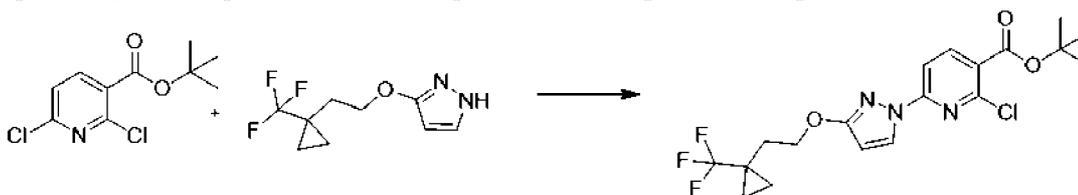
комнатной температуры в течение 16 ч. Смесь выпаривали и полученный в результате материал разделяли между этилацетатом (30 мл) и 1 н. раствором гидроксида натрия (30 мл). Органический слой разделяли, промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом этилацетата в гексанах (0-30%) с получением *трет*-бутил-3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-карбоксилата (1,03 г, 57%). ESI-MS *масса/заряд* расч. 320,13, обнаруженное 321,1 (M+1)⁺; время удерживания: 0,72 мин. (способ J на основе LC).

Стадия 3. 3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]-1H-пиразол



[00636] *трет*-Бутил-3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-карбоксилат (1,03 г, 3,216 ммоль) растворяли в дихлорметане (10,30 мл) с трифторуксусной кислотой (2,478 мл, 32,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали и полученное в результате масло разделяли между этилацетатом (10 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой разделяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали с получением 3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]-1H-пиразола (612 мг, 86%). ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,86 (s, 1H), 7,50 (t, J=2,1 Гц, 1H), 5,63 (t, J=2,3 Гц, 1H), 4,14 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2,01 (t, J=7,1 Гц, 2H), 0,96-0,88 (m, 2H), 0,88-0,81 (m, 2H). ESI-MS *масса/заряд* расч. 220,08, обнаруженное 221,0 (M+1)⁺; время удерживания: 0,5 мин. (способ J на основе LC).

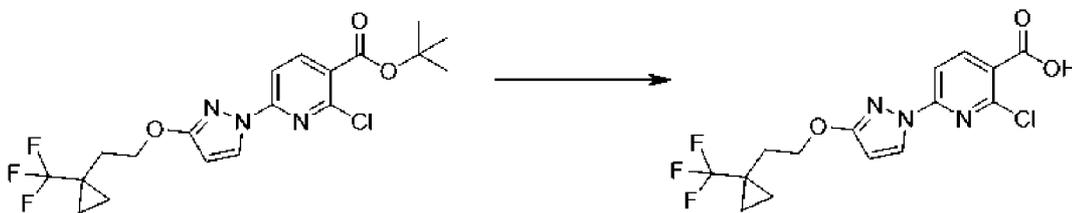
Стадия 4. *трет*-Бутил-2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат



[00637] *трет*-Бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (687 мг, 2,770 ммоль), 3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]-1H-пиразол (610 мг, 2,770 ммоль) и свежемельченый карбонат калия (459 мг, 3,324 ммоль) объединяли в безводном диметилсульфоксиде (13,75 мл). 1,4-Диазабисцикло[2.2.2]октан (62 мг, 0,554 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Полученное в результате твердое вещество собирали и промывали водой. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и высушивали над сульфатом магния. Смесь фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил-2-хлор-6-[3-[2-[1-

(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (1,01 г, 84%). ESI-MS *масса/заряд* расч. 431,12, обнаруженное 432,1 (M+1)⁺; время удерживания: 0,88 мин. (способ J на основе LC).

Стадия 5. 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота

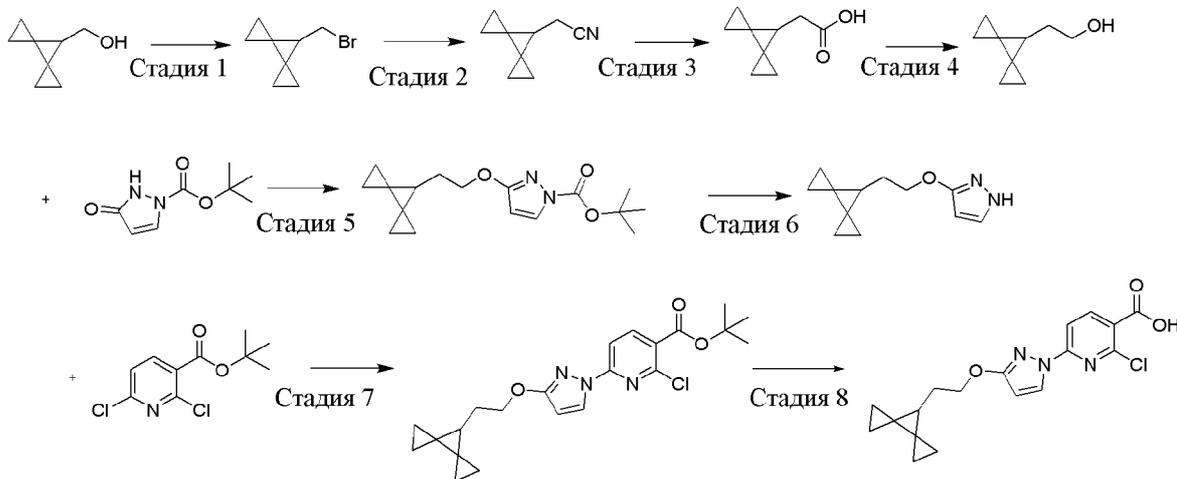


[00638]

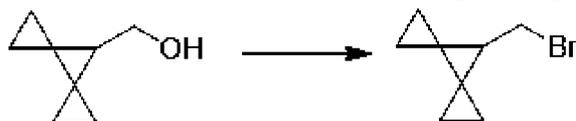
tert-Бутил-2-хлор-6-[3-[2-[1-

(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (1,01 г, 2,339 ммоль) и трифторуксусную кислоту (1,8 мл, 23,39 ммоль) объединяли в дихлорметане (10 мл) и нагревали при 40°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали. Гексаны добавляли и смесь снова концентрировали с получением 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (873 мг, 99%). ESI-MS *масса/заряд* расч. 375,06, обнаруженное 376,1 (M+1)⁺; время удерживания: 0,69 мин. (способ J на основе LC).

Пример 94. Получение 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты



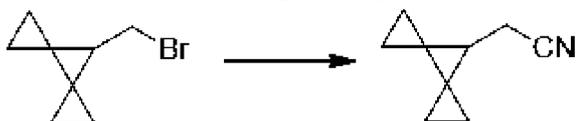
Стадия 1. 7-(бромметил)диспиро[2.0.2.1]гептан



[00639] 3-горлую круглодонную колбу объемом 1000 мл снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, капельной воронкой, температурным зондом J-Kem и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали трифенилфосфин (102,7 мл, 443,2 ммоль) и дихлорметан (1 л), что давало прозрачный бесцветный раствор. Начинали перемешивание и в охлаждающую баню загружали ацетон.

Сухой лед добавляли порциями в охлаждающую баню до достижения температуры емкости, составляющей -15°C . В капельную воронку загружали раствор брома (22,82 мл, 443,0 ммоль) в дихлорметане (220 мл, 10 мл/г), который затем добавляли по каплям в течение 1 часа. Сухой лед добавляли порциями в охлаждающую баню во время добавления для поддержания температуры емкости на уровне -15°C . После завершения добавления брома бледно-желтую суспензию продолжали перемешивать при -15°C в течение 15 минут, после чего суспензию охлаждали до -30°C . В капельную воронку загружали раствор диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-метанола (50 г, 402,6 ммоль), пиридина (35,82 мл, 442,9 ммоль) и дихлорметана (250 мл, 5 мл/г). Затем прозрачный бледно-желтый раствор добавляли по каплям в течение 1,5 часа, поддерживая температуру емкости при -30°C . Полученной прозрачной светло-желтой реакционной смеси давали постепенно нагреться до температуры емкости -5°C , а затем продолжали перемешивать при -5°C в течение 1 часа. Затем реакционную смесь выливали в гексан (2000 мл), что приводило к образованию осадка. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой со слоем целита 20 мм. Прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении (температура водяной бани 20°C) с получением желтого масла, в котором присутствовало некоторое количество осадка. Масло разбавляли небольшим количеством гексана, оставляли при комнатной температуре на 15 минут и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой со слоем целита 20 мм. Прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении (температура водяной бани 20°C) с получением 7-(бромметил)диспиро[2.0.2.1]гептана (70 г, 93%) в виде прозрачного желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,49 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,90 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 1,06-0,84 (m, 4H), 0,71 (ddd, $J=9,1, 5,1, 4,0$ Гц, 2H), 0,54 (dddd, $J=8,6, 4,8, 3,8, 1,0$ Гц, 2H).

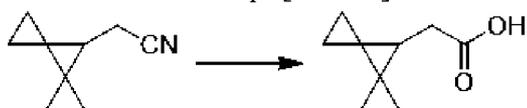
Стадия 2. 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-ацетонитрил



[00640] 3-горлую круглодонную колбу объемом 1000 мл снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, используемой в качестве вторичной защитной оболочки, температурным зондом J-Кет и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали 7-(бромметил)диспиро[2.0.2.1]гептан (35 г, 187,1 ммоль) и диметилсульфоксид (245 мл), что давало прозрачный раствор янтарного цвета. Начинали перемешивание и регистрировали температуру в емкости на уровне 19°C . Затем в сосуд загружали цианид натрия (11,46 г, 233,8 ммоль), добавленный в виде твердого вещества одной порцией, что приводило к образованию темного раствора и постепенному экзотермическому нагреву до 49°C в течение 15 минут. Через несколько минут температура в емкости начинала снижаться, и смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение ночи (приблизительно 15 часов). Темную реакционную смесь гасили ледяным насыщенным раствором карбоната натрия (500 мл), затем переносили в

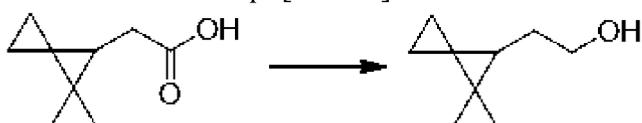
делительную воронку и разделяли диэтиловым эфиром (500 мл). Органическое вещество удаляли и остаточный водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (2×250 мл). Объединенные органические слои промывали водой (500 мл), высушивали над сульфатом натрия (200 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Прозрачный фильтрат янтарного цвета концентрировали при пониженном давлении (температура водяной бани 20°C) с получением 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илацетонитрила (21 г, 84%) в виде прозрачного масла темно-янтарного цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 2,42 (d, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,69 (t, $J=6,6$ Гц, 1H), 1,02-0,88 (m, 4H), 0,79-0,70 (m, 2H), 0,66-0,55 (m, 2H).

Стадия 3. 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-уксусная кислота



[00641] К раствору 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-ацетонитрила (2,1 г, 14,19 ммоль) в EtOH (32 мл) добавляли гидроксид натрия (5,12 г, 128,0 ммоль), затем воду (13 мл) и полученный в результате раствор перемешивали и нагревали до 70°C в течение ночи. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали диэтиловым эфиром. Регулировали pH водной фазы до 1 путем добавления 6 н. раствора хлористоводородной кислоты (в результате чего образовывался мутный осадок) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 \times). Органические фазы высушивали (сульфат магния), фильтровали и концентрировали с получением 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илуксусной кислоты (2,19 г, выход 99%, чистота 98%) в виде оранжевого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 2,44 (d, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,67 (t, $J=6,9$ Гц, 1H), 0,91 (ddd, $J=9,0, 5,2, 3,9$ Гц, 2H), 0,81 (dddd, $J=8,9, 5,2, 3,9, 0,5$ Гц, 2H), 0,69 (ddd, $J=8,9, 5,2, 3,9$ Гц, 2H), 0,56-0,44 (m, 2H).

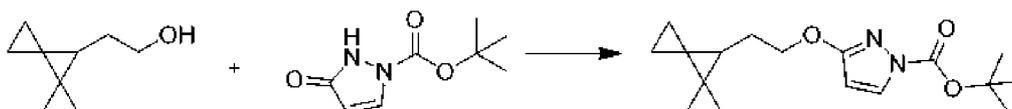
Стадия 4. 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этанол



[00642] К алюмогидриду лития (827,4 мг, 902,3 мкл, 21,80 ммоль), растворенному в тетрагидрофуране (33,71 мл), охлажденному на бане со смесью лед/вода, добавляли 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-уксусную кислоту (2,552 г, 16,77 ммоль) в тетрагидрофуране (7,470 мл) по каплям в течение 15 минут, поддерживая температуру реакции $<20^\circ\text{C}$. Обеспечивали перемешивание смеси в общей сложности 18 ч., постепенно нагревая до температуры окружающей среды. Смесь охлаждали при помощи бани со смесью лед/вода и последовательно гасили медленным добавлением воды (838,4 мг, 838,4 мкл, 46,54 ммоль), затем гидроксида натрия (1,006 мл 5 М, 5,031 ммоль), затем воды (2,493 г, 2,493 мл, 138,4 ммоль) с получением белой гранулированной суспензии, которую фильтровали через целит. Отфильтрованное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром. Фильтрат

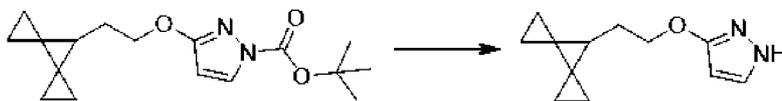
концентрировали *in vacuo* при ~300 мбар и 30°C на водяной бане. Остаток разбавляли диэтиловым эфиром, высушивали (сульфат магния), фильтровали и концентрировали *in vacuo* при ~300 мбар и выдерживали на водяной бане при 30°C с последующим выдерживанием в течение приблизительно 30 секунд в вакууме с получением 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтанола (2,318 г, 100%), который применяли непосредственно на последующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,64 (s, 2H), 1,68 (d, *J*=6,7 Гц, 2H), 1,39 (s, 1H), 1,31 (s, 1H), 0,82 (d, *J*=14,0 Гц, 4H), 0,65 (s, 2H), 0,50 (d, *J*=3,6 Гц, 2H).

Стадия 5. трет-Бутил-3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-карбоксилат



[00643] К раствору *трет*-бутил-5-оксо-1*H*-пиразол-2-карбоксилата (2,942 г, 15,97 ммоль) и 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтанола (2,318 г, 16,77 ммоль) в тетрагидрофуране (36,78 мл) добавляли трифенилфосфин (4,399 г, 16,77 ммоль). К смеси медленно по каплям в течение 10 минут добавляли диизопропилазодикарбоксилат (3,391 г, 3,302 мл, 16,77 ммоль) (отмечался умеренный экзотермический нагрев). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем при 50°C в течение 30 минут. Тетрагидрофуран удаляли *in vacuo*. К неочищенному остатку добавляли толуол (23,54 мл) и смесь перемешивали в течение ночи, пока осадок постепенно кристаллизовался. После суспендирования в целите осадок отфильтровывали и промывали толуолом (8,705 мл) и снова толуолом (8,705 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением пологого градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением *трет*-бутил-3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-карбоксилата (3,449 г, 71%). ESI-MS масса/заряд расч. 304,17868, обнаруженное 305,1 (M+1)⁺; время удерживания: 0,82 мин. (способ J на основе LC).

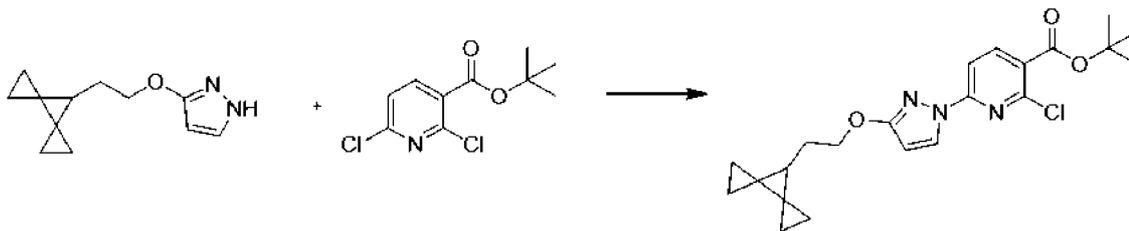
Стадия 6. 3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)-1*H*-пиразол



[00644] *трет*-Бутил-3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-карбоксилат (5,304 г, 17,43 ммоль) растворяли в дихлорметане (53,04 мл) с трифторуксусной кислотой (29,81 г, 20,14 мл, 261,4 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 120 минут. Реакционную смесь выпаривали и полученное в результате масло разделяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия и слои отделяли. Водную порцию экстрагировали два дополнительных раза этилацетатом, затем органические слои объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением масла, 3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)-

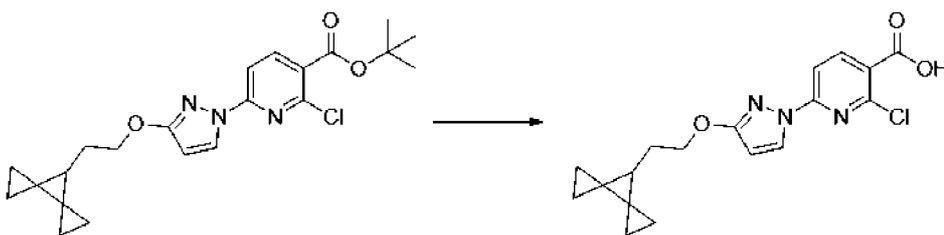
1*H*-пиразола (3,56 г, 100%). ESI-MS масса/заряд расч. 204,12627, обнаруженное 205,1 (M+1)⁺; время удерживания: 0,59 мин. (способ J на основе LC).

Стадия 7. трет-Бутил-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат



[00645] трет-Бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (4,322 г, 17,42 ммоль), 3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)-1*H*-пиразол (3,559 г, 17,42 ммоль) и карбонат калия (2,891 г, 20,92 ммоль) объединяли в безводном диметилсульфоксиде (71,18 мл). Добавляли 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (391,1 мг, 3,487 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (136,9 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Полученное в результате белое твердое вещество фильтровали и промывали водой. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и высушивали над сульфатом магния. Смесь фильтровали и выпаривали с получением трет-бутил-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (5,69 г, 79%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,35 (d, *J*=2,9 Гц, 1H), 8,18 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,69 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,94 (d, *J*=2,9 Гц, 1H), 4,25 (s, 2H), 1,90 (d, *J*=6,8 Гц, 2H), 1,62 (s, 9H), 1,49 (t, *J*=6,6 Гц, 1H), 0,85 (d, *J*=1,5 Гц, 4H), 0,65 (d, *J*=1,5 Гц, 2H), 0,52 (d, *J*=1,1 Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 415,16626, обнаруженное 360,0 (M-tBu)⁺; время удерживания: 2,09 мин. (способ А на основе LC).

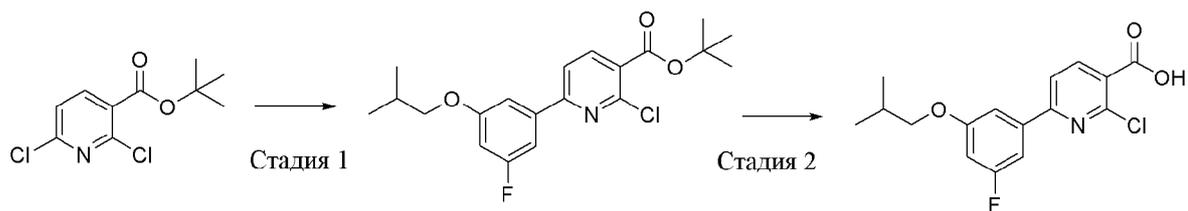
Стадия 8. 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



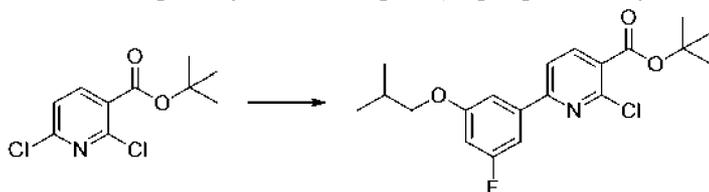
[00646] трет-Бутил-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (5,85 г, 14,07 ммоль) растворяли в дихлорметане (58,5 мл) с трифторуксусной кислотой (16,26 мл, 211,1 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь выпаривали и к полученному в результате твердому веществу добавляли диэтиловый эфир, и затем диэтиловый эфир удаляли при пониженном давлении. Данное выпаривание из диэтилового эфира повторяли еще два раза, что в результате приводило к получению белого твердого вещества, 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (5,06 г, 100%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,41 (d, *J*=8,5 Гц,

1H), 8,37 (d, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,97 (d, $J=2,9$ Гц, 1H), 4,27 (s, 2H), 1,91 (d, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,50 (s, 1H), 0,85 (d, $J=1,5$ Гц, 4H), 0,71-0,62 (m, 2H), 0,52 (d, $J=1,1$ Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 359,10367, обнаруженное 360,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,16 мин. (способ А на основе LC).

Пример 95. Получение 2-хлор-6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)пиридин-3-карбоновой кислоты

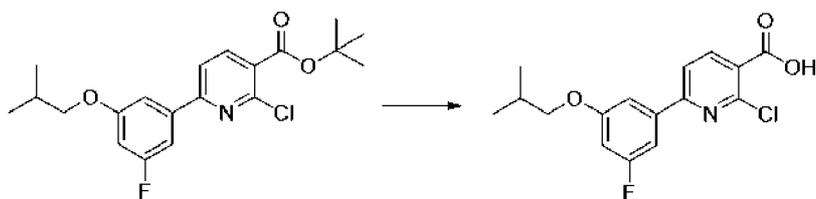


Стадия 1. трет-Бутил-2-хлор-6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)пиридин-3-карбоксилат



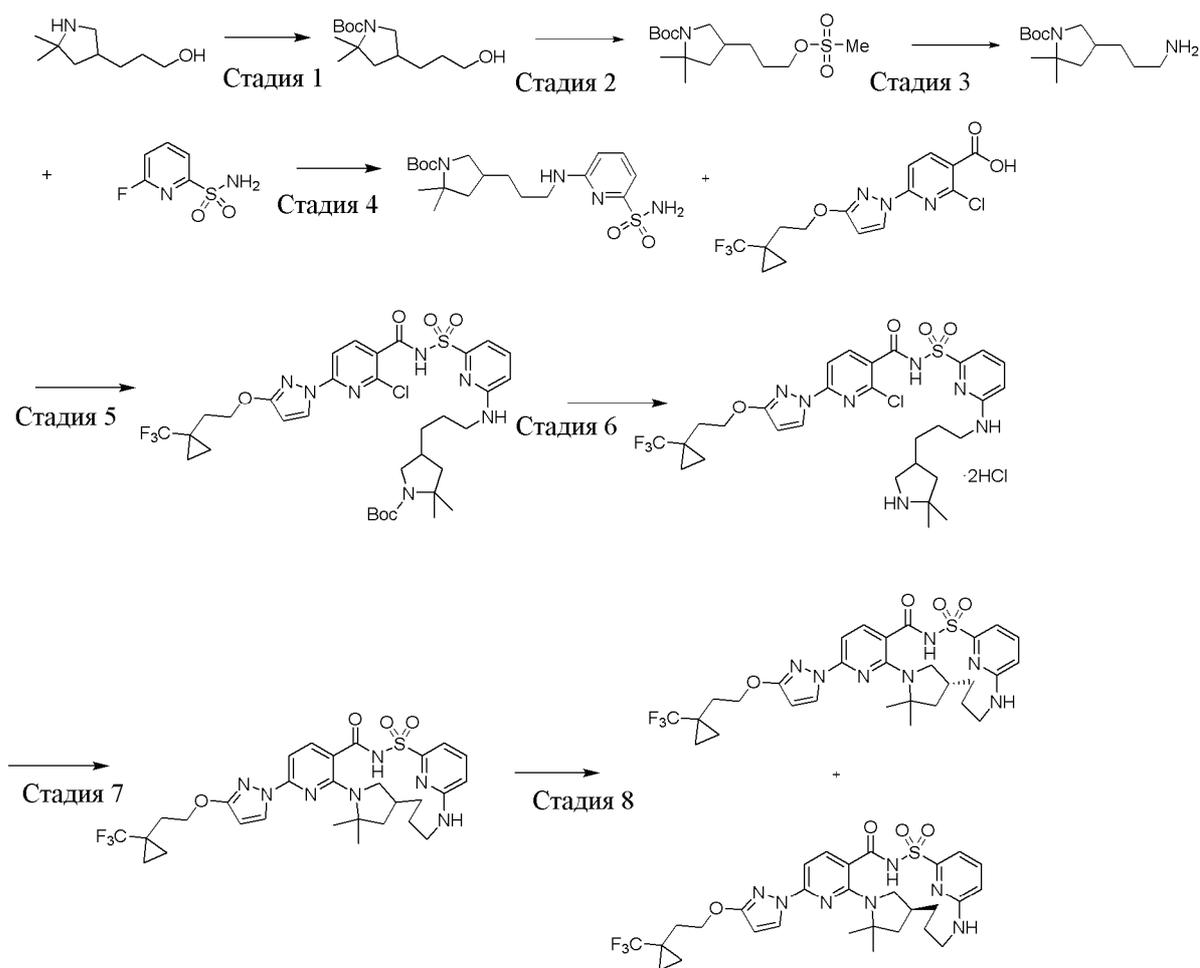
[00647] *tert*-Бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (15,0 г, 60,5 ммоль) и (3-фтор-5-изобутоксифенил)бороновую кислоту (13,46 г, 63,48 ммоль) объединяли и полностью растворяли в этаноле (150 мл) и толуоле (150 мл). Суспензию карбоната натрия (19,23 г, 181,4 ммоль) в воде (30 мл) добавляли. Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (2,096 г, 1,814 ммоль) добавляли в атмосфере азота. Обеспечивали перемешивание реакционной смеси при 60°C в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Оставшиеся твердые вещества разделяли между водой (100 мл) и этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (1 × 100 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Материал подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (градиент от 0% до 20% этилацетата в гексанах). Материал повторно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (изократический градиент 100% гексана в течение 10 мин., затем градиент от 0 до 5% этилацетата в гексанах) с получением *tert*-бутил-2-хлор-6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)пиридин-3-карбоксилата (18,87 г, 49,68 ммоль, 82%), полученного в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8,24 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,16 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,48 (dd, $J=9,4, 2,0$ Гц, 2H), 6,99 (dt, $J=10,8, 2,2$ Гц, 1H), 3,86 (d, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,05 (dt, $J=13,3, 6,6$ Гц, 1H), 1,57 (d, $J=9,3$ Гц, 9H), 1,00 (t, $J=5,5$ Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 379,13504, обнаруженное 380,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,57 мин. (способ А на основе LC).

Стадия 2. 2-хлор-6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)пиридин-3-карбоновая кислота

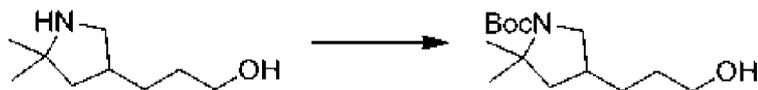


[00648] *tert*-Бутил-2-хлор-6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)пиридин-3-карбоксилат (18,57 г, 48,89 ммоль) растворяли в дихлорметане (200 мл). Трифторуксусную кислоту (60 мл, 780 ммоль) добавляли и обеспечивали перемешивание реакционной смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и поглощали этилацетатом (100 мл). Данный раствор промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (1 × 100 мл) и солевым раствором (1 × 100 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт суспендировали в этилацетате (75 мл) и промывали водным раствором хлористоводородной кислоты (1 н. раствор, 1 × 75 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное в результате твердое вещество (17,7 г) перемешивали в виде взвеси в дихлорметане (35 мл) при 40°C в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры взвесь фильтровали и затем прополаскивали холодным дихлорметаном с получением 2-хлор-6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)пиридин-3-карбоновой кислоты (11,35 г, 35,06 ммоль, 72%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,76 (s, 1H), 8,31 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,17 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,00 (dt, J=10,8, 2,3 Гц, 1H), 3,87 (d, J=6,5 Гц, 2H), 2,05 (dt, J=13,3, 6,6 Гц, 1H), 1,01 (d, J=6,7 Гц, 6H). ESI-MS *масса/заряд* расч. 323,1, обнаруженное 324,1 (M+1)⁺; время удерживания: 1,96 мин. (способ А на основе LC).

Пример 96. Получение (14*S*)-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона



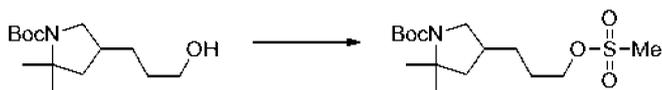
Стадия 1. трет-Бутил-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00649] 3-горлую круглодонную колбу объемом 1 л снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, капельной воронкой, температурным зондом J-Ket и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали 3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропан-1-ол (15 г, 95,39 ммоль) и дихлорметан (225 мл, 15 мл/г), что обеспечивало получение прозрачного светло-желтого раствора. Начинали перемешивание и температуру в емкости регистрировали на уровне 19°C. В охлаждающую баню загружали смесь колотый лед/вода и температуру в емкости понижали до 0°C. В капельную воронку загружали триэтиламин (12,55 г, 124,0 ммоль), который затем добавляли по каплям в чистом виде в течение 5 минут. Экзотермическое нагревание не наблюдали. Затем в капельную воронку загружали ди-*трет*-бутилдикарбонат (22,89 г, 104,9 ммоль), растворенный в дихлорметане (225 мл). Затем прозрачный бледно-желтый раствор добавляли по каплям в течение 30 минут, что в результате приводило к слабому выделению газа. Экзотермическое нагревание не наблюдали. Охлаждающую баню удаляли и обеспечивали нагревание полученного в результате прозрачного светло-желтого раствора до комнатной температуры, и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь переносили в делительную воронку и разделяли с

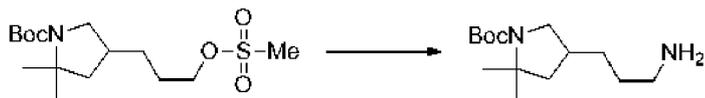
водой (75 мл). Органический слой удаляли и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (75 мл), высушивали над сульфатом натрия (150 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (30 г) прозрачного светло-желтого масла в качестве требуемого неочищенного продукта. Материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (жидкая загрузка с дихлорметаном) с элюированием градиентом от 100% дихлорметана до 10% метилового спирта в дихлорметане в течение 60 минут, собирая фракции по 50 мл. Фракции требуемого продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (22 г, 0,0855 моль, выход 90%) в виде прозрачного бледно-желтого вязкого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 4,38 (td, $J=5,2, 1,4$ Гц, 1H), 3,54 (dt, $J=10,3, 6,7$ Гц, 1H), 3,38 (td, $J=6,6, 3,5$ Гц, 2H), 2,76 (q, $J=10,3$ Гц, 1H), 2,07 (td, $J=11,6, 5,7$ Гц, 1H), 1,87 (ddd, $J=16,7, 12,1, 6,0$ Гц, 1H), 1,37 (dd, $J=14,2, 10,4$ Гц, 17H), 1,24 (s, 3H).

Стадия 2. *трет*-Бутил-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилоксипропил)пирролидин-1-карбоксилат



[00650] *трет*-Бутил-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (50,5 г, 196,22 ммоль) и триэтиламин (39,711 г, 54,698 мл, 392,44 ммоль) растворяли в дихлорметане (500 мл) и полученный в результате раствор охлаждали на бане с ледяной водой в течение 30 минут. По каплям в течение 30 минут добавляли мезилхлорид (24,725 г, 16,706 мл, 215,84 ммоль), затем ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Затем реакцию гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (200 мл). Фазы разделяли и органическую фазу экстрагировали насыщенным раствором бикарбоната натрия (200 мл) и водой (2×100 мл). Водные фазы отбрасывали и органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением *трет*-бутил-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилоксипропил)пирролидин-1-карбоксилата (64,2 г, 93%) в виде бледно-желтого масла. ESI-MS масса/заряд расч. 335,1766, обнаруженное 336,4 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 5,54 мин. (способ C на основе LC).

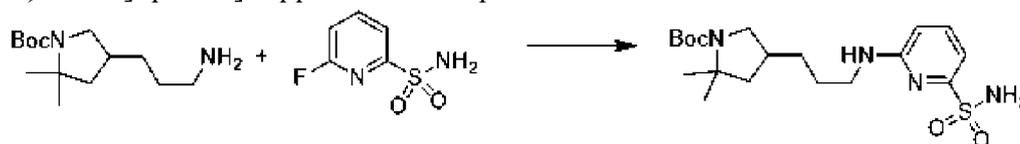
Стадия 3. *трет*-Бутил-4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00651] *трет*-Бутил-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилоксипропил)пирролидин-1-карбоксилат (64,2 г, 191,38 ммоль) растворяли в диоксане (650 мл) и затем добавляли гидроксид аммония (650 мл), и полученную в результате смесь нагревали до 45°C в течение 18 ч. Через 18 ч. реакцию гасили до комнатной температуры. Раствор разбавляли 1 М раствором гидроксида натрия (200 мл) и затем экстрагировали диэтиловым

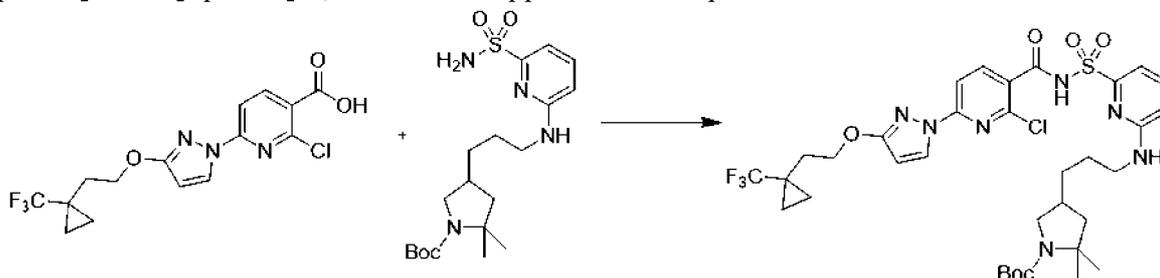
эфиром (3 × 650 мл). Водную фазу отбрасывали и объединенные органические фазы экстрагировали водой (2 × 200 мл). Водные фазы отбрасывали и органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением *трет*-бутил-4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (48,9 г, 95%) в виде бледно-желтого масла. ESI-MS масса/заряд расч. 256,2151, обнаруженное 257,3 (M+1)⁺; время удерживания: 3,70 мин. (способ С на основе LC).

Стадия 4. *трет*-Бутил-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



[00652] К *трет*-бутил-4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилату (8,91 г, 34,8 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамиду (6,13 г, 34,8 ммоль) в диметилсульфоксиде (75 мл) добавляли карбонат калия (4,91 г, 35,5 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. и затем обеспечивали охлаждение до температуры окружающей среды и перемешивали в течение дополнительных 4 ч. (в общей сложности 16 ч.). Реакционную смесь медленно выливали в хлористоводородную кислоту (35 мл 1 М раствора, 35,00 ммоль) в воде (200 мл) (некоторое пенообразование) и разбавляли этилацетатом (250 мл). Органическую фазу разделяли и промывали с помощью 100 мл солевого раствора. Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали через целит и концентрировали *in vacuo* с получением темно-желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием от 0 до 100% этилацетата в гексане. Собирали как чистые фракции (9,0 г), так и фракции с примесями (3 г). Очищали фракции с примесями с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием от 0 до 100% этилацетата в гексанах с получением в итоге *трет*-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (10,0 г, 69%). ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 7,52 (dd, *J*=8,5, 7,2 Гц, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,95 (dd, *J*=7,2, 0,7 Гц, 2H), 6,61 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 3,55 (q, *J*=9,1 Гц, 1H), 3,32-3,24 (m, 2H), 2,79 (q, *J*=10,0 Гц, 1H), 2,13 (d, *J*=16,1 Гц, 1H), 1,96-1,82 (m, 1H), 1,51 (dt, *J*=18,0, 9,3 Гц, 2H), 1,37 (dd, *J*=12,9, 10,6 Гц, 15H), 1,24 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 412,21442, обнаруженное 413,1 (M+1)⁺; время удерживания: 2,34 мин. (способ К на основе LC).

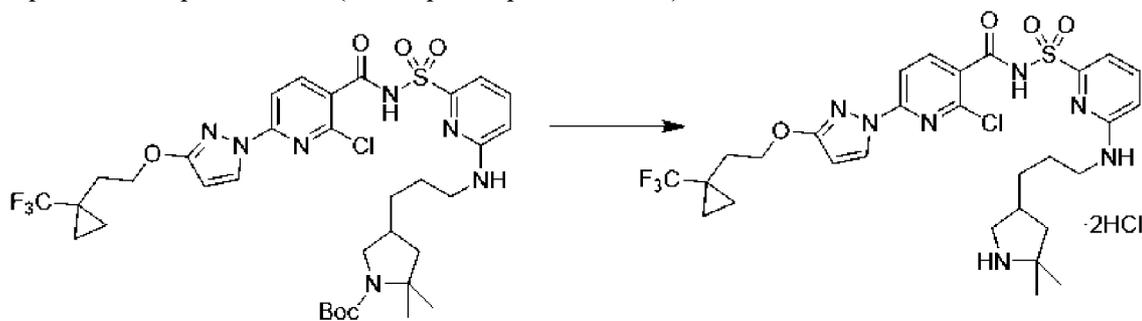
Стадия 5. *трет*-Бутил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00653] Часть А. К 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоте (11,4 г, 30,34 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл) медленно добавляли карбонилдиимидазол (5,9 г, 36 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Дополнительный карбонилдиимидазол (0,5 г, 3 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение дополнительного 1 ч. (в общей сложности 2 ч.).

[00654] Часть В. К активированному сложному эфиру, полученному в части А, добавляли *трет*-бутил-2,2-диметил-4-[3-[[6-сульфамойл-2-пиридил]амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (10,0 г, 24,24 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) с последующим добавлением 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (7,5 мл, 50, ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Лимонную кислоту (25,1 г, 130,6 ммоль) в воде (200 мл) медленно добавляли к реакционной смеси и подкисляли до $\sim \text{pH}=3$. Смесь становилась мутной, но осадок не образовывался. Смесь экстрагировали этилацетатом (400 мл) и органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали через целит и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием смесью 0-80% этилацетат/гексаны с получением продукта в виде пены, *трет*-бутил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (13,82 г, 74%) ^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 12,79 (s, 1H), 8,40 (t, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,62 (dd, $J=8,5, 7,2$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,74 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,19 (t, $J=2,3$ Гц, 1H), 4,34 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,50 (dt, $J=18,3, 9,0$ Гц, 1H), 3,23 (d, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,80-2,69 (m, 1H), 2,09 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,79 (td, $J=12,4, 6,1$ Гц, 1H), 1,52 (dt, $J=15,4, 8,0$ Гц, 2H), 1,36 (d, $J=11,4$ Гц, 10H), 1,33-1,25 (m, 5H), 1,17 (s, 2H), 0,99-0,92 (m, 2H), 0,89 (d, $J=5,0$ Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 769,2636, обнаруженное 770,1 ($\text{M}+1$) $^+$; время удерживания: 3,48 мин. (способ К на основе LC).

Стадия 6. 2-Хлор- $\{N\}$ -[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (дигидрохлоридная соль)



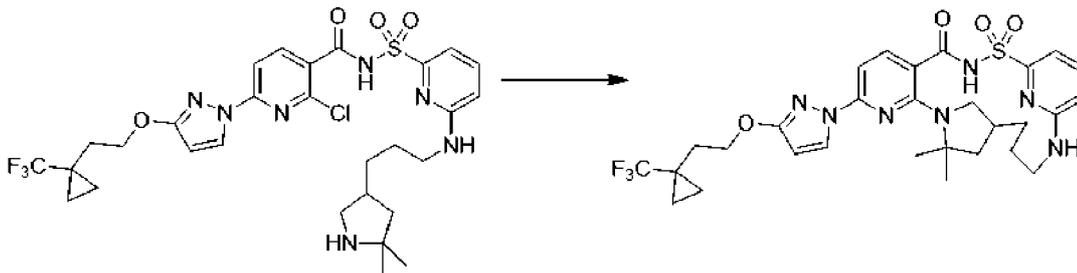
[00655]

К

трет-бутил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилату (13,8 г, 17,92 ммоль) в

дихлорметане (75 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (15 мл 4 М раствора, 60,00 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток разбавляли 100 мл этилацетата. Растворитель удаляли *in vacuo* и повторяли растворение с дополнительными 100 мл этилацетата с получением пены 2-хлор- N -[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (дигидрохлоридная соль) (13,5 г, 101%). ^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 12,83 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,42 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,63 (dd, $J=8,5, 7,2$ Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (dd, $J=7,2, 0,7$ Гц, 1H), 6,76 (dd, $J=8,5, 0,7$ Гц, 1H), 6,21 (d, $J=2,9$ Гц, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,35 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,41-3,28 (m, 1H), 3,24 (p, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,80 (tt, $J=11,8, 6,7$ Гц, 1H), 2,35 (q, $J=7,8, 7,3$ Гц, 1H), 2,09 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,91 (dd, $J=12,8, 7,6$ Гц, 1H), 1,58-1,43 (m, 3H), 1,42-1,31 (m, 5H), 1,24 (s, 3H), 1,01-0,93 (m, 2H), 0,90 (dd, $J=7,9, 3,2$ Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 669,2112, обнаруженное 670,0 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,26 мин. (способ К на основе LC).

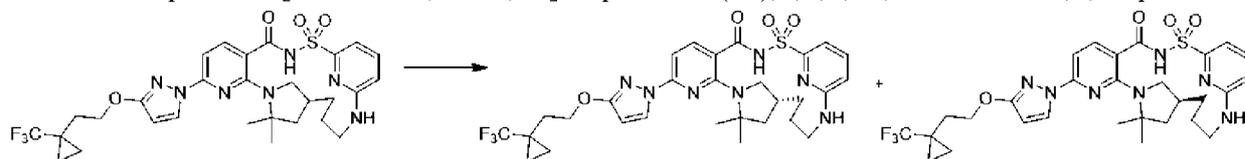
Стадия 7. 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион



[00656] К 2-хлор- N -[[6-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамиду (дигидрохлоридная соль) (12,9 г, 17,36 ммоль) в NMP (120 мл) добавляли карбонат калия (9,64 г, 69,8 ммоль) с последующим добавлением фторида цезия (2,69 г, 17,7 ммоль) и взвесь перемешивали при 150°C в течение 16 ч. Затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси до температуры окружающей среды. Смесь разбавляли водой (100 мл) и выливали в воду (400 мл), и смесь медленно подкисляли хлористоводородной кислотой (27,0 мл 6 М раствора, 162,0 ммоль). Осадок собирали с применением фритты среднего размера и 3 раза промывали с помощью 50 мл воды. Твердое вещество высушивали на воздухе в течение 1 ч. и затем растворяли в этилацетате (400 мл). Органическую фазу концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-100% этилацетат/гексаны, собирали 6,3 г чистого продукта и 6 г неочищенных фракций. Фракции с примесями очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-5% метанол/дихлорметан, которое давало хорошее разделение продукта от примесей. Фракции чистого продукта объединяли с получением 12,12-диметил-8-(3-{2-[1-

(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (7,4 г, 67%). ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12,52 (s, 1H), 8,22 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,82 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,58 (dd, *J*=8,5, 7,2 Гц, 1H), 7,05 (d, *J*=7,0 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,92 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 6,71 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 6,11 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 4,31 (t, *J*=7,0 Гц, 2H), 4,02-3,81 (m, 1H), 3,15 (dt, *J*=10,1, 3,8 Гц, 1H), 2,95 (d, *J*=13,7 Гц, 1H), 2,78-2,61 (m, 1H), 2,15 (dd, *J*=5,7, 2,9 Гц, 1H), 2,07 (d, *J*=6,4 Гц, 2H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,64-1,53 (m, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,36-1,23 (m, 1H), 0,99-0,93 (m, 2H), 0,90 (d, *J*=10,8 Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 633,2345, обнаруженное 634,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,23 мин. (способ L на основе LC).

Стадия 8. (14*R*)-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион и (14*S*)-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион



[00657]

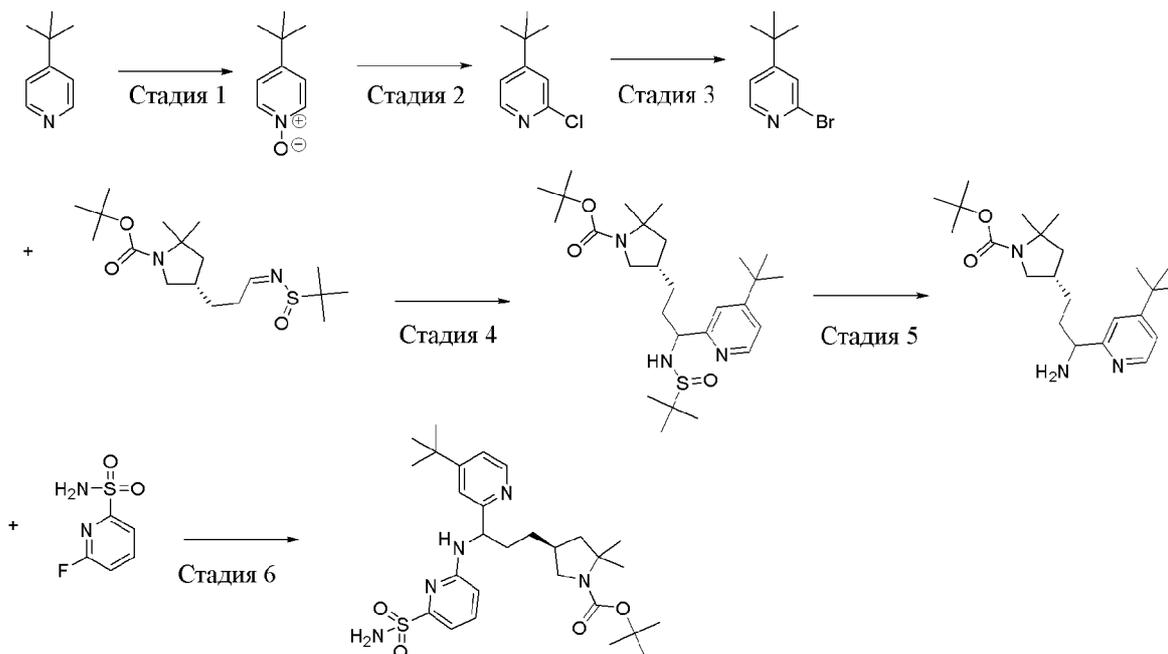
Рацемический

12,12-диметил-8-(3-{2-[1-

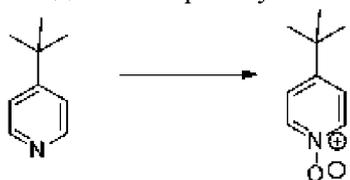
(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексан-2,2,4-трион (7,4 г) растворяли в 150 мл ацетонитрила и подвергали хиральной очистки на основе SFC. Образец разделяли с помощью хиральной хроматографии SFC с применением ChiralPak AS-H (колонка 250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 25% смеси ацетонитрил:метанол (90:10))/75% диоксид углерода при 70 мл/мин. с получением в качестве первого энантиомера, который элюируется, (14*R*)-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (2,91 г, 53%); ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12,51 (s, 1H), 8,21 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 7,82 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,58 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,05 (d, *J*=7,0 Гц, 1H), 6,99 (d, *J*=5,8 Гц, 1H), 6,92 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 6,71 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,11 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 4,31 (t, *J*=7,0 Гц, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,95 (d, *J*=12,7 Гц, 1H), 2,80-2,64 (m, 1H), 2,10 (s, 1H), 2,08 (t, *J*=7,1 Гц, 2H), 1,86 (dd, *J*=11,5, 5,4 Гц, 1H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,31 (d, *J*=12,8 Гц, 1H), 0,95 (d, *J*=4,3 Гц, 2H), 0,89 (s, 2H); ESI-MS масса/заряд расч. 633,2345, обнаруженное 634,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,19 мин.; и в качестве второго энантиомера, который элюируется, (14*S*)-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (3,0 г, 54%); ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12,52 (s, 1H), 8,22 (d, *J*=2,8 Гц,

1H), 7,82 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,58 (dd, $J=8,5, 7,1$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,92 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,11 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,31 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,92 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,95 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 2,78-2,64 (m, 1H), 2,08 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,86 (dd, $J=11,9, 5,3$ Гц, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,31 (q, $J=11,9$ Гц, 1H), 1,00-0,92 (m, 2H), 0,90 (d, $J=10,4$ Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 633,2345, обнаруженное 634,1 (M+1)⁺; время удерживания: 2,2 мин. (способ А на основе LC).

Пример 97. Получение *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата



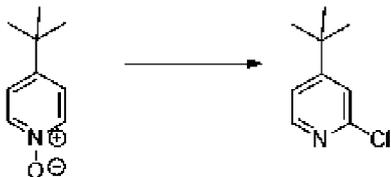
Стадия 1. 4-трет-Бутил-1-оксидопиридин-1-ий



[00658] В круглодонной колбе объемом 2 л 4-*трет*-бутилпиридин (73,030 г, 81 мл, 529,34 ммоль) добавляли к ледяной уксусной кислоте (600 мл). Далее добавляли пероксид водорода (30% раствор в воде, 450 мл) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником на воздухе в течение 4 часов. Добавляли дополнительный пероксид водорода (30% раствор в воде, 450 мл) и продолжали нагревание с обратным холодильником в течение ночи (16 ч.). Растворитель удаляли в роторном испарителе, и оставшийся раствор нейтрализовали насыщенным раствором карбоната натрия и затем экстрагировали метилхлоридом (2 × 500 мл) со смесью хлороформ : изопропанол (3:1, об.:об., 3 × 200 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 4-*трет*-бутил-1-оксидопиридин-1-ия (89 г, 100%). ESI-MS масса/заряд расч. 151,0997, обнаруженное 152,4

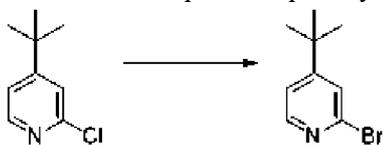
(M+1)⁺; время удерживания: 1,92 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 2. 4-трет-Бутил-2-хлорпиридин



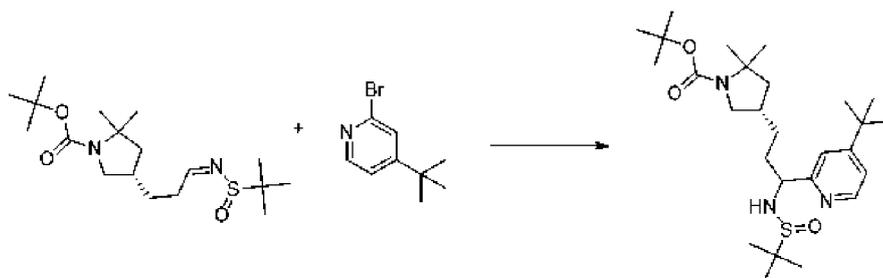
[00659] 4-трет-Бутил-1-оксидо-пиридин-1-ий (50,6 г, 301,18 ммоль) помещали в реакционную колбу и охлаждали на ледяной бане. Медленно добавляли POCl₃ (250 мл) в реакционную колбу с получением смеси. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 20 часов. После этого температуру медленно понижали до 20°C, растворитель удаляли из смеси с помощью выпаривания под вакуумом, затем водный раствор карбоната натрия добавляли для нейтрализации и содержимое экстрагировали с применением этилацетата (2 × 800 мл). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0 до 30% этилацетата в гексане с получением 4-трет-бутил-2-хлор-пиридина (38,6 г, 72%) в виде жидкости янтарного цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,32 (dd, J=5,3, 0,7 Гц, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 1,27 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 169,0658, обнаруженное 170,3 (M+1)⁺; время удерживания: 3,11 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 3. 2-бром-4-трет-бутилпиридин



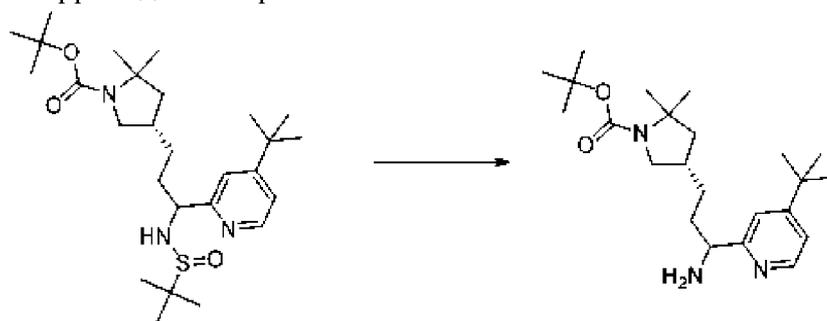
[00660] Раствор 4-трет-бутил-2-хлор-пиридина (27,07 г, 151,58 ммоль) и триметилсилилбромид (170,52 г, 150 мл, 1,092 моль) в пропионитриле (450 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 21 часов. Содержимое реакционной колбы откачивали в вакууме с удалением растворителей, добавляли для нейтрализации водный раствор карбоната натрия и содержимое в реакционной колбе экстрагировали с применением этилацетата (2 × 800 мл). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0 до 30% этилацетата в гексане с получением 2-бром-4-трет-бутилпиридина (34,2 г, 100%) в виде жидкости янтарного цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,29 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (dd, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 1,27 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 213,0153, обнаруженное 214,3 (M+1)⁺; время удерживания: 5,01 минуты (способ С на основе LC).

Стадия 4. трет-Бутил-(4S)-4-[3-(4-трет-бутил-2-пиридил)-3-(трет-бутилсульфиниламино)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00661] 2-Бром-4-*трет*-бутилпиридин (6 г, 26,623 ммоль) растворяли в диэтиловом эфире (60 мл) и раствор охлаждали на бане с сухим льдом и ацетоном ($<-70^{\circ}\text{C}$) в атмосфере азота. *n*-BuLi (12 мл 2,5 М раствора в гексанах, 30,00 ммоль). Смесь перемешивали на охлаждающей бане в течение 40 мин. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[(3*Z*)-3-*трет*-бутилсульфинилиминопропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (4,45 г, 11,79 ммоль) добавляли в виде раствора в THF (5 мл). Смесь перемешивали при -78°C - -40°C в течение 45 мин. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (80 мл). Обеспечивали нагревание смеси до к. т. и смесь разделяли между водой (80 мл) и EtOAc (100 мл). Данную гашеную смесь разделяли на два слоя и водный слой один раз экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0 до 20% этилацетата в гексане с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-(*трет*-бутилсульфиниламино)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (4,87 г, 79%). ESI-MS масса/заряд расч. 493,3338, обнаруженное 494,6 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 3,01 минуты (способ В на основе LC).

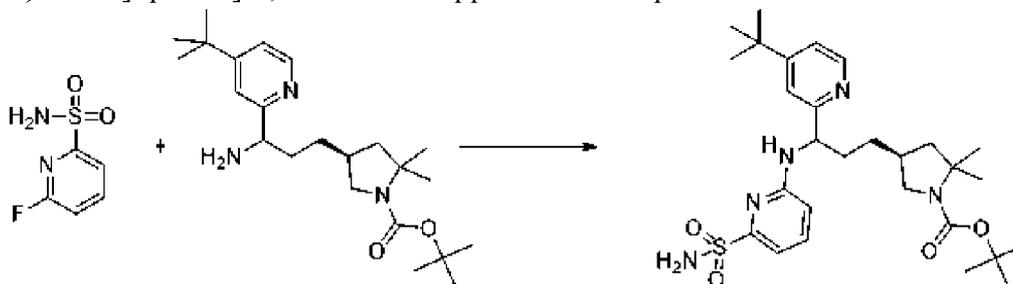
Стадия 5. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00662] *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-(*трет*-бутилсульфиниламино)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (4,87 г, 9,37 ммоль) растворяли в THF (43 мл) и воде (8,3 мл). Молекулярный йод (750 мг, 2,95 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 52°C в течение 3 часов. Затем ее охлаждали до к. т. и разделяли между EtOAc (200 мл) и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (60 г) в насыщенном водном растворе NaHCO_3 (200 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали еще один раз с помощью EtOAc (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (3,9 г, 102%).

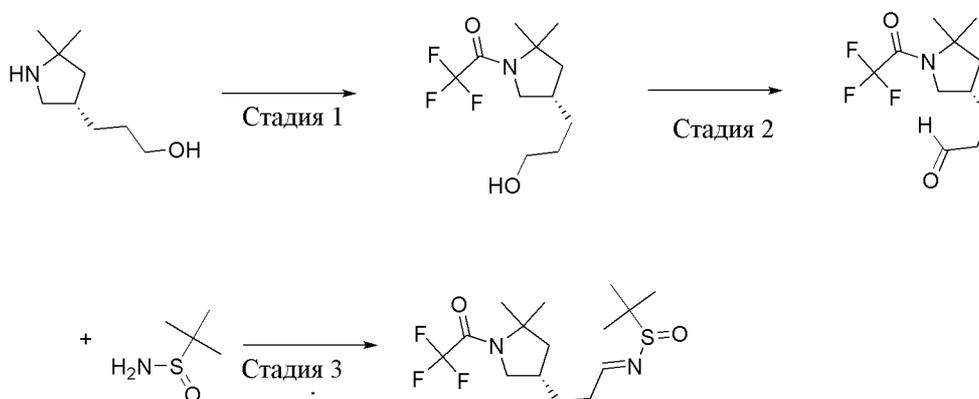
ESI-MS масса/заряд расч. 389,3042, обнаруженное 390,7 (M+1)⁺; время удерживания: 2,94 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 6. трет-Бутил-(4S)-4-[3-(4-трет-бутил-2-пиридил)-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



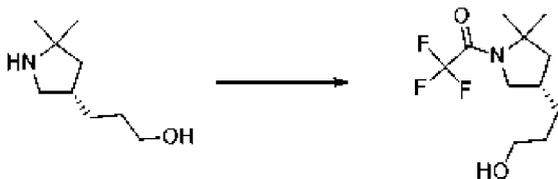
[00663] К смеси *трет*-бутил-(4S)-4-[3-амино-3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (3,9 г, 9,5104 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамида (3 г, 16,178 ммоль) в DMSO (10 мл) добавляли DIEA (5 мл, 28,706 ммоль). Смесь перемешивали при 115°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и затем разбавляли водой (100 мл) и EtOAc (100 мл). Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором (2 × 100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 120 г) с применением градиента от 0 до 80% EtOAc в гексанах с получением *трет*-бутил-(4S)-4-[3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (3,66 г, 67%) в виде твердого вещества бледного цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,43 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,44 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,24 (dd, J=5,2, 1,9 Гц, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,95 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,51 (p, J=8,9 Гц, 1H), 2,73 (dtd, J=21,5, 10,6, 4,4 Гц, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,94-1,73 (m, 3H), 1,42-1,35 (m, 10H), 1,32 (dd, J=12,4, 3,0 Гц, 4H), 1,26 (d, J=0,9 Гц, 9H), 1,21 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 545,3036, обнаруженное 546,1 (M+1)⁺; время удерживания: 2,19 минуты (способ Н на основе LC).

Пример 98. Получение *N*-[3-[(3S)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропилен]-2-метилпропан-2-сульфинамида



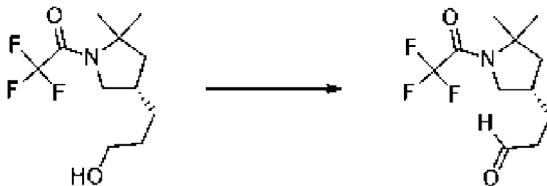
Стадия 1. 2,2,2-трифтор-1-[(4S)-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-

ил]этанон



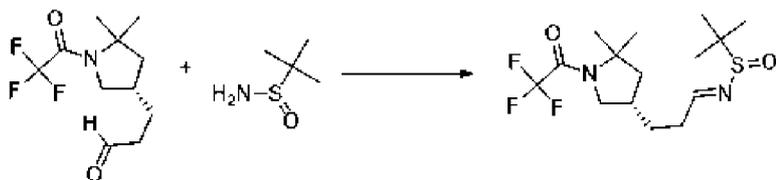
[00664] 3-[(3*S*)-5,5-Диметилпирролидин-3-ил]пропан-1-ол (8,3 г, 50,142 ммоль) растворяли в DCM (100 мл). NEt₃ (14 мл, 100,44 ммоль) добавляли и смесь перемешивали в атмосфере азота из баллона на бане с ледяной водой в течение 5 мин. Трифторуксусный ангидрид (11 мл, 78,036 ммоль) добавляли через шприц по каплям в течение 5 мин. Обеспечивали перемешивание смеси при к. т. в течение 2 ч. Затем полученное концентрировали и остаток переносили в смесь MeOH и THF (20 мл каждого). Раствор LiOH (1 г, 41,757 ммоль) в воде (20 мл) добавляли. Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали и затем разделяли между водой и DCM (50 мл каждого). Слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью DCM (50 мл × 2). Объединенные органические слои высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 2,2,2-трифтор-1-[(4*S*)-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил]этанона (10,3 г, 77%). ESI-MS масса/заряд расч. 253,129, обнаруженное 254,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,41 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 2. 3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропаналь



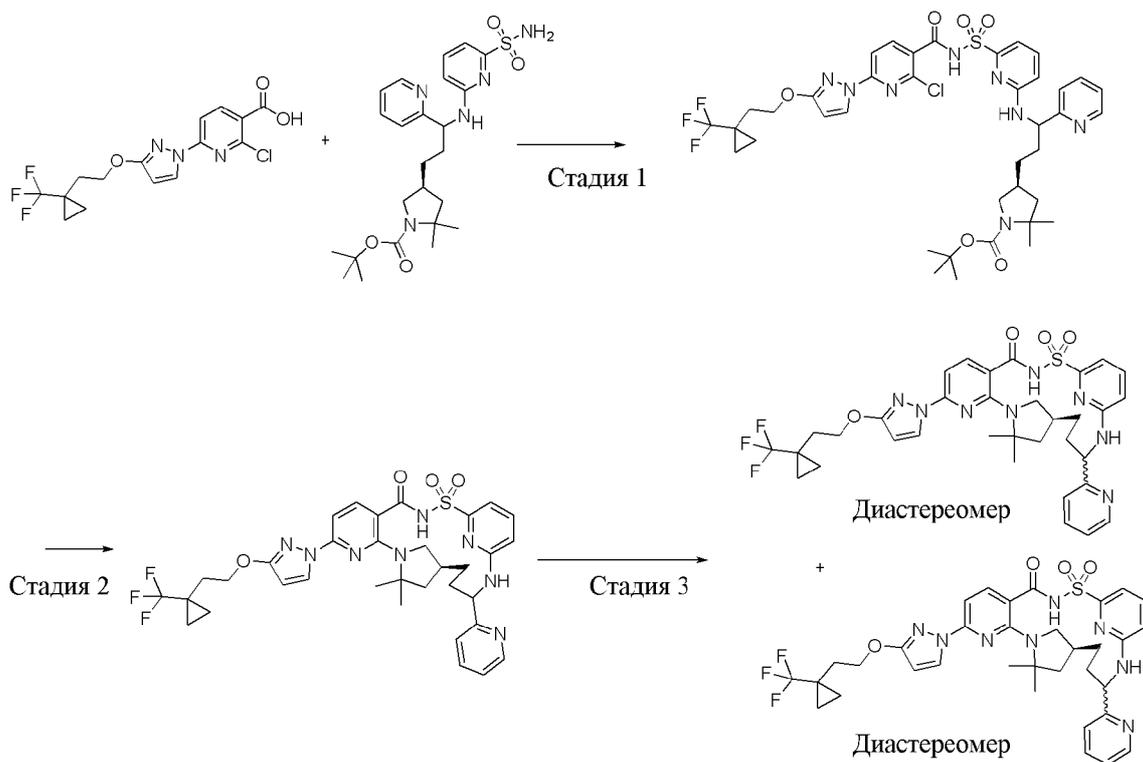
[00665] 2,2,2-Трифтор-1-[(4*S*)-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил]этанон (7 г, 26,26 ммоль) растворяли в DCM (100 мл). Раствор охлаждали на бане с ледяной водой. перйодинан Десса-Мартина (12,895 г, 28,88 ммоль) добавляли небольшими порциями за 1 мин. Смесь перемешивали в атмосфере азота (баллон), в то же время ледяную баню удаляли. После 2 ч. смешанный раствор NaS₂O₃ (~10 г) в насыщенном водном растворе NaHCO₃ (50 мл) добавляли. Смесь перемешивали в течение 30 мин. Слои разделяли. Слой в DCM дополнительно экстрагировали с помощью NaHCO₃ (насыщенный водный раствор 50 мл × 2), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток масла очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Rf: 0,48 3/1 гексаны/EtOAc) с применением градиента от 0 до 50% EtOAc в гексанах с получением 3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропаналя (5,58 г, 80%). ESI-MS масса/заряд расч. 251,1133, обнаруженное 252,5 (M+1)⁺; время удерживания: 3,54 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 3. N-[3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид

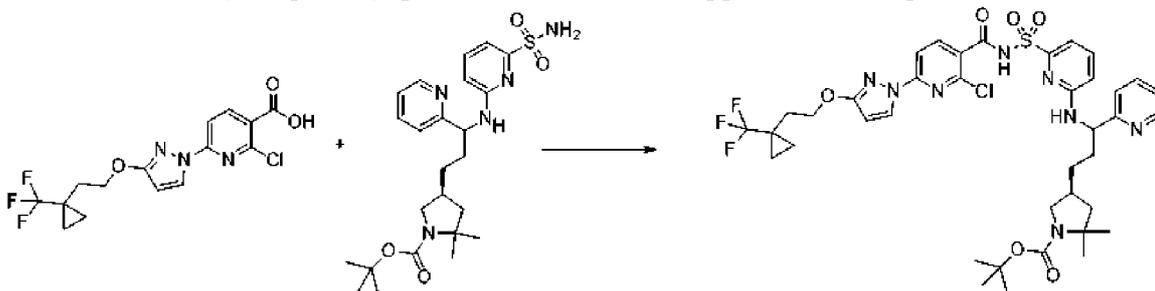


[00666] 3-[(3*S*)-5,5-Диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропаналь (7,5 г, 28,36 ммоль) растворяли в DCM (70 мл) при к. т., добавляли 2-метилпропан-2-сульфинамид (3,45 г, 27,896 ммоль) с последующим добавлением сульфата магния (18 г, 148,79 ммоль) и пиридиний-пара-толуолсульфоната (358 мг, 1,40 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 18 ч. Затем ее фильтровали через слой целита, который промывали с помощью дополнительного количества DCM. Объединенный фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с применением градиента от 5 до 60% EtOAc в гексанах с получением *N*-[3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамида (9,8 г, 93%). ESI-MS масса/заряд расч. 354,1589, обнаруженное 355,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 3,12 минуты (способ В на основе LC).

Пример 99. Получение (14*S*)-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 1, соединение 362) и (14*S*)-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 2, соединение 361)



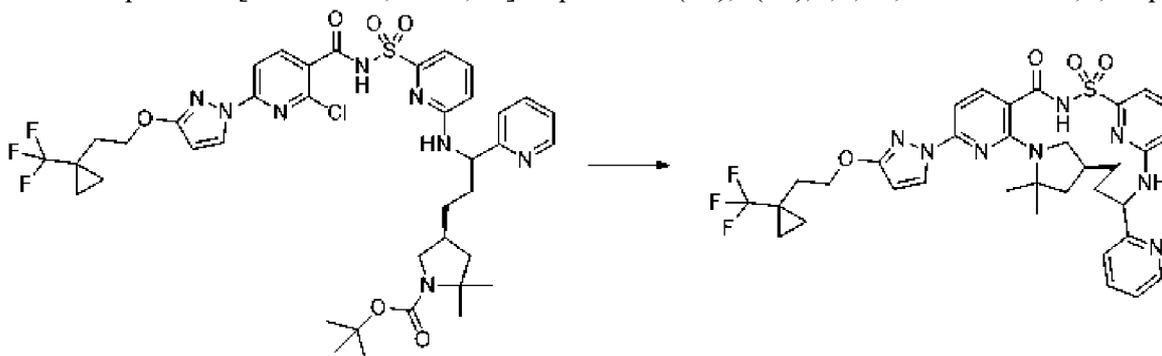
Стадия 1. трет-Бутил-(4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00667] К раствору 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (350 мг, 0,9315 ммоль) в THF (6 мл) добавляли CDI (150 мг, 0,9251 ммоль) (перекристаллизованный из THF) и смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч., затем добавляли *трет*-бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[3-(2-пиридил)-3-[[6-сульфамоил-2-пиридил]амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (271 мг, 0,5535 ммоль) с последующим добавлением DBU (275 мкл, 1,839 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой дополнительно промывали 10% раствором лимонной кислоты с последующим промыванием соевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, выпаривали и затем очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 40 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с последующим хроматографированием на второй колонке с силикагелем (колонка 40 грамм) с применением градиента от 100% дихлорметана до 15% метанола в дихлорметане с получением

трет-бутил-(4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (309 мг, 66%) в виде грязно-белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: расч. 846,29016, обнаруженное 847,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,98 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 2. (14S)-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион

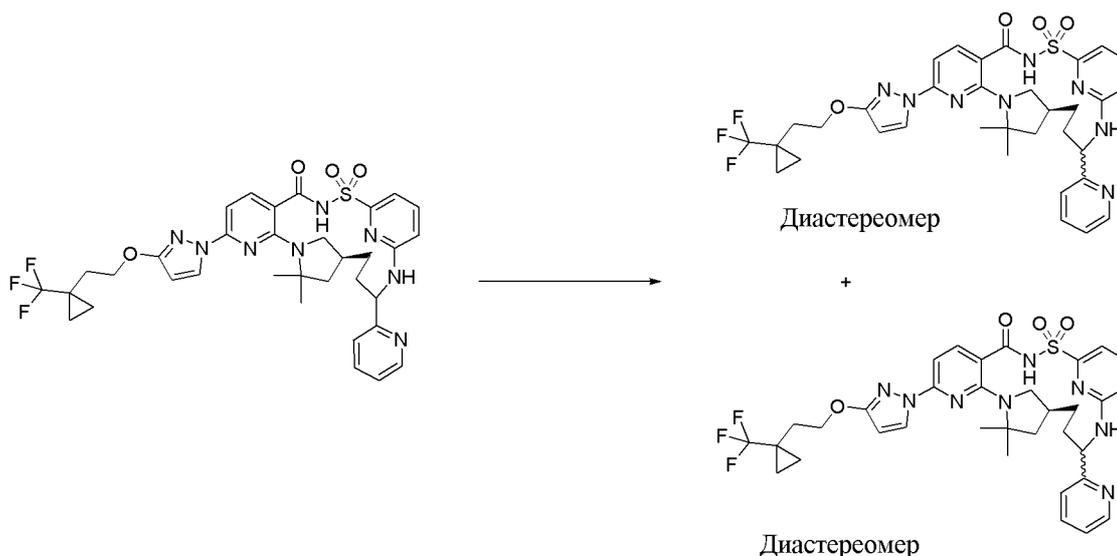


[00668] Этап 1. *трет*-Бутил-(4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-

(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (309 мг, 0,3647 ммоль) растворяли в DCM (14 мл) и к смеси добавляли HCl (4 М раствор в диоксане) (3,0 мл, 12,00 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После 2 ч. повышали основность реакционной смеси водным раствором карбоната натрия до тех пор, пока pH не стала ~8. Затем полученное разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой экстрагировали и затем дополнительно промывали соевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, выпаривали и затем помещали в насос высокого вакуума в течение 2 ч. с получением промежуточного соединения 2-хлор-*N*-[[6-[[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-(2-пиридил)пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (гидрохлоридная соль) в виде грязно-белого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд* расч. 746,23773, обнаруженное 747,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,4 минуты (способ А на основе LC).

[00669] Этап 2. Объединяли материал с этапа 1 и K₂CO₃ (560 мг, 4,052 ммоль), молекулярные сита 3 Å и DMSO (14 мл) во флаконе, продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 155°C и перемешивали в течение 18 ч. Охлаждали до комнатной температуры и реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой дополнительно промывали соевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, выпаривали и затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 40 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с получением (14*S*)-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (99 мг, 38%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 710,26105, обнаруженное 711,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,81 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 3. (14*S*)-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1, соединение 362) и (14*S*)-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2, соединение 361)



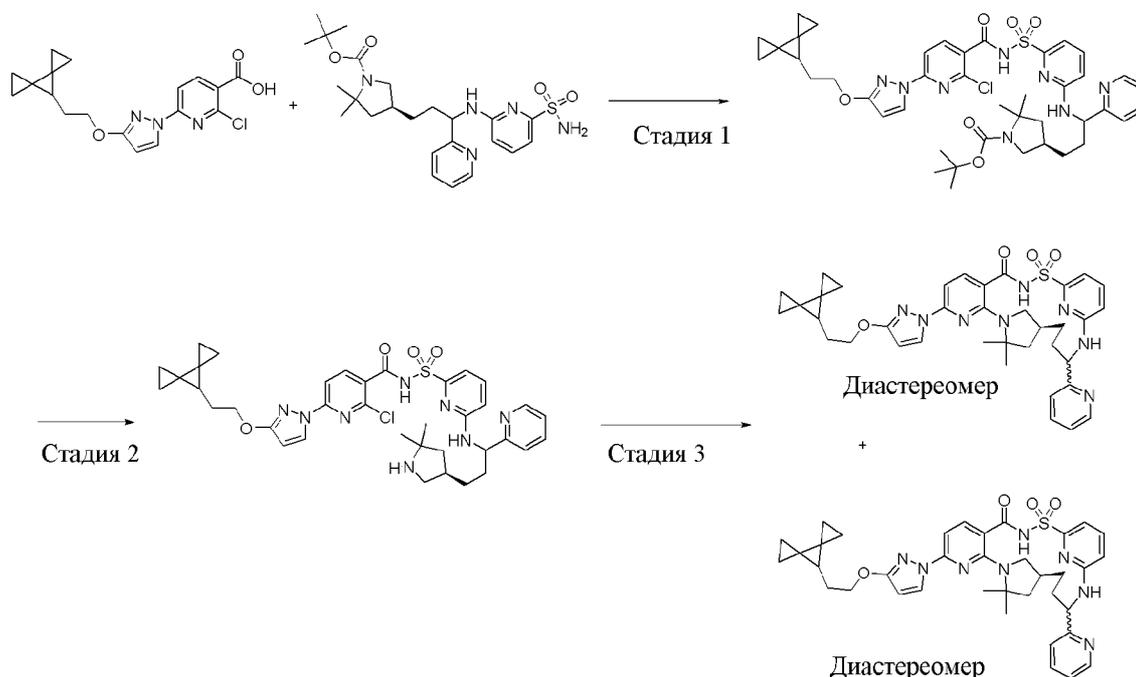
[00670] (14*S*)-12,12-Диметил-17-(пиридин-2-ил)-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (смесь двух диастереомеров, 98 мг, 0,1379 ммоль) подвергали SFC с применением следующего способа: колонка ChiralPaK IC (250 × 21,2 мм, 5 мкм), 40°C, подвижная фаза 41% MeOH, 59% CO₂, поток 70 мл/мин., концентрации 30 мг/мл в смеси MeOH:DMSO (90:10), объем вводимого образца 500 мкл, давление 166 бар, длина волны 278 нм. Два диастереомера разделяли:

[00671] Диастереомер 1: грязно-белое твердое вещество: (14*S*)-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (44,22 мг, 90%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,58 (s, 1H), 8,52 (d, *J*=4,9 Гц, 1H), 8,23 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,84 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,69 (dt, *J*=47,2, 7,8 Гц, 3H), 7,44 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,23 (dd, *J*=7,6, 4,9 Гц, 1H), 7,10 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 6,91 (dd, *J*=24,4, 8,3 Гц, 2H), 6,12 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,32 (t, *J*=7,0 Гц, 2H), 2,80 (s, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,08 (t, *J*=7,2 Гц, 2H), 2,00-1,85 (m, 3H), 1,75 (d, *J*=14,4 Гц, 1H), 1,64 (s, 4H), 1,53 (s, 3H), 1,48 (d, *J*=12,9 Гц, 1H), 1,23 (s, 1H), 0,96 (d, *J*=4,7 Гц, 2H), 0,87 (d, *J*=18,8 Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 710,26105, обнаруженное 711,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,8 минуты (способ А на основе LC).

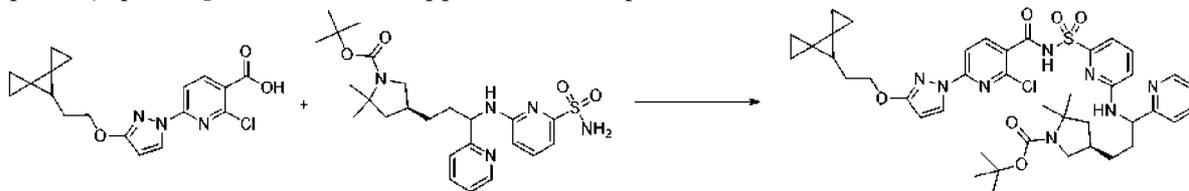
[00672] Диастереомер 2: грязно-белое твердое вещество: (14*S*)-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (42,62 мг, 87%). ESI-MS масса/заряд: расч. 710,26105, обнаруженное 711,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,83 минуты (способ А на основе LC).

Пример 100. Получение (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этоксид)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-

триона (диастереомер 1, соединение 356) и (1*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 2, соединение 355)



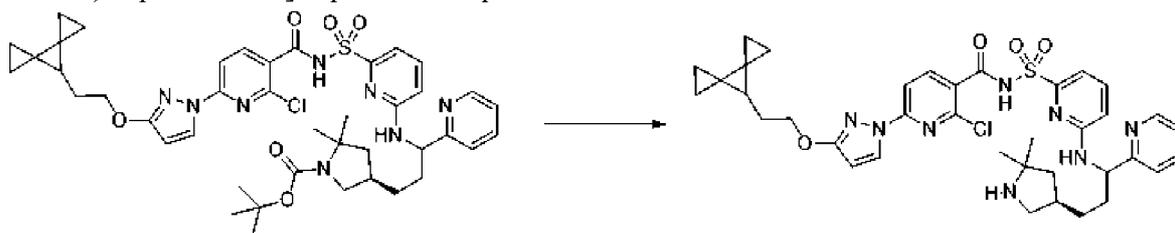
Стадия 1. трет-Бутил-(4*R*)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00673] К раствору 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (300 мг, 0,8338 ммоль) в THF (1,80 мл) добавляли CDI (168,8 мг, 1,041 ммоль) (перекристаллизованный из THF) и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч., затем *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-(2-пиридил)-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (428,7 мг, 0,8756 ммоль) добавляли в виде раствора в THF (1,80 мл) с последующим добавлением DBU (398,6 мг, 2,618 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc, затем HCl (932,2 мкл 6 М раствора, 5,593 ммоль) добавляли. Слои разделяли и органический слой промывали водой (1×) и солевым раствором (1×), затем высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением белой пены, которую фильтровали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки LuNa C₁₈ (2) (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и осуществления

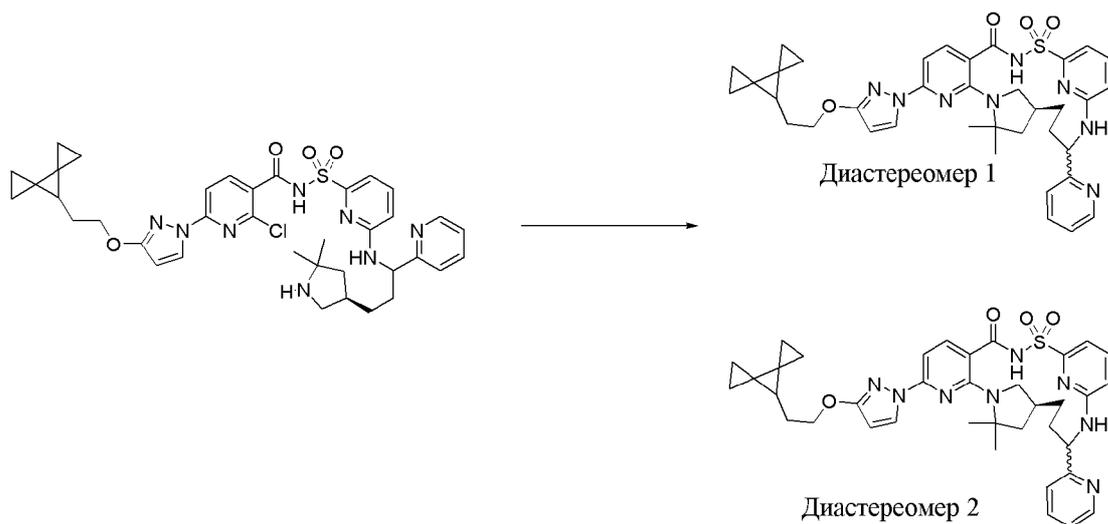
хроматографирования с двойным градиентом от 1 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 мМ НСl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл, и температура колонки=25°C) с получением *трет*-бутил-(4*R*)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (330 мг, 48%). ESI-MS масса/заряд расч. 830,3341, обнаруженное 831,8 (M+1)⁺; время удерживания: 0,82 минуты (способ D на основе LC).

Стадия 2. 2-Хлор-N-[[6-[[3-[(3*R*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-(2-пиридил)пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



[00674] *трет*-Бутил-(4*R*)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (330 мг, 0,3969 ммоль) растворяли в DCM (1,44 мл) и к смеси добавляли TFA (1,22 мл, 15,89 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Концентрировали смесь до сухого состояния при пониженном давлении, добавляли 1 мл толуола и удаляли путем ротационного выпаривания (водяная баня 45°C). Снова добавляли 1 мл толуола и удаляли с помощью ротационного выпаривания (водяная баня 45°C), затем высушивали под вакуумом с получением 2-хлор-N-[[6-[[3-[(3*R*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-(2-пиридил)пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль) (335,5 мг, 100%); ESI-MS масса/заряд расч. 730,2817, обнаруженное 731,7 (M+1)⁺; время удерживания: 0,57 минуты в виде белого твердого вещества (способ D на основе LC).

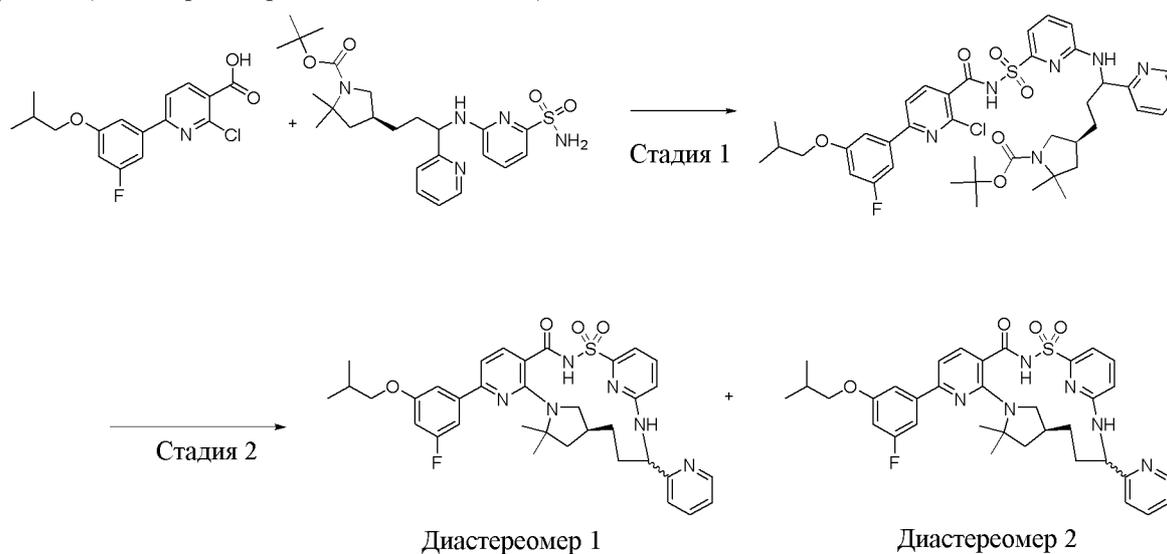
Стадия 3. (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1, соединение 356) и (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2, соединение 355)



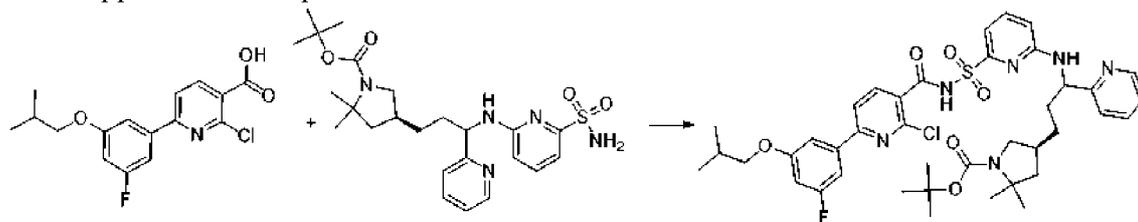
[00675] К раствору 2-хлор-*N*-[[6-[[3-[(3*R*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-(2-пиридил)пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтоксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбоксамида (трифторацетатная соль) (335,5 мг, 0,3969 ммоль) в NMP (20 мл) добавляли карбонат калия (384,1 мг, 2,779 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин. Смесь нагревали при 165°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 1 н. раствором HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (1×). Органическую фазу промывали солевым раствором (1×), высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали с получением коричневого масла, которое фильтровали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки LuNa C₁₈ (2) (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и осуществлением хроматографирования с двойным градиентом от 50 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 мМ HCl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл, и температура колонки=25°C) с получением в качестве первого элюируемого диастереомера (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этоксипиразол-1-ил)-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (110 мг, 80%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,72 (d, *J*=5,3 Гц, 1H), 8,20 (d, *J*=2,8 Гц, 2H), 7,99 (s, 2H), 7,70 (t, *J*=7,8 Гц, 3H), 7,30 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,95 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,91 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 6,08 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,21 (t, *J*=6,7 Гц, 2H), 3,23 (s, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,34 (s, 1H), 2,19 (s, 1H), 1,91 (dd, *J*=12,2, 5,7 Гц, 1H), 1,81 (q, *J*=6,7 Гц, 3H), 1,60 (s, 4H), 1,55 (s, 4H), 1,47 (s, 1H), 1,19 (s, 1H), 0,83 (d, *J*=5,7 Гц, 4H), 0,67-0,60 (m, 2H), 0,50 (d, *J*=9,0 Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 694,305, обнаруженное 695,7 (M+1)⁺; время удерживания: 1,98 минуты (способ А на основе LC), и в качестве второго диастереомера, который элюируется, (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этоксипиразол-1-ил)-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион

(70 мг, 51%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,55 (s, 1H), 8,77 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,23 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,08-8,00 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,73 (t, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,19 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,98 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,94 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,10 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,22 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,42 (s, 1H), 2,74 (t, $J=10,3$ Гц, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,04 (s, 2H), 1,90 (dd, $J=11,7, 5,2$ Гц, 1H), 1,82 (q, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,78 (s, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,61 (d, $J=12,5$ Гц, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,53-1,45 (m, 2H), 0,84 (q, $J=4,1, 3,6$ Гц, 4H), 0,65 (dd, $J=8,4, 4,3$ Гц, 2H), 0,51 (dd, $J=8,8, 4,2$ Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд: расч. 694,305, обнаруженное 695,7 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 2,0 минуты (способ А на основе LC).

Пример 102. Получение (14*S*)-8-[3-фтор-5-(2-метилпропокси)фенил]-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, (диастереомер 1, соединение 352) и (14*S*)-8-[3-фтор-5-(2-метилпропокси)фенил]-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 2, соединение 351)



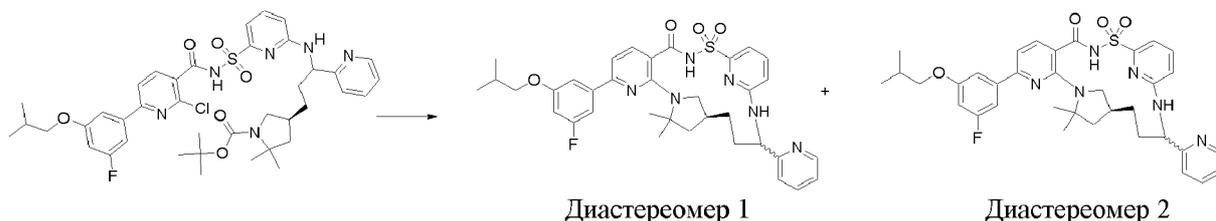
Стадия 1. трет-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00676] К раствору 2-хлор-6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)пиридин-3-карбоновой кислоты (143 мг, 0,4417 ммоль) в THF (5 мл) добавляли CDI (78 мг, 0,4810 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч., затем добавляли *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-

(2-пиридил)-3-[[6-сульфамойл-2-пиридил]амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (170 мг, 0,3472 ммоль) с последующим добавлением DBU (200 мкл, 1,337 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили смесью 1:1 насыщенного раствора хлорида аммония и солевого раствора, затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Получающийся в результате остаток очищали с помощью способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением хроматографирования с двойным градиентом от 30 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты. Подвижная фаза А=H₂O (5 мМ НСl). Подвижная фаза В=CH₃CN с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (152 мг, 55%); значение ESI-MS масса/заряд расч. 794,30286, обнаруженное 795,4 (M+1)⁺; время удерживания: 0,63 минуты, в виде грязно-белого твердого вещества (способ А на основе LC).

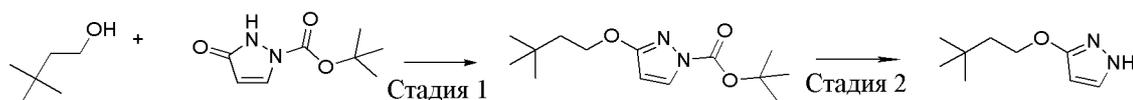
Стадия 2. (14*S*)-8-[3-фтор-5-(2-метилпропокси)фенил]-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, (диастереомер 1, соединение 352) и (14*S*)-8-[3-фтор-5-(2-метилпропокси)фенил]-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2, соединение 351)



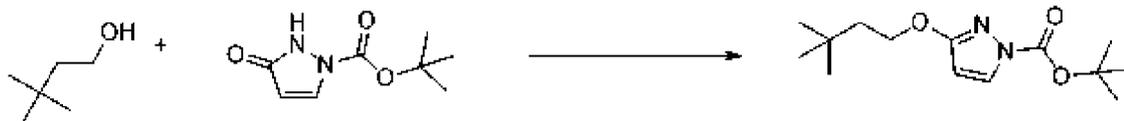
[00677] Раствор *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]-3-(2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (152 мг, 0,1911 ммоль) в (предварительно смешанный раствор TFA-DCM 1:4) TFA (150 мкл, 1,947 ммоль) и DCM (450 мкл) перемешивали при к. т. и растворитель удаляли. Остаток растворяли в NMP (5 мл) и карбонат калия (331 мг, 2,395 ммоль) добавляли. Смесь нагревали при 140°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и реакционную смесь фильтровали через диск фильтра Ватмана (puradisc 25 TF), и фильтрат очищали с помощью способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением хроматографирования с двойным градиентом от 30 до 99% подвижной фазы В в течение 15 минут (подвижная фаза А=H₂O (5 мМ НСl). Подвижная фаза В=CH₃CN) с получением в качестве элюированного диастереомера 1 (14*S*)-8-[3-фтор-5-(2-метилпропокси)фенил]-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (11,6 мг, 18%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,66 (s, 1H), 8,74-8,70 (m, 1H), 8,24

(s, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,72 (t, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,62 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,33 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,97 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,89 (dt, $J=10,7, 2,3$ Гц, 1H), 5,09 (s, 1H), 3,84 (d, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,31 (t, $J=7,1$ Гц, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,34 (s, 1H), 2,17 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 2,05 (dp, $J=13,3, 6,7$ Гц, 1H), 1,91 (dd, $J=11,9, 5,7$ Гц, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,57-1,47 (m, 1H), 1,27-1,06 (m, 1H), 0,99 (d, $J=6,7$ Гц, 7H). ESI-MS масса/заряд расч. 658,27374, обнаруженное 659,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,95 минуты (способ А на основе LC), и в качестве элюированного диастереомера 2 (14*S*)-8-[3-фтор-5-(2-метилпропокси)фенил]-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (19,8 мг, 31%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,59 (s, 1H), 8,72 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,95 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (dd, $J=8,5, 7,2$ Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,51 (t, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,43 (dt, $J=9,8, 2,0$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,97 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,91 (dt, $J=10,7, 2,3$ Гц, 1H), 5,46 (d, $J=10,9$ Гц, 1H), 3,85 (d, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,39 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 2,76 (t, $J=10,3$ Гц, 1H), 2,37 (s, 1H), 2,13-1,96 (m, 2H), 1,91 (dd, $J=11,8, 5,3$ Гц, 1H), 1,80 (d, $J=13,0$ Гц, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,65 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,56-1,47 (m, 1H), 1,00 (d, $J=6,6$ Гц, 7H). ESI-MS масса/заряд: расч. 658,27374, обнаруженное 659,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,95 минуты (способ А на основе LC).

Пример 103. Получение 3-(3,3-диметилбутоксид)-1*H*-пиразола



Стадия 1. трет-Бутил-3-(3,3-диметилбутоксид)пиразол-1-карбоксилат



[00678] 3-горлую круглодонную колбу объемом 5000 мл снабжали механической мешалкой, колбонагревателем, температурным зондом J-Кет, капельной воронкой, обратным холодильником с водяным охлаждением и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали *трет*-бутил-5-оксо-1*H*-пиразол-2-карбоксилат (100 г, 0,5429 моль) и тетрагидрофуран (1200 мл, 12 мл/г), что обеспечивало получение прозрачного светло-желтого раствора. Начинали перемешивание и регистрировали температуру емкости на уровне 19°C. Затем в сосуд загружали 3,3-диметилбутан-1-ол (52,6 г, 0,5972 моль), добавляемый одной порцией в виде твердого вещества, с последующим добавлением трифенилфосфина (156,6 г, 0,5972 моль), добавляемого одной порцией в виде твердого вещества. Полученный прозрачный бледно-желтый раствор затем обрабатывали диизопропил-азодикарбоксилатом (прозрачная красновато-оранжевая жидкость) (117,6 мл, 0,5972 моль), добавляемым в чистом виде по каплям в течение 1 часа, что приводило к постепенному экзотермическому нагреву до 40°C и появлению прозрачного раствора

светло-янтарного цвета. Реакционную смесь затем нагревали до температуры емкости 50°C и условия поддерживали в течение 2 часов, после анализ с помощью LC/MS показал завершение поглощения исходного материала. Прозрачную реакционную смесь янтарного цвета концентрировали при пониженном давлении и полученное прозрачное масло темно-янтарного цвета суспендировали в толуоле (800 мл) и перемешивали при к. т. в течение 1 часа, во время чего твердое вещество (трифенилфосфиноксид MW=278,28) осаждалось. Густую взвесь фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой и осадок на фильтре промывали с вытеснением толуолом (150 мл) и затем извлекали в течение 30 минут. Осадок на фильтре в виде грязно-белого твердого вещества метили E28965-202-FC-ТРО и он соответствовал трифенилфосфиноксиду в соответствии с LC/MS. Прозрачный фильтрат янтарного цвета концентрировали при пониженном давлении с получением прозрачного масла янтарного цвета. Материал очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (твердая загрузка на целит, колонка RediSep 1,5 кг диоксида кремния) с элюированием градиентом от 100% гексана до 20% EtOAc в гексане, собирая фракции по 450 мл. Продукт элюируется при около 5% EtOAc в гексане. Требуемые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением прозрачного бесцветного масла, которое затвердевало при отстаивании с получением белого твердого вещества (110 г, 0,410 моль, выход 75%) в качестве требуемого продукта, *трет*-бутил-3-(3,3-диметилбутоксипиразол-1-карбоксилата. ESI-MS масса/заряд: расч. 268,17868, обнаруженное 279,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,26 минуты (способ А на основе LC).

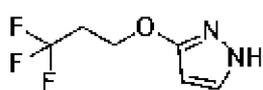
Стадия 2. 3-(3,3-Диметилбутоксипиразол-1Н-пиразол



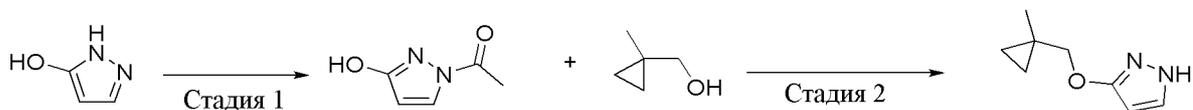
[00679] 3-горлую круглодонную колбу объемом 5000 мл снабжали механической мешалкой, колбонагревателем, температурным зондом J-Kem, обратным холодильником с водяным охлаждением, капельной воронкой и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали *трет*-бутил-3-(3,3-диметилбутоксипиразол-1-карбоксилат (110 г, 0,4099 моль), дихлорметан (440 мл, 4 мл/г) и метиловый спирт (440 мл, 4 мл/г), что обеспечивало получение прозрачного бесцветного раствора. Начинали перемешивание и регистрировали температуру емкости на уровне 19°C. В капельную воронку загружали 4-молярный раствор HCl в 1,4-диоксане (307,5 мл, 1,230 моль), который последовательно добавляли по каплям в течение 1 часа, что приводило к постепенному экзотермическому нагреву до 30°C. Полученный прозрачный бледно-желтый раствор нагревали до температуры емкости 45°C и условия поддерживали в течение 1 часа, после анализ с помощью LC/MS показал завершение поглощения исходного материала. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. и затем концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся остаток растворяли в *трет*-бутилметиловом эфире (1200 мл) и затем переносили в делительную воронку, и разделяли 2-молярным раствором

гидроксида натрия (615 мл, 1,230 моль). Органический слой удаляли и остаточный водный слой экстрагировали *трет*-бутилметиловым эфиром (2×200 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (500 мл), высушивали над сульфатом натрия (300 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Прозрачный бледно-желтый фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением прозрачного светло-желтого масла (67 г, 0,398 моль, выход 97%) в качестве требуемого продукта, 3-(3,3-диметилбутокси)-1*H*-пиразола. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,50 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,64 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 4,09 (dd, $J=7,7, 7,0$ Гц, 2H), 1,71-1,52 (m, 2H), 0,94 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд: расч. 168,12627, обнаруженное 169,1 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 1,26 минуты (способ А на основе LC).

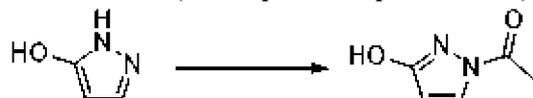
[00680] Реагенты на основе пиразола, представленные в следующей таблице, получали способом, аналогичным описанному выше.

Структура	ЯМР	Время удерживания в соответствии с LCMS (мин.)	Точная масса	M+1	Способ на основе LCMS
		0,35	180,05	180,9	Способ А на основе LC
	^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,36 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,74 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 3,81 (s, 2H), 1,02 (s, 9H).	1,13	154,11	155,3	Способ А на основе LC

Пример 104. Получение 3-((1-метилциклопропил)метокси)-1*H*-пиразола



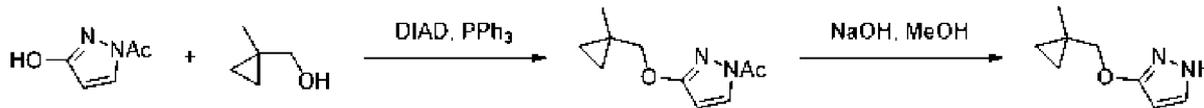
Стадия 1. 1-(3-Гидроксипиразол-1-ил)этенон



[00681] В круглодонную колбу объемом 100 мл, оснащенную магнитной мешалкой и холодильником, загружали 1*H*-пиразол-5-ол (4,97 г, 59,11 ммоль) и пиридин (25 мл, 309,1 ммоль). Смесь перемешивали при 95°C. Раствор уксусного ангидрида (5,6 мл, 59,35 ммоль) в пиридине (10 мл, 123,6 ммоль) добавляли по каплям в течение периода, составляющего 3 минуты. Затем смесь перемешивали при 95°C в течение дополнительных трех часов.

Растворители удаляли при пониженном давлении. Твердый остаток растирали в 40 мл диэтилового эфира, фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением 1-(3-гидрокси-1*H*-пиразол-1-ил)этанона (6,96 г, 93%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,96 (s, 1H), 8,13 (d, *J*=3,0 Гц, 1H), 6,01 (d, *J*=3,0 Гц, 1H), 2,48 (s, 3H).

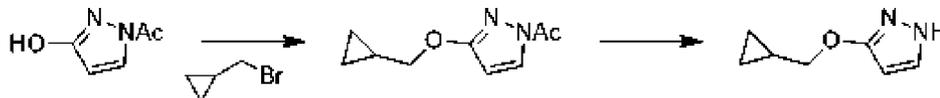
Стадия 2. 3-((1-метилциклопропил)метокси)-1*H*-пиразол



[00682] 1-(3-Гидрокси-1*H*-пиразол-1-ил)этан-1-он (1,16 г, 9,0 ммоль), (1-метилциклопропил)метанол (0,80 г, 9,3 ммоль) и PPh₃ (2,67 г, 10,1 ммоль) смешивали в 20 мл THF и охлаждали до 0°C. DIAD (2 мл, 10,1 ммоль) добавляли по каплям. Обеспечивали достижение смеси комнатной температуры в течение ночи. Добавляли EtOAc (100 мл) и раствор промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (диоксид кремния; смесь гептаны/EtOAc 9:1) с получением 1,1 грамма продукта, загрязненного 22% Ph₃PO и 400 мг чистого 1-(3-((1-метилциклопропил)метокси)-1*H*-пиразол-1-ил)этан-1-она в виде белого твердого вещества (объединенный выход 1,5 г, максимум 69%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 0,43 (m, 2H); 0,56 (m, 2H); 1,21 (s, 3H); 2,56 (s, 3H); 4,00 (s, 2H); 5,97 (d, 1H); 8,04 (d, 1H).

[00683] 1-(3-((1-Метилциклопропил)метокси)-1*H*-пиразол-1-ил)этан-1-он (1,5 г, максимум 6,2 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл), 6 N водный раствор NaOH (1,27 мл, 7,6 ммоль) добавляли и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор концентрировали, десорбировали гептанами и покрывали диоксидом кремния. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (диоксид кремния; смесь гептаны/EtOAc с соотношением от 9:1 до 1:1) с получением 3-((1-метилциклопропил)метокси)-1*H*-пиразола (790 мг, 84%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 0,41 (m, 2H); 0,54 (m, 2H); 1,22 (s, 3H); 3,92 (s, 2H); 5,73 (d, 1H); 7,34 (d, 1H).

Пример 105. Получение 3-(циклопропилметокси)-1*H*-пиразола



[00684] К суспензии 1-(3-гидрокси-1*H*-пиразол-1-ил)этан-1-она (2,3 г, 18 ммоль, 1 экв.) и K₂CO₃ (3,79 г, 27,4 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (20 мл) добавляли (бромметил)циклопропан (2,7 г, 1,1 экв.). Реакционную смесь нагревали при 80°C (внешняя 100°C) в течение 4 часов и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. EtOAc (100 мл) и H₂O (50 мл) добавляли и слои разделяли. Водный слой один раз экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью H₂O (50 мл), соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток (3,7 г масла) очищали с помощью автоматизированной колоночной хроматографии (120 г диоксида кремния) с применением градиента от 0 до 20% EtOAc в гептанах. Фракции,

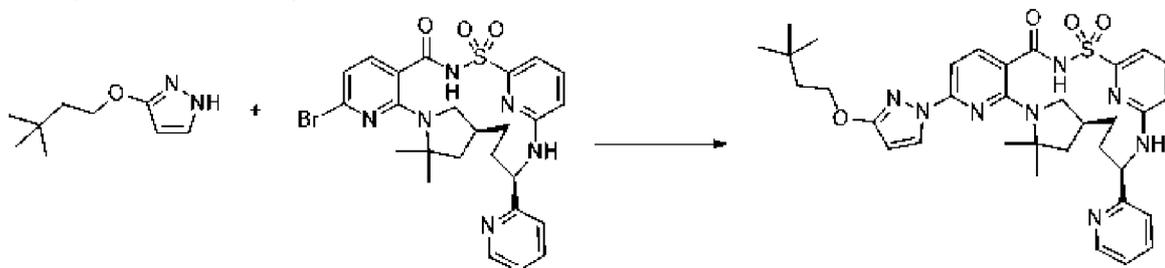
содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением 1-(3-(циклопропилметокси)-1*H*-пиразол-1-ил)этан-1-она (2,22 г, выход 67,6%) в виде масла, которое кристаллизовалось с получением твердого вещества. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ 8,21 (d, 1H); 6,19 (d, 1H); 4,01 (d, 2H); 2,47 (s, 3H); 1,28-1,20 (m, 1H); 0,58-0,52 (m, 2H); 0,35-0,30 (m, 2H) ppm.

[00685] 1-(3-(Циклопропилметокси)-1*H*-пиразол-1-ил)этан-1-он (2,22 г, 12,3 ммоль) растворяли в MeOH (40 мл) и 30% NaOH (1,81 г, 13,6 ммоль, 1,1 экв.), разбавляли с помощью H₂O (2 мл) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, после этого времени анализ образца на основе ЯМР показал завершение превращения. Растворители концентрировали и добавляли EtOAc (25 мл) и H₂O (6 мл). Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением 3-(циклопропилметокси)-1*H*-пиразола (1,42 г, выход 83%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 7,35 (d, 1H); 5,75 (d, 1H); 3,98 (d, 2H); 1,34-1,24 (m, 1H); 0,65-0,58 (m, 2H); 0,37-0,32 (m, 2H) ppm.

[00686] Следующая таблица содержит перечень реагентов на основе пиразола и цикломочевины, которые являются коммерчески доступными.

Соединение	Название
	3-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол
	3-Метокси-1 <i>H</i> -пиразол
	1-Метилимидазолидин-2-он
	1-Изопропилимидазолидин-2-он
	1-(Циклопропилметил)имидазолидин-2-он
	4-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол

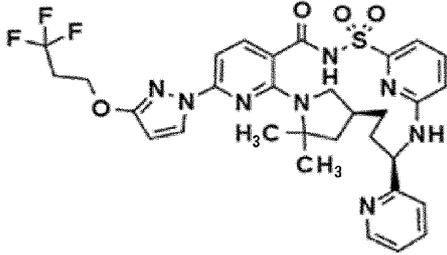
Пример 106. Получение (14*S*,17*R*)-8-[3-(3,3-диметилбутокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 320)

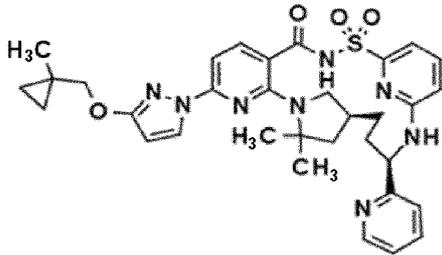
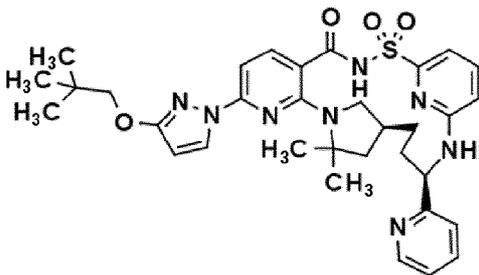


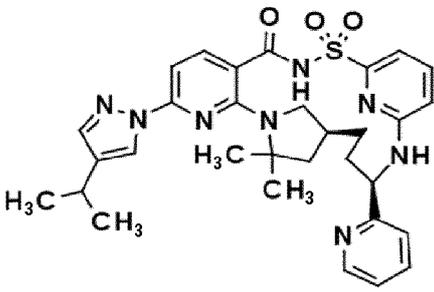
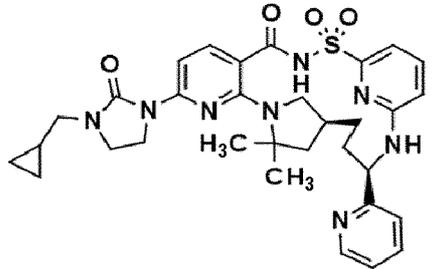
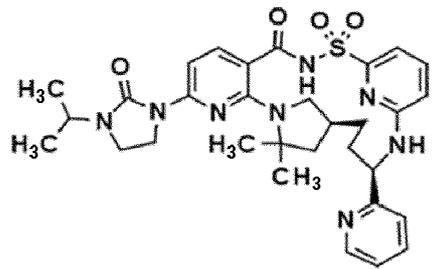
[00687] Смесь (14*S*,17*R*)-8-бром-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (25 мг, 0,04375 ммоль), 3-(3,3-диметилбутокси)-1*H*-пиразола (37 мг, 0,2199 ммоль), гексафенил-1,7-дипалладаноцикло[5.5.5.01,4.01,11.01,14.02,4.05,7.07,9.07,16]гептадека-2,5,8,11,13,16-

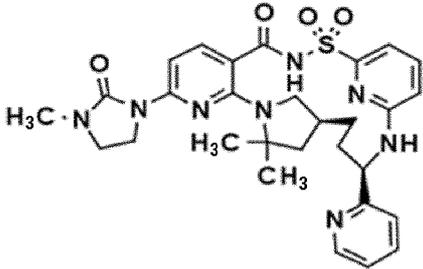
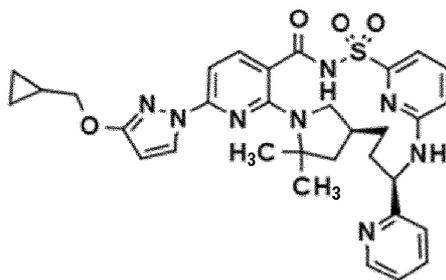
гексаен-4,10,15-триона (2 мг, 0,0022 ммоль), (5-дифенилфосфанил-9,9-диметилксантен-4-ил)-дифенилфосфана (4 мг, 0,0069 ммоль), Cs₂CO₃ (36 мг, 0,110 ммоль) и DMF (530 мкл) дегазировали с помощью барботирования азота в течение 1 мин., затем нагревали до 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до к. т. большее количество реагентов добавляли: 3-(3,3-диметилбутоксид)-1*H*-пиразол (37 мг, 0,2199 ммоль), гексафенил-1,7-дипалладаноцикло[5.5.5.0^{1,4}.0^{1,11}.0^{1,14}.0^{2,4}.0^{5,7}.0^{7,9}.0^{7,16}]гептадека-2,5,8,11,13,16-гексаен-4,10,15-трион (2 мг, 0,0022 ммоль), (5-дифенилфосфанил-9,9-диметилксантен-4-ил)-дифенилфосфан (4 мг, 0,006913 ммоль) и Cs₂CO₃ (36 мг, 0,110 ммоль), смесь дегазировали с помощью барботирования азота в течение 1 мин., затем нагревали до 110°C в течение 16 ч. Затем смесь разбавляли 2 мл воды, 2 мл смеси DCM/MeOH 5:1, затем 0,6 мл 1 М раствора HCl добавляли и смесь разделяли, когда индикаторная бумага показала pH 4. Слои разделяли и водный слой экстрагировали смесью 5:1 DCM/MeOH (2 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (MgSO₄) и выпаривали. Остаток растворяли в смеси MeOH/ACN 1:1 при 40 мг/мл и подвергали препаративной SFC с элюированием градиентом от 5 mM раствора NH₃ в метаноле до CO₂ (от 15 до 50% в течение 10 мин.) через колонку 2-PIС 21,2 × 250 мм, размер частиц 5 мкм с получением в виде белого твердого вещества целевого продукта: (14*S*,17*R*)-8-[3-(3,3-диметилбутоксид)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1^{11,14}.0^{5,10}]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (4,5 мг, 16%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,54 (d, *J*=4,8 Гц, 1H), 8,19 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 8,01 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,71-7,63 (m, 1H), 7,56 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,49 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,32 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,19 (dd, *J*=7,6, 5,0 Гц, 1H), 6,65 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 5,90 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,36 (q, *J*=7,4 Гц, 1H), 4,32 (t, *J*=7,4 Гц, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,02 (t, *J*=10,4 Гц, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,11 (s, 1H), 1,93 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 1,84 (s, 1H), 1,74 (t, *J*=7,4 Гц, 2H), 1,64 (s, 4H), 1,62 (s, 3H), 1,59-1,37 (m, 3H), 1,00 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд: расч. 658,305, обнаруженное 659,1 (M+1)⁺; время удерживания: 1,58 минуты (способ А на основе LC).

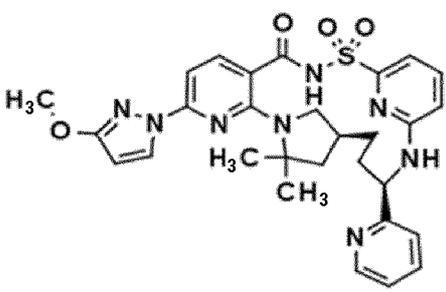
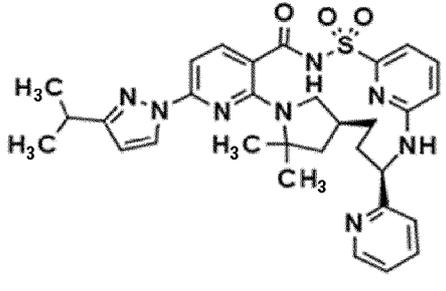
[00688] Соединения, представленные в следующей таблице, получали способом, аналогичным описанному выше, с применением реагентов на основе пиразола, полученных в примерах выше, и коммерчески доступных реагентов на основе пиразола и цикломочевины, приведенных в таблице выше.

Номер соединения	Структура	ЯМР
319		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,55 (d, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> =2,7 Гц, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,57 (t, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7,20 (dd, <i>J</i> =7,6, 4,9 Гц, 2H), 6,66 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 5,92 (d, <i>J</i> =2,7 Гц, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,37 (q, <i>J</i> =7,5

		Гц, 1H), 4,52 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,03 (t, $J=10,3$ Гц, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,67 (qt, $J=10,6, 6,5$ Гц, 2H), 2,12 (t, $J=10,3$ Гц, 1H), 1,94 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 1,84 (s, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,61-1,45 (m, 3H).
321		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,60-8,52 (m, 1H), 8,20 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,66 (td, $J=7,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,57 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 6,66 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,95 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 5,79 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,36 (q, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,07-2,96 (m, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,23-2,10 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,80 (dt, $J=15,2, 8,4$ Гц, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,59-1,45 (m, 4H), 1,24 (s, 3H), 0,58 (t, $J=2,9$ Гц, 2H), 0,47-0,41 (m, 2H).
322		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,49 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,20 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,62 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,52 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,17 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 6,63 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,93 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 5,75 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,37 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,02 (t, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,71 (s, 1H), 2,07 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 1,87 (s, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,58-1,40 (m, 3H), 1,04 (s, 9H).

323		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,57 (d, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 7,66 (t, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (t, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> =7,1 Гц, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> =7,7 Гц, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 6,67 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 5,75 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 5,47-5,30 (m, 1H), 3,50 (t, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 3,04 (t, <i>J</i> =10,3 Гц, 1H), 2,92 (dt, <i>J</i> =14,0, 7,0 Гц, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 1,95 (d, <i>J</i> =7,7 Гц, 1H), 1,82 (d, <i>J</i> =7,7 Гц, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,59 (d, <i>J</i> =24,6 Гц, 7H), 1,27 (d, <i>J</i> =7,2 Гц, 6H).
331		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,56 (dd, <i>J</i> =4,9, 1,7 Гц, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> =8,7 Гц, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> =8,7 Гц, 1H), 7,65 (td, <i>J</i> =7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> =7,7 Гц, 2H), 7,30 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 6,64 (dd, <i>J</i> =7,5, 1,7 Гц, 1H), 5,92 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 5,34 (q, <i>J</i> =6,8 Гц, 1H), 4,03 (dd, <i>J</i> =9,2, 7,0 Гц, 2H), 3,60 (dd, <i>J</i> =9,3, 7,2 Гц, 2H), 3,51-3,43 (m, 1H), 3,18 (d, <i>J</i> =7,1 Гц, 2H), 3,09-2,92 (m, 1H), 2,20 (dd, <i>J</i> =12,4, 8,4 Гц, 1H), 1,93 (dt, <i>J</i> =14,8, 7,4 Гц, 1H), 1,74 (t, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 1,63 (s, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,48 (dt, <i>J</i> =24,7, 9,9 Гц, 3H), 0,95 (tt, <i>J</i> =7,5, 4,8 Гц, 1H), 0,59-0,48 (m, 2H), 0,25 (q, <i>J</i> =5,1 Гц, 2H).
332		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,60-8,54 (m, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> =8,7 Гц, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> =8,6 Гц, 1H), 7,66 (td, <i>J</i> =7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> =7,0 Гц, 2H), 7,30 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7,20 (ddd, <i>J</i> =6,2, 5,0, 1,1 Гц, 1H), 6,64 (d, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,36-5,30 (m, 1H), 4,27 (hept, <i>J</i> =6,8 Гц, 1H),

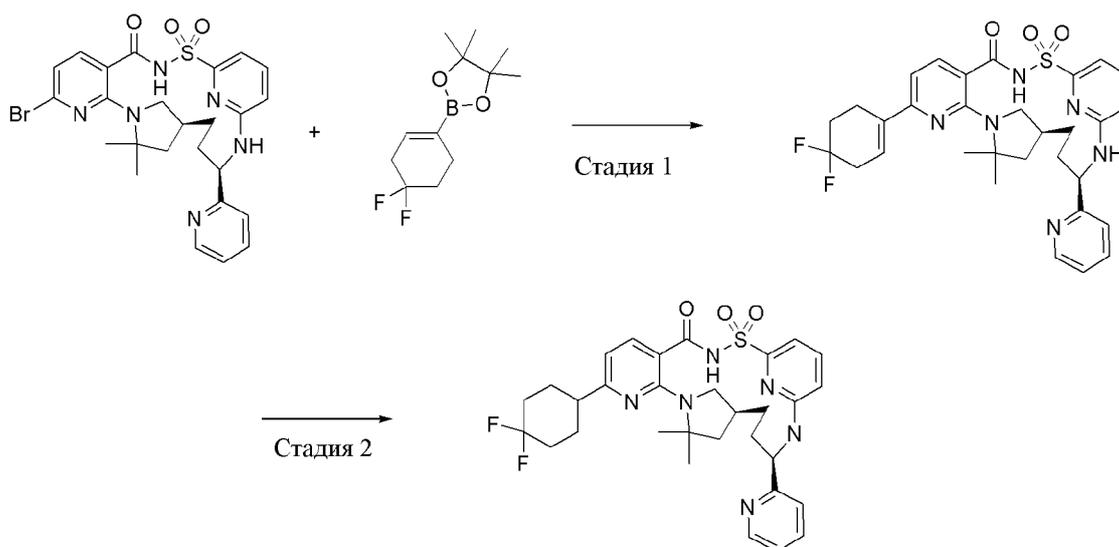
		4,00 (dd, $J=9,5, 7,0$ Гц, 2H), 3,43 (t, $J=8,2$ Гц, 2H), 3,07 (s, 1H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,20 (q, $J=8,2, 5,3$ Гц, 1H), 1,93 (dt, $J=14,5, 7,5$ Гц, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,55-1,41 (m, 2H), 1,19 (dd, $J=6,8, 2,7$ Гц, 6H).
333		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,59-8,55 (m, 1H), 7,96 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,65 (td, $J=7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,30 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,20 (ddd, $J=7,6, 4,8, 1,1$ Гц, 1H), 6,64 (dd, $J=7,4, 1,6$ Гц, 1H), 5,90 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,34 (q, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,00 (dd, $J=9,1, 7,0$ Гц, 2H), 3,51-3,44 (m, 3H), 3,11-2,93 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,20 (t, $J=10,5$ Гц, 1H), 1,93 (dt, $J=14,6, 7,5$ Гц, 1H), 1,72 (q, $J=14,0, 11,1$ Гц, 1H), 1,63 (s, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,57-1,41 (m, 3H).
334		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,55 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,19 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,65 (td, $J=7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,56 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 6,66 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,94 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 5,78 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,36 (q, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,10 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,02 (t, $J=10,3$ Гц, 1H), 2,87 (d, $J=10,5$ Гц, 1H), 2,14 (t, $J=10,2$ Гц, 1H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,61-1,44 (m, 4H), 1,37-1,27 (m, 1H), 0,68-0,60 (m, 2H), 0,39 (dt, $J=6,2, 4,6$ Гц, 2H).

335		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,54 (d, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> =2,7 Гц, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 7,66 (td, <i>J</i> =7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,56 (t, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 7,19 (ddd, <i>J</i> =7,6, 4,8, 1,1 Гц, 1H), 6,66 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 5,92 (d, <i>J</i> =2,7 Гц, 1H), 5,76 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 5,37 (q, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,02 (t, <i>J</i> =10,3 Гц, 1H), 2,86 (d, <i>J</i> =15,3 Гц, 1H), 2,19-2,09 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,82 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,54 (dt, <i>J</i> =33,2, 11,5 Гц, 3H).
336		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,57-8,48 (m, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> =2,7 Гц, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 7,64 (td, <i>J</i> =7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7,18 (ddd, <i>J</i> =7,6, 4,8, 1,1 Гц, 1H), 6,65 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 6,29 (d, <i>J</i> =2,6 Гц, 1H), 5,75 (d, <i>J</i> =8,6 Гц, 1H), 5,38 (td, <i>J</i> =8,4, 5,4 Гц, 1H), 3,53-3,44 (m, 1H), 3,16-2,98 (m, 2H), 2,79 (d, <i>J</i> =8,7 Гц, 1H), 2,11 (dd, <i>J</i> =12,2, 7,6 Гц, 1H), 1,99-1,79 (m, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,63-1,46 (m, 3H), 1,34-1,28 (m, 6H).

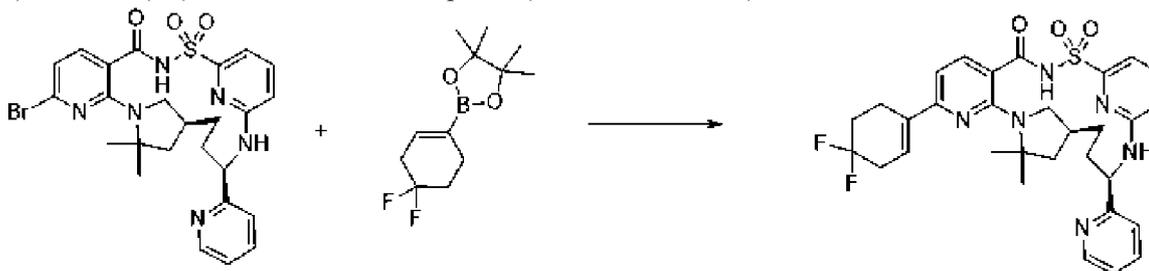
Номер соединения	Время удерживания в соответствии с LCMS (мин.)	Точная масса	M+1	Способ на основе LCMS
319	1,34	670,23	671,1	Способ А на основе LC
321	1,47	642,274	643,5	Способ А на основе LC
322	1,52	644,289	645,2	Способ А на основе LC

323	1,35	600,263	601,4	Способ А на основе LC
331	1,13	630,274	631,5	Способ А на основе LC
332	1,07	618,274	619,5	Способ А на основе LC
333	0,88	590,242	591,5	Способ А на основе LC
334	1,36	628,258	629,5	Способ А на основе LC
335	1,16	588,227	589,5	Способ А на основе LC
336	1,37	600,263	601,5	Способ А на основе LC

Пример 107. Получение (14*S*,17*R*)-8-(4,4-дифторциклогексил)-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона



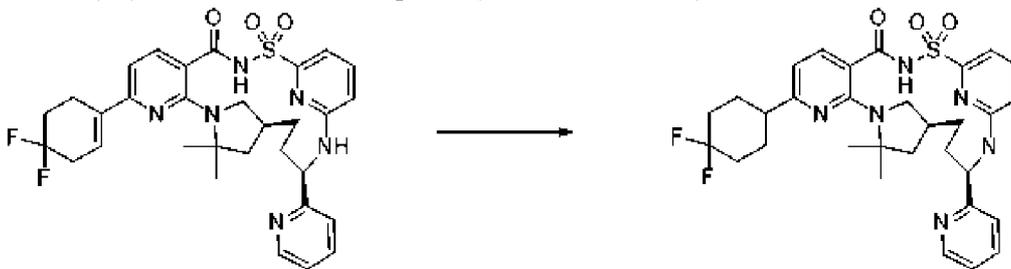
Стадия 1. (14*S*,17*R*)-8-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 325)



[00689] Смесь (14*S*,17*R*)-8-бром-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-

гексаен-2,2,4-триона (25 мг, 0,0437 ммоль), 2-(4,4-дифторциклогексен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (43 мг, 0,176 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (3,3 мг, 0,0045 ммоль), DMF (437 мкл) и водного раствора бикарбоната натрия (260 мкл 1 М раствора, 0,2600 ммоль) дегазировали с помощью барботирования азота в течение 1 мин., затем нагревали до 100°C в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли 2 мл воды, 2 мл смеси DCM/MeOH 5:1, затем 0,6 мл 1 М раствора HCl добавляли и смесь разделяли, когда индикаторная бумага показала pH 4. Слои разделяли и водный слой экстрагировали смесью 5:1 DCM/MeOH (2 мл). Остаток растворяли в смеси MeOH/ACN 1:1 при 40 мг/мл и подвергали препаративной SFC с элюированием градиентом от 5 mM раствора NH₃ в метаноле до CO₂ (от 15 до 50% в течение 10 мин.) через колонку 2-PIС 21,2 × 250 мм, размер частиц 5 мкм с получением в виде белого твердого вещества целевого продукта: (14*S*,17*R*)-8-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (23 мг, 86%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,57 (d, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,98 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,66 (td, *J*=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,29 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 6,98 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 6,69-6,65 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,94 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 5,35 (q, *J*=7,1 Гц, 1H), 3,51-3,40 (m, 1H), 3,14-3,03 (m, 1H), 3,00 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 2,83-2,69 (m, 4H), 2,19 (ddt, *J*=20,4, 13,6, 7,5 Гц, 3H), 1,94 (dt, *J*=14,7, 7,5 Гц, 1H), 1,71 (dd, *J*=14,2, 7,3 Гц, 1H), 1,63 (s, 6H), 1,59-1,42 (m, 3H). ESI-MS масса/заряд: расч. 608,2381, обнаруженное 609,1 (M+1)⁺; время удерживания: 1,26 минуты (способ А на основе LC).

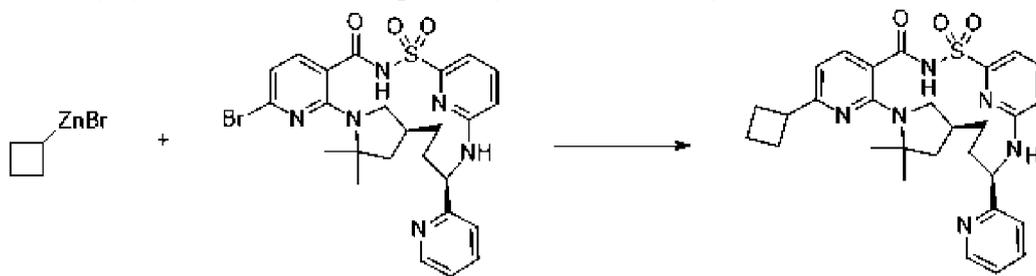
Стадия 2. (14*S*,17*R*)-8-(4,4-дифторциклогексил)-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 324)



[00690] Смесь (14*S*,17*R*)-8-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (20,00 мг, 0,0329 ммоль), Pd(OH)₂ (11,54 мг 20% масс./масс. раствора, 0,0164 ммоль) и EtOAc (1 мл) перемешивали под давлением водорода из баллона в течение 16 ч. Затем смесь фильтровали, концентрировали и остаток растворяли в EtOH (1 мл) и добавляли PtO₂ (3,731 мг, 0,0164 ммоль), и смесь подвергали гидрогенизации на шейкере Парра при давлении водорода 55 фунтов/кв. дюйм в течение 2 ч., фильтровали через целит, растворитель выпаривали и остаток растворяли в MeOH и фильтровали через фильтр 0,45 мкм, и фильтрат подвергали препаративной SFC с градиентом элюирования от 5 mM NH₃ в метаноле до CO₂ (от 15 до 50% в течение 10 мин.) через колонку 2-PIС 21,2 × 250 мм, размер частиц 5 мкм, с получением в виде белого

твердого вещества целевого продукта: (14*S*,17*R*)-8-(4,4-дифторциклогексил)-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (1,7 мг, 8%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,60-8,52 (m, 1H), 7,93 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,66 (td, *J*=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,57 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,53 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,29 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,21 (dd, *J*=7,5, 5,0 Гц, 1H), 6,68 (dd, *J*=10,8, 8,0 Гц, 2H), 5,89 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 5,34 (q, *J*=7,1 Гц, 1H), 3,48-3,39 (m, 1H), 3,04-2,92 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,25-2,14 (m, 3H), 1,99-1,87 (m, 6H), 1,85-1,65 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,59-1,36 (m, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 610,2538, обнаруженное 611,4 (M+)⁺; время удерживания: 1,31 минуты (способ S на основе LC).

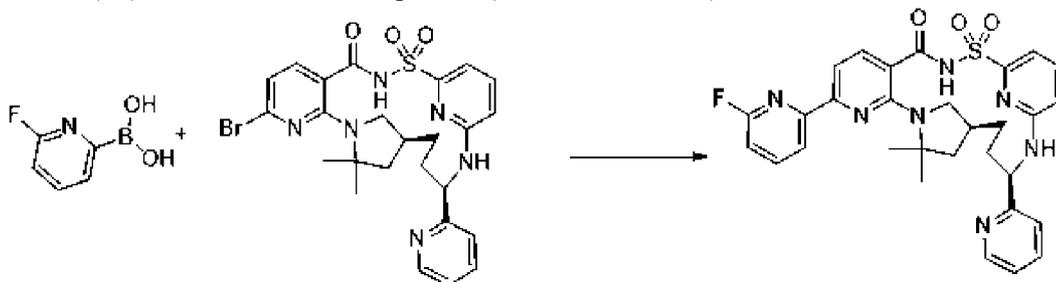
Пример 108. Получение (14*S*,17*R*)-8-циклобутил-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 330)



[00691] Смесь (14*S*)-8-бром-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (30 мг, 0,05249 ммоль), бром(циклобутил)цинк (315 мкл 0,5 М раствора в THF, 0,1575 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (6 мг, 0,005192 ммоль) в DMF (520 мкл) барботировали азотом в течение 1 мин. и затем нагревали при 100°C в течение 3 ч., затем большее количество реагентов добавляли: бром(циклобутил)цинк (630 мкл 0,5 М раствора, 0,3150 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (6 мг, 0,005192 ммоль) и смесь нагревали до 100°C в течение 3 ч. Затем смесь разбавляли 2 мл воды, 2 мл смеси DCM/MeOH 5:1, затем 0,6 мл 1 М раствора HCl добавляли и смесь разделяли, когда индикаторная бумага показала pH 3. Слои разделяли и водный слой экстрагировали смесью 5:1 DCM/MeOH (2 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (MgSO₄) и выпаривали. Остаток растворяли в смеси MeOH/ACN 1:1 и подвергали препаративной SFC с элюированием градиентом от 5 mM раствора NH₃ в метаноле до CO₂ (от 15 до 50% в течение 10 мин.) через колонку 2-PIС 21,2 × 250 мм, размер частиц 5 мкм, с серией инъекций по 400 мкл с получением в виде белого твердого вещества (после выпаривания собранных фракций) целевого продукта: (14*S*,17*R*)-8-циклобутил-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (15,8 мг, 55%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,57 (d, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,91 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,66 (td, *J*=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,29 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,21 (dd, *J*=7,6, 4,9 Гц, 1H), 6,70-6,61 (m, 2H), 5,96 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 5,35 (q, *J*=6,8 Гц, 1H), 3,56 (p, *J*=8,6 Гц, 1H), 3,46 (dd, *J*=9,7, 6,8 Гц, 1H), 3,10 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,00 (t, *J*=10,0 Гц, 1H), 2,40-2,21 (m,

5H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,77-1,69 (m, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,64-1,43 (m, 3H). ESI-MS масса/заряд: расч. 546,24133, обнаруженное 547,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,29 минуты (способ А на основе LC).

Пример 109. Получение (14*S*,17*R*)-8-(6-фторпиридин-2-ил)-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 318)



[00692] Смесь (14*S*,17*R*)-8-бром-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (250 мг, 0,4375 ммоль), (6-фтор-2-пиридил)бороновой кислоты (185 мг, 1,313 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (32 мг, 0,044 ммоль), ацетонитрила (4,4 мл) и NaHCO₃ (2,6 мл 1 М раствора, 2,600 ммоль) дегазировали с помощью барботирования азота в течение 1 мин., затем нагревали до 100°C в течение 3 ч. Затем смесь разбавляли 2 мл воды, 2 мл смеси DCM/MeOH 5:1, затем 0,5 мл 1 М раствора HCl добавляли и смесь разделяли, когда индикаторная бумага показала pH 4. Слои разделяли и водный слой экстрагировали смесью 5:1 DCM/MeOH (2 мл). Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (12 г SiO₂, градиент от 50 до 80% EtOAc в гексанах в течение 15 мин.) с получением целевого продукта: (14*S*,17*R*)-8-(6-фторпиридин-2-ил)-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (180 мг, 70%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,56 (d, *J*=4,8 Гц, 1H), 8,17 (dd, *J*=7,5, 2,3 Гц, 1H), 8,09 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,92 (t, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,86 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,66 (td, *J*=7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,58 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,53 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,31 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,20 (dd, *J*=7,5, 4,9 Гц, 1H), 6,96 (dd, *J*=8,2, 2,9 Гц, 1H), 6,67 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 5,85 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 5,38 (q, *J*=7,4 Гц, 1H), 3,51 (dd, *J*=9,7, 6,8 Гц, 1H), 3,04 (t, *J*=10,2 Гц, 1H), 2,94 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 2,20 (dd, *J*=12,3, 8,0 Гц, 1H), 1,95 (q, *J*=7,1 Гц, 1H), 1,80 (dt, *J*=15,0, 8,2 Гц, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,52 (q, *J*=12,1, 10,8 Гц, 1H). ESI-MS масса/заряд: расч. 587,2115, обнаруженное 588,1 (M+1)⁺; время удерживания: 1,14 минуты (способ А на основе LC).

[00693] Представлен следующий перечень реагентов на основе бороновой кислоты, которые являются коммерчески доступными.

(4-Изопропилфенил)бороновая кислота

(1-Изопропилпиразол-4-ил)бороновая кислота

(2-Хлор-6-фтор-фенил)бороновая кислота

(2,6-Дихлорфенил)бороновая кислота

(3-Метоксифенил)бороновая кислота

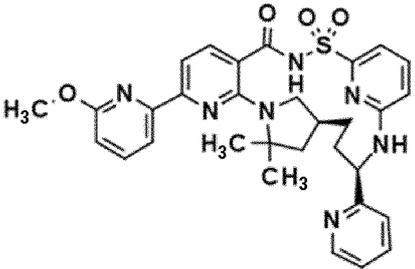
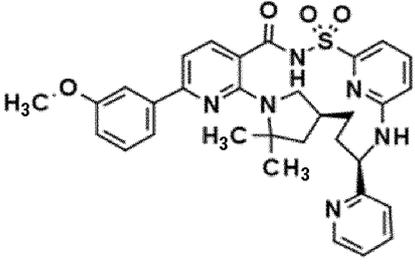
(6-Метокси-2-пиридил)бороновая кислота

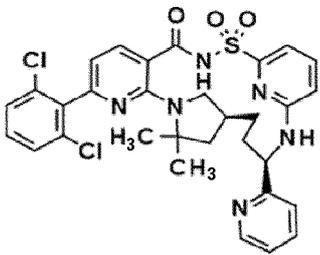
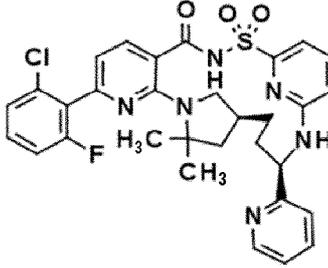
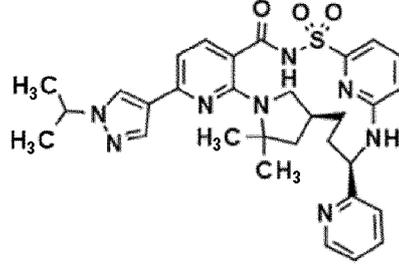
Циклогексен-1-илбороновая кислота

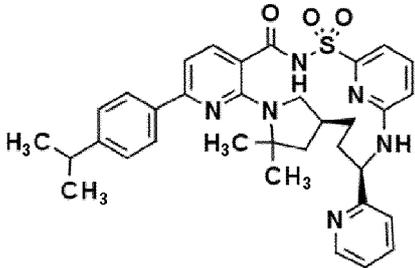
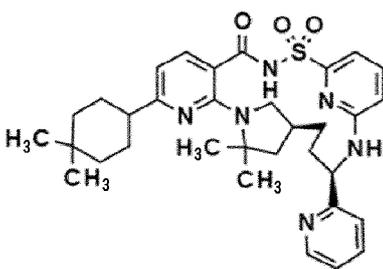
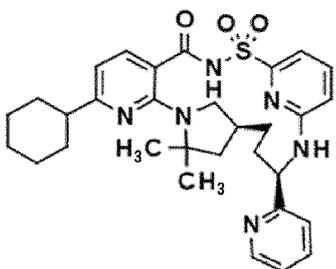
2-(4,4-Диметилциклогексен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

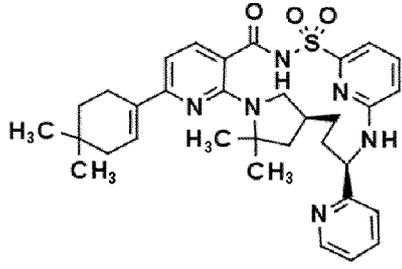
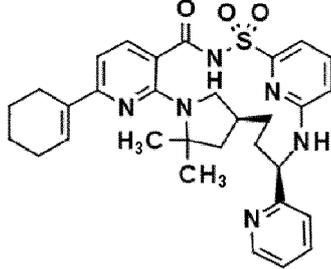
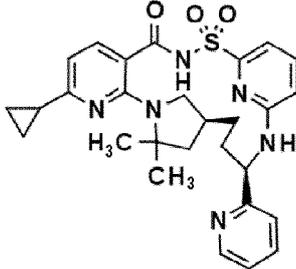
Циклопропилбороновая кислота

[00694] Соединения, представленные в следующей таблице, получали способом, аналогичным описанному выше, с применением бороновых кислот, приведенных в таблицах выше.

Номер соединения	Структура	ЯМР
337		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,57 (dt, <i>J</i> =4,8, 1,2 Гц, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,31 (dd, <i>J</i> =7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,21 (ddd, <i>J</i> =7,6, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 6,82-6,77 (m, 1H), 6,67 (dd, <i>J</i> =7,5, 1,6 Гц, 1H), 5,95 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 5,41-5,33 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,55-3,49 (m, 1H), 3,04 (dd, <i>J</i> =12,7, 6,3 Гц, 2H), 2,26 (dd, <i>J</i> =12,4, 8,2 Гц, 1H), 1,95 (dt, <i>J</i> =14,6, 7,3 Гц, 1H), 1,77 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,67-1,46 (m, 3H).
339		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,55 (d, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,72-7,61 (m, 2H), 7,58 (d, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> =3,3 Гц, 2H), 7,37 (t, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,29 (t, <i>J</i> =9,1 Гц, 2H), 7,20 (dd, <i>J</i> =7,6, 4,9 Гц, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> =8,1, 2,6 Гц, 1H), 6,67 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 5,92 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 5,38 (q, <i>J</i> =7,1 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,52 (s, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,22 (t, <i>J</i> =9,5 Гц, 1H), 1,95 (dt, <i>J</i> =14,2, 7,2 Гц, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,68-1,53 (m, 5H).

341		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,4 (br s, 1H), 8,52 (d, <i>J</i> =4,3 Гц, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> =7,7 Гц, 1H), 7,75 (dd, <i>J</i> =7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,65 (t, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> =2,5 Гц, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,24 (dd, <i>J</i> =7,5, 4,8 Гц, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 6,89 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 6,61 (d, <i>J</i> =7,7 Гц, 1H), 5,29 (s, 1H), 2,79 (t, <i>J</i> =10,6 Гц, 1H), 2,3-2,2 (m, 2H), 1,95 (d, <i>J</i> =9,0 Гц, 2H), 1,83 (dd, <i>J</i> =11,8, 5,1 Гц, 1H), 1,74 (d, <i>J</i> =13,9 Гц, 1H), 1,60 (d, <i>J</i> =12,1 Гц, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,47 (s, 1H), 1,41 (s, 3H).
343		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,52 (s, 1H), 7,73 (td, <i>J</i> =25,7, 23,3, 10,4 Гц, 3H), 7,54-7,29 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 6,90 (d, <i>J</i> =8,9 Гц, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,23 (s, 1H), 1,95 (d, <i>J</i> =11,6 Гц, 2H), 1,79 (d, <i>J</i> =28,8 Гц, 2H), 1,60 (d, <i>J</i> =11,7 Гц, 1H), 1,53 (s, 4H), 1,41 (s, 4H).
346		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,62-8,55 (m, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,66 (td, <i>J</i> =7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,61-7,51 (m, 2H), 7,30 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 6,66 (dd, <i>J</i> =7,2, 1,9 Гц, 1H), 5,97 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 5,35 (q, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 4,54 (hept, <i>J</i> =6,6 Гц, 1H), 3,50 (dd, <i>J</i> =9,6, 6,6 Гц, 1H), 3,10 (s, 1H), 3,01 (t, <i>J</i> =10,0 Гц, 1H), 2,26 (dd, <i>J</i> =12,4, 8,8 Гц, 1H), 1,94 (dt, <i>J</i> =14,5, 7,6 Гц, 1H), 1,74 (d, <i>J</i> =10,0 Гц, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,65-1,57 (m, 2H), 1,56 (d, <i>J</i> =6,7 Гц, 6H), 1,53-1,43 (m, 1H).

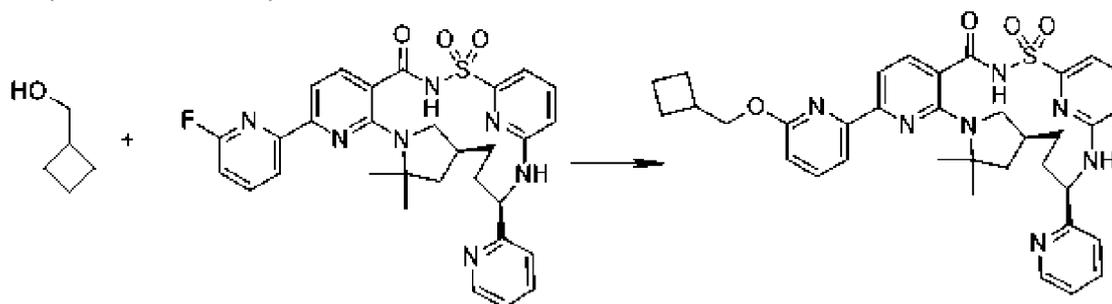
347		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,61-8,50 (m, 1H), 8,06 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,67 (td, $J=7,7$, 1,8 Гц, 1H), 7,61-7,50 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 4H), 7,22 (dd, $J=7,6$, 4,8 Гц, 1H), 6,67 (dd, $J=7,4$, 1,8 Гц, 1H), 5,99 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,37 (q, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,56-3,48 (m, 1H), 3,17-2,91 (m, 2H), 2,26 (dd, $J=12,4$, 8,3 Гц, 1H), 1,94 (dt, $J=14,4$, 7,4 Гц, 1H), 1,78 (s, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,67-1,46 (m, 3H), 1,29 (d, $J=6,9$ Гц, 6H), 1,27-1,20 (m, 1H).
326		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,61-8,55 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,66 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,55 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,30 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,20 (dd, $J=7,6$, 5,0 Гц, 1H), 6,64 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 5,92 (s, 1H), 5,34 (q, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,46 (s, 1H), 2,99 (t, $J=9,8$ Гц, 1H), 2,47 (d, $J=12,2$ Гц, 1H), 2,20 (s, 1H), 1,98-1,84 (m, 1H), 1,81-1,66 (m, 5H), 1,63 (s, 6H), 1,60-1,23 (m, 8H), 0,96 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).
328		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,56 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,66 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J=9,5$ Гц, 2H), 7,29 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,20 (t, $J=6,3$ Гц, 1H), 6,64 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 5,90 (s, 1H), 5,34 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,46 (s, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,55 (d, $J=12,2$ Гц, 1H), 2,17 (s, 1H), 1,85 (t, $J=14,9$ Гц, 6H), 1,74 (d, $J=11,8$ Гц, 2H), 1,62 (d, $J=3,6$ Гц, 6H), 1,55-1,17 (m, 7H).

327		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,60-8,56 (m, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 7,67 (td, <i>J</i> =7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,29 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,01 (d, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 6,77-6,72 (m, 1H), 6,70-6,59 (m, 1H), 6,00 (d, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 5,34 (q, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 3,53-3,42 (m, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,99 (t, <i>J</i> =10,2 Гц, 1H), 2,48 (s, 2H), 2,27 (dd, <i>J</i> =12,4, 9,4 Гц, 1H), 2,06 (dd, <i>J</i> =4,5, 2,4 Гц, 2H), 1,93 (dt, <i>J</i> =14,4, 7,6 Гц, 1H), 1,69 (d, <i>J</i> =15,0 Гц, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,60-1,40 (m, 4H), 0,96 (d, <i>J</i> =1,7 Гц, 7H).
329		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,60-8,55 (m, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 7,67 (td, <i>J</i> =7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,29 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7,21 (ddd, <i>J</i> =7,6, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 6,84-6,79 (m, 1H), 6,70-6,63 (m, 1H), 6,00 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 5,34 (q, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 3,47 (dd, <i>J</i> =9,7, 6,9 Гц, 1H), 3,17 (d, <i>J</i> =9,7 Гц, 1H), 2,98 (t, <i>J</i> =10,2 Гц, 1H), 2,54-2,41 (m, 2H), 2,32-2,22 (m, 4H), 1,93 (dt, <i>J</i> =14,2, 7,6 Гц, 1H), 1,78 (p, <i>J</i> =6,1 Гц, 3H), 1,69 (q, <i>J</i> =6,6, 5,9 Гц, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,60-1,40 (m, 3H).
349		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,10 (s, 1H), 8,58 (ddd, <i>J</i> =4,9, 1,9, 0,9 Гц, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,66 (td, <i>J</i> =7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,61-7,50 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,21 (ddd, <i>J</i> =7,6, 4,9, 1,2 Гц, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 6,69-6,56 (m, 1H), 5,99 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 5,33 (q, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 3,43 (dd, <i>J</i> =9,8, 6,9 Гц, 1H), 3,13 (d, <i>J</i> =10,4 Гц, 1H), 2,95 (t, <i>J</i> =10,2 Гц, 1H), 2,24 (dd,

		$J=12,5, 9,3$ Гц, 1H), 2,01-1,86 (m, 2H), 1,74-1,59 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,48 (ddd, $J=22,5, 13,2, 6,9$ Гц, 2H), 1,05 (ddp, $J=7,2, 4,1, 2,4$ Гц, 2H), 1,01-0,94 (m, 2H).
--	--	---

Номер соединения	Время удерживания в соответствии с LCMS (мин.)	Точная масса	M+1	Способ на основе LCMS
337	1,11	599,231	600,4	Способ А на основе LC
339	1,29	598,236	599,4	Способ А на основе LC
341	1,39	636,148	637,4	Способ А на основе LC
343	1,3	620,177	621,1	Способ А на основе LC
346	1,08	600,263	601,1	Способ А на основе LC
347	1,53	610,273	611,1	Способ А на основе LC
326	1,63	602,304	603,5	Способ А на основе LC
328	1,44	574,273	575,3	Способ А на основе LC
327	1,59	600,288	601,5	Способ А на основе LC
329	1,42	572,257	573,5	Способ А на основе LC
349	1,17	532,226	533	Способ А на основе LC

Пример 110. Получение (14*S*,17*R*)-8-[6-(циклобутилметокси)пиридин-2-ил]-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 313)



[00695] К раствору циклобутилметанола (16 мкл, 0,170 ммоль) в DMF (550 мкл) добавляли [бис(триметилсилил)амино]натрий (170 мкл 1 М раствора в THF, 0,170 ммоль) и после перемешивания при к. т. в течение 1 мин. (14*S*,17*R*)-8-(6-фторпиридин-2-ил)-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (20 мг, 0,034 ммоль) добавляли. Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч., разбавляли 5 мл DCM и затем 0,2 мл 1 н. раствора HCl и добавляли 5 мл воды (индикаторная

бумага показала pH <4). Смесь разделяли, водный слой экстрагировали с помощью DCM, органические слои высушивали (MgSO₄) и выпаривали. Остаток подвергали препаративной SFC с элюированием градиентом от 5 mM раствора NH₃ в метаноле до CO₂ (от 15 до 50% в течение 10 мин.) через колонку 2-PIС 21,2 × 250 мм, размер частиц 5 мкм, с получением в виде белого твердого вещества целевого продукта: (14*S*,17*R*)-8-[6-(циклобутилметокси)пиридин-2-ил]-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (10,3 мг, 46%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,56 (d, *J*=4,7 Гц, 1H), 8,13 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,93 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,86 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 7,68 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,31 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,20 (dd, *J*=7,6, 4,8 Гц, 1H), 6,77 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 6,67 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 5,94 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 5,38 (q, *J*=7,0 Гц, 1H), 4,39 (d, *J*=6,8 Гц, 2H), 3,52 (s, 1H), 3,05 (dd, *J*=8,9, 5,3 Гц, 2H), 2,82 (hept, *J*=7,7 Гц, 1H), 2,24 (dd, *J*=12,1, 7,4 Гц, 1H), 2,20-2,10 (m, 2H), 2,07-1,84 (m, 5H), 1,77 (s, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,60 (dd, *J*=12,4, 7,9 Гц, 2H), 1,52 (q, *J*=7,4, 5,9 Гц, 1H). ESI-MS масса/заряд: расч. 653,27844, обнаруженное 654,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,47 минуты (способ А на основе LC).

[00696] Представлен следующий перечень реагентов на основе спиртов, которые являются коммерчески доступными.

2-Метилпропан-1-ол

Циклопропилметанол

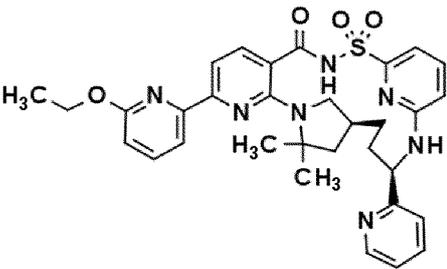
2,2-Диметилпропан-1-ол

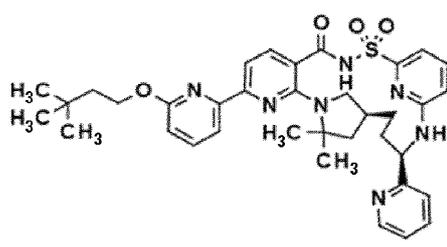
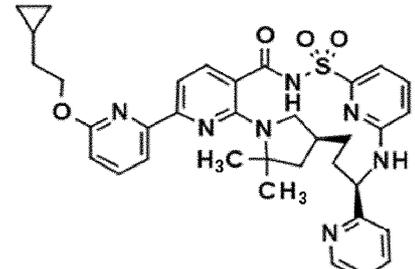
2-Циклопропилэтанол

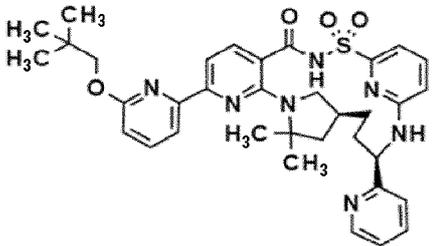
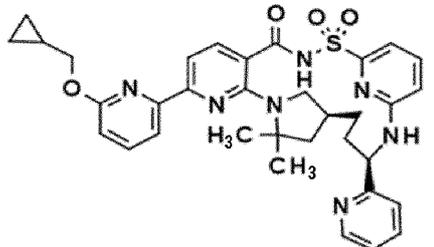
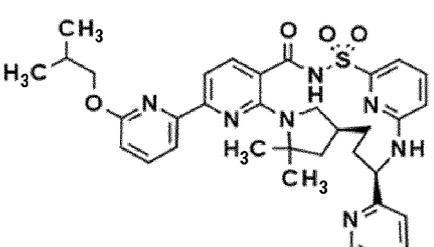
3,3-Диметилбутан-1-ол

Этанол

[00697] Соединения, представленные в следующей таблице, получали способом, аналогичным описанному выше, с применением реагентом на основе спиртов, приведенных в таблице выше.

Номер соединения	Структура	ЯМР
316		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,57 (d, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 7,67 (q, <i>J</i> =7,4, 7,0 Гц, 2H), 7,61-7,51 (m, 2H), 7,31 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7,21 (dd, <i>J</i> =7,6, 4,9 Гц, 1H), 6,77 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 6,67 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 5,93 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 5,38 (q, <i>J</i> =7,1 Гц, 1H), 4,49 (q, <i>J</i> =7,0

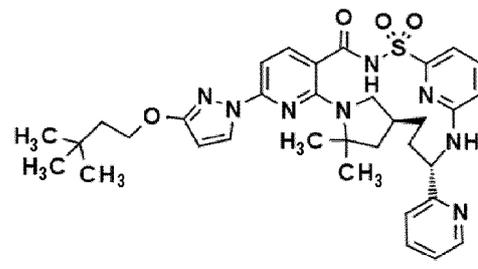
		Гц, 2H), 3,52 (s, 1H), 3,11-3,02 (m, 2H), 2,24 (dd, $J=12,3, 7,7$ Гц, 1H), 1,94 (dt, $J=14,9, 6,9$ Гц, 1H), 1,77 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,68-1,49 (m, 3H), 1,45 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).
310		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,57 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,62-7,52 (m, 2H), 7,31 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,21 (dd, $J=7,6, 4,9$ Гц, 1H), 6,75 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,67 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,94 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,37 (q, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,50 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 3,52 (s, 1H), 3,04 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 2,25 (t, $J=10,3$ Гц, 1H), 1,95 (dt, $J=14,5, 7,3$ Гц, 1H), 1,76 (d, $J=7,4$ Гц, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,67-1,45 (m, 3H), 1,03 (s, 9H).
311		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,55 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,61-7,49 (m, 2H), 7,31 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,19 (dd, $J=7,5, 5,0$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,66 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,38 (q, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,49 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,52 (s, 1H), 3,02 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 2,22 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 1,94 (dt, $J=15,1, 7,2$ Гц, 1H), 1,83-1,68 (m, 9H), 1,66-1,56 (m, 2H), 1,48 (dd, $J=22,3, 8,3$ Гц, 1H), 0,86 (ddt, $J=10,8, 7,8, 3,8$ Гц, 1H), 0,53-0,46 (m, 2H), 0,14 (t, $J=5,0$ Гц, 2H).

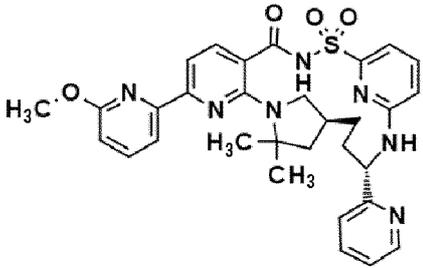
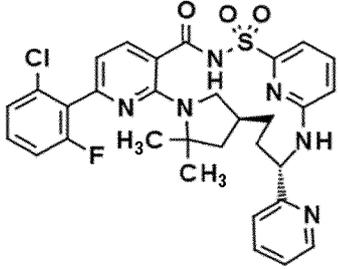
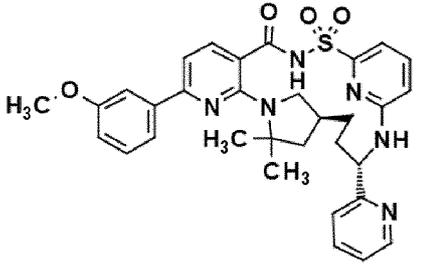
312		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,56 (d, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> =7,4 Гц, 1H), 7,72-7,63 (m, 2H), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,31 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7,20 (dd, <i>J</i> =7,6, 4,9 Гц, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 6,67 (d, <i>J</i> =7,7 Гц, 1H), 5,95 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 5,37 (q, <i>J</i> =7,1 Гц, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,52 (s, 1H), 3,04 (d, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 2,24 (t, <i>J</i> =10,0 Гц, 1H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,77 (d, <i>J</i> =12,3 Гц, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,68-1,56 (m, 2H), 1,53 (d, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 1,07 (s, 9H).
314		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,56 (d, <i>J</i> =4,7 Гц, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,91-7,84 (m, 2H), 7,73-7,64 (m, 2H), 7,58 (t, <i>J</i> =7,7 Гц, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7,21 (dd, <i>J</i> =7,5, 4,9 Гц, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 6,67 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 5,88 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 5,38 (q, <i>J</i> =7,1 Гц, 1H), 4,26 (d, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H), 3,51 (s, 1H), 3,02 (q, <i>J</i> =15,3, 12,9 Гц, 2H), 2,22 (dd, <i>J</i> =12,2, 7,4 Гц, 1H), 1,94 (dt, <i>J</i> =14,6, 7,2 Гц, 1H), 1,88-1,75 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,60 (dd, <i>J</i> =11,7, 8,4 Гц, 2H), 1,56-1,45 (m, 1H), 1,36 (ddt, <i>J</i> =12,5, 7,8, 3,8 Гц, 1H), 0,67-0,60 (m, 2H), 0,41 (t, <i>J</i> =5,0 Гц, 2H).
315		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,57 (d, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> =7,4 Гц, 1H), 7,74-7,62 (m, 2H), 7,62-7,51 (m, 2H), 7,31 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,21 (dd, <i>J</i> =7,5, 4,9 Гц, 1H), 6,78 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 6,70-6,63 (m, 1H), 5,93 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 5,37 (q,

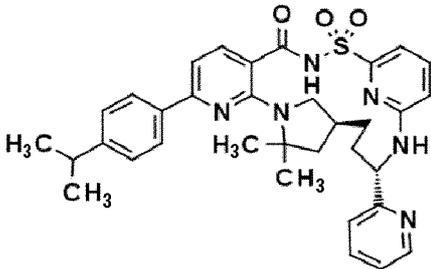
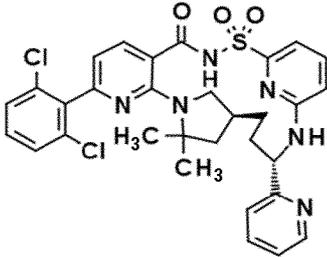
		$J=7,0$ Гц, 1H), 4,19 (d, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,52 (s, 1H), 3,04 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 2,25 (dd, $J=12,3, 8,0$ Гц, 1H), 2,14 (dq, $J=13,4, 6,7$ Гц, 1H), 1,95 (dt, $J=14,5, 7,3$ Гц, 1H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,67-1,57 (m, 2H), 1,51 (q, $J=7,5, 6,1$ Гц, 1H), 1,05 (d, $J=6,7$ Гц, 6H).
--	--	--

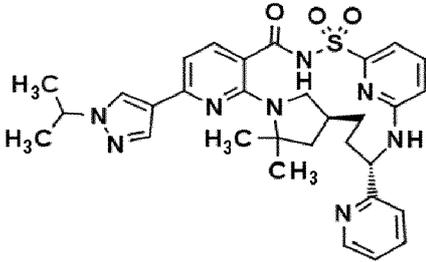
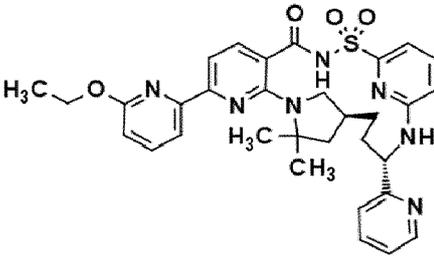
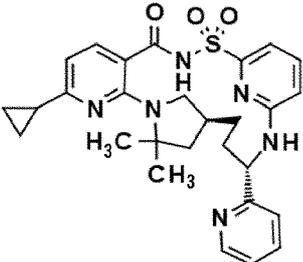
Номер соединения	Время удерживания в соответствии с LCMS (мин.)	Точная масса	M+1	Способ на основе LCMS
316	1,5	613,247	614,3	Способ А на основе LC
310	1,62	669,31	670,7	Способ А на основе LC
311	1,4	653,278	654,2	Способ А на основе LC
312	1,51	655,294	656,6	Способ А на основе LC
314	1,3	639,263	640,3	Способ А на основе LC
315	1,42	641,278	642,4	Способ А на основе LC

[00698] Соединения, представленные в следующих таблицах, получали способом, аналогичным описанному выше, с применением реагентов на основе пиразола, полученных в примерах выше, реагентов на основе пиразола, спиртов и бороновой кислоты, приведенных в таблице выше, и с применением (14*S*,17*S*)-8-бром-12,12-диметил-17-(пиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона в качестве исходного материала.

Номер соединения	Структура	ЯМР
309		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,58 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,25 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,19 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,71 (td, $J=7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 7,44 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,33-7,20 (m, 2H), 6,82-6,70 (m, 2H), 5,93 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,32 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 3,54 (dd, $J=10,1, 4,4$ Гц, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,36 (s, 2H), 2,11-2,04 (m, 1H), 1,95 (t, $J=8,9$ Гц, 1H),

		1,85 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 1,79 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 1,74 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,61 (d, $J=2,3$ Гц, 6H), 1,00 (s, 9H).
338		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,90 (s, 1H), 8,58 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,33 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,73-7,54 (m, 4H), 7,28 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 6,79 (dd, $J=13,0, 8,1$ Гц, 3H), 4,78 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,50 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 3,33 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,38 (s, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,83 (q, $J=11,3$ Гц, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,54 (d, $J=21,2$ Гц, 1H).
344		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,71 (s, 1H), 8,59 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,27 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,61 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,33 (dd, $J=8,1, 5,6$ Гц, 1H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,09 (ddd, $J=9,3, 7,7, 1,7$ Гц, 2H), 6,79 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,77 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,51 (dd, $J=9,9, 4,6$ Гц, 1H), 3,37 (s, 1H), 2,37 (s, 2H), 2,04 (dd, $J=12,2, 7,2$ Гц, 1H), 1,94 (dd, $J=19,2, 11,8$ Гц, 3H), 1,77 (t, $J=10,7$ Гц, 1H), 1,56 (s, 4H), 1,50 (s, 3H).
340		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,78 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,26 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,63 (td, $J=22,7, 11,3$ Гц, 5H), 7,47 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,38 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,99 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,77 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 4,78 (s, 1H),

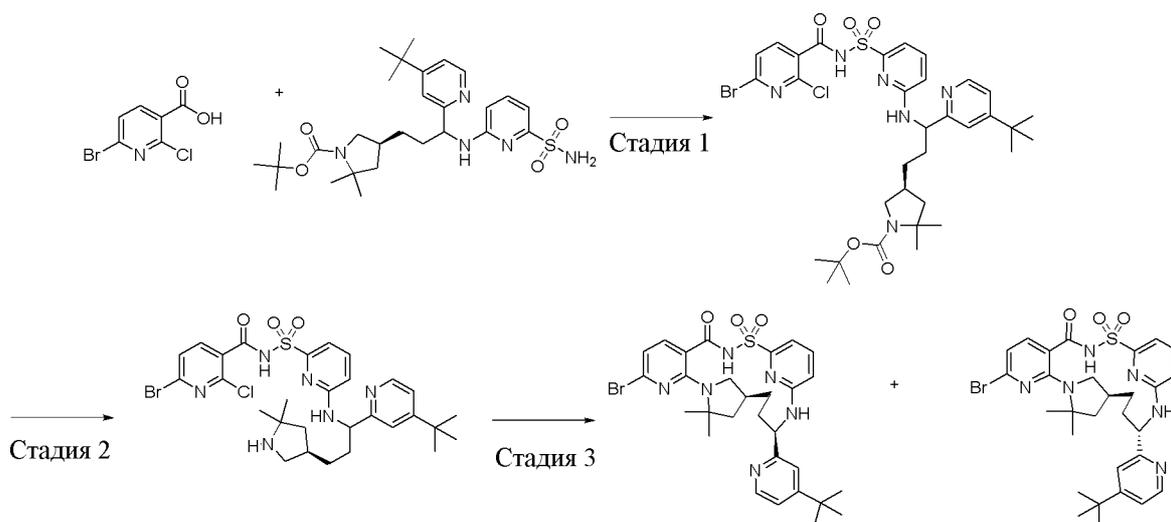
		3,87 (s, 3H), 3,51 (s, 1H), 3,36 (s, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,38 (s, 1H), 2,11 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 1,98 (s, 1H), 1,82 (d, $J=12,0$ Гц, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,54 (d, $J=30,6$ Гц, 1H).
348		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,86 (s, 1H), 8,66-8,52 (m, 1H), 8,25 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,01-7,91 (m, 2H), 7,74 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,68-7,57 (m, 2H), 7,45 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,27 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,79-6,75 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,49 (dd, $J=9,8, 4,9$ Гц, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,97 (hept, $J=7,0$ Гц, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,10 (dd, $J=12,1, 7,5$ Гц, 1H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,91-1,74 (m, 4H), 1,69 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,29 (d, $J=6,9$ Гц, 6H).
342		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,65 (s, 1H), 8,62-8,52 (m, 1H), 8,29 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,63 (dd, $J=15,0, 7,1$ Гц, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,01 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,78-6,76 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 3,51 (dt, $J=9,4, 4,8$ Гц, 1H), 3,36 (s, 1H), 2,37 (s, 2H), 2,09-1,90 (m, 2H), 1,87 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 1,77 (t, $J=10,8$ Гц, 1H), 1,63 (s, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,48 (s, 3H).

345		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,88 (s, 1H), 8,70-8,45 (m, 1H), 8,17 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 (td, $J=7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,61 (t, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,29 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,24 (dd, $J=7,6, 5,1$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,54 (hept, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,47 (dd, $J=10,0, 5,0$ Гц, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,51 (s, 1H), 2,36 (s, 1H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,97 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 1,82 (dt, $J=21,7, 10,0$ Гц, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,56 (d, $J=6,7$ Гц, 6H).
317		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,4 (br s, 1H), 8,58 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,33 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,10 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,67 (ddt, $J=23,2, 15,4, 7,5$ Гц, 4H), 7,29 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,84-6,71 (m, 3H), 4,77 (s, 1H), 4,48 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,50 (dd, $J=10,0, 4,9$ Гц, 1H), 3,34 (s, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,38 (s, 1H), 2,12 (dd, $J=12,1, 7,9$ Гц, 1H), 1,97 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 1,83 (q, $J=11,1$ Гц, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,44 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).
350		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,82 (s, 1H), 8,58 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,05 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,74 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,66-7,55 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,92 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,76 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,39 (dd, $J=9,9, 5,1$ Гц, 1H), 3,23 (s, 1H), 2,46 (s, 1H), 2,34 (d, $J=12,0$ Гц,

		1H), 2,17-2,00 (m, 1H), 1,98-1,91 (m, 1H), 1,86-1,82 (m, 1H), 1,74 (t, $J=11,0$ Гц, 1H), 1,69-1,56 (m, 1H), 1,51 (s, 6H), 1,12-0,97 (m, 4H), 0,92-0,78 (m, 2H).
--	--	---

Номер соединения	Время удерживания в соответствии с LCMS (мин.)	Точная масса	M+1	Способ на основе LCMS
309	1,6	658,305	659,5	Способ А на основе LC
338	0,97	599,231	600,4	Способ А на основе LC
344	1,27	620,177	621,1	Способ А на основе LC
340	1,24	598,236	599,4	Способ А на основе LC
348	1,48	610,273	611,1	Способ А на основе LC
342	1,35	636,148	637,3	Способ А на основе LC
345	1,01	600,263	601,1	Способ А на основе LC
317	1,36	613,247	614,3	Способ А на основе LC
350	1,05	532,226	533	Способ А на основе LC

Пример 111. Получение (14*S*,17*R*)-8-бром-17-(4-*tert*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона и (14*S*,17*S*)-8-бром-17-(4-*tert*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона

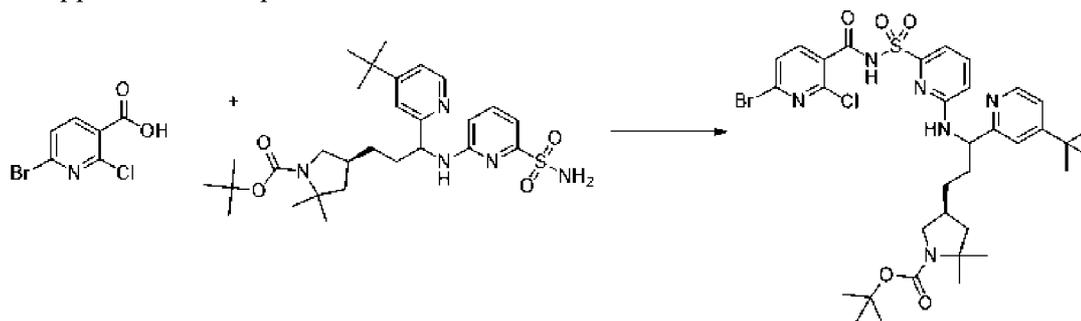


Стадия

1.

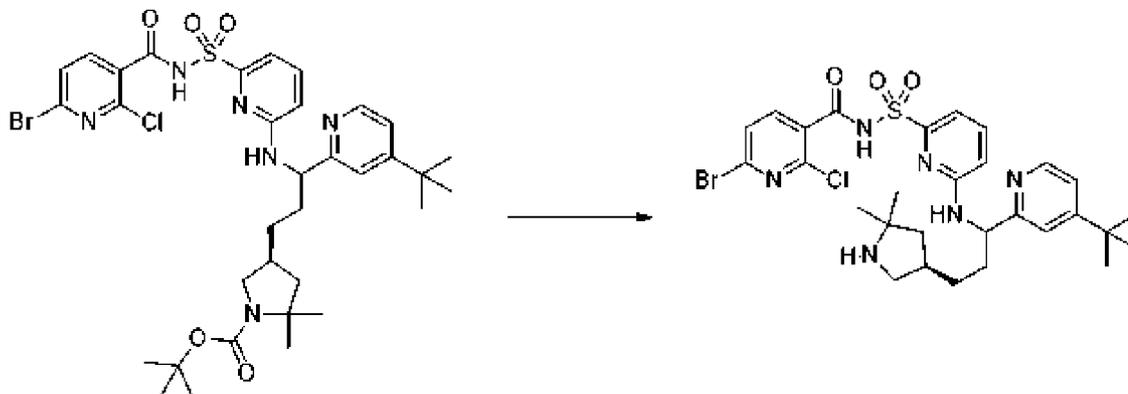
tert-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-бром-2-хлорпиридин-3-

карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]-3-(4-трет-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00699] Смесь 6-бром-2-хлор-пиридин-3-карбоновой кислоты (510 мг, 2,157 ммоль) и CDI (350 мг, 2,159 ммоль) растворяли в THF (3,6 мл) и смесь перемешивали при 60°C в течение 45 мин., затем добавляли *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[[6-сульфамойл-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (587 мг, 1,076 ммоль) с последующим добавлением DBU (725 мкл, 4,848 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали 1 н. раствором HCl в воде, водой, солевым раствором, высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали (флэш-хроматография: 40 г SiO₂, от 10 до 80% EtOAc в гексанах, 20 мин.) с получением требуемого продукта: *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[[6-бром-2-хлор-пиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]-3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (707 мг, 86%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,54 (d, *J*=5,4 Гц, 1H), 7,78 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,58-7,46 (m, 2H), 7,43 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,94-5,81 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,24-4,09 (m, 1H), 3,05 (d, *J*=11,5 Гц, 1H), 2,85 (t, *J*=10,8 Гц, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,17 (s, 2H), 1,95-1,68 (m, 4H), 1,41 (d, *J*=4,2 Гц, 9H), 1,35 (s, 5H), 1,33 (s, 4H), 1,32-1,24 (m, 4H). ESI-MS масса/заряд расч. 762,1966, обнаруженное 764,9 (M+1)⁺; время удерживания: 0,64 минуты (способ D на основе LC).

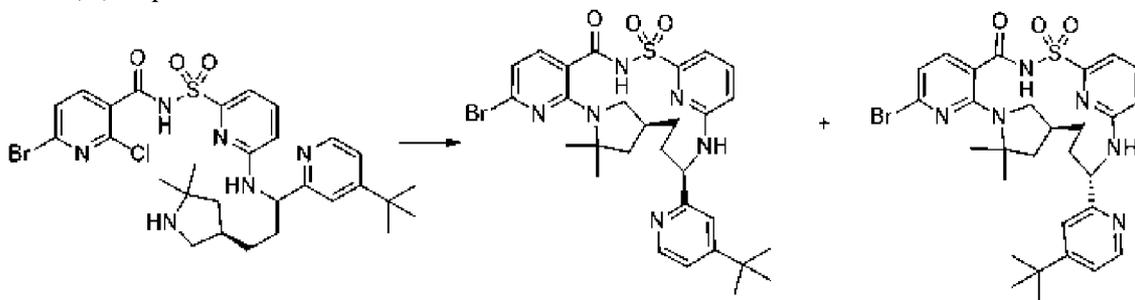
Стадия 2. 6-бром-N-[[[6-[[1-(4-трет-бутил-2-пиридил)-3-[(3*R*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-пиридин-3-карбоксамид



[00700] В раствор *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[[6-бром-2-хлорпиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]-3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-

диметилпирролидин-1-карбоксилата (707 мг, 0,925 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (2,2 мл, 28,56 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 45 мин. Раствор концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении, затем выпаривали совместно с THF (2 × 20 мл), затем высушивали в глубоком вакууме при к. т. в течение 16 ч. с получением 6-бром-*N*-[[6-[[1-(4-*tert*-бутил-2-пиридил)-3-[(3*R*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлорпиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль) (984 мг, 106%). ESI-MS масса/заряд расч. 662,14417, обнаруженное 665,0 (M+1)⁺; время удерживания: 0,39 минуты (способ D на основе LC).

Стадия 3. (14*S*,17*R*)-8-бром-17-(4-*tert*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион и (14*S*,17*S*)-8-бром-17-(4-*tert*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион



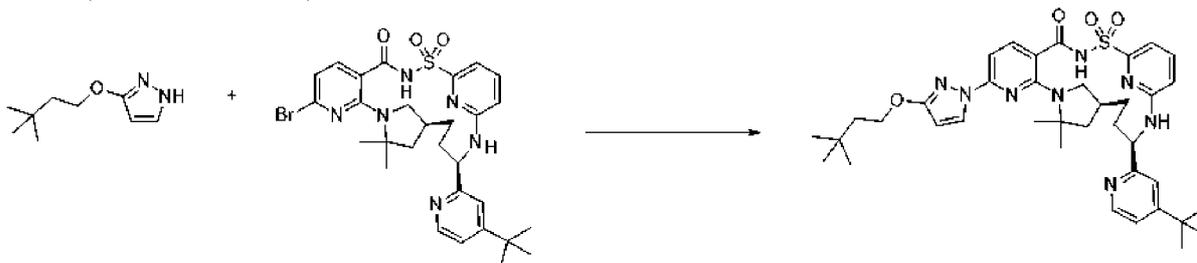
[00701] Смесь 6-бром-*N*-[[6-[[1-(4-*tert*-бутил-2-пиридил)-3-[(3*R*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль) (984 мг, 0,978 ммоль) и карбоната калия (811 мг, 5,868 ммоль) и карбоната калия (811 мг, 5,868 ммоль) в DMA (10 мл) нагревали при 140°C в течение 7 ч., охлаждали с помощью ледяной бани, разбавляли 100 мл EtOAc и 30 мл воды и затем 15 мл 1 М раствора HCl (2,5 x количество K₂CO₃), что давало смесь с pH 2, определенного с помощью индикаторной бумаги. Смесь разделяли и органический слой разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью 100 мл EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали (MgSO₄) и выпаривали с получением масла. Остаток растворяли в DMSO (100 мг/мл) и разбавляли 1 объемом DMA. Данный раствор очищали с помощью препаративной SFC с элюированием градиентом от 5 mM раствором NH₃ в метаноле до CO₂ (от 40 до 70% в течение 10 мин.) через колонку 2-PIС 21,2 × 250 мм, размер частиц 5 мкм с получением в виде белого твердого вещества (после выпаривания собранных фракций) следующих продуктов:

[00702] первый, который элюировался: (14*S*,17*R*)-8-бром-17-(4-*tert*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (139 мг, 23%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,35 (d, *J*=5,3 Гц, 1H), 7,62 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,54 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,43 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=5,3 Гц, 1H), 6,76 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,64 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,35 (q, *J*=7,9 Гц, 1H), 3,47 (s, 1H), 2,56 (s, 1H), 1,98

(dd, $J=12,1, 6,8$ Гц, 1H), 1,90 (s, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,60 (s, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,48 (d, $J=28,3$ Гц, 3H), 1,29 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд: расч. 626,1675, обнаруженное 625,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,28 минуты (способ А на основе LC).

[00703] Второй, который элюировался: (14*S*,17*S*)-8-бром-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (145 мг, 24%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,48 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,24 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,26 (s, 1H), 2,33 (s, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,85 (s, 2H), 1,71 (t, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,46 (d, $J=27,1$ Гц, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,32-1,29 (m, 1H). ESI-MS масса/заряд: расч. 626,1675, обнаруженное 627,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,35 минуты (способ А на основе LC).

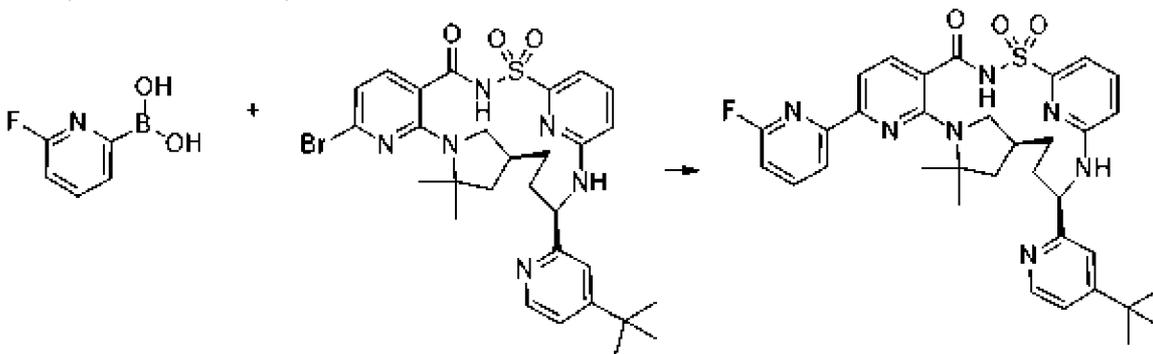
Пример 112. Получение (14*S*,17*R*)-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-8-[3-(3,3-диметилбутоксид)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 305)



[00704] Смесь 3-(3,3-диметилбутоксид)-1*H*-пиразола (89 мг, 0,529 ммоль), гексафенил-1,7-дипалладаноцикло[5.5.5.01,4.01,11.01,14.02,4.05,7.07,9.07,16]гептадека-2,5,8,11,13,16-гексаен-4,10,15-триона (6 мг, 0,0066 ммоль), (5-дифенилфосфанил-9,9-диметил-ксантен-4-ил)-дифенил-фосфана (12 мг, 0,021 ммоль), Cs₂CO₃ (172 мг, 0,528 ммоль) и DMF (1,3 мл) дегазировали с помощью барботирования азота в течение 1 мин., затем нагревали до 100°C в течение 16 ч. Затем смесь разбавляли 2 мл воды, 2 мл DCM, затем 0,6 мл 1 М раствора HCl добавляли и смесь разделяли, когда индикаторная бумага показала pH 4. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (MgSO₄) и выпаривали. Остаток растворяли в смеси MeOH/ACN 1:1 при 40 мг/мл и подвергали препаративной SFC с элюированием градиентом от 5 mM раствора NH₃ в метаноле до CO₂ (от 15 до 50% в течение 10 мин.) через колонку 2-PIС 21,2 × 250 мм, размер частиц 5 мкм, с получением в виде белого твердого вещества целевого продукта: (14*S*,17*R*)-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-8-[3-(3,3-диметилбутоксид)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (28,2 мг, 30%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,46 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,19 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,61-7,49 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,20 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 6,65 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,30 (s, 3H), 4,32 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 3,53 (s, 1H), 3,01

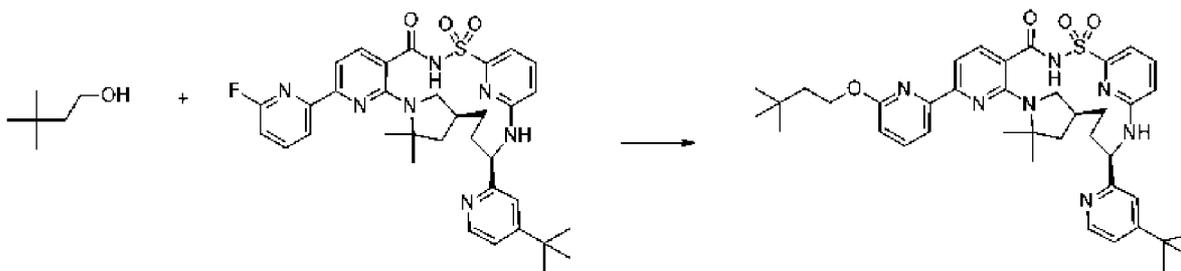
(s, 2H), 2,21 (s, 1H), 1,92 (d, $J=10,1$ Гц, 1H), 1,74 (t, $J=7,4$ Гц, 3H), 1,65 (s, 6H), 1,58 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 1,49 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,32 (s, 9H), 1,00 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд: расч. 714,36755, обнаруженное 715,7 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,72 минуты (способ А на основе LC).

Пример 113. Получение (14*S*,17*R*)-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-8-(6-фторпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 307)



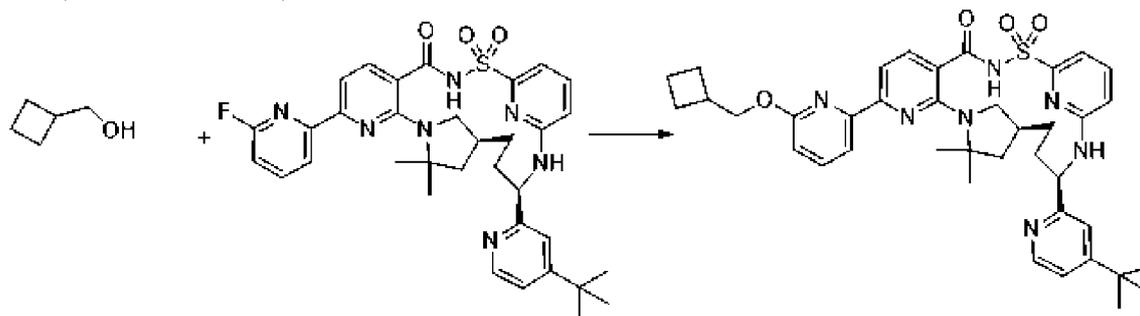
[00705] Смесь (14*S*,17*R*)-8-бром-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (55 мг, 0,088 ммоль), (6-фтор-2-пиридил)бороновой кислоты (37 мг, 0,26 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (6,4 мг, 0,0087 ммоль), ацетонитрила (968 мкл) и NaHCO₃ (520 мкл 1 М раствора, 0,52 ммоль) дегазировали с помощью барботирования азота в течение 1 мин., затем нагревали до 100°C в течение 2 ч. Затем смесь разбавляли 2 мл воды, 2 мл смеси DCM/MeOH 5:1, затем 0,5 мл 1 М раствора HCl добавляли и смесь разделяли, когда индикаторная бумага показала pH 4. Слои разделяли и водный слой экстрагировали смесью 5:1 DCM/MeOH (2 мл). Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (4 г SiO₂, градиент от 20 до 80% EtOAc в гексанах в течение 15 мин.) с получением целевого продукта: (14*S*,17*R*)-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-8-(6-фторпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (25,5 мг, 45%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,46 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,22-8,16 (m, 1H), 8,13 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,96-7,85 (m, 2H), 7,62-7,52 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,97 (dd, $J=8,3, 2,8$ Гц, 1H), 6,67 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,90 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,33 (q, $J=7,4$ Гц, 1H), 3,85-3,70 (m, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,03 (s, 2H), 2,25 (t, $J=9,6$ Гц, 1H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,88-1,83 (m, 1H), 1,78 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,61 (q, $J=9,4$ Гц, 1H), 1,50 (d, $J=16,1$ Гц, 1H), 1,32 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд: расч. 643,2741, обнаруженное 644,6 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,33 минуты (способ А на основе LC).

Пример 114. Получение (14*S*,17*R*)-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-8-[6-(3,3-диметилбутоксипиридин-2-ил)]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 303)



[00706] К раствору 3,3-диметилбутан-1-ола (360 мкл 0,25 М раствора, 0,09 ммоль) в DMF добавляли [бис(триметилсилил)амино]натрий (90 мкл 1 М раствора, 0,09 ммоль) и после перемешивания при к. т. в течение 1 мин. его добавляли к (14*S*,17*R*)-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-8-(6-фторпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триону (11,6 мг, 0,018 ммоль). Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч., разбавляли 5 мл DCM и затем 0,2 мл 1 н. раствора HCl и добавляли 5 мл воды (индикаторная бумага показала pH <4). Смесь разделяли, водный слой экстрагировали с помощью DCM, органические слои высушивали (MgSO₄) и выпаривали. Остаток подвергали препаративной SFC с элюированием градиентом от 5 mM раствора NH₃ в метаноле до CO₂ (от 15 до 50% в течение 10 мин.) через колонку 2-PIС 21,2 × 250 мм, размер частиц 5 мкм, с получением в виде белого твердого вещества целевого продукта: (14*S*,17*R*)-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-8-[6-(3,3-диметилбутоксипиридин-2-ил)]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (6,7 мг, 51%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,46 (d, *J*=5,3 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 7,67 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,56 (d, *J*=6,5 Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,20 (d, *J*=5,2 Гц, 1H), 6,74 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 6,68-6,61 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,34 (d, *J*=6,9 Гц, 1H), 4,49 (t, *J*=7,4 Гц, 2H), 3,54 (s, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,26 (s, 1H), 1,93 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 1,78-1,75 (m, 4H), 1,73 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,60 (d, *J*=12,4 Гц, 2H), 1,49 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 1,32 (s, 9H), 1,02 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд: расч. 725,3723, обнаруженное 726,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,75 минуты (способ А на основе LC).

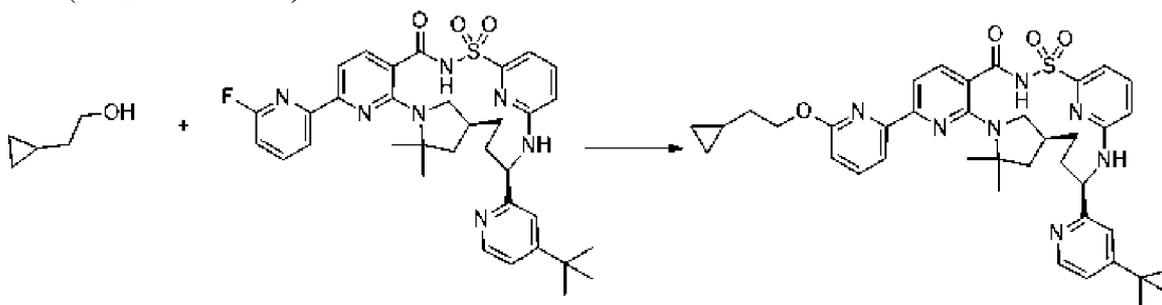
Пример 115. Получение (14*S*,17*R*)-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-8-[6-(циклобутилметокси)пиридин-2-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 302)



[00707] К раствору циклобутилметанола (174 мкл 0,25 М раствора, 0,043 ммоль) в DMF добавляли [бис(триметилсилил)амино]натрий (44 мкл 1 М раствора, 0,044 ммоль) и

после перемешивания при к. т. в течение 1 мин. его добавляли к (14*S*,17*R*)-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-8-(6-фторпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триону (5,6 мг, 0,0087 ммоль). Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 200 мин., разбавляли 5 мл DCM и затем 0,2 мл 1 н. раствора HCl и добавляли 5 мл воды (индикаторная бумага показала pH <4). Смесь разделяли, водный слой экстрагировали с помощью DCM, органические слои высушивали (MgSO₄) и выпаривали. Остаток подвергали препаративной SFC с элюированием градиентом от 5 mM раствора NH₃ в метаноле до CO₂ (от 15 до 50% в течение 10 мин.) через колонку 2-PIС 21,2 × 250 мм, размер частиц 5 мкм, с получением в виде белого твердого вещества целевого продукта: (14*S*,17*R*)-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-8-[6-(циклобутилметокси)пиридин-2-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (2,8 мг, 45%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,48 (d, *J*=5,3 Гц, 1H), 8,17 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,99 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,86 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 7,68 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,58 (d, *J*=4,6 Гц, 2H), 7,21 (dd, *J*=5,4, 1,9 Гц, 1H), 6,78 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 6,70-6,63 (m, 1H), 6,02 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 5,31 (q, *J*=6,9 Гц, 1H), 4,39 (d, *J*=6,8 Гц, 2H), 3,54 (t, *J*=8,4 Гц, 1H), 3,21 (s, 1H), 3,02 (t, *J*=10,2 Гц, 1H), 2,82 (p, *J*=7,2 Гц, 1H), 2,33 (t, *J*=10,8 Гц, 1H), 2,15 (dq, *J*=9,8, 6,1 Гц, 2H), 1,94 (tq, *J*=16,3, 8,4 Гц, 5H), 1,75 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,68-1,43 (m, 5H), 1,33 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд: расч. 709,341, обнаруженное 710,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,62 минуты (способ А на основе LC).

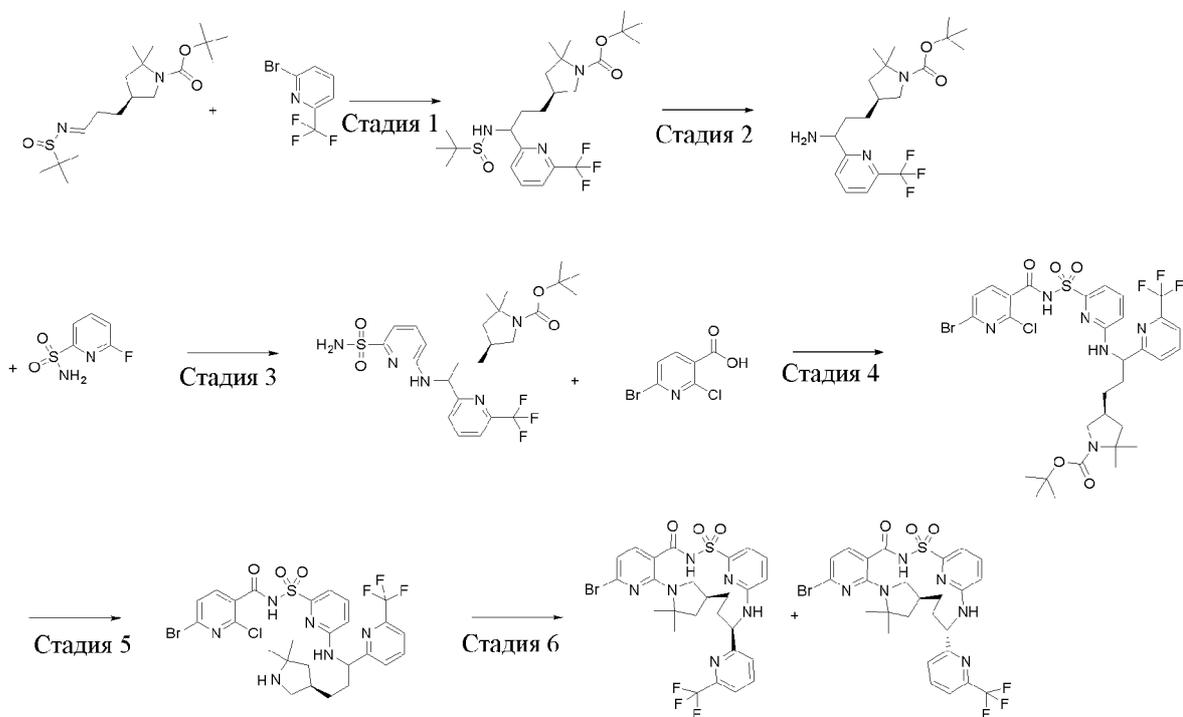
Пример 116. Получение (14*S*,17*R*)-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-8-[6-(2-циклопропилэтоксипиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 301)



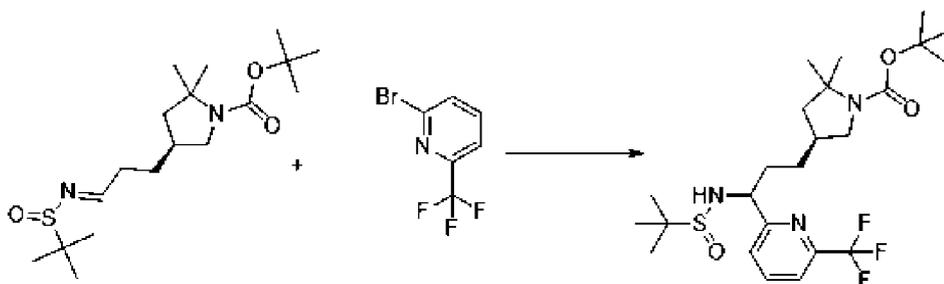
[00708] К раствору 2-циклопропилэтанола (примерно 174,0 мкл 0,25 М раствора, 0,043 ммоль) в DMF добавляли [бис(триметилсилил)амино]натрий (примерно 43,50 мкл 1 М раствора в THF, 0,043 ммоль) и после перемешивания при к. т. в течение 1 мин. его добавляли к (14*S*,17*R*)-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-8-(6-фторпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триону (5,6 мг, 0,008699 ммоль). Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 200 мин., разбавляли 5 мл DCM и затем 0,2 мл 1 н. раствора HCl и добавляли 5 мл воды (индикаторная бумага показала pH <4). Смесь разделяли, водный слой экстрагировали с помощью DCM, органические слои высушивали

(MgSO₄) и выпаривали. Остаток подвергали препаративной SFC с элюированием градиентом от 5 мМ раствора NH₃ в метаноле до CO₂ (от 15 до 50% в течение 10 мин.) через колонку 2- μ С 21,2 \times 250 мм, размер частиц 5 мкм, с получением в виде белого твердого вещества целевого продукта: (14*S*,17*R*)-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-8-[6-(2-циклопропилэтоксипиридин-2-ил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (2,3 мг, 37%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,48 (d, *J*=5,2 Гц, 1H), 8,16 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,98 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,87 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 7,68 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,57 (d, *J*=4,7 Гц, 2H), 7,21 (d, *J*=5,4 Гц, 1H), 6,77 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 6,66 (d, *J*=6,5 Гц, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,31 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 4,49 (t, *J*=6,8 Гц, 2H), 3,53 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 3,21 (s, 1H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,31 (d, *J*=10,9 Гц, 1H), 1,94 (dd, *J*=14,6, 7,4 Гц, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,69-1,41 (m, 5H), 1,33 (s, 9H), 1,26 (s, 2H), 0,93-0,80 (m, 1H), 0,50 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 0,14 (d, *J*=5,0 Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд: расч. 709,341, обнаруженное 710,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,59 минуты (способ А на основе LC).

Пример 117. Получение (14*S*,17*R*)-8-бром-12,12-диметил-17-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона и (14*S*,17*S*)-8-бром-12,12-диметил-17-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона

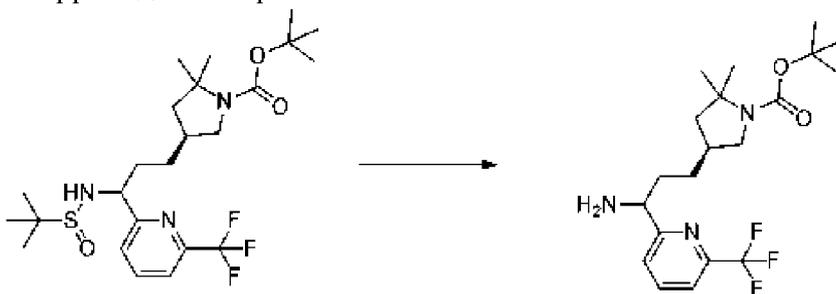


Стадия 1. трет-Бутил-(4*S*)-4-[3-(трет-бутилсульфиниламино)-3-[6-(трифторметил)-2-пиридил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00709] 2-Бром-6-(трифторметил)пиридин (6,6 г, 28,62 ммоль) растворяли в диэтиловом эфире (100 мл). Раствор охлаждали на бане с сухим льдом и ацетоном и в атмосфере азота из баллона в течение 15 мин. *n*-BuLi (11,5 мл 2,5 М раствора в гексанах, 28,75 ммоль) добавляли за 1 мин. Светло-желтоватый раствор перемешивали при $<-70^{\circ}\text{C}$ в течение 45 мин. *tert*-Бутил-(4*S*)-4-[(3*E*)-3-*tert*-бутилсульфинилиминопропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (5,4 г, 14,31 ммоль) затем добавляли в виде раствора в THF (8 мл с ополаскиванием 2 мл). Смесь дополнительно перемешивали при той же температуре в течение 45 мин. Добавляли NH₄Cl (40 мл, насыщенный водный раствор) с последующим добавлением воды (50 мл) и EtOAc (100 мл). Обеспечивали нагревание смеси не более к. т. и объединяли с другой партией неочищенного материала, полученного в тех же условиях в масштабе 360 мг. Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 80 г) с применением от 10 до 80% EtOAc в гексанах с получением *tert*-бутил-(4*S*)-4-[3-(*tert*-бутилсульфиниламино)-3-[6-(трифторметил)-2-пиридил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (6,96 г, уточненный выход 91%) в виде стекловидного твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 505,2586, обнаруженное 506,6 (M+1)⁺; время удерживания: 3,79 минуты (способ В на основе LC).

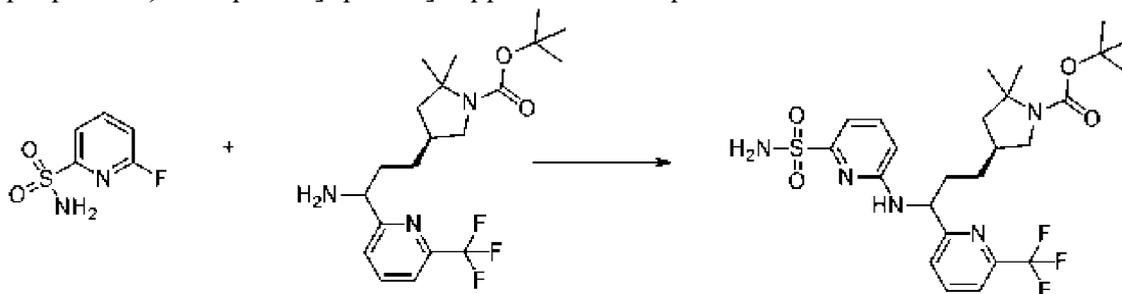
Стадия 2. *tert*-Бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-[6-(трифторметил)-2-пиридил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00710] *tert*-Бутил-(4*S*)-4-[3-(*tert*-бутилсульфиниламино)-3-[6-(трифторметил)-2-пиридил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (7,45 г, 13,997 ммоль) растворяли в смеси THF (100 мл) и воды (20 мл). Молекулярный йод (1,05 г, 4,14 ммоль) добавляли. Затем смесь нагревали на масляной бане 50°C и перемешивали 3 ч. Ее охлаждали до к. т., обрабатывали с помощью Na₂S₂O₃ (5 г в 50 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃) и разбавляли с помощью EtOAc (100 мл). Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным MgSO₄,

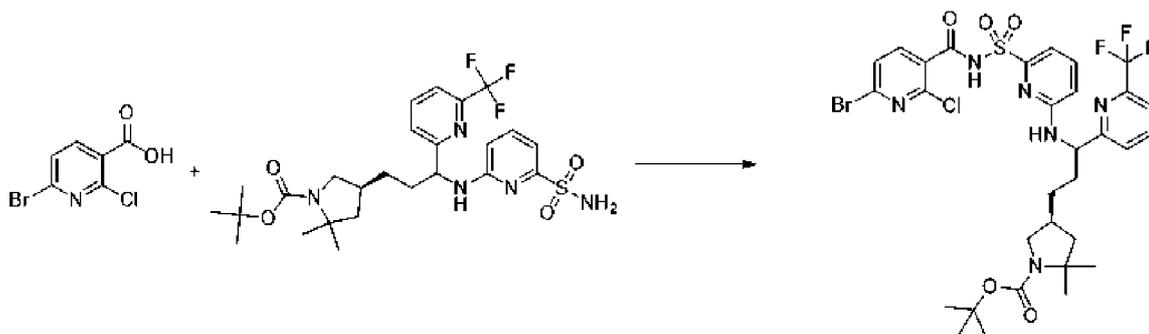
фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 80 г) с применением от 0 до 10% MeOH в DCM с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-[6-(трифторметил)-2-пиридил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата в виде светло-коричневой пены (4,6 г, 78%). ESI-MS масса/заряд: расчетное значение 401,229, обнаруженное 402,6 (M+1)⁺; время удерживания: 2,86 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 3. *трет*-Бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]-3-[6-(трифторметил)-2-пиридил]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



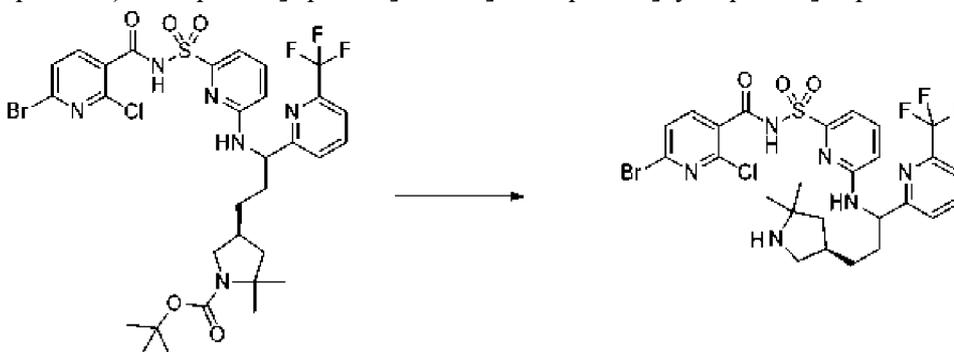
[00711] *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-амино-3-[6-(трифторметил)-2-пиридил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (4,6 г, 10,88 ммоль) растворяли в DMSO (6 мл). Добавляли одной порцией 6-фторпиридин-2-сульфонамид (1,92 г, 10,90 ммоль) с последующим добавлением Na₂CO₃ (3,5 г, 33,02 ммоль). Смесь помещали на предварительно нагретую масляную баню 110°C и перемешивали в атмосфере азота из баллона в течение 20 ч. Затем ее охлаждали до к. т., разбавляли водой (30 мл) и EtOAc (50 мл). Слои разделяли и органический слой промывали с помощью дополнительного количества воды (30 мл), соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 120 г) с применением от 5 до 50% EtOAc в гексанах с получением *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]-3-[6-(трифторметил)-2-пиридил]пропил]пирролидин-1-карбоксилата в виде светло-коричневой пены (3,7738 г, 60%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,01 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,87 (td, J=9,3, 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,74 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,98 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,73 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,52 (dt, J=12,0, 6,7 Гц, 1H), 2,76 (dtd, J=25,7, 10,6, 5,3 Гц, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,98-1,78 (m, 3H), 1,49-1,28 (m, 15H), 1,22 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 557,2284, обнаруженное 558,4 (M+1)⁺; время удерживания: 2,84 минуты (способ Н на основе LC).

Стадия 4. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-бром-2-хлорпиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-[6-(трифторметил)-2-пиридил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00712] Смесь 6-бром-2-хлор-пиридин-3-карбоновой кислоты (510 мг, 2,16 ммоль) и CDI (350 мг, 2,16 ммоль) растворяли в THF (3,6 мл) и смесь перемешивали при 60°C в течение 45 мин., затем добавляли *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[[6-сульфамойл-2-пиридил]амино]-3-[[6-(трифторметил)-2-пиридил]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (600 мг, 1,076 ммоль) с последующим добавлением DBU (726 мкл, 4,85 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали 1 н. раствором HCl в воде, водой, солевым раствором, высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали (флэш-хроматография: 40 г SiO₂, от 10 до 35% EtOAc в гексанах) с получением требуемого продукта: *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[[6-бром-2-хлор-пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]-3-[[6-(трифторметил)-2-пиридил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (590 мг, 71%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,89 (dq, *J*=13,7, 7,5, 6,8 Гц, 1H), 7,72 (dd, *J*=13,6, 8,0 Гц, 1H), 7,63 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,45 (ddd, *J*=17,1, 10,3, 6,5 Гц, 2H), 6,74-6,65 (m, 1H), 5,82 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 5,35-5,16 (m, 1H), 4,50-4,17 (m, 1H), 4,16-4,08 (m, 1H), 3,11 (q, *J*=10,2 Гц, 1H), 2,4-2,3 (m, 1H), 2,2-2,1 (m, 1H), 2,1-1,9 (m, 1H), 1,8-1,65 (m, 2H), 1,6-1,5 (m, 2H), 1,40-1,35 (m, 9H), 1,35-1,25 (m, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 776,1193, обнаруженное 776,9 (M+1)⁺; время удерживания: 0,8 минуты (способ D на основе LC).

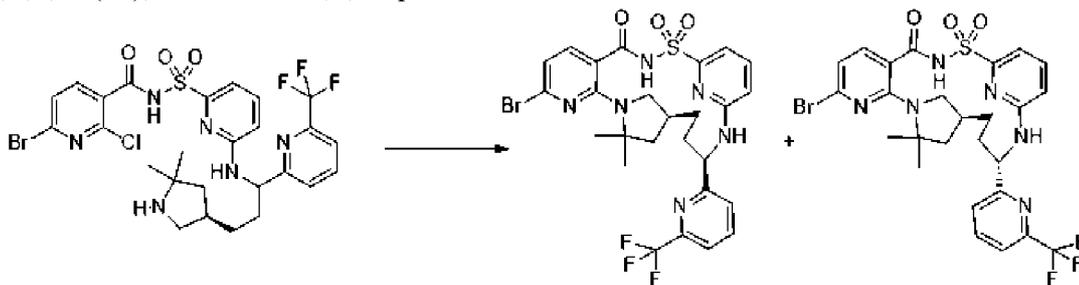
Стадия 5. 6-бром-2-хлор-N-[[6-[[3-[(3*R*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-[6-(трифторметил)-2-пиридил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид



[00713] К раствору *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[[6-бром-2-хлор-пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]-3-[[6-(трифторметил)-2-пиридил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (590 мг, 0,7602 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли TFA (1,8 мл, 23,36 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Раствор концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении, затем выпаривали совместно с THF (2 × 20 мл), затем высушивали в глубоком вакууме при к. т. в течение 16

ч. с получением 6-бром-2-хлор-*N*-[[[6-[[3-[(3*R*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-[6-(трифторметил)-2-пиридил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль) (772 мг, 100%). ESI-MS масса/заряд расч. 674,0689, обнаруженное 676,9 ($M+1$)⁺; время удерживания: 0,5 минуты (способ D на основе LC).

Стадия 6. (14*S*,17*R*)-8-бром-12,12-диметил-17-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион и (14*S*,17*S*)-8-бром-12,12-диметил-17-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион



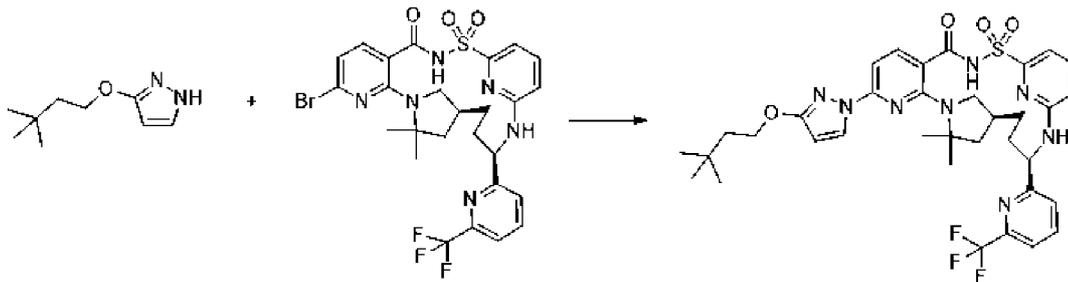
[00714] Смесь 6-бром-2-хлор-*N*-[[[6-[[3-[(3*R*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-[6-(трифторметил)-2-пиридил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль) (772 мг, 0,7583 ммоль) и карбоната калия (629 мг, 4,551 ммоль) в DMA (7,7 мл) нагревали при 140°C в течение 7 ч., охлаждали с помощью ледяной бани, разбавляли 100 мл EtOAc и 30 мл воды и затем 15 мл 1 М раствора HCl, что давало смесь с рН 2, определенного с помощью индикаторной бумаги. Смесь разделяли и органический слой разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью 100 мл EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали (MgSO₄) и выпаривали с получением масла. Остаток растворяли в DMSO (100 мг/мл) и разбавляли 1 объемом DMA. Данный раствор очищали с помощью препаративной SFC с элюированием градиентом от 5 mM раствором NH₃ в метаноле до CO₂ (от 40 до 70% в течение 10 мин.) через колонку 2-PIС 21,2 × 250 мм, размер частиц 5 мкм с получением в виде белых твердых веществ после выпаривания собранных фракций следующих продуктов:

[00715] первый диастереомер, который элюировался: (14*S*,17*R*)-8-бром-12,12-диметил-17-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (101 мг, 21%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,80 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,63 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,57 (t, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,52 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,46 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 6,77 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,71 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,54-5,41 (m, 2H), 3,33 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 2,97 (d, *J*=10,6 Гц, 1H), 2,54 (s, 2H), 1,96 (p, *J*=6,0 Гц, 3H), 1,68 (s, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,58 (s, 2H), 1,55 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд: расч. 638,0923, обнаруженное 639,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,79 минуты (способ A на основе LC).

[00716] Второй диастереомер, который элюировался: (14*S*,17*S*)-8-бром-12,12-диметил-17-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион

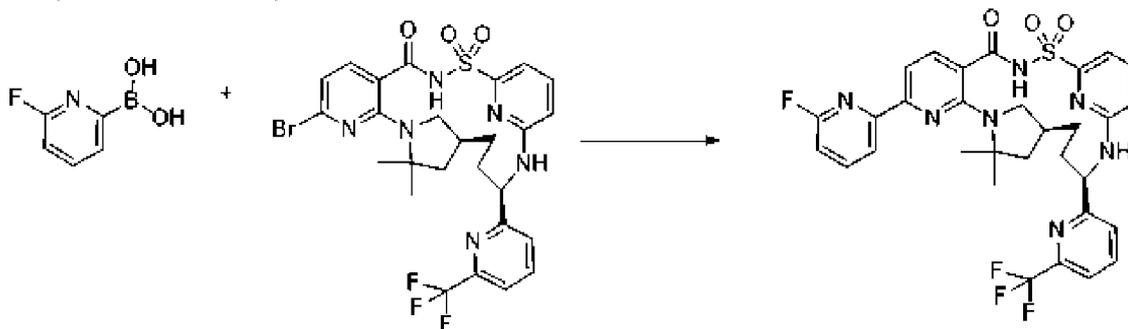
(77 мг, 16%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,90 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,67-7,58 (m, 3H), 7,54 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,55 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,23 (s, 1H), 2,34 (d, $J=12,9$ Гц, 1H), 2,02-1,80 (m, 5H), 1,72 (t, $J=11,5$ Гц, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,53 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд: расч. 638,0923, обнаруженное 639,3 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 1,86 минуты (способ А на основе LC).

Пример 118. Получение (14*S*,17*R*)-8-[3-(3,3-диметилбутоксид)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-17-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2 λ^6 -тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 306)



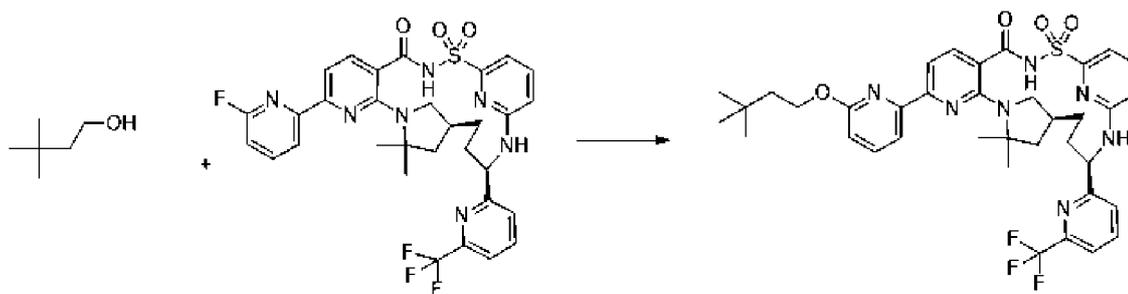
[00717] Смесь (14*S*,17*R*)-8-бром-12,12-диметил-17-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2 λ^6 -тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (45 мг, 0,07037 ммоль), 3-(3,3-диметилбутоксид)-1*H*-пиразола (47 мг, 0,28 ммоль), гексафенил-1,7-дипалладаноцикло[5.5.5.01,4.01,11.01,14.02,4.05,7.07,9.07,16]гептадека-2,5,8,11,13,16-гексаен-4,10,15-триона (3,1 мг, 0,0034 ммоль), (5-дифенилфосфанил-9,9-диметил-ксантен-4-ил)-дифенил-фосфана (6,2 мг, 0,011 ммоль), Cs_2CO_3 (92 мг, 0,28 ммоль) и DMF (700 мкл) дегазировали с помощью барботирования азота в течение 1 мин., затем нагревали до 100°C в течение 16 ч. Затем смесь разбавляли 2 мл воды, 2 мл DCM, затем 0,6 мл 1 М раствора HCl добавляли и смесь разделяли, когда индикаторная бумага показала pH равное 4. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (MgSO_4) и выпаривали. Остаток растворяли в смеси MeOH/ACN 1:1 при 40 мг/мл и подвергали препаративной SFC с элюированием градиентом от 5 mM раствора NH_3 в метаноле до CO_2 (от 15 до 50% в течение 10 мин.) через колонку 2- μPIC 21,2 \times 250 мм, размер частиц 5 мкм, с получением в виде белого твердого вещества (14*S*,17*R*)-8-[3-(3,3-диметилбутоксид)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-17-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2 λ^6 -тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (6,0 мг, 12%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,19 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,83 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,54 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,71 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,91 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 5,69 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,49 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,32 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 3,44 (s, 1H), 3,01 (t, $J=10,3$ Гц, 1H), 2,86 (d, $J=14,3$ Гц, 1H), 2,14 (t, $J=10,4$ Гц, 1H), 1,96 (s, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,74 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,59 (d, $J=12,4$ Гц, 3H), 1,00 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд: расч. 726,29236, обнаруженное 727,6 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 2,15 минуты (способ А на основе LC).

Пример 119. Получение (14*S*,17*R*)-8-(6-фторпиридин-2-ил)-12,12-диметил-17-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 308)



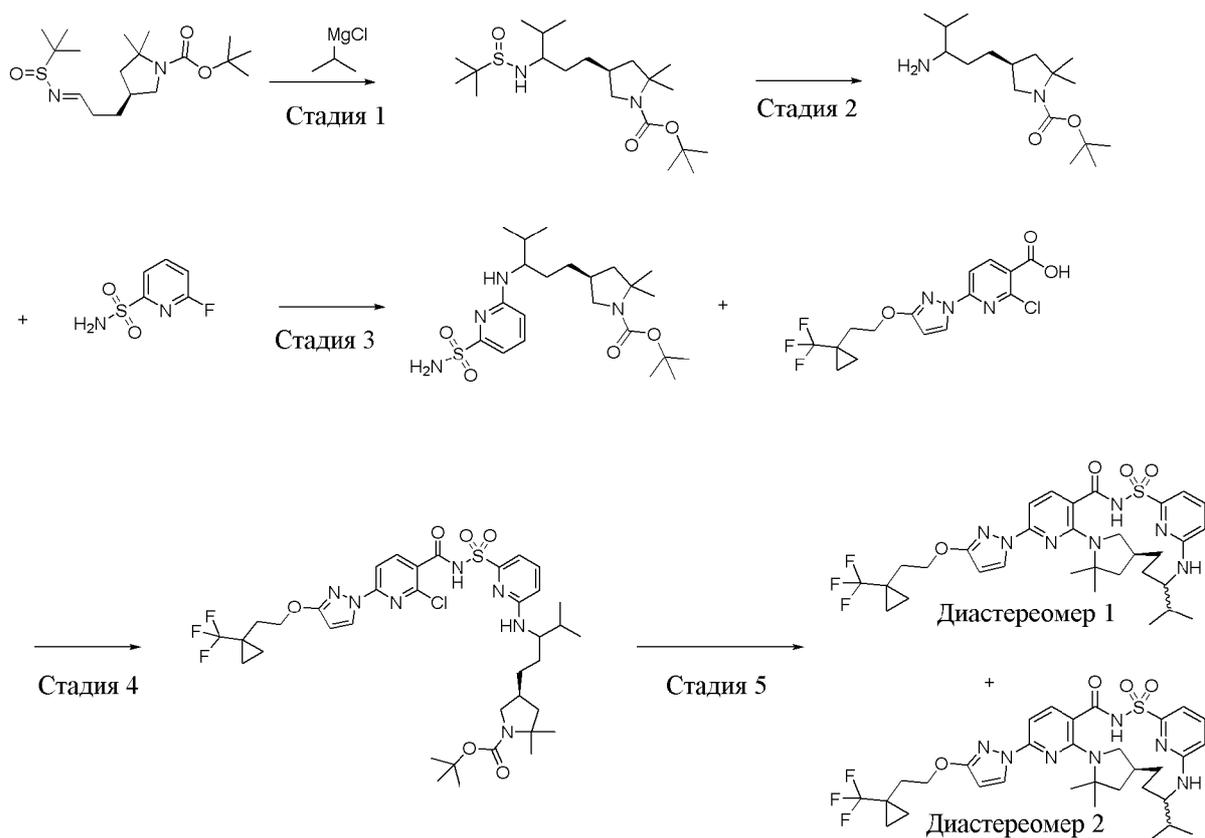
[00718] Смесь (14*S*,17*R*)-8-бром-12,12-диметил-17-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (48 мг, 0,075 ммоль), (6-фтор-2-пиридил)бороновой кислоты (32 мг, 0,23 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (5,5 мг, 0,0075 ммоль), ацетонитрила (840 мкл) и NaHCO₃ (446 мкл 1 М раствора, 0,446 ммоль) дегазировали с помощью барботирования азота в течение 1 мин., затем нагревали до 100°C в течение 2 ч. Затем смесь разбавляли 2 мл воды, 2 мл смеси DCM/MeOH 5:1, затем 0,5 мл 1 М раствора HCl добавляли и смесь разделяли, когда индикаторная бумага показала pH 4. Слои разделяли и водный слой экстрагировали смесью 5:1 DCM/MeOH (2 мл). Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (4 г SiO₂, градиент от 10 до 40% EtOAc в гексанах в течение 15 мин.) с получением целевого продукта: (14*S*,17*R*)-8-(6-фторпиридин-2-ил)-12,12-диметил-17-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (47,8 мг, 97%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,95 (s, 1H), 8,17 (dd, *J*=7,3, 2,1 Гц, 1H), 8,09 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,89 (tt, *J*=17,0, 7,9 Гц, 3H), 7,58 (ddd, *J*=24,3, 13,5, 7,8 Гц, 4H), 6,97 (dd, *J*=8,0, 2,7 Гц, 1H), 6,73 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 5,73 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 5,51 (q, *J*=7,7 Гц, 1H), 3,96 (q, *J*=7,1, 6,4 Гц, 1H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,45 (dd, *J*=9,6, 6,7 Гц, 1H), 3,04 (t, *J*=10,2 Гц, 1H), 2,92 (t, *J*=14,5 Гц, 1H), 2,20 (dd, *J*=12,4, 8,2 Гц, 1H), 1,98 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 1,91-1,79 (m, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,65 (d, *J*=11,0 Гц, 1H). ESI-MS масса/заряд: расч. 655,19885, обнаруженное 656,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,78 минуты (способ A на основе LC).

Пример 120. Получение (14*S*,17*R*)-8-[6-(3,3-диметилбутоксипиридин-2-ил)]-12,12-диметил-17-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 304)

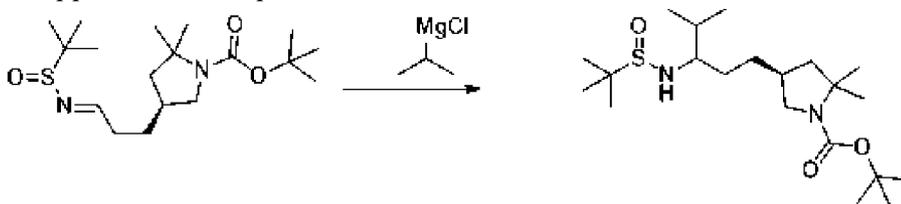


[00719] К раствору 3,3-диметилбутан-1-ола (610 мкл 0,25 М раствора, 0,152 ммоль) в DMF добавляли [бис(триметилсилил)амино]натрий (152 мкл 1 М раствора, 0,152 ммоль) и после перемешивания при к. т. в течение 1 мин. затем данный раствор добавляли к (14*S*,17*R*)-8-(6-фторпиридин-2-ил)-12,12-диметил-17-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триону (20 мг, 0,0305 ммоль). Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч., разбавляли 5 мл DCM и затем 0,2 мл 1 н. раствора HCl и добавляли 5 мл воды (индикаторная бумага показала pH <4). Смесь разделяли, водный слой экстрагировали с помощью DCM, органические слои высушивали (MgSO₄) и выпаривали. Остаток подвергали препаративной SFC с элюированием градиентом от 5 mM раствора NH₃ в метаноле до CO₂ (от 15 до 50% в течение 10 мин.) через колонку 2-PIС 21,2 × 250 мм, размер частиц 5 мкм, с получением в виде белого твердого вещества целевого продукта: (14*S*,17*R*)-8-[6-(3,3-диметилбутоксипиридин-2-ил)]-12,12-диметил-17-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (4,3 мг, 19%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,11 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (d, *J*=7,3 Гц, 2H), 7,66 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,58 (s, 4H), 6,73 (t, *J*=8,0 Гц, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,49 (t, *J*=7,4 Гц, 2H), 3,46 (s, 1H), 3,02 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 2,23 (s, 1H), 1,97 (s, 1H), 1,76 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 1,71 (s, 2H), 1,66-1,52 (m, 8H), 1,02 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд: расч.

Пример 121. Получение (14*S*)-12,12-диметил-17-(пропан-2-ил)-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 1, соединение 358) и (14*S*)-12,12-диметил-17-(пропан-2-ил)-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 2, соединение 357)



Стадия 1. трет-Бутил-(4S)-4-[3-(трет-бутилсульфиниламино)-4-метилпентил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

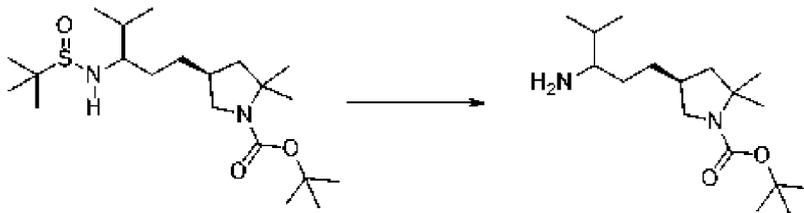


[00720] *трет*-Бутил-(4S)-4-[(3E)-3-*трет*-бутилсульфинилиминопропил]-2,2-диметил

[00721] пирролидин-1-карбоксилат (10 г, 26,496 ммоль) растворяли в THF (150 мл). Раствор охлаждали до -78°C с применением бани с сухим льдом и ацетоном в атмосфере азота из баллона и перемешивали 5 мин. Добавляли по каплям хлорид изопропилмагния (125 мл 1,3 М раствора в THF, 162,50 ммоль). Обеспечивали нагревание смеси до не более $\sim 35^{\circ}\text{C}$ и перемешивали в течение 1 часа. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (80 мл). Смесь нагревали до к. т. Добавляли EtOAc (200 мл) и воду (100 мл). Слои разделяли и водный слой еще один раз экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного *трет*-бутил-(4S)-4-[3-(*трет*-бутилсульфиниламино)-4-метилпентил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (12,5 г, 100%). ESI-MS масса/заряд расч. 402,2916, обнаруженное 403,6 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 4,02 минуты (способ В на основе LC).

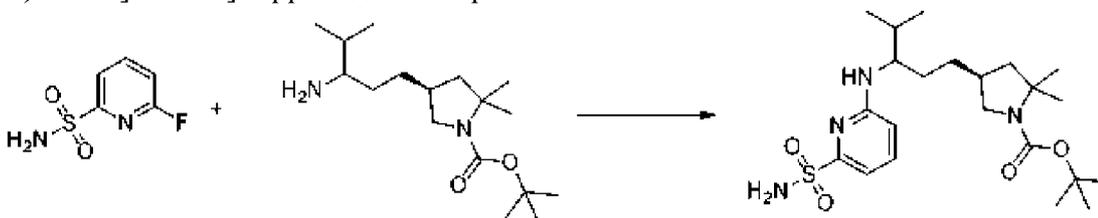
Стадия 2. трет-Бутил-(4S)-4-(3-амино-4-метилпентил)-2,2-диметилпирролидин-1-

карбоксилат



[00722] *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-(*трет*-бутилсульфиниламино)-4-метилпентил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (12,5 г, 26,39 ммоль) растворяли в смеси растворителей THF (180 мл) и воды (36 мл). Молекулярный йод (2 г, 7,86 ммоль) добавляли одной порцией. Смесь перемешивали при 35°C в течение 18 ч. Затем ее охлаждали до к. т. и разделяли между EtOAc (300 мл) и Na₂S₂O₃ (50 г) в насыщенном водном растворе NaHCO₃ (300 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали еще один раз с помощью EtOAc (200 мл). Органический слой концентрировали. Остаток растворяли в 1 М растворе HCl (500 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (300 мл). Повышали основность водного слоя с помощью 2,5 М раствора NaOH и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 300 мл). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-(3-амино-4-метилпентил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (6,8 г, 82%). ESI-MS масса/заряд расч. 298,262, обнаруженное 299,7 (M+1)⁺; время удерживания: 2,69 минуты (способ В на основе LC).

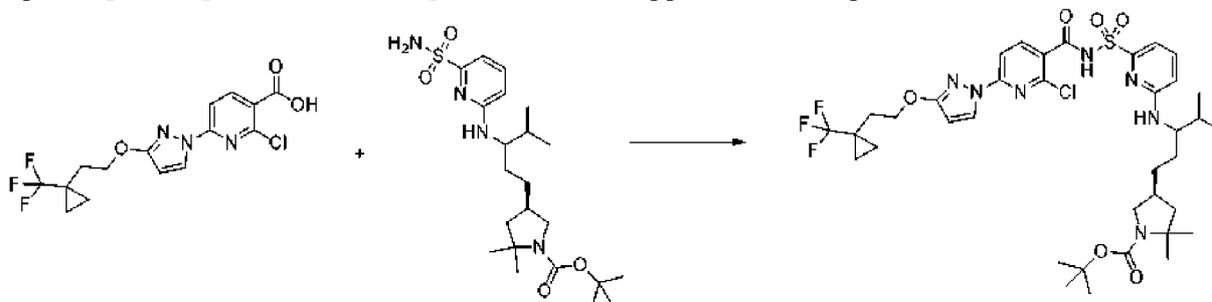
Стадия 3. *трет*-Бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[4-метил-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пентил]пирролидин-1-карбоксилат



[00723] К смеси *трет*-бутил-(4*S*)-4-(3-амино-4-метилпентил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (6,8 г, 21,64 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамида (7,5 г, 40,44 ммоль) в DMSO (20 мл) добавляли DIEA (12 мл, 68,89 ммоль). Смесь перемешивали при 115°C в течение 20 часов. Затем ее охлаждали до к. т. и разделяли между EtOAc (300 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (500 мл). Водный слой экстрагировали с помощью большего количества EtOAc (300 мл). Объединенный раствор в EtOAc промывали солевым раствором (2 × 500 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением от 0 до 70% EtOAc в гексанах с получением *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[4-метил-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пентил]пирролидин-1-карбоксилата (8,1 г, 79%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,90 (d, J=7,1 Гц, 1H), 6,72 (d, J=9,1 Гц, 1H), 6,65 (d, J=8,3 Гц, 1H), 3,52 (dt, J=18,4, 10,7 Гц, 1H), 2,82-2,69 (m, 1H), 2,07 (d, J=10,9 Гц, 1H), 1,85 (d, J=17,6

Гц, 1H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,50 (d, $J=11,8$ Гц, 1H), 1,43-1,28 (m, 16H), 1,23 (d, $J=2,9$ Гц, 3H), 0,88 (dd, $J=9,1, 6,7$ Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 454,2614, обнаруженное 455,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,77 минуты (способ Н на основе LC).

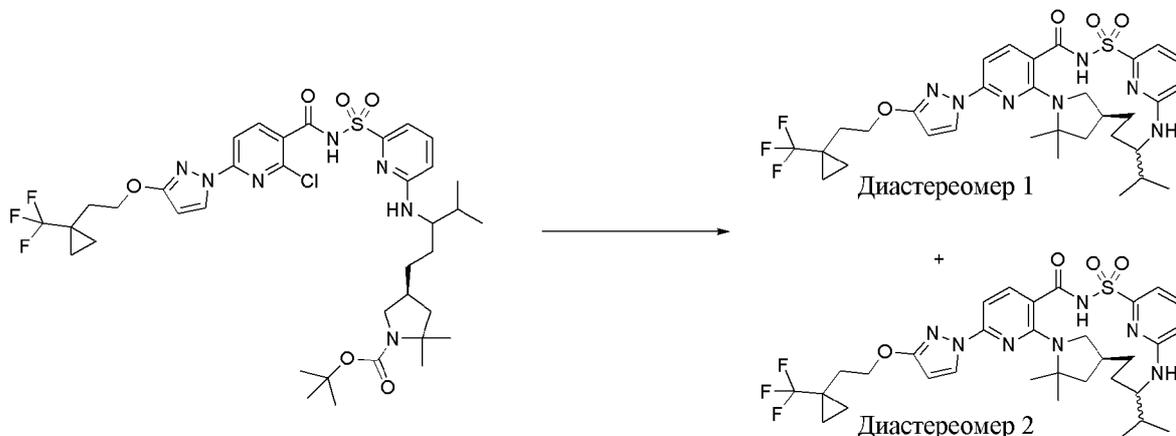
Стадия 4. трет-Бутил-(4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]-4-метилпентил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00724] К раствору 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (175 мг, 0,47 ммоль) в THF (5 мл) добавляли CDI (77 мг, 0,47 ммоль) (перекристаллизованный из THF) и смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Затем добавляли *трет*-бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[4-метил-3-[[6-сульфамоил-2-пиридил]амино]пентил]пирролидин-1-карбоксилат (151,5 мг, 0,33 ммоль) с последующим добавлением DBU (200 мкл, 1,34 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой дополнительно промывали 10% раствором лимонной кислоты с последующим промыванием солевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, выпаривали и затем очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 40 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с последующим хроматографированием на второй колонке с силикагелем (колонка 24 грамм) с применением градиента от 100% дихлорметана до 15% метанола в дихлорметане с получением *трет*-бутил-(4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]-4-метилпентил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (155 мг, 57%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,75 (s, 1H), 8,41 (t, $J=3,9$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,59 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,77 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,19 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 4,35 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,58-3,41 (m, 1H), 2,69 (q, $J=10,1, 9,6$ Гц, 1H), 2,09 (d, $J=3,9$ Гц, 4H), 1,98 (s, 1H), 1,77 (dd, $J=12,9, 6,6$ Гц, 2H), 1,49 (s, 1H), 1,36 (d, $J=15,9$ Гц, 9H), 1,31-1,26 (m, 4H), 1,25-1,19 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 0,96 (d, $J=5,1$ Гц, 2H), 0,89 (s, 2H), 0,83 (d, $J=6,8$ Гц, 6H). ESI-MS масса/заряд: расч. 811,31055, обнаруженное 812,6 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,49 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 5. (14S)-12,12-диметил-17-(пропан-2-ил)-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион

(диастереомер 1, соединение 358) и (1*S*)-12,12-диметил-17-(пропан-2-ил)-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2, соединение 357)



[00725]

трет-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-

(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]-4-метил-пентил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (145 мг, 0,18 ммоль) растворяли в DCM (4,0 мл) и к смеси добавляли HCl (2 мл 4 М раствора в диоксане, 8,0 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч. смесь выпаривали до сухого состояния, затем разбавляли диэтиловым эфиром (5 мл × 2) и повторно концентрировали. Затем материал помещали в насос высокого вакуума в течение 2 ч. с получением промежуточного соединения 2-хлор-*N*-[[6-[[1-[2-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]этил]-2-метилпропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (гидрохлоридная соль) в виде грязно-белого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд*: расчетное значение 711,2581, обнаруженное 712,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,76 минуты.

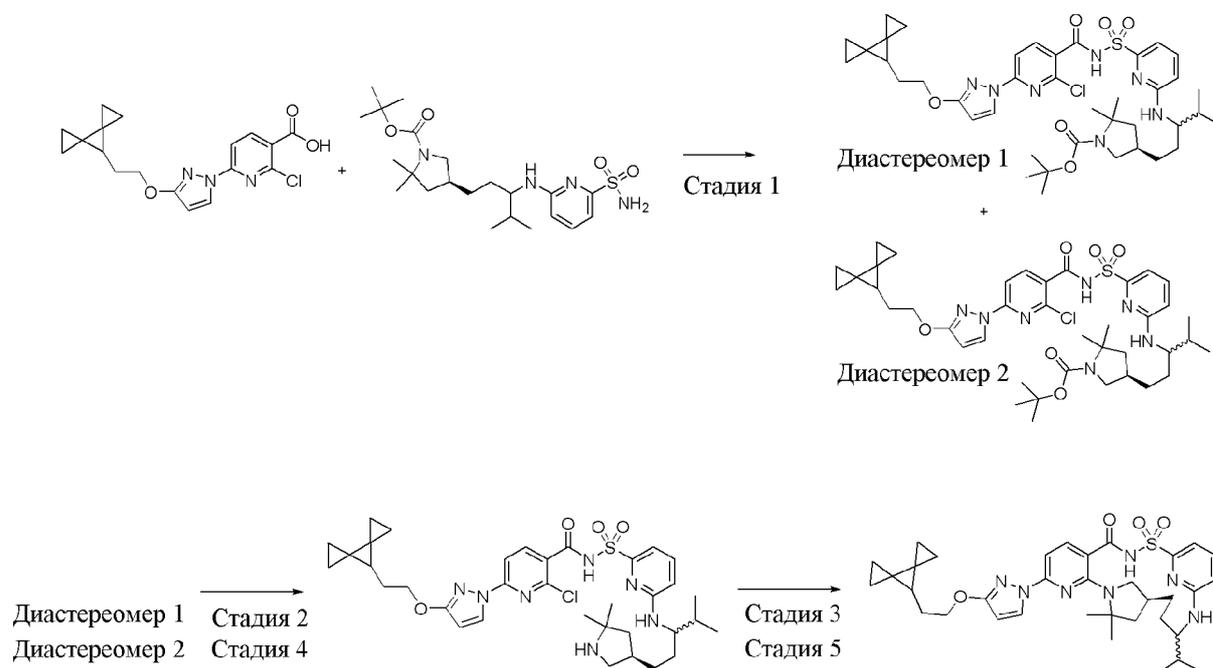
[00726] Материал объединяли с K₂CO₃ (175 мг, 1,266 ммоль), молекулярные сита 3 Å и DMSO (5 мл) во флаконе, который продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 155°C и перемешивали в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали и концентрировали в потоке азота с получением остатка, который очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и способа на основе HPLC-MS с градиентом от 30 до 99% A1B1 (ацетонитрил-вода+5-миллимолярный раствор HCl, способ за 15 минут ×4 введения) с получением двух продуктов:

[00727] диастереомер 1, более полярный, желтовато-коричневое твердое вещество: (1*S*)-12,12-диметил-17-(пропан-2-ил)-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (25,55 мг, 42%). ESI-MS *масса/заряд* расч.

675,28143, обнаруженное 676,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,33 минуты (способ А на основе LC).

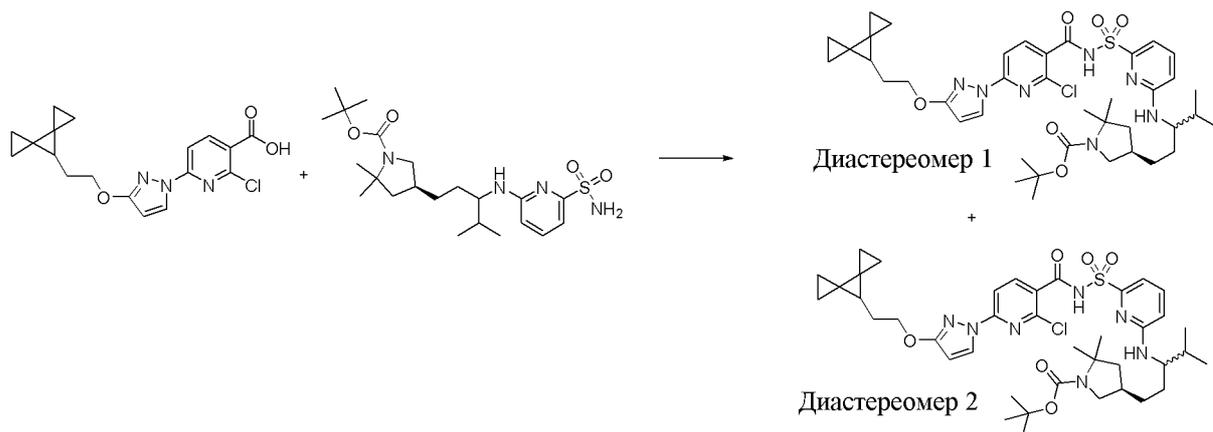
[00728] Диастереомер 2, менее полярный, желтовато-коричневое твердое вещество: (1*S*)-12,12-диметил-17-(пропан-2-ил)-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил}-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (18,18 мг, 30%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,21 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,67 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,58 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,90 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 6,78 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 6,11 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 4,32 (t, *J*=7,0 Гц, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,13 (s, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,27 (s, 1H), 2,08 (t, *J*=7,1 Гц, 2H), 2,01 (s, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,67 (s, 2H), 1,56 (d, *J*=28,2 Гц, 7H), 1,20 (s, 1H), 0,96 (d, *J*=4,9 Гц, 2H), 0,89 (t, *J*=6,5 Гц, 8H). ESI-MS масса/заряд: расч. 675,28143, обнаруженное 676,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,4 минуты (способ А на основе LC).

Пример 122. Получение (1*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этоксипиразол-1-ил)-12,12-диметил-17-(пропан-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 1, соединение 354) и (1*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этоксипиразол-1-ил)-12,12-диметил-17-(пропан-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 2, соединение 353)



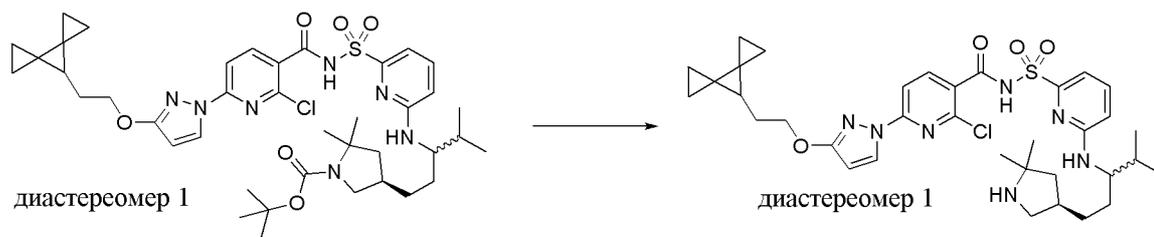
Стадия 1. трет-Бутил-(4*R*)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]-4-метилпентил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат, диастереомер 1, и трет-бутил-(4*R*)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]-4-метилпентил]-2,2-диметилпирролидин-1-

карбоксилат, диастереомер 2



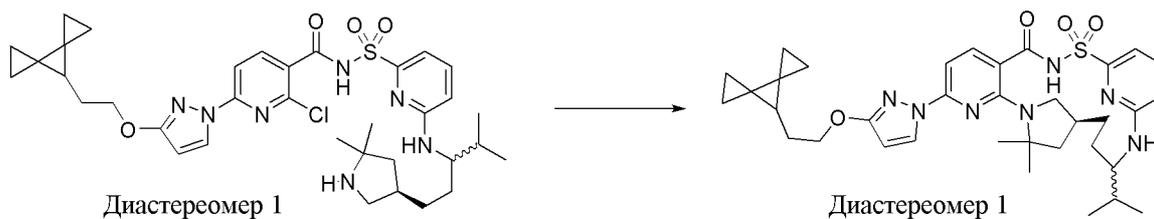
[00729] К раствору 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,28 ммоль) в THF (600 мкл) добавляли CDI (56,28 мг, 0,35 ммоль) (перекристаллизованный из THF) и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч., затем *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[4-метил-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пентил]пирролидин-1-карбоксилат (132,7 мг, 0,29 ммоль) добавляли в виде раствора в THF (600 мкл) с последующим добавлением DBU (132,8 мг, 0,8723 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc, затем HCl (310 мкл 6 М раствора, 1,864 ммоль) добавляли, затем pH водного слоя составил 1. Слои разделяли и органический слой промывали водой и соевым раствором (1×), затем высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением белой пены, которую фильтровали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки LuNa C₁₈ (2) (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и осуществлением хроматографирования с двойным градиентом от 50 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 мМ HCl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл, и температура колонки=25°C) с получением в качестве элюированного диастереомера 1 *трет*-бутил-(4*R*)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]-4-метилпентил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (50 мг, 45%), и в качестве элюированного диастереомера 2 *трет*-бутил-(4*R*)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]-4-метилпентил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (55 мг, 50%), оба в виде белых твердых веществ.

Стадия 2. 2-хлор-N-[[6-[[1-[2-[(3*R*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]этил]-2-метилпропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид, диастереомер 1



[00730] *трет*-Бутил-(4*R*)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]-4-метилпентил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (50 мг, 0,06278 ммоль) (диастереомер 1) растворяли в DCM (218,2 мкл) и к смеси добавляли TFA (193,6 мкл, 2,51 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Концентрировали смесь до сухого состояния при пониженном давлении, добавляли 1 мл толуола и удаляли путем ротационного выпаривания (водяная баня 45°C). Снова добавляли 1 мл толуола и удаляли с помощью ротационного выпаривания (водяная баня 45°C), затем высушивали в высоком вакууме с получением 2-хлор-*N*-[[6-[[1-[2-[(3*R*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]этил]-2-метилпропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (трифторацетатная соль) в виде белого твердого вещества (50,87 мг, 100%). ESI-MS масса/заряд расч. 695,30206, обнаруженное 696,7 (M+)⁺; время удерживания: 0,75 минуты (способ D на основе LC).

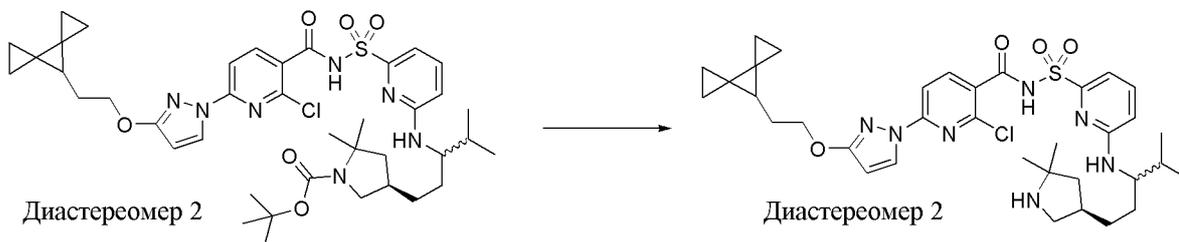
Стадия 3. (1*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-17-(пропан-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, диастереомер 1 (соединение 56)



[00731] К раствору 2-хлор-*N*-[[6-[[1-[2-[(3*R*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]этил]-2-метилпропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида, диастереомера 1 (трифторацетатная соль) (50,87 мг, 0,06278 ммоль) в NMP (3 мл) добавляли карбонат калия (60,76 мг, 0,4396 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин. Смесь нагревали при 165°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 1 н. раствором HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (1×). Органическую фазу промывали солевым раствором (1×), высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали с получением коричневого масла, которое фильтровали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки LuNa C₁₈ (2) (75 × 30 мм, размер

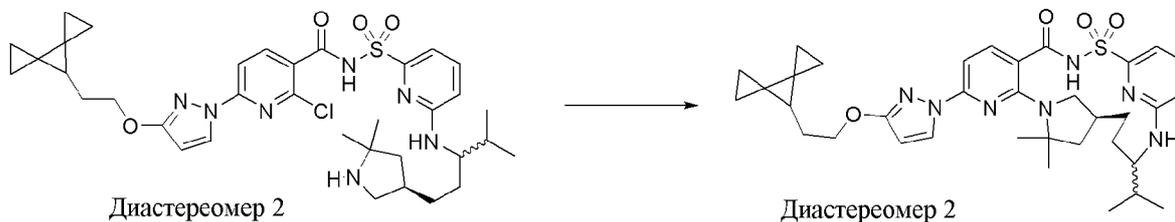
частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00С-4252-U0-AX), и осуществлением хроматографирования с двойным градиентом от 50 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 mM HCl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл, и температура колонки=25°C) с получением (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-17-(пропан-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, диастереомера 1, в виде белого твердого вещества (28 мг, 68%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,19 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,66 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,58 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,89 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 6,78 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,07 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 4,21 (t, *J*=6,7 Гц, 2H), 3,13 (s, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,27 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 2,00 (s, 1H), 1,88 (dd, *J*=12,0, 5,9 Гц, 1H), 1,81 (q, *J*=6,7 Гц, 2H), 1,67 (s, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,57 (s, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,47 (t, *J*=6,6 Гц, 1H), 1,20 (s, 1H), 0,89 (t, *J*=6,7 Гц, 6H), 0,87-0,78 (m, 4H), 0,64 (dd, *J*=8,1, 4,1 Гц, 2H), 0,50 (dd, *J*=8,4, 4,2 Гц, 2H). Два протона в ЯМР невидимые из-за сигналов воды или DMSO-d₆. ESI-MS масса/заряд расч. 659,3254, обнаруженное 660,7 (M+1)⁺; время удерживания: 1,75 минуты (способ М на основе LC).

Стадия 4. 2-хлор-*N*-[[6-[[1-[2-[(3*R*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]этил]-2-метилпропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид, диастереомер 2



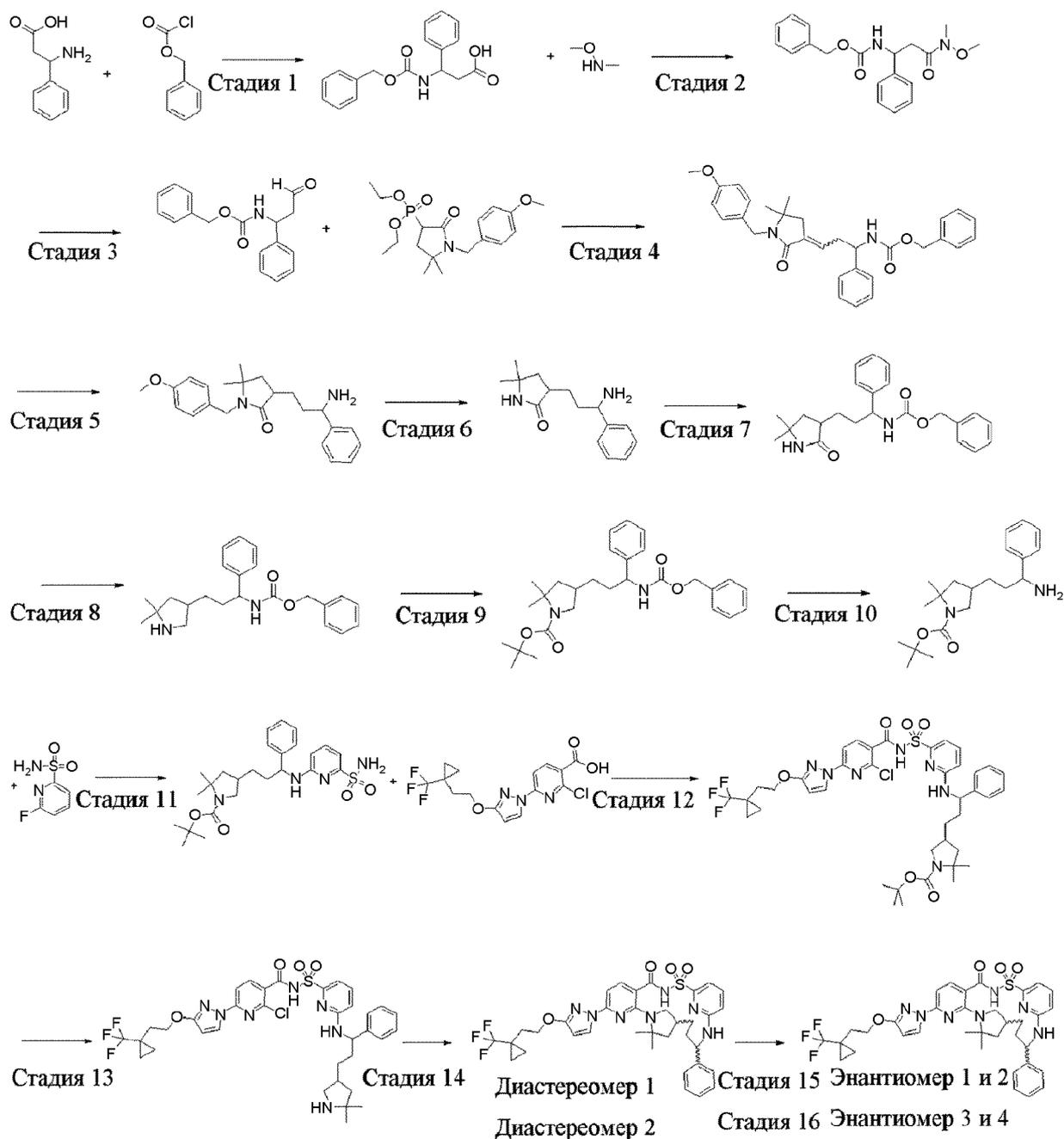
[00732] *трет*-Бутил-(4*R*)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]-4-метилпентил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (55 мг, 0,069 ммоль) (диастереомер 2) растворяли в DCM (240 мкл) и к смеси добавляли TFA (213 мкл, 2,76 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Концентрировали смесь до сухого состояния при пониженном давлении, добавляли 1 мл толуола и удаляли путем ротационного выпаривания (водяная баня 45°C). Снова добавляли 1 мл толуола и удаляли с помощью ротационного выпаривания (водяная баня 45°C), затем высушивали в высоком вакууме с получением 2-хлор-*N*-[[6-[[1-[2-[(3*R*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]этил]-2-метилпропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид, диастереомера 2 (трифторацетатная соль) в виде белого твердого вещества (55,96 мг, 100%). ESI-MS масса/заряд расч. 695,30206, обнаруженное 696,7 (M+1)⁺; время удерживания: 0,75 минуты (способ D на основе LC).

Стадия 5. (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-17-(пропан-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 55)

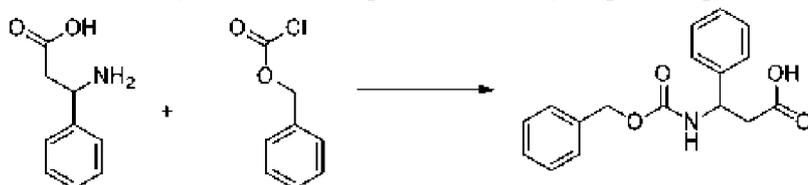


[00733] К раствору 2-хлор-*N*-[[6-[[1-[2-[(3*R*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]этил]-2-метилпропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид, диастереомера 2 (трифторацетатная соль) (55,96 мг, 0,069 ммоль) в NMP (3 мл) добавляли карбонат калия (66,84 мг, 0,4836 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин. Смесь нагревали при 165°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 1 н. раствором HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (1×). Органическую фазу промывали солевым раствором (1×), высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали с получением коричневого масла, которое фильтровали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки LuNa C₁₈ (2) (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и осуществлением хроматографирования с двойным градиентом от 50 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 mM HCl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-17-(пропан-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, диастереомера 2 в виде белого твердого вещества (27,2 мг, 60%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,21 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,83 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,56 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,02 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 6,92 (dd, *J*=8,7, 4,8 Гц, 2H), 6,74 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,09 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 4,22 (t, *J*=6,7 Гц, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,15 (dd, *J*=10,6, 6,9 Гц, 1H), 2,68 (t, *J*=10,6 Гц, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,83 (dq, *J*=19,6, 6,6, 6,0 Гц, 3H), 1,64 (d, *J*=6,1 Гц, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,57 (d, *J*=12,5 Гц, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,48 (t, *J*=6,7 Гц, 2H), 1,32-1,21 (m, 1H), 0,92-0,79 (m, 10H), 0,68-0,61 (m, 2H), 0,50 (d, *J*=8,5 Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 659,3254, обнаруженное 660,7 (M+1)⁺; время удерживания: 1,62 минуты (способ М на основе LC).

Пример 123. Получение 12,12-диметил-17-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 388 (энантиомер 1), соединения 387 (энантиомер 2), соединения 384 (энантиомер 3) и соединения 383 (энантиомер 4)



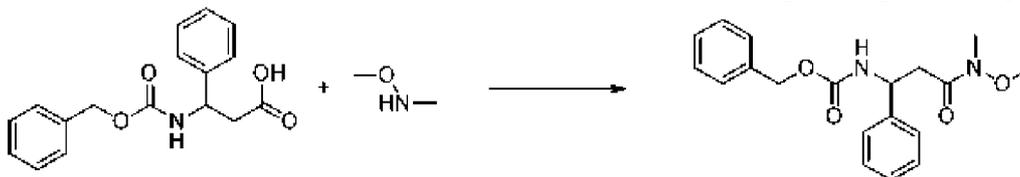
Стадия 1. 3-(бензилоксикарбониламино)-3-фенилпропановая кислота



[00734] 3-Амино-3-фенилпропановую кислоту (30 г, 177,98 ммоль) смешивали с гидроксидом натрия (180 мл 1 М раствора, 180,00 ммоль) и охлаждали на бане с ледяной водой. Сbz хлорид (30 мл, 188,87 ммоль) добавляли наряду с гидроксидом натрия (180 мл 1 М раствора, 180,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 часов. Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (450 мл). Слои разделяли и водный слой охлаждали на бане с ледяной водой. Конц. HCl добавляли до тех пор, пока pH раствора не

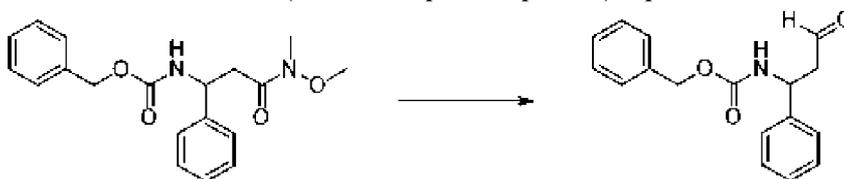
достиг 1. Затем раствор экстрагировали с помощью DCM (500 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (800 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 3-(бензилоксикарбониламино)-3-фенилпропановой кислоты (40,8 г, 73%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 299,1158, обнаруженное 300,5 (M+1)⁺; время удерживания: 3,26 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 2. бензил-N-[3-[метокси(метил)амино]-3-оксо-1-фенилпропил]карбамат



[00735] В круглодонную колбу объемом 500 мл, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли 3-(бензилоксикарбониламино)-3-фенилпропановую кислоту (9,5 г, 28,57 ммоль), дихлорметан (50 мл) и тетрагидрофуран (200 мл). К данному перемешанному раствору добавляли 1,1'-карбонилдиимидазон (6 г, 36,26 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 40 минут. В данное время *N*, *O*-диметилгидроксиламин (гидрохлоридная соль) (3,6 г, 36,17 ммоль) добавляли. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов. Реакционную смесь объединяли с другой реакционной смесью, полученной из 3,5 г 3-(бензилоксикарбониламино)-3-фенилпропановой кислоты, и ее гасили 1 М раствором HCl (100 мл), и растворители удаляли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл) и смесью 1:1 солевого раствора и насыщенного раствора бикарбоната натрия (200 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением бензил-*N*-[3-[метокси(метил)амино]-3-оксо-1-фенилпропил]карбамата (13,5 г, уточненный выход: 96%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 342,16, обнаруженное 343,4 (M+1)⁺; время удерживания: 3,22 минуты (способ В на основе LC).

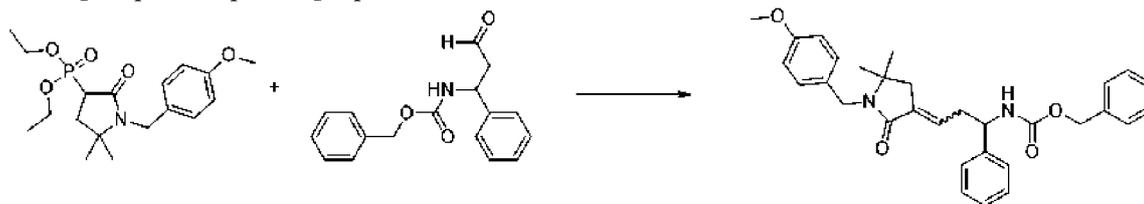
Стадия 3. бензил-N-(3-оксо-1-фенилпропил)карбамат



[00736] К раствору бензил-*N*-[3-[метокси(метил)амино]-3-оксо-1-фенилпропил]карбамата (61,95 г, 171,89 ммоль) в тетрагидрофуране (800 мл) добавляли LiAlH₄ (2 М раствор в THF, 130 мл, 260 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 50 минут, постепенно поднимая температуру от 0°C до 25°C. Смесь гасили 5% раствором HCl (800 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 600 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением бензил-*N*-(3-оксо-1-фенилпропил)карбамата (48,38 г, 94%). ESI-MS масса/заряд расч. 283,1208, обнаруженное 284,4 (M+1)⁺; время удерживания: 3,25 минуты (способ В на основе LC).

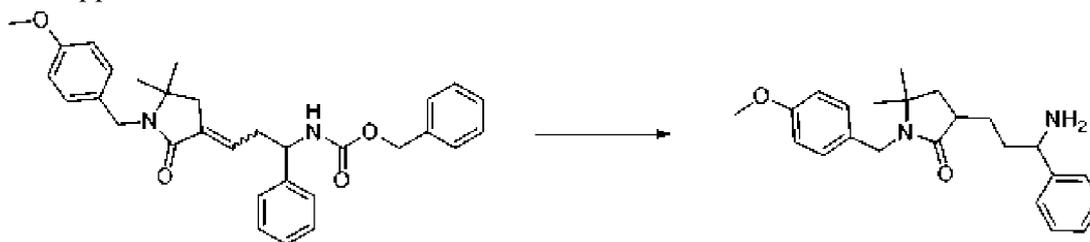
Стадия 4. бензил-N-[3-[1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметил-2-оксопирролидин-

3-илиден]-1-фенилпропил]карбамат



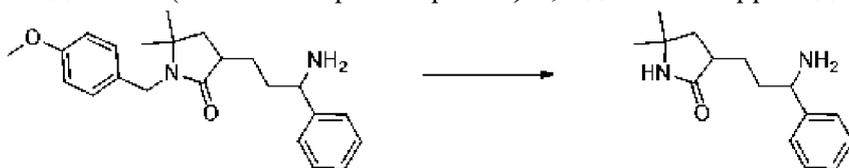
[00737] 3-Диэтоксифосфорил-1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-он (5 г, 12,86 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (95 мл) и охлаждали на бане с ледяной водой. Добавляли 60% NaH в минеральном масле (1,2 г, 30 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение тридцати минут. Бензил-*N*-(3-оксо-1-фенилпропил)карбамат (6,17 г, 17,422 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (35 мл), полученный раствор добавляли в медленном потоке к охлажденному раствору фосфоната. Полученную смесь перемешивали при 0°C и обеспечивали нагревание до комнатной температуры и перемешивали в течение шестнадцати часов. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток (объединенный с другим неочищенным продуктом из той же реакционной смеси с применением 2 г 3-диэтоксифосфорил-1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-она) очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента 30-70% гексаны-этилацетат с получением бензил-*N*-[3-[1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметил-2-оксо-пирролидин-3-илиден]-1-фенилпропил]карбамата в виде грязно-белого твердого вещества (3,68 г, уточненный выход 40%). ESI-MS масса/заряд расч. 498,2519, обнаруженное 499,7 (M+1)⁺; время удерживания: 3,85 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 5. 3-(3-амино-3-фенилпропил)-1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-он



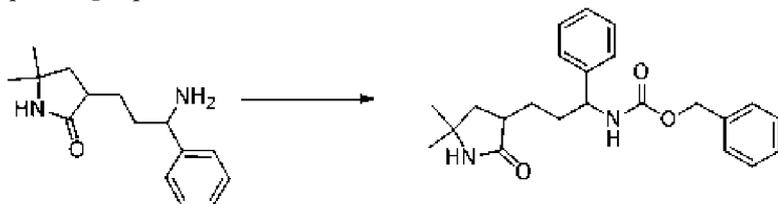
[00738] К раствору бензил-*N*-[3-[1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-илиден]-1-фенилпропил]карбамата (11,32 г, 21,57 ммоль) в этилацетате (90 мл), тетрагидрофуране (10 мл) и уксусной кислоте (6 мл) добавляли 10% палладий на угле (5,0 г). Смесь вводили в реакцию на шейкере Парра при давлении водорода 60 фунтов/кв. дюйм в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного 3-(3-амино-3-фенилпропил)-1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-она (ацетатная соль) (12,5 г, 129%), ESI-MS масса/заряд расч. 366,2307, обнаруженное 367,5 (M+1)⁺; время удерживания: 3,02 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 6. 3-(3-амино-3-фенилпропил)-5,5-диметилпирролидин-2-он



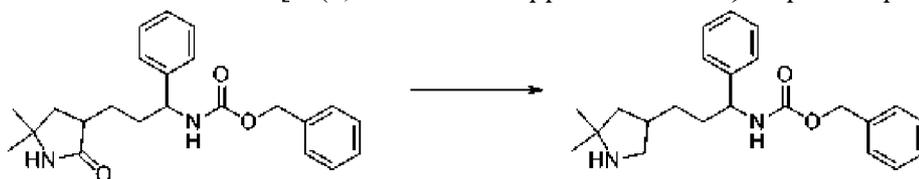
[00739] Раствор 3-(3-амино-3-фенилпропил)-1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-она (ацетатная соль) (6,75 г, 15,03 ммоль) в TFA (18 мл) нагревали при 125°C в микроволновом реакторе в течение 11 часов. Полученный раствор концентрировали с удалением TFA. Остаток разбавляли дихлорметаном (150 мл) и повышали основность с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (150 мл). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением 3-(3-амино-3-фенилпропил)-5,5-диметилпирролидин-2-она (2,29 г, 59%) в виде оранжевого геля. ESI-MS масса/заряд расч. 246,1732, обнаруженное 247,6 (M+1)⁺; время удерживания: 2,44 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 7. бензил-N-[3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-1-фенилпропил]карбамат



[00740] К раствору 3-(3-амино-3-фенилпропил)-5,5-диметилпирролидин-2-она (2,29 г, 8,83 ммоль) в триэтилаmine, 11 мл, 78,921 ммоль) и дихлорметане (80 мл) добавляли хлорид Cbz (1,5 мл, 9,44 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов и затем 1N HCl (200 мл) и дихлорметан (200 мл) добавляли. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного бензил-N-[3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-1-фенилпропил]карбамата (3,56 г, 101%) в виде оранжевого геля. ESI-MS масса/заряд расч. 380,21, обнаруженное 381,6 (M+1)⁺; время удерживания: 3,52 минуты (способ В на основе LC).

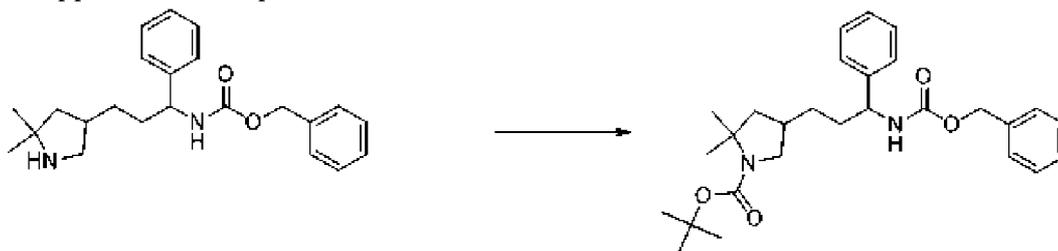
Стадия 8. бензил-N-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)-1-фенилпропил]карбамат



[00741] К раствору бензил-N-[3-(5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-1-фенилпропил]карбамата (1,55 г, 3,66 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (25 мл) с обратным холодильником 2 M раствор комплекса борандиметилсульфида в THF (15 мл, 30 ммоль) добавляли по каплям. После 3 часов смесь охлаждали до 0°C и 15 мл раствора MeOH/HCl (9:1) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов,

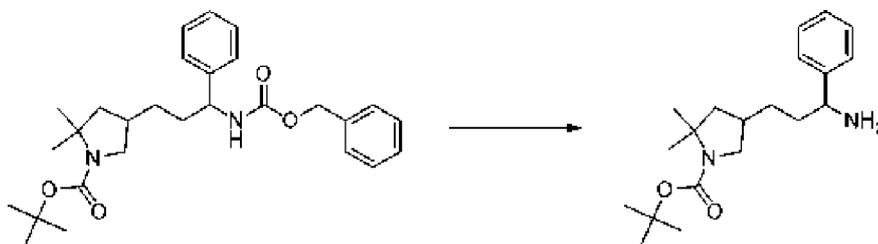
обеспечивали ее охлаждение до температуры окружающей среды и ее концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (3 × 50 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, бензил-*N*-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)-1-фенилпропил]карбамата (1,89 г, 98%), ESI-MS масса/заряд расч. 366,2307, обнаруженное 367,6 (M+1)⁺; время удерживания: 3,07 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 9. трет-Бутил-4-[3-(бензилоксикарбониламино)-3-фенилпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00742] К раствору бензил-*N*-[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)-1-фенилпропил]карбамата (3,42 г, 8,3985 ммоль) в ТЕА (2,9040 г, 4 мл, 28,698 ммоль) и дихлорметана (60 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (4 г, 17,778 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (300 мл), промывали раствором бикарбоната натрия и солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-40% гексан-этилацетат с получением *трет*-бутил-4-[3-(бензилоксикарбониламино)-3-фенилпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,7 г, 43%), ESI-MS масса/заряд расч. 466,2832, обнаруженное 467,5 (M+1)⁺; время удерживания: 7,74 минуты (способ С на основе LC).

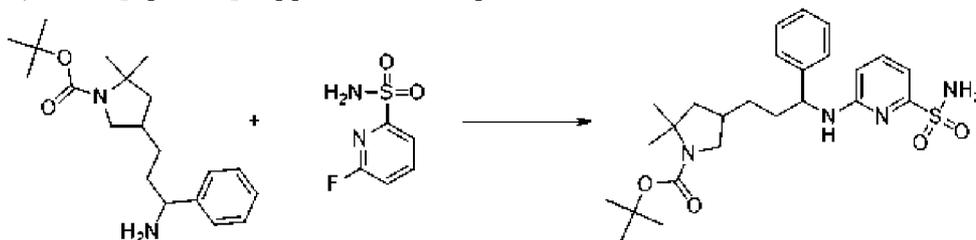
Стадия 10. трет-Бутил-4-(3-амино-3-фенилпропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00743] К раствору *трет*-бутил-4-[3-(бензилоксикарбониламино)-3-фенилпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,7 г, 3,57 ммоль) в метаноле (30 мл) и уксусной кислоте (1 мл, 17,58 ммоль) добавляли 10% палладий на угле (200 мг). Смесь помещали на шейкер Парра при давлении водорода 55 фунтов/кв. дюйм в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали и разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и солевым раствором. Органический слой высушивали над сульфатом натрия и

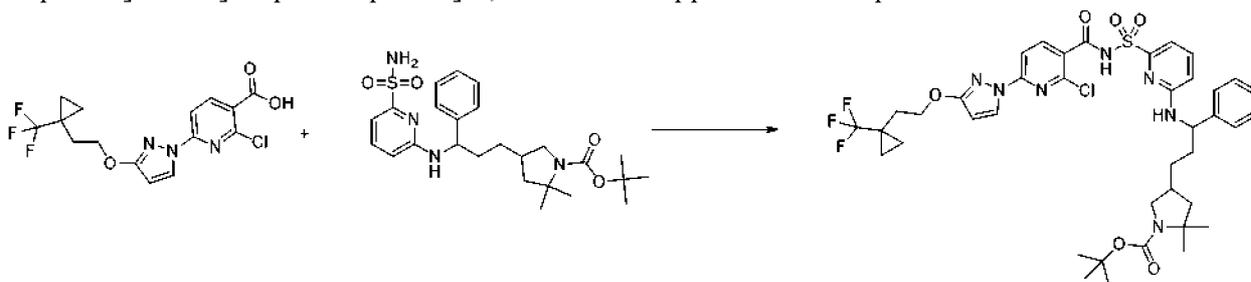
концентрировали с получением *трет*-бутил-4-(3-амино-3-фенилпропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,22 г, 98%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 332,2464, обнаруженное 333,5 (M+1)⁺; время удерживания: 3,25 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 11. *трет*-Бутил-2,2-диметил-4-[3-фенил-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



[00744] Взвесь *трет*-бутил-4-(3-амино-3-фенилпропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,22 г, 3,49 ммоль), 6-фторпиридин-2-сульфонамида (1 г, 5,68 ммоль) и карбоната натрия (0,8 г, 7,55 ммоль) в диоксане (5 мл) нагревали до 110°C в течение 48 часов. Смесь охлаждали и добавляли воду (30 мл), затем экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Varian C₁₈ 10 мкм 5 × 30 см; расход: 60 мл/мин.; подвижная фаза А: вода+0,1% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил+0,1% TFA; способ: от 0 до 45% В в течение 60 минут). Объединенные чистые фракции смешивали с насыщенным раствором бикарбоната натрия до pH 8-9. Ацетонитрил удаляли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл), органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением *трет*-бутил-2,2-диметил-4-[3-фенил-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (1,06 г, 60%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆) δ 7,56-7,40 (m, 3H), 7,30 (t, J=7,4 Гц, 2H), 7,19 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,94 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,61 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,02 (s, 1H), 3,52 (s, 1H), 2,77 (t, J=10,1 Гц, 1H), 2,09 (s, 1H), 1,81 (t, J=18,2 Гц, 3H), 1,54-1,28 (m, 12H), 1,22 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 488,2457, обнаруженное 489,4 (M+1)⁺; время удерживания: 2,75 минуты (способ Н на основе LC).

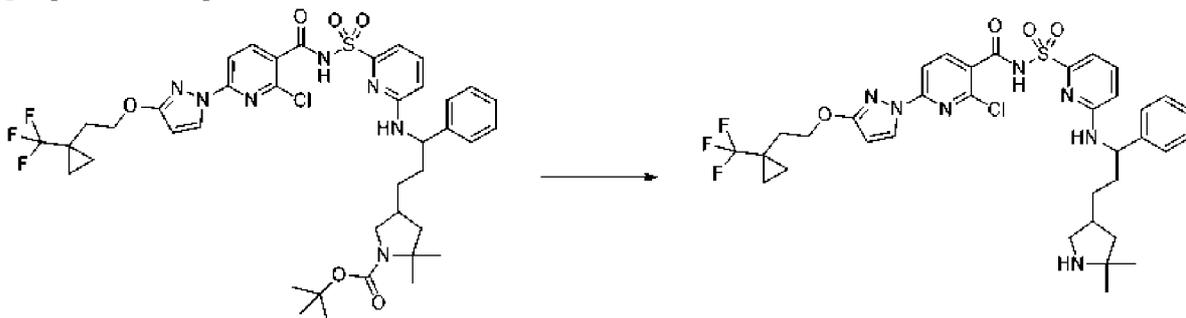
Стадия 12. *трет*-Бутил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]-3-фенилпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00745] К раствору 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-

1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (848 мг, 2,257 ммоль) в THF (6 мл) добавляли CDI (457,1 мг, 2,819 ммоль) (перекристаллизованный из THF) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем *трет*-бутил-2,2-диметил-4-[3-фенил-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (1,153 г, 2,360 ммоль) добавляли в виде раствора в THF (2 мл) с последующим добавлением DBU (1,079 г, 7,088 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc, затем HCl (2,523 мл 6 М раствора, 15,14 ммоль) добавляли, затем pH водного слоя составил 1. Слои разделяли и органический слой промывали водой и соевым раствором, затем высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением образования белой пены, которую очищали на колонке с обращенной фазой C₁₈ 275 г с элюированием градиентом от 50 до 100% смеси ACN/вода, с получением *трет*-бутил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]-3-фенилпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,44 г, 75%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 845,2949, обнаруженное 846,3 (M+1)⁺; время удерживания: 0,91 минуты (способ D на основе LC).

Стадия 13. 2-хлор-N-[[6-[[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)-1-фенилпропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид

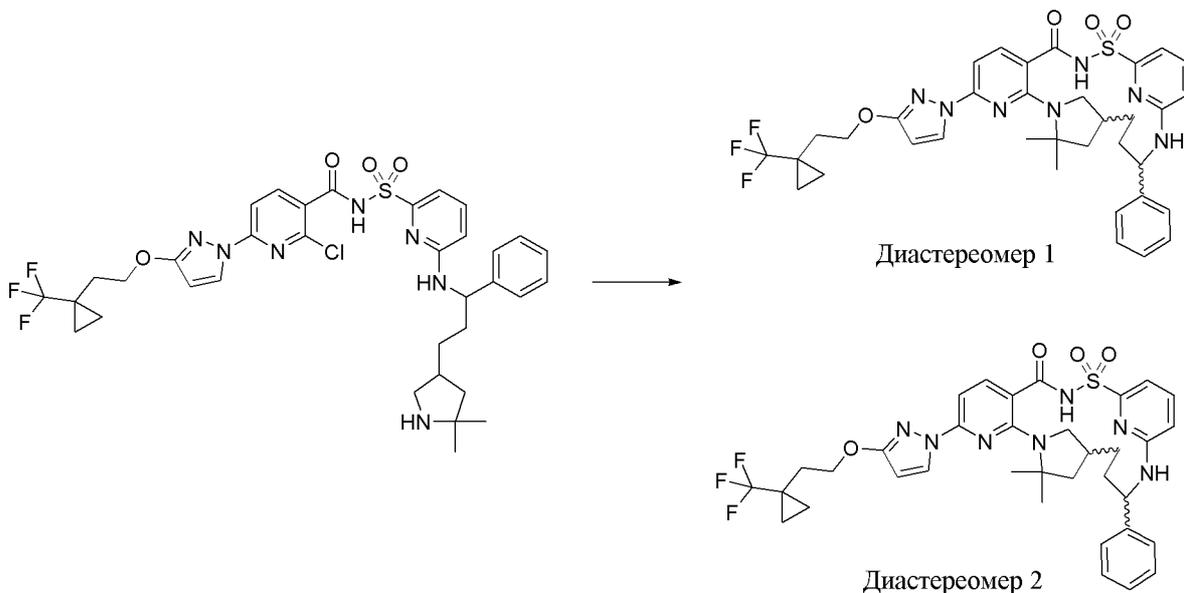


[00746]

трет-Бутил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-

(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]-3-фенилпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (1,44 г, 1,701 ммоль) растворяли в DCM (6 мл) и к смеси добавляли TFA (5,2 мл, 68,08 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Концентрировали смесь до сухого состояния при пониженном давлении, добавляли 50 мл толуола и удаляли путем ротационного выпаривания (водяная баня 45°C). Снова добавляли 50 мл толуола и удаляли с помощью ротационного выпаривания (водяная баня 45°C), затем высушивали в высоком вакууме с получением 2-хлор-N-[[6-[[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)-1-фенилпропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль) (1,463 г, 100%), ESI-MS масса/заряд расч. 745,2425, обнаруженное 746,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,62 минуты, в виде белого твердого вещества (способ D на основе LC).

Стадия 14. 12,12-диметил-17-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, диастереомер 1 и 12,12-диметил-17-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, диастереомер 2



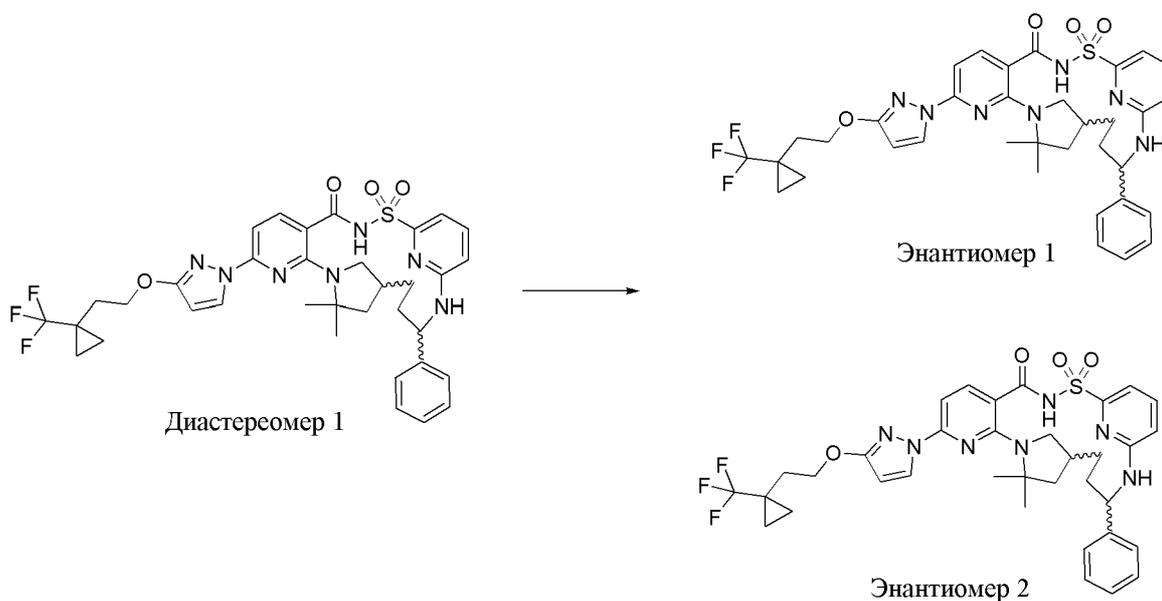
[00747] К раствору 2-хлор-*N*-[[6-[[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)-1-фенилпропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]-этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксида (трифторацетатная соль) (1,463 г, 1,701 ммоль) в NMP (88 мл) добавляли K₂CO₃ (1,646 г, 11,91 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин. Смесь нагревали при 150°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 300 мл воды с последующим медленным добавлением HCl (2 мл 12 М раствора, 25,52 ммоль) с получением осадка. Смесь дополнительно разбавляли с помощью 100 мл 1 н. водного раствора HCl, затем экстрагировали с помощью EtOAc (1 × 300 мл) и органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором. Затем органический слой высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали с образованием желтовато-коричневого твердого вещества, которое хроматографировали на колонке с обращенной фазой на 275 г с градиентом элюирования от 50% до 100% ацетонитрила в воде, с получением 2 пиков, соответствующих диастереомерным продуктам:

[00748] Диастереомер 1: 12,12-диметил-17-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (211 мг, 35%), ESI-MS масса/заряд расч. 709,2658, обнаруженное 710,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,86 минуты (способ Т на основе LC).

[00749] Диастереомер 2: 12,12-диметил-17-фенил-8-(3-{2-[1-

(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (386 мг, 64%), ESI-MS масса/заряд расч. 709,2658, обнаруженное 710,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,88 минуты (способ Т на основе LC).

Стадия 15. 12,12-диметил-17-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 388 (энантиомер 1) и 12,12-диметил-17-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 387 (энантиомер 2)



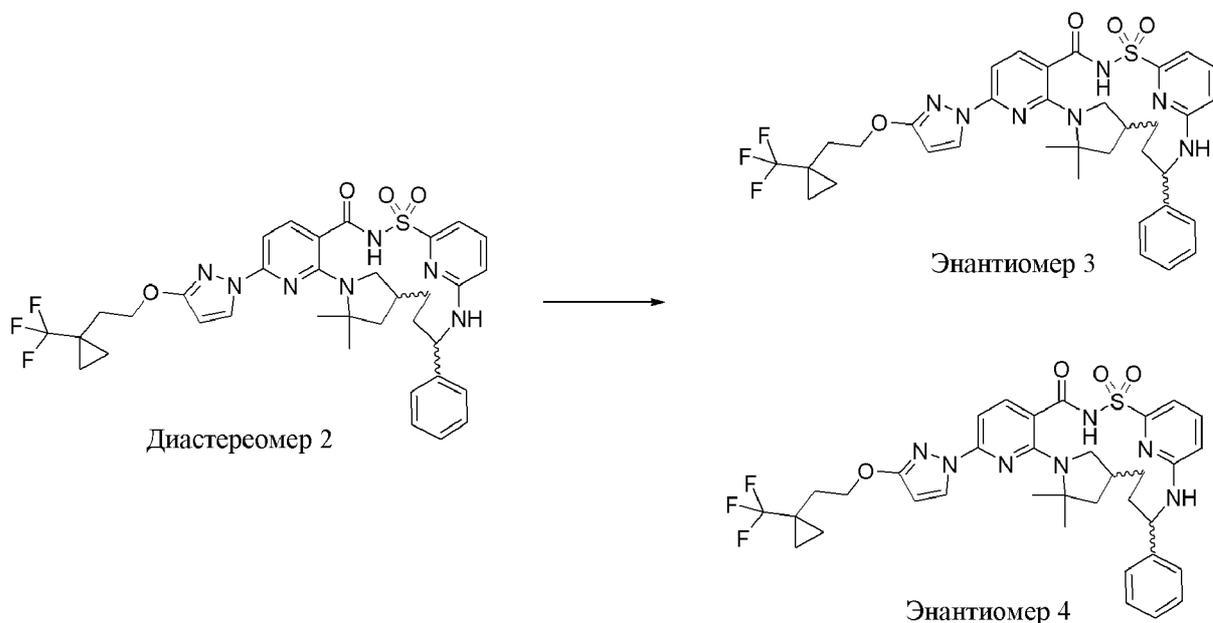
[00750] 12,12-Диметил-17-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (211 мг, 0,2973 ммоль, (диастереомер 1) подвергали хиральному разделению с помощью хроматографии SFC с применением колонки ChiralPak AS-H (250 × 21,2 мм), размер частиц 5 мкм с применением 15% MeOH (без модификатора), 45% CO₂ при 10 мл/мин. в течение 14 минут с получением в виде белых твердых веществ:

[00751] первый энантиомера, который элюировался (энантиомер 1), 12,12-диметил-17-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (92,2 мг, 87%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,20 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 8,00 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,57 (dd, *J*=8,4, 7,2 Гц, 1H), 7,49 (dd, *J*=7,3, 0,8 Гц, 1H), 7,39 (dt, *J*=6,3, 1,5 Гц, 2H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,18 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 6,58 (dd, *J*=8,3, 0,8 Гц, 1H), 5,90 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 5,40-5,31 (m, 1H), 4,75 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 4,40 (t, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,44 (dd, *J*=10,1, 6,9 Гц, 1H), 3,03 (t, *J*=10,4 Гц, 1H), 2,62 (dd, *J*=19,5, 8,0 Гц, 1H), 2,10 (t, *J*=7,2 Гц, 2H), 2,04 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,88 (dt, *J*=14,8, 8,4 Гц, 1H), 1,64

(m, 7H) 1,58-1,49 (m, 1H), 1,25 (s, 1H), 1,05-1,00 (m, 2H), 0,78-0,71 (m, 2H) ESI-MS масса/заряд расч. 709,2658, обнаруженное 710,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,3 минуты (способ М на основе LC);

[00752] Второй энантиомер, который элюировался (энантиомер 2): 12,12-диметил-17-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (96,8 мг, 92%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,20 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 8,00 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,57 (dd, *J*=8,3, 7,3 Гц, 1H), 7,49 (d, *J*=6,8 Гц, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,18 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 6,58 (dd, *J*=8,4, 0,8 Гц, 1H), 5,90 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 5,41-5,30 (m, 1H), 4,75 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 4,40 (t, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,44 (dd, *J*=10,1, 6,9 Гц, 1H), 3,03 (t, *J*=10,4 Гц, 1H), 2,62 (dd, *J*=19,2, 8,1 Гц, 1H), 2,11 (d, *J*=7,1 Гц, 2H), 2,03 (s, 1H), 2,01-1,94 (m, 1H), 1,88 (dt, *J*=14,9, 8,4 Гц, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,59-1,45 (m, 2H), 1,25 (s, 2H), 1,08-0,99 (m, 2H), 0,79-0,69 (m, 2H) ESI-MS масса/заряд расч. 709,2658, обнаруженное 710,14 (M+1)⁺; время удерживания: 1,29 минуты (способ М на основе LC).

Стадия 16. 12,12-диметил-17-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 384 (энантиомер 3), и 12,12-диметил-17-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 383 (энантиомер 4)



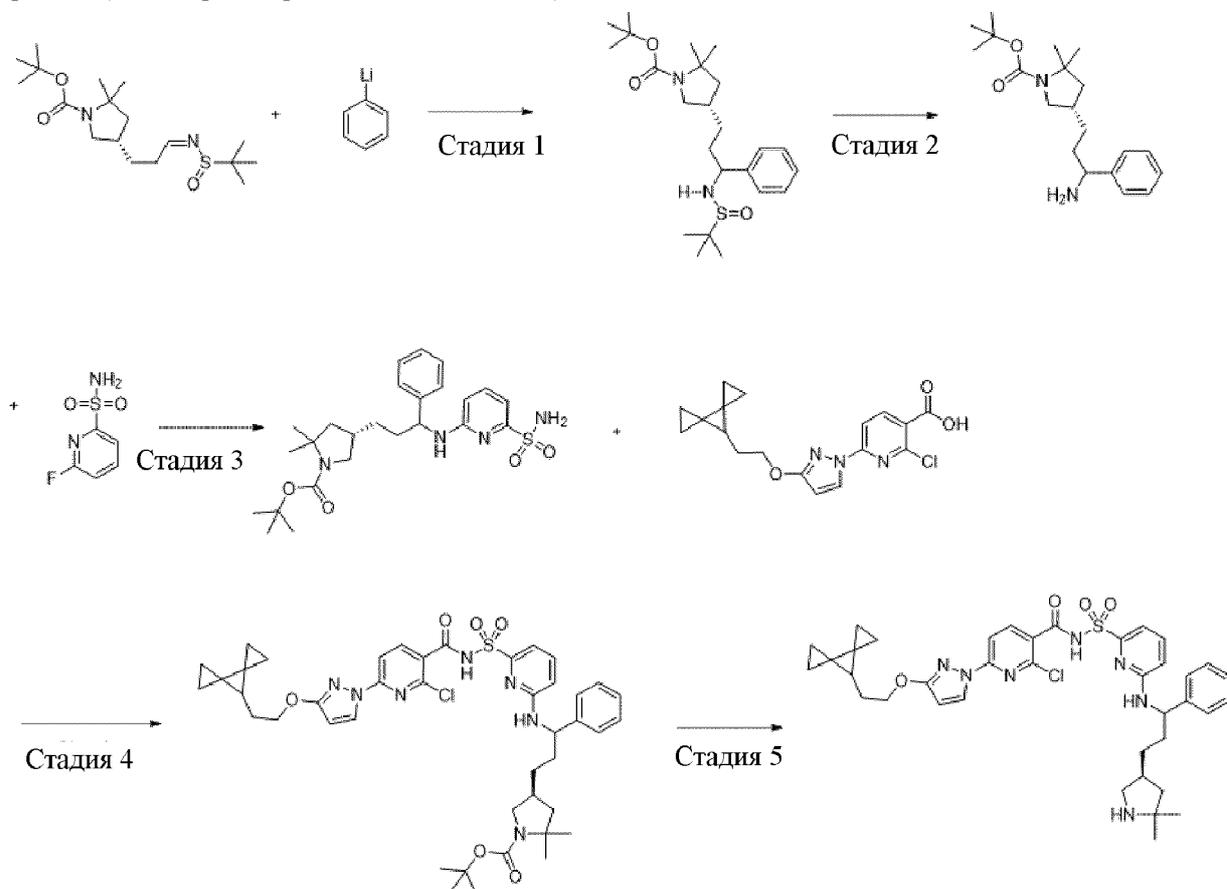
[00753] 12,12-Диметил-17-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (380 мг, 0,53 ммоль, диастереомер 2) подвергли хиральному разделению с помощью хроматографии SFC с применением колонки ChiralPak

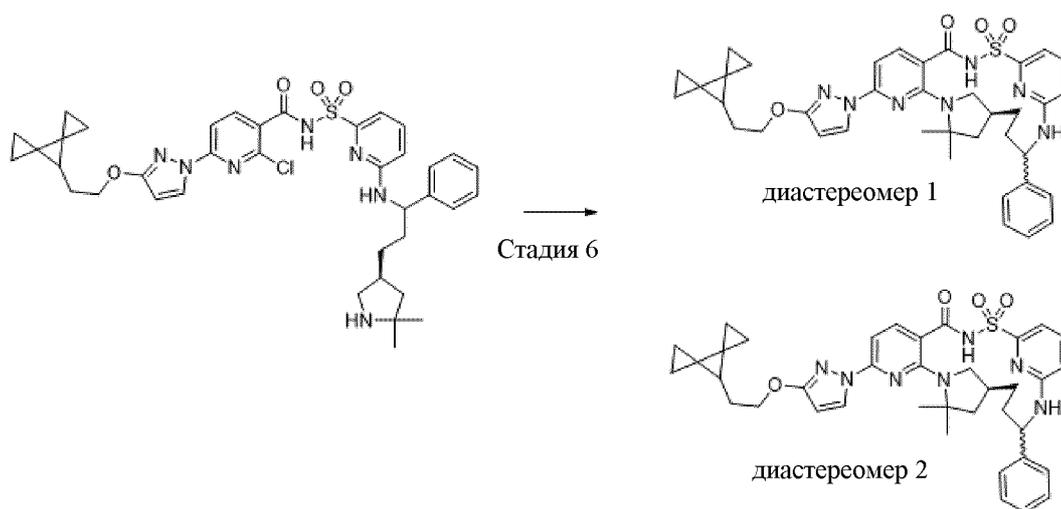
AD-H (250 × 21,2 мм), размер частиц 5 мкм с применением 15% MeOH (без модификатора), 45% CO₂ при 10 мл/мин. в течение 14 минут с получением в виде белых твердых веществ:

[00754] первый энантиомер, который элюировался (энантиомер 3): 12,12-диметил-17-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (97 мг, 51%); ESI-MS масса/заряд расч. 709,2658, обнаруженное 710,14 (M+1)⁺; время удерживания: 1,38 минуты (способ M на основе LC);

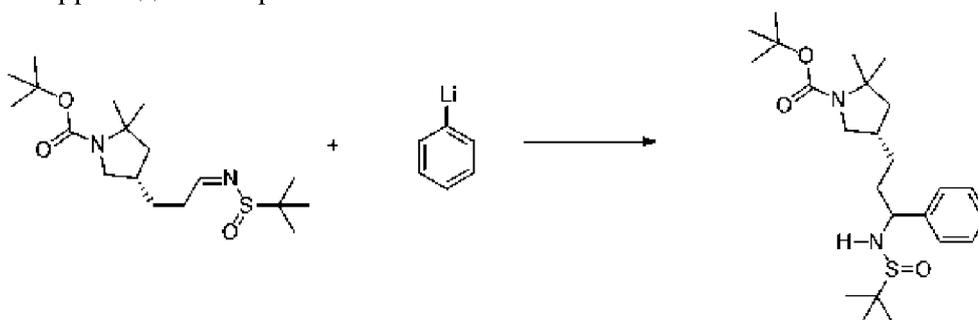
[00755] второй энантиомер, который элюировался (энантиомер 4): 12,12-диметил-17-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (90 мг, 47%); ESI-MS масса/заряд расч. 709,2658, обнаруженное 710,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,39 минуты (способ M на основе LC).

Пример 124. Получение (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-17-фенил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 1, соединение 364) и (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-17-фенил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 2, соединение 363)



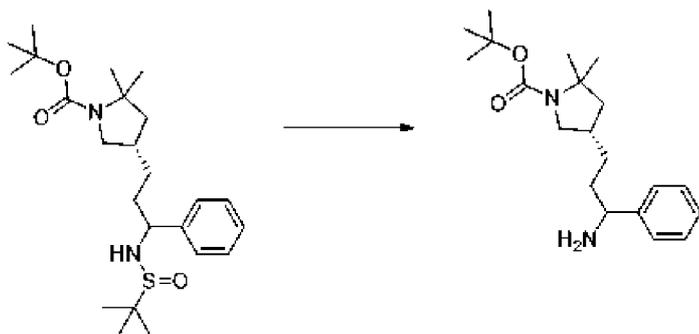


Стадия 1. трет-Бутил-(4S)-4-[3-(трет-бутилсульфиниламино)-3-фенилпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



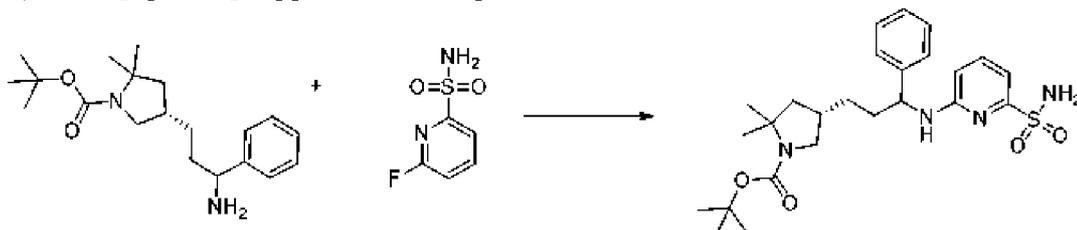
[00756] *трет*-Бутил-(4S)-4-[(3Z)-3-*трет*-бутилсульфинилиминопропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (3,5 г, 9,2737 ммоль) растворяли в THF (50 мл) и охлаждали на бане с сухим льдом и ацетоном -70°C в атмосфере азота из баллона. После 10 мин. фениллитий (5,2 мл 1,9 М раствора в дибутиловом эфире, 9,88 ммоль) добавляли при постоянной скорости в течение 5 мин. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. и нагревали до не более -30°C . Насыщенный водный раствор NH_4Cl (20 мл) добавляли. Смесь нагревали до не более к. т. и разделяли между водой (50 мл) и EtOAc (50 мл). Слои разделяли. Слой на основе EtOAc промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0 до 40% EtOAc в гексанах с получением *трет*-бутил-(4S)-4-[3-(*трет*-бутилсульфиниламино)-3-фенилпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (3,54 г, 83%). ESI-MS масса/заряд расч. 436,276, обнаруженное 437,6 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 3,76 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 2. трет-Бутил-(4S)-4-(3-амино-3-фенилпропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



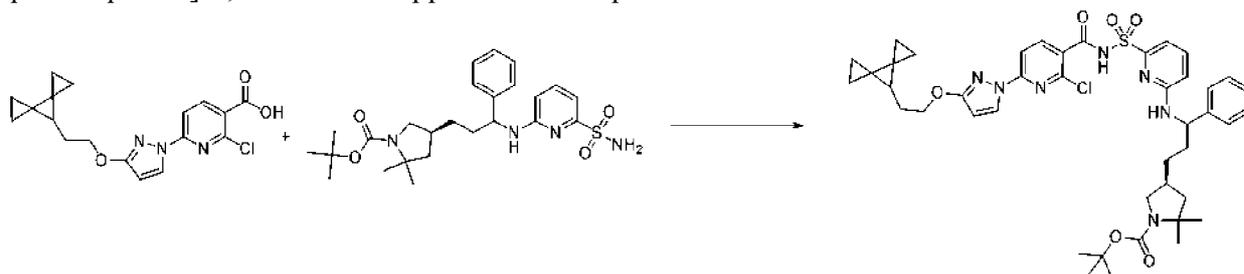
[00757] *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-(*трет*-бутилсульфиниламино)-3-фенилпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (3,54 г, 7,7018 ммоль) растворяли в смеси растворителей THF (50 мл) и воды (10 мл). Молекулярный йод (391 мг, 0,0793 мл, 1,54 ммоль) добавляли одной порцией. Смесь нагревали на масляной бане 50-55°C в атмосфере азота в течение 6 ч. Затем ее охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и водным раствором NaS₂O₃ (10 г) в насыщенном водном растворе NaHCO₃ (50 мл). Слои разделяли и органический слой промывали водой (30 мл) и солевым раствором. Слои разделяли и органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Данный неочищенный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS масса/заряд расч. 332,24637, обнаруженное 333,6 (M+1)⁺; время удерживания: 2,69 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 3. *трет*-Бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-фенил-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



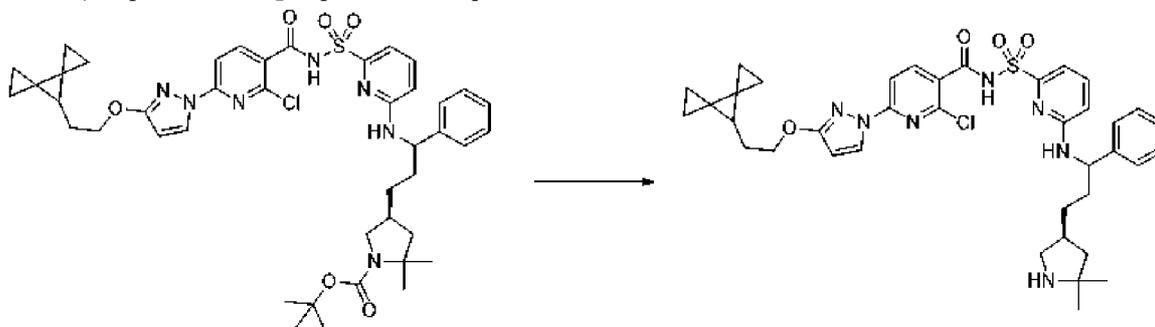
[00758] *трет*-Бутил-(4*S*)-4-(3-амино-3-фенилпропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (3 г, 8,12 ммоль) растворяли в DMSO (5 мл). 6-Фторпиридин-2-сульфонамид (2,1 г, 11,92 ммоль) и Na₂CO₃ (2,6 г, 24,53 ммоль) добавляли. Смесь нагревали в атмосфере азота из баллона на масляной бане 110°C в течение 18 ч. Затем ее охлаждали до к. т. и разделяли между водой и EtOAc (20 мл каждого). Слои разделяли и водный слой еще один раз экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Объединенный раствор на основе EtOAc концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 5 до 100% EtOAc в гексанах с получением *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-фенил-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата в виде белой пены (2,35 г, 57%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,52-7,40 (m, 3H), 7,28 (t, J= 7,6 Гц, 2H), 7,18 (t, J=7,3 Гц, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,93 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,60 (d, J=8,3 Гц, 1H), 3,61-3,45 (m, 1H), 2,84-2,66 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 1H), 1,98 (s, 1H), 1,91-1,61 (m, 3H), 1,47-1,28 (m, 13H), 1,21 (s, 4H). ESI-MS масса/заряд расч. 488,2457, обнаруженное 489,4 (M+1)⁺; время удерживания: 2,79 минуты (способ Н на основе LC).

Стадия 4. трет-Бутил-(4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-фенилпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00759] К раствору 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,695 ммоль) в THF (2 мл) добавляли CDI (140,7 мг, 0,868 ммоль) (перекристаллизованный из THF) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем добавляли *трет*-бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[3-фенил-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (355,1 мг, 0,727 ммоль) с последующим добавлением DBU (326,3 мкл, 2,182 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при комнатной температуре. Концентрировали с удалением THF, затем разбавляли с помощью DMSO, фильтровали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки LuNa C₁₈ (2) (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и осуществлением хроматографирования с двойным градиентом от 1 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 мМ HCl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением *трет*-бутил-(4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-фенилпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (282,6 мг, 49%) в виде смеси диастереомеров. ESI-MS масса/заряд расч. 829,3388, обнаруженное 830,3 (M+1)⁺; время удерживания: 0,96 минуты (способ D на основе LC).

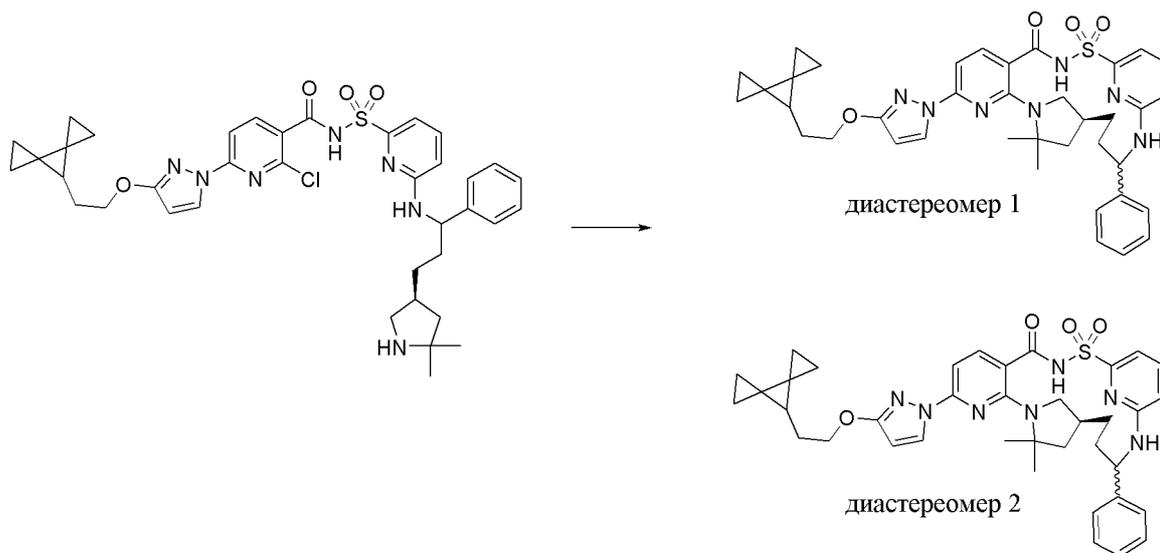
Стадия 5. 2-хлор-N-[[6-[[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-фенилпропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



[00760] *трет*-Бутил-(4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-фенилпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (282,6 мг, 0,3403 ммоль) растворяли

в DCM (1,2 мл) и к смеси добавляли TFA (1 мл, 13,62 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении, добавляли 1 мл толуола и удаляли путем ротационного выпаривания (водяная баня 45°C). Снова добавляли 1 мл толуола и удаляли с помощью ротационного выпаривания (водяная баня 45°C), затем высушивали в высоком вакууме с получением 2-хлор-*N*-[[6-[[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-фенилпропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль) (287,3 мг, 100%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 729,2864, обнаруженное 730,6 (M+1)⁺; время удерживания: 0,73 минуты (способ D на основе LC).

Стадия 6. (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-17-фенил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1, соединение 364) и (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-17-фенил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2, соединение 363)



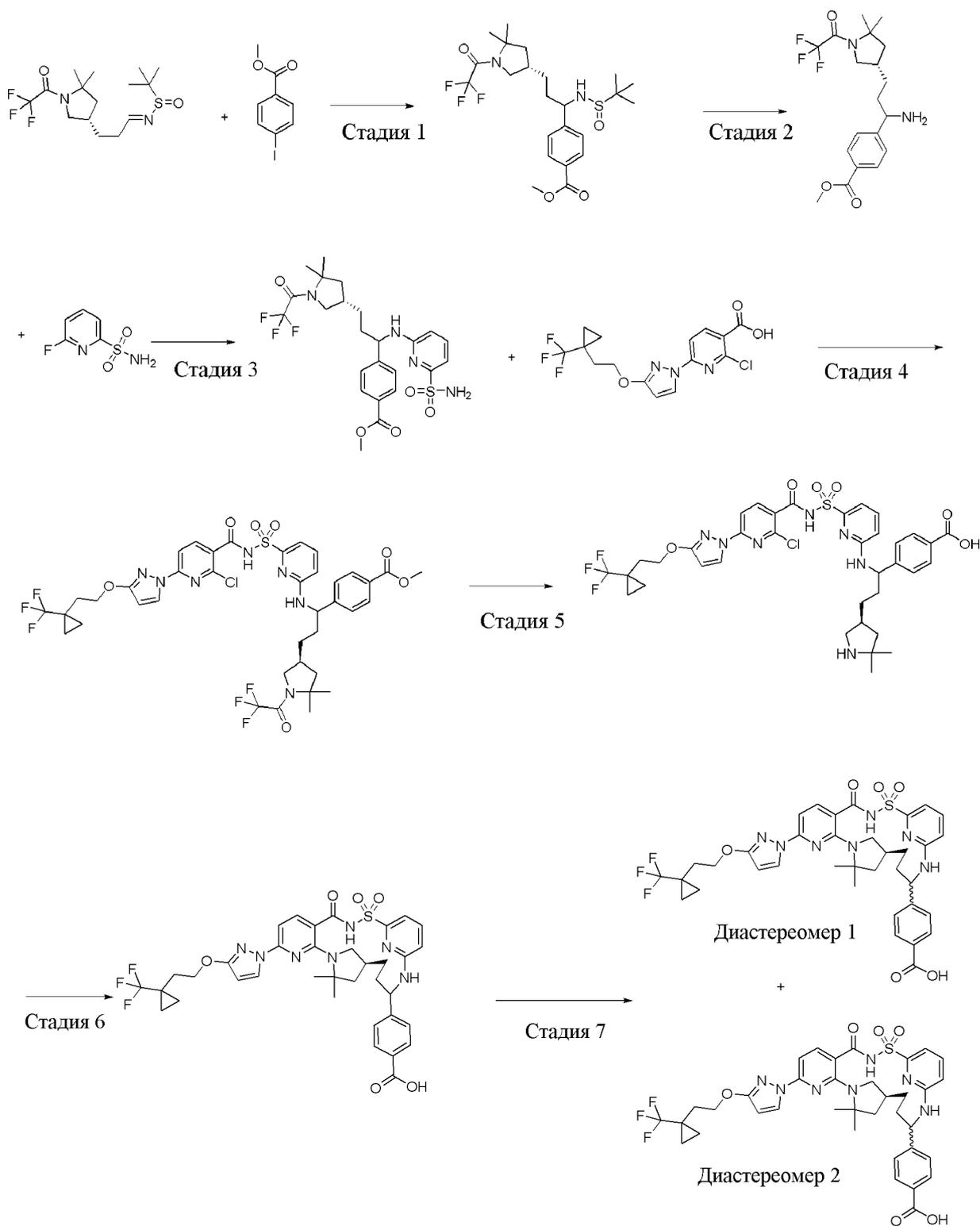
[00761] К раствору 2-хлор-*N*-[[6-[[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-фенилпропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль) (287,3 мг, 0,3403 ммоль) в NMP (17 мл) добавляли карбонат калия (329,3 мг, 2,383 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин. Смесь нагревали при 165°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 1 н. раствором HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (1×). Органическую фазу промывали солевым раствором (1х), высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали с получением коричневого масла, которое фильтровали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки LuNa C₁₈ (2) (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и осуществлением

хроматографирования с двойным градиентом от 50 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=Н₂О (5 мМ НСl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл и температура колонки=25°С) с получением двух изомеров в виде белых твердых веществ:

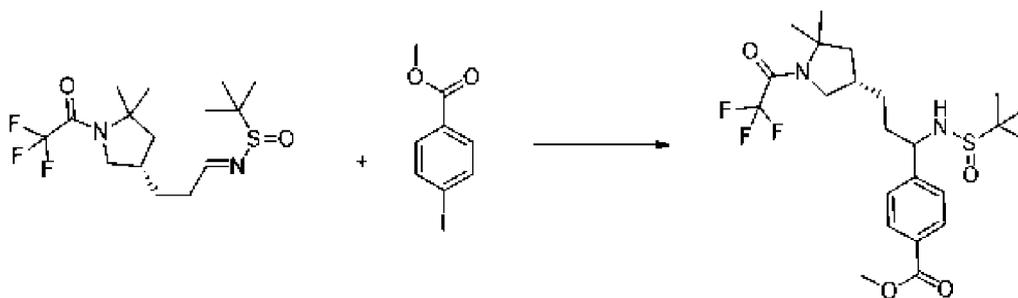
[00762] Первый, который элюировался, диастереомер 1: (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этоксид)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-17-фенил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (66,5 мг, 56%). ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,58 (s, 1H), 8,23 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 7,87 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,68 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,62 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,43 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 7,31 (t, *J*=7,5 Гц, 2H), 7,21 (t, *J*=7,4 Гц, 1H), 7,08 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,95 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 6,81 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,10 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 5,20 (t, *J*=11,1 Гц, 1H), 4,23 (t, *J*=6,7 Гц, 2H), 3,31 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 2,82 (t, *J*=10,5 Гц, 1H), 2,29 (s, 1H), 1,99-1,86 (m, 2H), 1,82 (q, *J*=6,6 Гц, 2H), 1,74 (dd, *J*=14,0, 8,7 Гц, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,61 (d, *J*=12,5 Гц, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,51-1,44 (m, 2H), 0,85 (d, *J*=6,2 Гц, 4H), 0,65 (dd, *J*=8,6, 4,2 Гц, 2H), 0,51 (d, *J*=8,7 Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 693,30975, обнаруженное 694,6 (M+1)⁺; время удерживания: 2,53 минуты (способ Q на основе LC), ESI-MS масса/заряд расч. 693,30975, обнаруженное 694,6 (M+1)⁺; время удерживания: 1,62 минуты (способ V на основе LC, ортогональный способ).

[00763] Второй который элюировался, диастереомер 2: (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этоксид)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-17-фенил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (62,12 мг, 53%). ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,31 (s, 1H), 8,22 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,61 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,52 (d, *J*=7,5 Гц, 2H), 7,35 (s, 2H), 7,26 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,18 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,93 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 6,77 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,10 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,22 (t, *J*=6,6 Гц, 2H), 3,21 (d, *J*=35,4 Гц, 2H), 2,34 (s, 1H), 2,19 (t, *J*=7,4 Гц, 1H), 1,96 (s, 1H), 1,90 (dd, *J*=12,0, 5,8 Гц, 1H), 1,82 (q, *J*=6,6 Гц, 2H), 1,72 (s, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,55 (s, 4H), 1,48 (t, *J*=6,6 Гц, 1H), 1,15 (s, 1H), 0,89-0,79 (m, 4H), 0,65 (dd, *J*=8,3, 4,3 Гц, 2H), 0,51 (dd, *J*=8,3, 4,1 Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 693,30975, обнаруженное 694,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,3 минуты (способ G на основе LC), ESI-MS масса/заряд расч. 693,30975, обнаруженное 694,6 (M+1)⁺; время удерживания: 1,75 минуты (способ V на основе LC, ортогональный способ).

Пример 125. Получение 4-[(14*S*)-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид})-1*H*-пиразол-1-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]бензойной кислоты (диастереомер 1, соединение 371) и 4-[(14*S*)-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид})-1*H*-пиразол-1-ил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]бензойной кислоты (диастереомер 2, соединение 370)

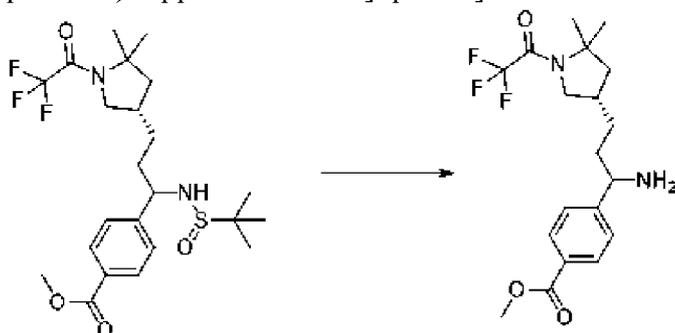


Стадия 1. метил-4-[1-(трет-бутилсульфиниламино)-3-[(3S)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропил]бензоат



[00764] Метил-4-йодбензоат (5,1 г, 19,073 ммоль) растворяли в THF (75 мл) и прозрачный раствор охлаждали на бане с сухим льдом/ацетоном (от -23°C до -19°C) в атмосфере азота. Хлорид изопропилмагния (14,8 мл 1,3 М раствора в THF, 19,240 ммоль) затем добавляли порциями через шприц в течение 3 мин. Полученную смесь перемешивали при таком же диапазоне температуры за 100 мин. Затем ее охлаждали до -30°C . Раствор *N*-[3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,37 г, 6,352 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли медленно за 5 мин. Смесь дополнительно перемешивали при -30°C в течение 2 ч. Насыщенный водный раствор NH_4Cl (30 мл) добавляли одной порцией и обеспечивали нагревание смеси до к. т. вне охлаждающей бани. Большую часть летучих веществ выпаривали и остаток разделяли между EtOAc и водой (50 мл каждого). Слои разделяли и водный слой один раз экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 5 до 100% EtOAc в гексанах с получением метил-4-[1-(*tert*-бутилсульфиниламино)-3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропил]бензоата (2,66 г, 81%). ESI-MS масса/заряд расч. 490,2113, обнаруженное 491,6 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 3,32 минуты (способ В на основе LC).

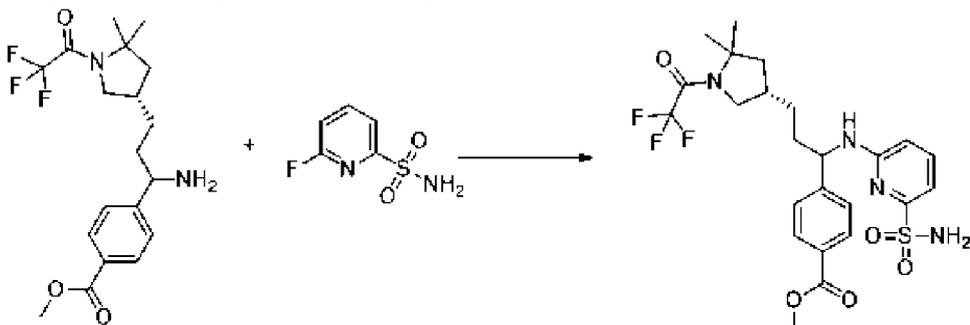
Стадия 2. метил-4-[1-амино-3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропил]бензоат



[00765] Метил-4-[1-(*tert*-бутилсульфиниламино)-3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропил]бензоат (2,6 г, 5,035 ммоль) растворяли в MeOH (30 мл) при к. т. Раствор HCl (12 мл 4 М раствора, 48,00 ммоль) в диоксане добавляли через пипетку. Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* с удалением большей части летучих веществ. Остаток разделяли между DCM и насыщенным водным раствором NaHCO_3 (40 мл каждого). Слои разделяли и водный слой один раз

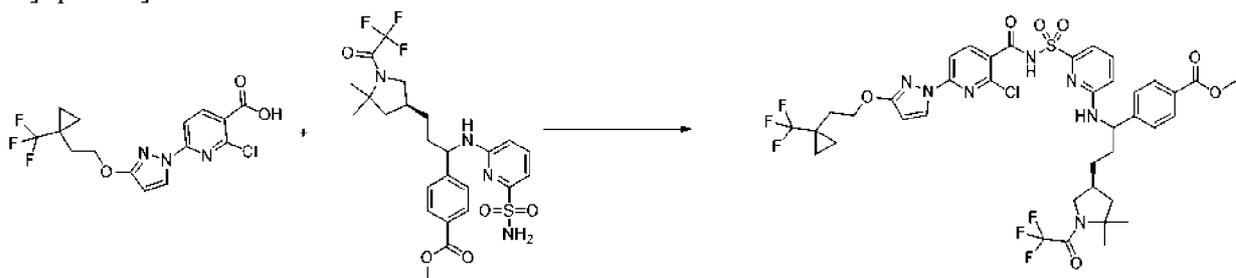
экстрагировали с помощью DCM (15 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением метил-4-[1-амино-3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропил]бензоата (1,9 г, 93%). ESI-MS масса/заряд расч. 386,1817, обнаруженное 387,5 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 2,43 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 3. Метил-4-[3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]-1-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]бензоат



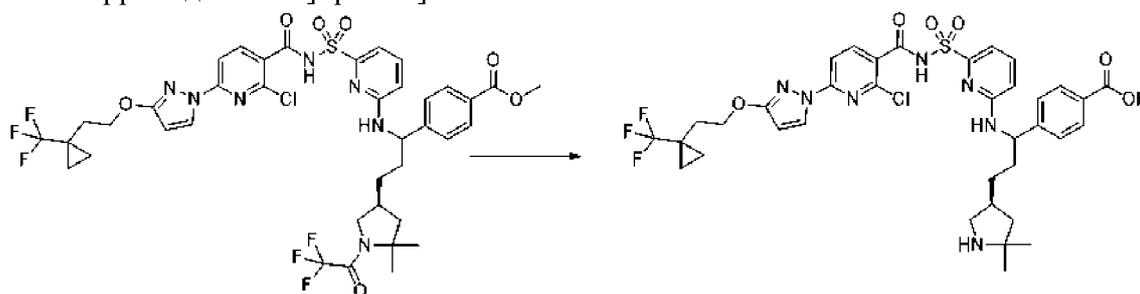
[00766] Метил-4-[1-амино-3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропил]бензоат (1,9 г, 4,671 ммоль) растворяли в DMSO (3 мл) при к. т. Добавляли 6-фторпиридин-2-сульфонамид (1,32 г, 7,493 ммоль) с последующим добавлением Na_2CO_3 (1,5 г, 14,153 ммоль). Смесь нагревали на масляной бане при 110°C в течение 16 ч. Затем ее охлаждали до к. т., разбавляли с помощью EtOAc (30 мл) и водой (30 мл). Органический слой дополнительно промывали водой (20 мл × 2), солевым раствором, высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 20 до 80% EtOAc в гексанах с получением метил-4-[3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]-1-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]бензоата (1,067 г, 40%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,89 (d, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,3 Гц, 3H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,95 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,62 (d, *J*= 8,4 Гц, 1H), 3,81 (m, 4H), 3,19-3,04 (m, 1H), 2,34-2,20 (m, 1H), 2,00-1,66 (m, 3H), 1,55-1,20 (m, 4H), 1,43 (s, 3H), 1,34-1,31 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 542,1811, обнаруженное 543,4 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 2,48 минуты (способ Н на основе LC).

Стадия 4. метил-4-[1-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]-3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропил]бензоат



[00767] К раствору 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (232 мг, 0,6175 ммоль) в THF (1,6 мл) добавляли CDI (125,1 мг, 0,771 ммоль) (перекристаллизованный из THF) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем метил-4-[3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]-1-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]бензоат (350,4 мг, 0,646 ммоль) добавляли в виде раствора в THF (580 мкл) с последующим добавлением DBU (295,2 мг, 1,939 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc, затем водный раствор HCl (690,3 мкл 6 М раствора, 4,142 ммоль) добавляли (чтобы pH водного слоя составил 1). Слои разделяли и органический слой промывали водой (1×) и соевым раствором (1×), затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением образования белой пены, которую очищали на колонке с обращенной фазой C₁₈ 275 г с элюированием градиентом от 50 до 100% смеси ACN/Вода с получением метил-4-[1-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропил]бензоата (385,3 мг, 69%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 12,69 (s, 1H), 8,38 (d, *J*=2,9 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,81 (d, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,64 (dd, *J*=8,3, 1,7 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52 (d, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,15 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,18 (d, *J*=2,9 Гц, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (d, *J*=13,2 Гц, 1H), 3,08 (d, *J*=11,7 Гц, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H), 2,09 (t, *J*=7,1 Гц, 2H), 1,89 (dd, *J*=11,5, 6,3 Гц, 1H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,51-1,43 (m, 1H), 1,40 (d, *J*=5,4 Гц, 4H), 1,29 (d, *J*=1,9 Гц, 3H), 1,23 (s, 3H), 0,96 (d, *J*=2,5 Гц, 2H), 0,89 (d, *J*=2,3 Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 899,2303, обнаруженное 900,1 (M+1)⁺; время удерживания: 0,84 минуты (способ D на основе LC).

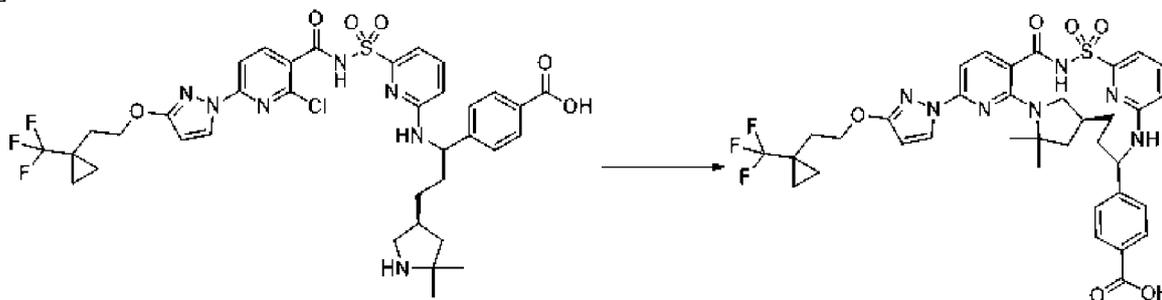
Стадия 5. 4-[1-[[6-[[2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]бензойная кислота



[00768] Во флаконе метил-4-[1-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропил]бензоат (275 мг, 0,305 ммоль) и карбонат калия (422,2 мг, 3,055 ммоль) объединяли с изопропанолом (2,75 мл) и водой (2,75 мл), закрывали крышкой, нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Этанол (2,75 мл) добавляли, затем реакционную смесь закрывали крышкой, нагревали до 90°C и перемешивали в течение 24 ч. Метанол (25

мкл, 0,6110 ммоль) добавляли, затем реакционную смесь закрывали крышкой и перемешивали при 90°C в течение 1,5 ч. Метанол (124 мкл, 3,056 ммоль) добавляли, затем реакционный флакон нагревали до 100°C и перемешивали в течение 30 мин., затем охлаждали до к. т. Карбонат калия (422 мг, 3,055 ммоль) добавляли, затем реакционный флакон закрывали крышкой, перемешивали и нагревали до 100°C в течение 16 ч., затем охлаждали до к. т. Метанол (2 мл, 49,37 ммоль) добавляли, затем реакционный флакон закрывали крышкой, нагревали до 100°C и перемешивали в течение 2 дней. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и с помощью 1 н. HCl (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×, добавляли следовое количество MeOH в каждый экстракт для растворимости). Объединяли органические слои, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением образования белого твердого вещества, которое все еще содержало некоторое количество исходного материала, 4-[1-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]бензойную кислоту (гидрохлоридная соль) (219,6 мг, 70%); ESI-MS масса/заряд расч. 789,2323, обнаруженное 790,1 (M+1)⁺; время удерживания: 0,63 минуты (способ D на основе LC).

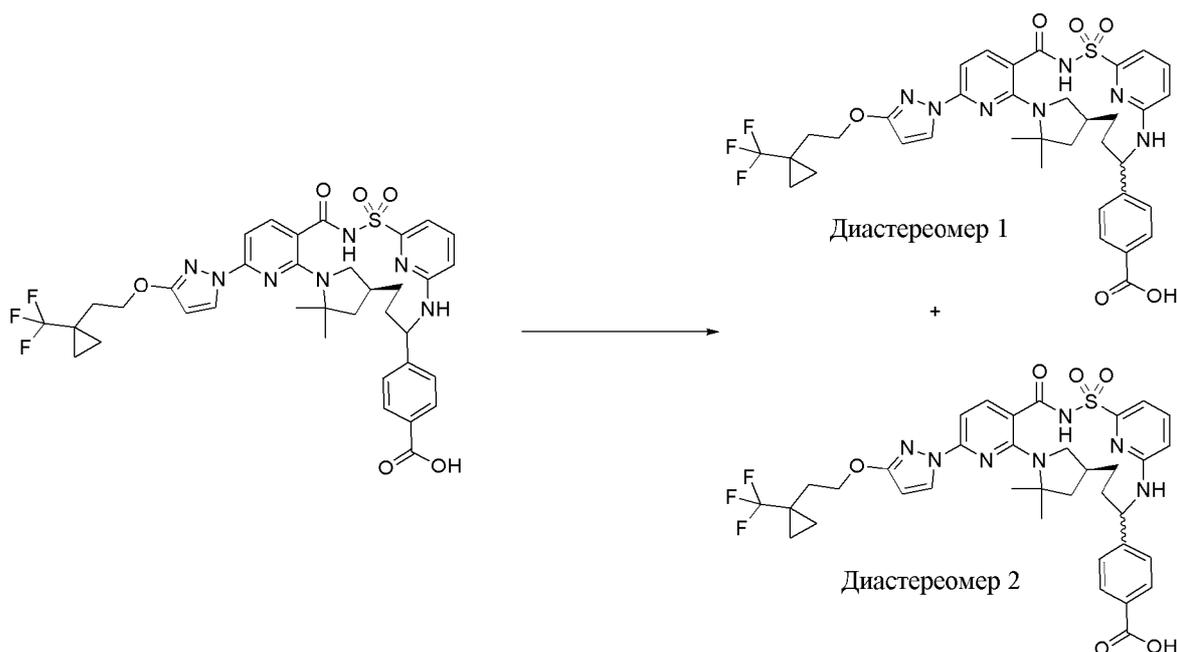
Стадия 6. 4-[(14*S*)-12,12-Диметил-2,2,4-триоксо-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]бензойная кислота



[00769] К раствору 4-[1-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]бензойной кислоты (гидрохлоридная соль) (219,6 мг, 0,213 ммоль) в NMP (11 мл) добавляли карбонат калия (206,1 мг, 1,491 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин. Смесь нагревали при 120°C в течение 2 ч., затем нагревали до 150°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 1 н. раствором HCl, затем экстрагировали с помощью EtOAc (2х) и органическую фазу затем высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали с получением образования коричневого масла, которое растворяли в DMSO, фильтровали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки LuNa C₁₈ (2) (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и

осуществлением хроматографирования с двойным градиентом от 1 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 мМ НСl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением 4-[(14*S*)-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]бензойной кислоты (65 мг, 40%). ESI-MS масса/заряд расч. 753,2556, обнаруженное 754,1 (M+1)⁺; время удерживания: 0,81 минуты в виде белого твердого вещества (способ D на основе LC).

Стадия 7. 4-[(14*S*)-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]бензойная кислота (диастереомер 1, соединение 371) и 4-[(14*S*)-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]бензойная кислота (диастереомер 2, соединение 370)



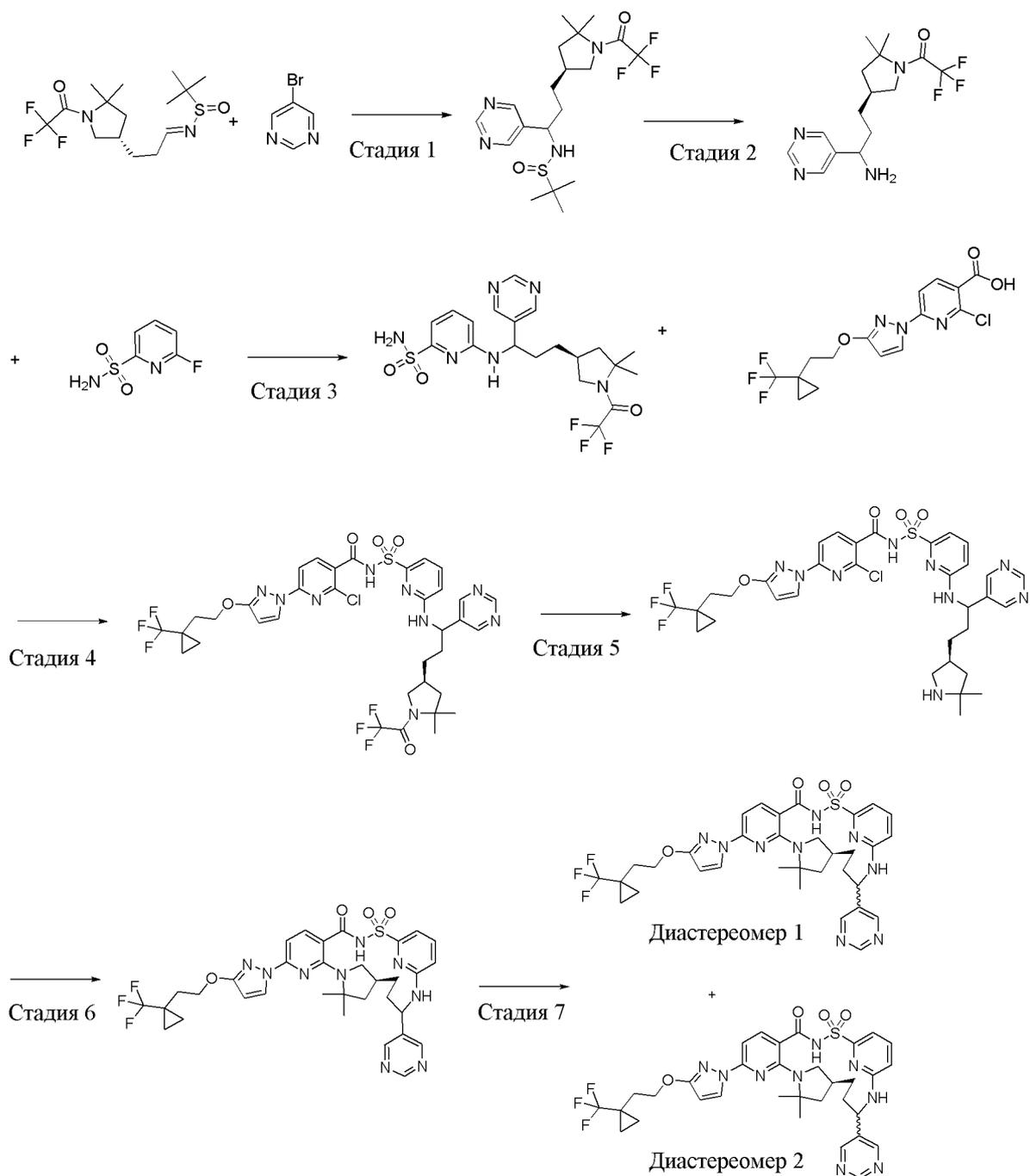
[00770] Подвергли 4-[(14*S*)-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]бензойную кислоту (65 мг, 0,08623 ммоль) хиральному разделению с помощью хроматографии SFC с применением ChiralPak IG (колонка 250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 40% MeOH/60% CO₂ при 70 мл/мин. в течение 11,0 минуты (объем вводимого образца=500 мкл 32 мг/мл раствора в MeOH) с получением двух диастереомеров:

[00771] Первый, который элюировался, диастереомер 1: 4-[(14*S*)-12,12-диметил-

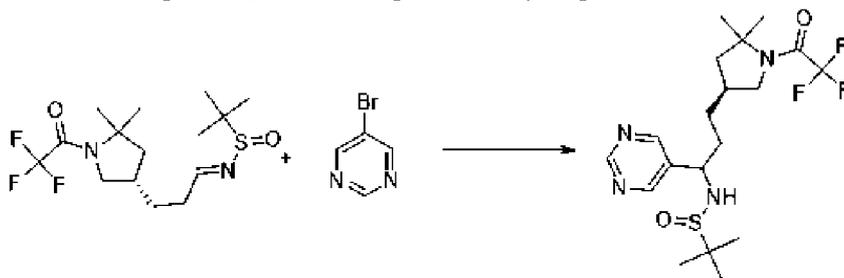
2,2,4-триоксо-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]бензойная кислота (28 мг, 86%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,23 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 7,88 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,84 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,59 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,55 (d, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,08 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,92 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 6,78 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 6,07 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 5,33 (d, *J*=11,2 Гц, 1H), 4,34 (t, *J*=6,9 Гц, 2H), 3,43 (s, 1H), 2,93 (s, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,11 (t, *J*=7,0 Гц, 2H), 1,98 (s, 1H), 1,92-1,87 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,61 (t, *J*=12,3 Гц, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,52 (d, *J*=12,5 Гц, 1H), 0,98 (d, *J*=5,1 Гц, 2H), 0,90 (s, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 753,2556, обнаруженное 754,6 (M+1)⁺; время удерживания: 2,18 минуты (способ Q на основе LC).

[00772] Второй который элюировался, диастереомер 2: 4-[(14*S*)-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-17-ил]бензойная кислота (18,8 мг, 55%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,22 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,92 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,69 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,65 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,57 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,20 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,90 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 6,73 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,06 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,34 (t, *J*=7,0 Гц, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,30 (s, 2H), 2,11 (q, *J*=6,9 Гц, 2H), 1,95 (s, 1H), 1,90 (dd, *J*=12,0, 5,9 Гц, 1H), 1,74 (s, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,59 (d, *J*=11,6 Гц, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,22-1,13 (m, 1H), 0,97 (d, *J*=5,2 Гц, 2H), 0,89 (d, *J*=9,2 Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 753,2556, обнаруженное 754,6 (M+1)⁺; время удерживания: 2,19 минуты (способ Q на основе LC).

Пример 126. Получение (14*S*)-12,12-диметил-17-(пиримидин-5-ил)-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 1, соединение 375) и (14*S*)-12,12-диметил-17-(пиримидин-5-ил)-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (диастереомер 2, соединение 374)



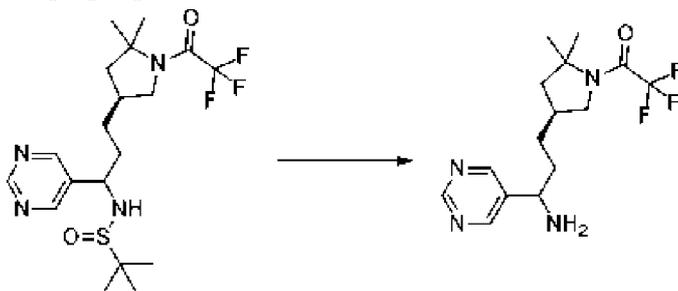
Стадия 1. N-[3-[(3S)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]-1-пиридин-5-ил-пропил]-2-метилпропан-2-сульфинамид



[00773] 5-Бромпиридин (3,2 г, 19,725 ммоль) растворяли в THF (90 мл). Смесь охлаждали на бане с этанолом и жидким азотом до тех пор, пока температура бани не

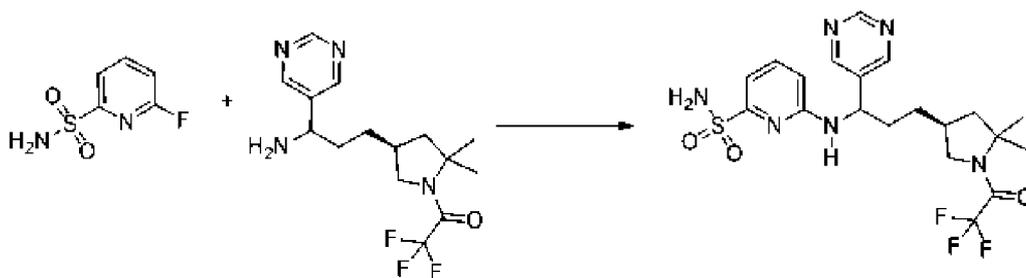
составила $<-100^{\circ}\text{C}$, и раствор перемешивали в течение 10 мин. *n*-BuLi (8 мл 2,5 М раствора в гексанах, 20,00 ммоль) добавляли по каплям вдоль внутренней стенки реакционной колбы. Перемешивание останавливали через несколько минут. Обеспечивали выдерживание смеси на холодной бане в течение 20 мин. Затем *N*-[3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]пропилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид (2,4 г, 6,4328 ммоль) в THF (10 мл) добавляли вдоль внутренней стенки колбы в течение 3 мин. Обеспечивали нагревание смеси в той же бане. Снова начинали перемешивание, когда температура бани достигла $\sim-85^{\circ}\text{C}$. Реакцию продолжали при $<-70^{\circ}\text{C}$ в течение 15 мин. Насыщенный раствор NH_4Cl (20 мл) добавляли одной порцией. Обеспечивали нагревание смеси до к. т. и смесь концентрировали. Остаток разделяли между водой и EtOAc (30 мл каждого). Водный слой экстрагировали один раз с помощью EtOAc. Объединенную и концентрированную в EtOAc смесь очищали с помощью короткой колонки с силикагелем с применением 100% EtOAc в качестве элюента с получением *N*-[3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]-1-пиримидин-5-ил-пропил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (1 г, 34%). ESI-MS масса/заряд расч. 434,1963, обнаруженное 435,6 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 2,61 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 2. 1-[(4*S*)-4-(3-амино-3-пиримидин-5-ил-пропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил]-2,2,2-трифтор-этанон



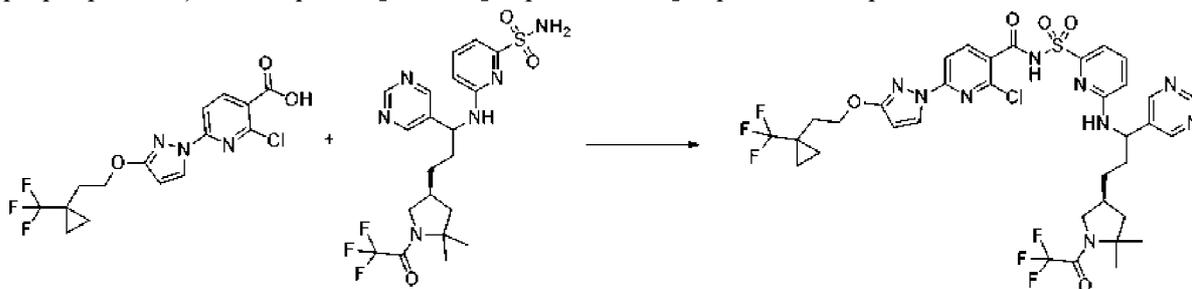
[00774] *N*-[3-[(3*S*)-5,5-Диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]-1-пиримидин-5-ил-пропил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,2 г, 2,62 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл). Раствор HCl (4 мл 4 М раствора, 16,00 ммоль) в диоксане добавляли. Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Ее концентрировали и остаток разделяли между DCM и водным NaHCO_3 (20 мл каждого). Водный слой один раз экстрагировали с помощью DCM (20 мл). Объединенный раствор на основе DCM промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 1-[(4*S*)-4-(3-амино-3-пиримидин-5-илпропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил]-2,2,2-трифторэтанона (900 мг, 99%). ESI-MS масса/заряд расч. 330,1667, обнаруженное 331,4 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 1,91 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 3. 6-[[3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]-1-пиримидин-5-ил-пропил]амино]пиридин-2-сульфонамид



[00775] 1-[(4*S*)-4-(3-Амино-3-пиримидин-5-ил-пропил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил]-2,2,2-трифтор-этанон (900 мг, 2,59 ммоль) растворяли в DMSO (2 мл). 6-Фторпиримидин-2-сульфонамид (768 мг, 4,36 ммоль) и Na₂CO₃ (868 мг, 8,19 ммоль) добавляли. Смесь нагревали на масляной бане при 110°C в атмосфере азота из баллона в течение 18 ч. Затем ее охлаждали до к. т. и разделяли между EtOAc и водой (20 мл каждого). Органический слой промывали водой (10 мл × 2), солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента 5-80% EtOAc/гексаны с получением 6-[[3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]-1-пиримидин-5-ил-пропил]амино]пиримидин-2-сульфонамида (0,504 г, 38%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (s, 1H), 8,89 (s, 2H), 7,65 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,54 (dd, *J*=8,4, 7,2 Гц, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,98 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,66 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,18-5,03 (m, 1H), 3,87-3,76 (m, 1H), 3,15 (q, *J*= 11,3 Гц, 1H), 2,34-2,21 (m, 1H), 2,05-1,76 (m, 3H), 1,59-1,48 (m, 1H), 1,47-1,42 (m, 4H), 1,34 (s, 3H), 1,33-1,25 (m, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 486,1661, обнаруженное 487,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,9 минуты (способ Н на основе LC).

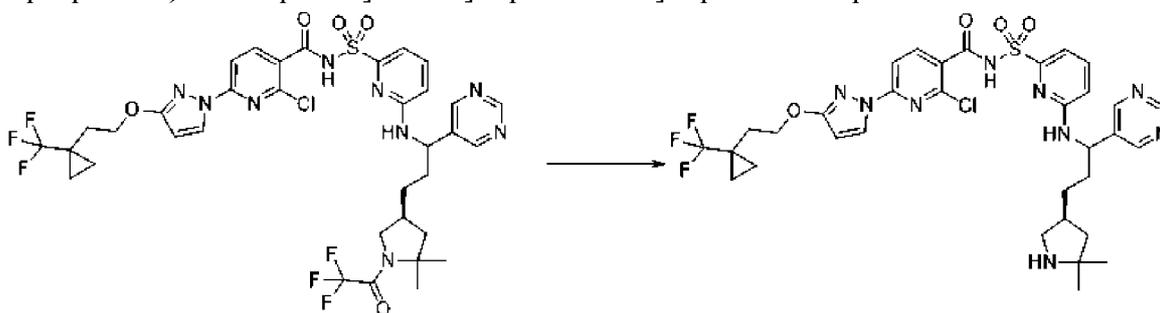
Стадия 4. 2-хлор-N-[[6-[[3-[(3*S*)-5,5-Диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]-1-пиримидин-5-ил-пропил]амино]-2-пиримидил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиримидин-3-карбоксамид



[00776] К раствору 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиримидин-3-карбоновой кислоты (447 мг, 1,19 ммоль) в THF (12,0 мл) добавляли CDI (195 мг, 1,203 ммоль) (перекристаллизованный из THF) и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч., затем добавляли 6-[[3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]-1-пиримидин-5-ил-пропил]амино]пиримидин-2-сульфонамид (350 мг, 0,72 ммоль) с последующим добавлением DBU (350 мкл, 2,34 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия с последующим промыванием солевым раствором. Органические фазы отделяли, высушивали над сульфатом натрия,

выпаривали и затем очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 40 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 100% этилацетата с последующей хроматографией с помощью второй колонки с силикагелем (колонка 40 грамм) с применением градиента от 100% дихлорметана до 15% метанола в дихлорметане с получением 2-хлор-*N*-[[6-[[3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-трифторацетил)пирролидин-3-ил]-1-пиримидин-5-ил-пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (568 мг, 94%) в виде грязно-белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: расч. 843,2153, обнаруженное 844,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,07 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 5. 2-хлор-*N*-[[6-[[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-пиримидин-5-ил-пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида



[00777]

Смесь

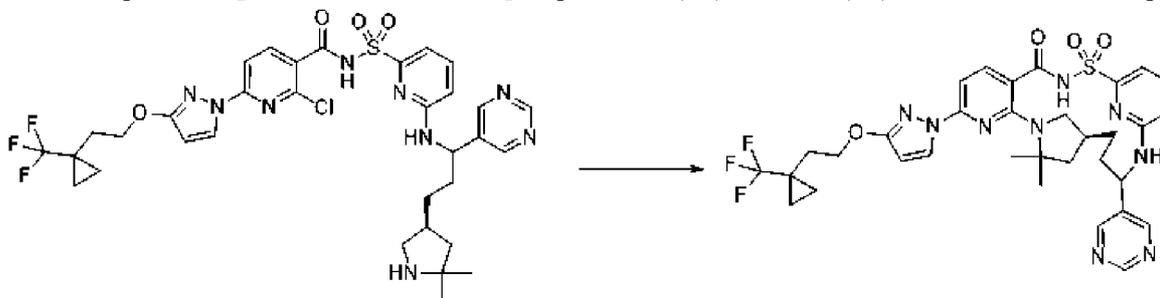
2-хлор-*N*-[[6-[[3-[(3*S*)-5,5-диметил-1-(2,2,2-

трифторацетил)пирролидин-3-ил]-1-пиримидин-5-ил-пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (568 мг, 0,67 ммоль) и K_2CO_3 (950 мг, 6,87 ммоль) в метаноле (25 мл) и воде (10 мл) перемешивали при к. т. в течение 12 часов. Смесь нагревали при 70°C в течение 2 часов. Вторую порцию K_2CO_3 (950 мг, 6,87 ммоль) добавляли и реакцию смесь нагревали при 90°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток разделяли между водой и EtOAc. Органический слой разделяли и водный слой повторно экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, разделяли и высушивали над сульфатом натрия. Смесь выпаривали и затем суспендировали в диэтиловом эфире (10 мл) и добавляли HCl (175 мкл 4 М раствора в диоксане, 0,70 ммоль). Материал концентрировали до сухого состояния с получением грязно-белого твердого вещества 2-хлор-*N*-[[6-[[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-пиримидин-5-ил-пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида

(дигидрохлоридная соль) (500 мг, 91%). ¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,81 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,01 (d, *J*=0,8 Гц, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,42 (dd, *J*=2,8, 1,7 Гц, 1H), 8,05 (d, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,71 (dd, *J*=8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,66 (ddd, *J*=8,1, 7,0, 0,9 Гц, 1H), 7,21 (dd, *J*=7,1, 1,9 Гц, 1H), 6,87 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,20 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,36 (t, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,34 (q, *J*=11,1, 8,7 Гц, 1H), 2,84 (ddt, *J*=27,3, 8,7, 5,0 Гц, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,45-2,31 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 2H), 1,94 (dt, *J*=13,3, 7,1 Гц, 2H), 1,81 (ddd, *J*=10,8, 8,2, 5,4 Гц, 1H), 1,62-1,46

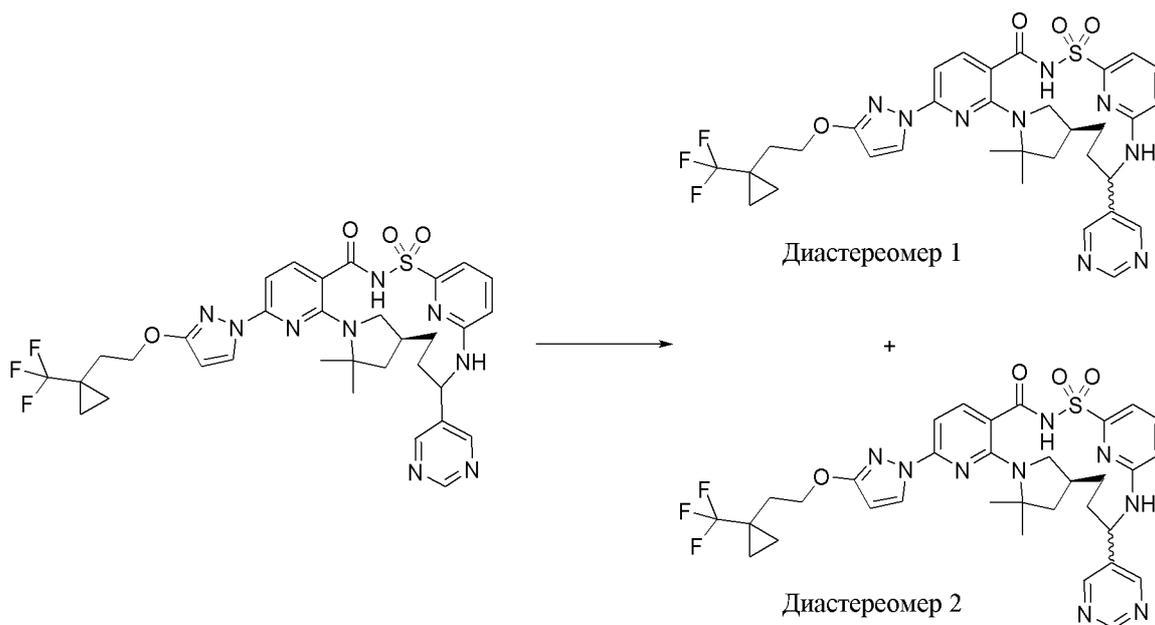
(m, 1H), 1,43-1,37 (m, 1H), 1,36 (d, $J=3,3$ Гц, 3H), 1,35-1,28 (m, 1H), 1,26 (d, $J=2,5$ Гц, 3H), 0,99-0,93 (m, 2H), 0,90 (dt, $J=5,0, 1,7$ Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд: расч. 747,233, обнаруженное 748,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,57 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 6. (14S)-12,12-диметил-17-(пиримидин-5-ил)-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион



[00778] Смесь 2-хлор-*N*-[[6-[[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-пиримидин-5-ил-пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксиамида (гидрохлоридная соль) (500 мг, 0,64 ммоль), K₂CO₃ (650 мг, 4,70 ммоль), молекулярных сит 3 Å и DMSO (13 мл) во флаконе для микроволновой обработки объемом 20 мл продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 155°C и перемешивали в течение 18 ч. Смесь охлаждали до к. т., фильтровали и затем подкисляли насыщенным водным раствором лимонной кислоты. Затем добавляли этилацетат и водный слой экстрагировали (3 × 50 мл). Объединенный органический экстракт промывали водой (50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Данный неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением колонки 80 г с элюированием градиентом от 100% дихлорметана до 15% метанола в дихлорметане с получением грязно-белого твердого вещества (14*S*)-12,12-диметил-17-(пиримидин-5-ил)-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (135 мг, 28%). ESI-MS масса/заряд: расч. 711,2563, обнаруженное 712,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,04 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 7. (14*S*)-12,12-диметил-17-(пиримидин-5-ил)-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 1, соединение 375) и (14*S*)-12,12-диметил-17-(пиримидин-5-ил)-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (диастереомер 2, соединение 374)



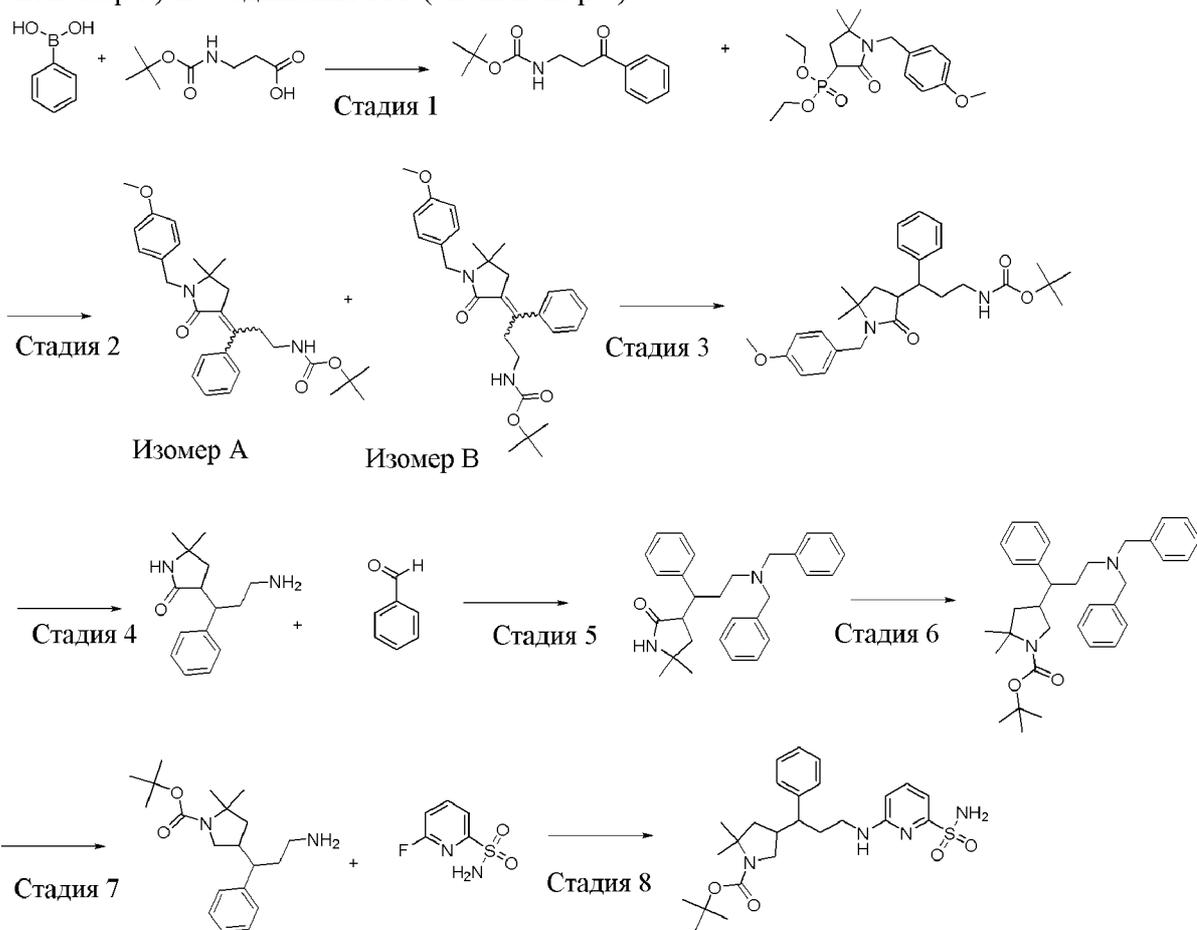
[00779] (1*S*)-12,12-Диметил-17-(пиримидин-5-ил)-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (смесь двух диастереомеров, 130 мг, 0,1826 ммоль) подвергали SFC с применением следующего способа: колонка ChiralPaK IC (250 × 21,2 мм, 5 мкм), 40°C, подвижная фаза 41% MeOH, 59% CO₂, поток 70 мл/мин., концентрации 32,5 мг/мл в MeOH, объем вводимого образца 500 мкл, давление 166 бар, длина волны 278 нм. Два диастереомера разделяли и выделяли в качестве грязно-белых твердых веществ:

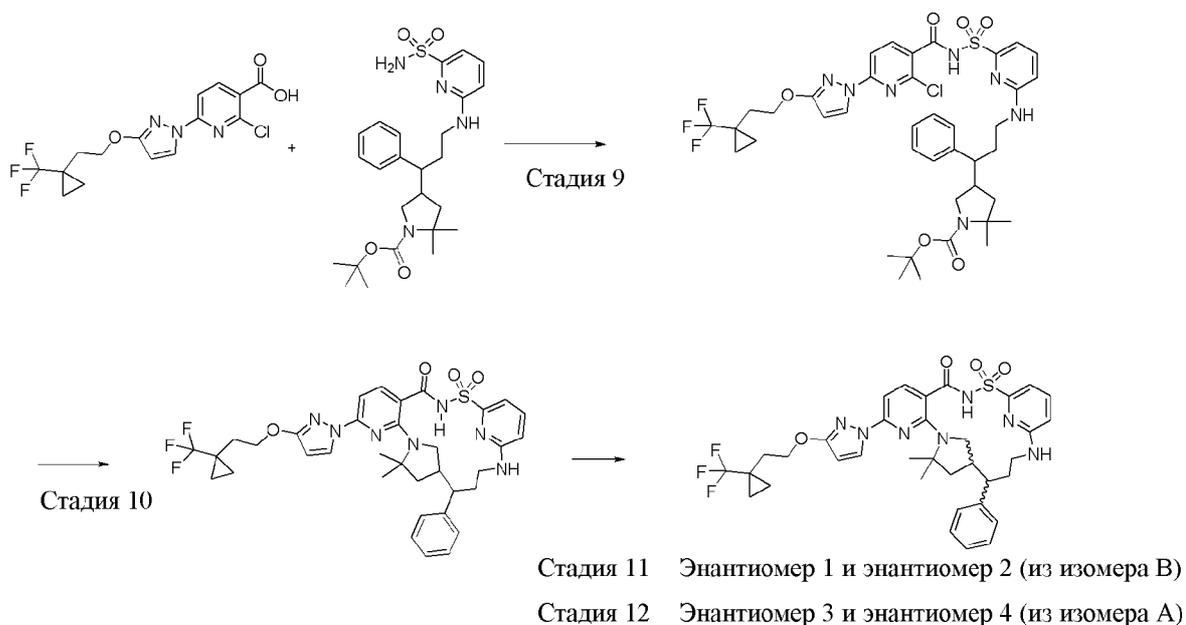
[00780] Диастереомер 1: (1*S*)-12,12-диметил-17-(пиримидин-5-ил)-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (48,8 мг, 74%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,57 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 8,23 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 7,91 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,79 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,66 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,95 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 6,80 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,12 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 5,23 (t, *J*=11,1 Гц, 1H), 4,32 (t, *J*=7,0 Гц, 2H), 2,79 (t, *J*=10,4 Гц, 1H), 2,30 (d, *J*=17,4 Гц, 1H), 2,14-2,02 (m, 3H), 1,91-1,85 (m, 1H), 1,78 (t, *J*=13,4 Гц, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,60 (d, *J*=12,4 Гц, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,51-1,45 (m, 1H), 1,23 (s, 1H), 0,99-0,92 (m, 2H), 0,91-0,84 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд: расч. 711,2563, обнаруженное 712,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,04 минуты (способ А на основе LC).

[00781] Диастереомер 2: (1*S*)-12,12-диметил-17-(пиримидин-5-ил)-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (60,81 мг, 93%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,47 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,98 (s, 2H), 8,21 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,25 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 6,92 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 6,78 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,10 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,31 (t, *J*=7,1 Гц, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,38-2,27 (m, 1H), 2,08 (t, *J*=7,1 Гц, 2H), 1,98 (d, *J*=16,9 Гц, 1H), 1,89 (dd,

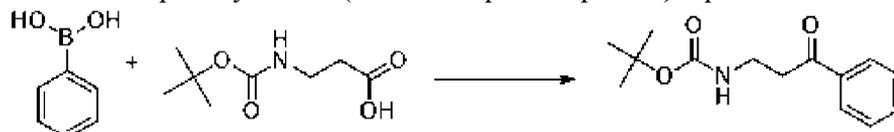
$J=11,9, 5,7$ Гц, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,56 (s, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,24 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 1,13 (d, $J=14,0$ Гц, 1H), 0,97-0,91 (m, 2H), 0,91-0,84 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд: расч. 711,2563, обнаруженное 712,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,04 минуты (способ А на основе LC).

Пример 127. Получение 12,12-диметил-15-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 394 (энантиомер 1), соединения 393 (энантиомер 2), соединения 386 (энантиомер 3) и соединения 385 (энантиомер 4)



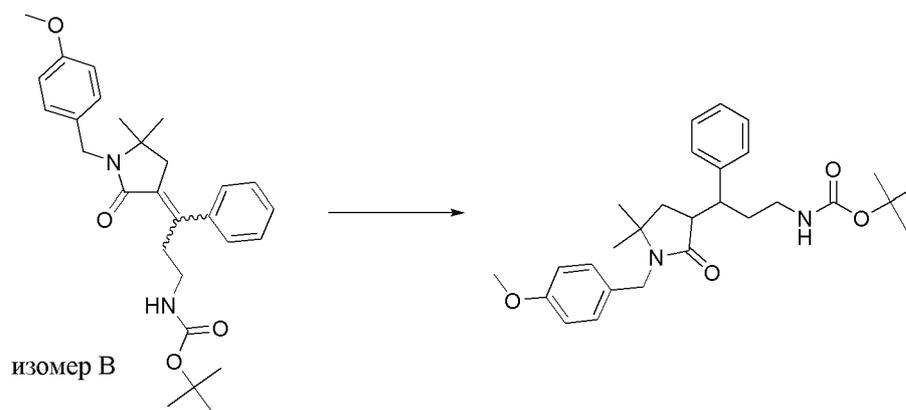


Стадия 1. трет-Бутил-N-(3-оксо-3-фенилпропил)карбамат



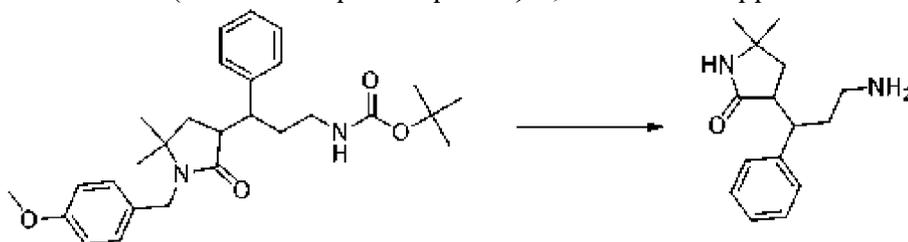
[00782] Ацетат палладия (1,1213 г, 4,99 ммоль) и трифенилфосфин (2,620 г, 9,99 ммоль) растворяли в THF (500 мл). К полученному раствору добавляли 3-(*трет*-бутоксикарбониламино)пропановую кислоту (18,9 г, 99,89 ммоль), фенилбороновую кислоту (24,359 г, 199,78 ммоль), воду (5 мл) и триметилуксусный ангидрид (27,906 г, 149,83 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 24 часов. Смесь фильтровали, добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (500 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 300 мл). Органические фракции объединяли, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0 до 10% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-N-(3-оксо-3-фенилпропил)карбамата (18,42 г, 72%) в качестве грязно-желтого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 249,1365, обнаруженное 250,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,8 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 2. трет-Бутил-N-[(3Z)-3-[1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-илиден]-3-фенилпропил]карбамат, изомер А и трет-бутил-N-[(3E)-3-[1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-илиден]-3-фенилпропил]карбамат, изомер В



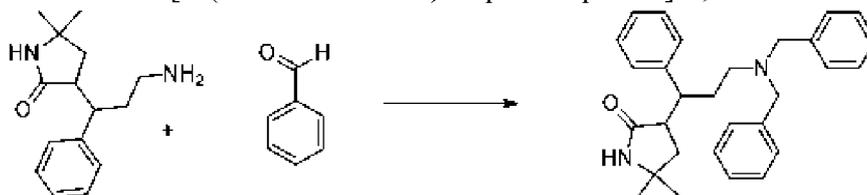
[00786] Раствор *tert*-бутил-*N*-[(3*E*)-3-[1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметил-2-оксо-пирролидин-3-илиден]-3-фенилпропил]карбамата, изомера В, (6,881 г, 14,81 ммоль, изомер В) в MeOH (100 мл) помещали реактор Парра, палладий на угле (1,5762 г, 10% масс./масс., 1,4811 ммоль) добавляли. Реактор продували азотом, затем водородом и встряхивали в течение 48 часов в атмосфере водорода (50 фунтов/кв. дюйм). Смесь фильтровали через целит, выпаривали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0 до 20% этилацетата в гексанах с получением *tert*-бутил-*N*-[(3*S*)-3-[(3*S*)-1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил]-3-фенилпропил]карбамата (5,815 г, 72%). ESI-MS масса/заряд расч. 466,2832, обнаруженное 467,2 (M+1)⁺; время удерживания: 3,29 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 4. 3-(3-амино-1-фенилпропил)-5,5-диметилпирролидин-2-он



[00787] *tert*-Бутил-*N*-[3-[1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметил-2-оксо-пирролидин-3-ил]-3-фенилпропил]карбамат (5,815 г, 12,46 ммоль) растворяли в TFA (20 мл, 259,60 ммоль) и смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 26 часов. Полученную смесь выпаривали с получением неочищенного 3-(3-амино-1-фенилпропил)-5,5-диметилпирролидин-2-она (трифторацетатная соль) (4,5 г, 75%). ESI-MS масса/заряд расч. 246,17322, обнаруженное 247,1 (M+1)⁺; время удерживания: 1,7 минуты (способ В на основе LC).

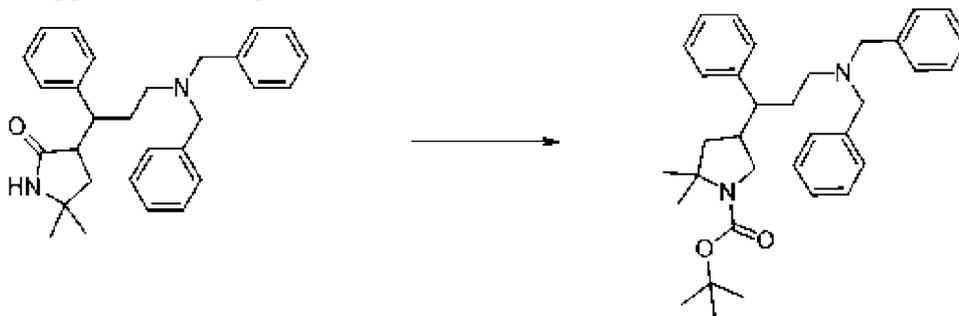
Стадия 5. 3-[3-(дибензиламино)-1-фенилпропил]-5,5-диметилпирролидин-2-он



[00788] К раствору 3-(3-амино-1-фенилпропил)-5,5-диметилпирролидин-2-она

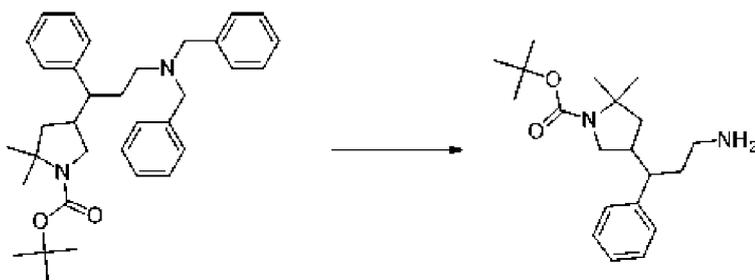
(трифторацетатная соль) (4,5 г, 9,36 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (200 мл), добавляли бензальдегид (2,4846 г, 23,413 ммоль) с последующим добавлением триацетоксиборогидрида натрия (11,909 г, 56,192 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили насыщенным водным раствором K_2CO_3 (100 мл). Органическую фазу разделяли и водную фазу экстрагировали хлороформом (100 мл). Органические фракции объединяли, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали, затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0 до 50% этилацетата в гексанах с получением 3-[3-(добензиламино)-1-фенилпропил]-5,5-диметилпирролидин-2-она (3,8957 г, 93%). ESI-MS масса/заряд расч. 426,26712, обнаруженное 427,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,52 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 6. трет-Бутил-4-[3-(добензиламино)-1-фенилпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00789] К 3-[3-(добензиламино)-1-фенилпропил]-5,5-диметилпирролидин-2-ону (3,8957 г, 9,1321 ммоль) комплекс борандиметилсульфида (50 мл 2 М раствора в THF, 100,00 ммоль) добавляли в атмосфере аргона и смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно добавляли метанол (100 мл) с последующим добавлением 6 М раствора HCl (50 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа и выпаривали. Добавляли остаток хлороформа (100 мл) с последующим добавлением водного раствора NaOH (100 мл, 15% масс./масс.) и ангидрида ВОС (2,1923 г, 10,045 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем органическую фазу разделяли и водную фазу экстрагировали хлороформом (2 × 50 мл). Органические фракции объединяли, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали, затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0 до 10% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-4-[3-(добензиламино)-1-фенилпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (3,91 г, 79%) в виде бесцветного масла. ESI-MS масса/заряд расч. 512,3403, обнаруженное 513,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 3,19 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 7. трет-Бутил-4-(3-амино-1-фенилпропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00790]

tert-Бутил-4-[3-(добензиламино)-1-фенилпропил]-2,2-

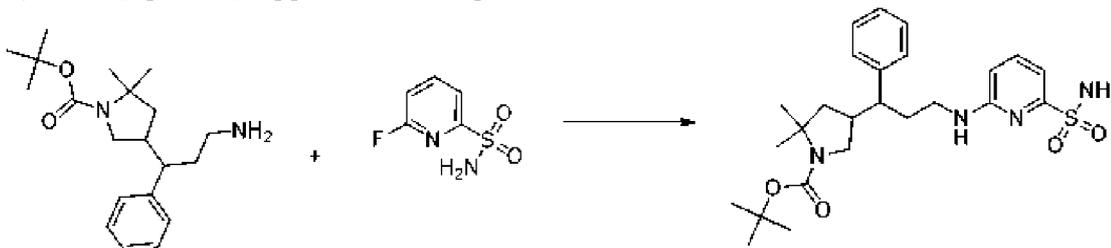
диметилпирролидин-1-карбоксилат (3,91 г, 7,6259 ммоль) растворяли в метаноле (100 мл). Добавляли формиат аммония (1,9235 г, 30,504 ммоль) с последующим добавлением палладия на угле (0,4 г, 10%масс./масс., 0,3759 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере аргона при 65°C в течение 3 часов. После охлаждения ее фильтровали через целит и концентрировали, затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0 до 5% метанола в дихлорметане с получением *tert*-бутил-4-(3-амино-1-фенилпропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (2,446 г, 86%). ESI-MS масса/заряд расч. 332,24637, обнаруженное 333,0 (M+1)⁺; время удерживания: 2,57 минуты (способ В на основе LC).

Стадия

8.

tert-Бутил-2,2-диметил-4-[1-фенил-3-[(6-сульфамойл-2-

пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



[00791]

tert-Бутил-4-(3-амино-1-фенилпропил)-2,2-диметилпирролидин-1-

карбоксилат (2,38 г, 7,16 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамид (1,8915 г, 10,74 ммоль) растворяли в DMSO (71,4 мл), затем карбонат натрия (2,2761 г, 21,475 ммоль) добавляли и смесь перемешивали в атмосфере аргона при 100°C в течение 7 часов. Смесь гасили водой (350 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 100 мл). Органические фракции объединяли, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали, затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0 до 50% этилацетата в гексанах с получением *tert*-бутил-2,2-диметил-4-[1-фенил-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (3,1304 г, 84%). ¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆) δ 7,51 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,44-7,14 (m, 5H), 7,03 (s, 2H), 6,96 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,93-6,84 (m, 1H), 6,54 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3,83-3,57 (m, 1H), 3,14-2,84 (m, 3H), 2,48-2,28 (m, 2H), 1,95-1,77 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,32-1,21 (m, 5H), 1,16 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 488,24573, обнаруженное 489,4 (M+1)⁺; время удерживания: 2,77 минуты (способ С на основе LC).

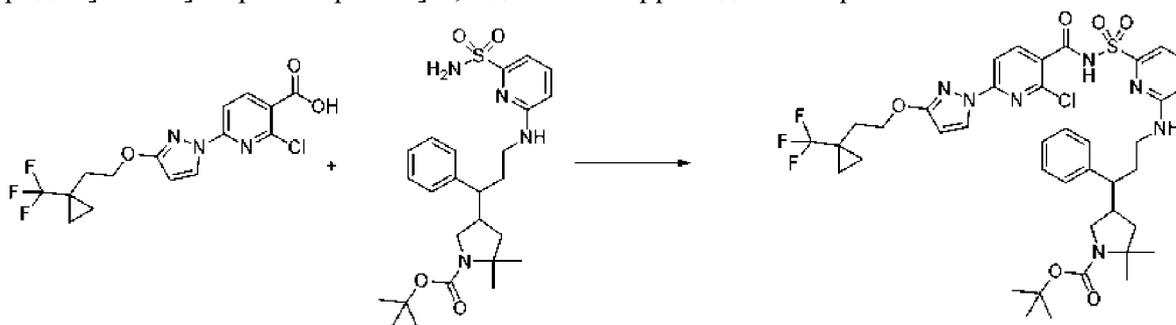
Стадия

9.

tert-Бутил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-

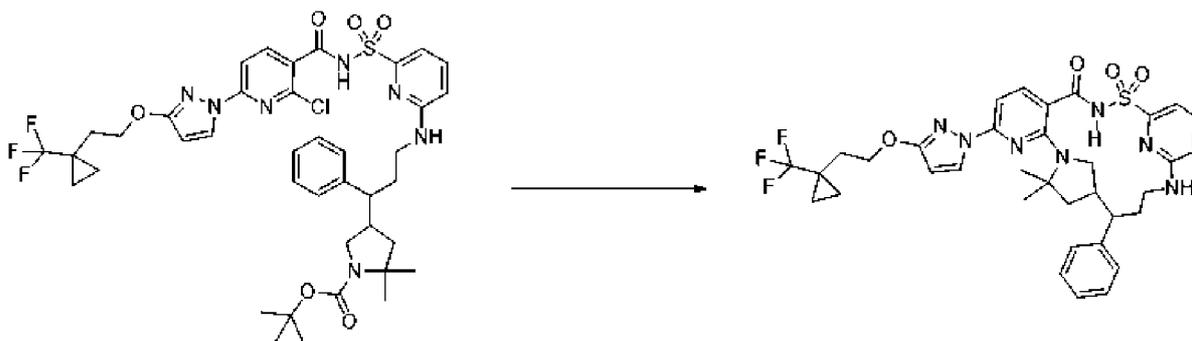
(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-

пиридил]амино]-1-фенилпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00792] К раствору 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (592 мг, 1,576 ммоль) в THF (17 мл) добавляли CDI (255 мг, 1,573 ммоль) (перекристаллизованный из THF) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. Затем *трет*-бутил-2,2-диметил-4-[1-фенил-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (512 мг, 1,048 ммоль) добавляли в виде раствора в THF (9 мл) с последующим добавлением DBU (515 мг, 3,383 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия с последующим промыванием соевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия, выпаривали и затем очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 40 грамм) с применением градиента от 100% дихлорметана до 15% метанола в дихлорметане с последующим хроматографированием на второй колонке с силикагелем (колонка 40 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 80% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]-1-фенилпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества (650 мг, 73%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,71 (s, 1H), 8,42 (t, $J=2,9$ Гц, 1H), 8,01 (dd, $J=8,3, 2,9$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,61 (dd, $J=8,5, 7,2$ Гц, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 7,24-7,15 (m, 4H), 7,12 (t, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,70 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,20 (t, $J=2,5$ Гц, 1H), 4,37 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,68 (ddd, $J=22,3, 10,7, 7,3$ Гц, 1H), 2,95 (qd, $J=15,5, 12,9, 4,8$ Гц, 3H), 2,47 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 2,44-2,30 (m, 1H), 2,10 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,88 (dd, $J=12,7, 5,9$ Гц, 2H), 1,37 (d, $J=3,6$ Гц, 9H), 1,35-1,29 (m, 1H), 1,25 (d, $J=14,4$ Гц, 4H), 1,13 (s, 3H), 0,99-0,92 (m, 2H), 0,90 (d, $J=9,5$ Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд: расч. 845,2949, обнаруженное 846,2 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 2,12 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 10. 12,12-диметил-15-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пирозол-1-ил)-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион



[00793]

Этап**1.***трет*-Бутил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-

(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]-1-фенилпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (650 мг, 0,7680 ммоль) растворяли в DCM (20 мл) и к смеси добавляли HCl (4 М раствор в диоксане) (5,0 мл 4 М раствора, 20,00 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч. смесь выпаривали до сухого состояния, затем разбавляли диэтиловым эфиром (5 мл × 2) и концентрировали. Материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 40 грамм) с применением градиента от 100% дихлорметана до 25% метанола в дихлорметане, концентрировали и затем помещали в насос высокого вакуума в течение 2 ч. с получением промежуточного соединения 2-хлор-*N*-[[6-[[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)-3-фенилпропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (гидрохлоридная соль) в виде грязно-белого твердого вещества (329 мг, 55%). ESI-MS масса/заряд расч. 745,2425, обнаруженное 746,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,67 минуты (способ G на основе LC).

[00794] **Этап 2.** Объединяли материал с этапа 1 и K₂CO₃ (770 мг, 5,571 ммоль), молекулярные сита 3 Å и DMSO (20 мл) во флаконе, продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 155°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в потоке азота с получением остатка, который очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиентом от 30 до 99% ацетонитрила в воде (+ 5 mM HCl) в течение 15 мин. с получением грязно-белого твердого вещества 12,12-диметил-15-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (270 мг, 50%). ESI-MS масса/заряд расч. 709,2658, обнаруженное 710,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,84 минуты (способ G на основе LC).

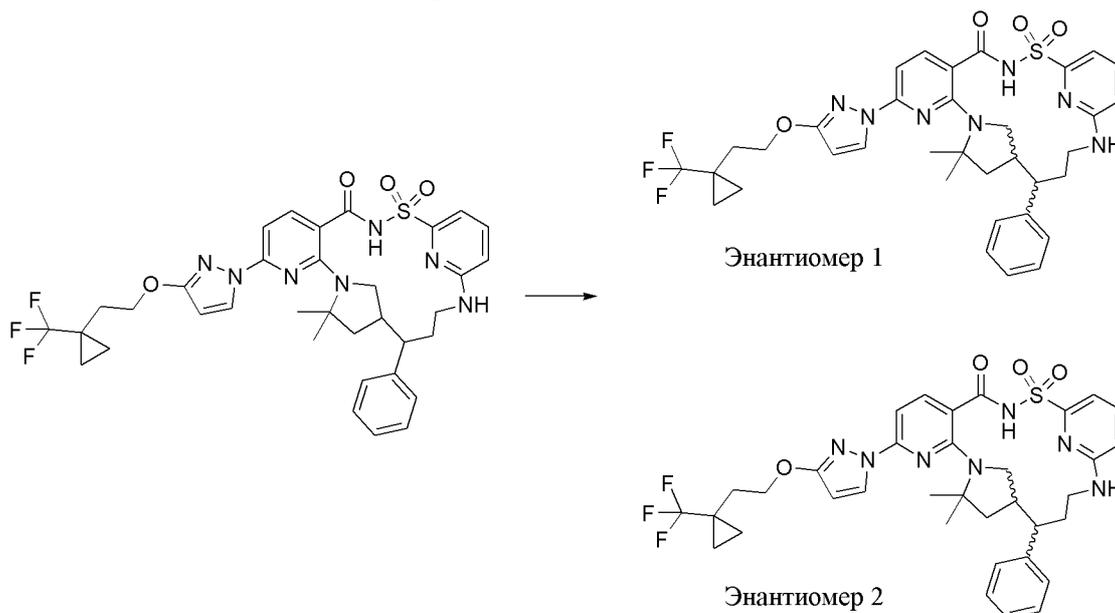
Стадия

11.

12,12-диметил-15-фенил-8-(3-{2-[1-

(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 394 (энантиомер 1) и 12,12-диметил-15-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-

трион, соединение 393 (энантиомер 2)



[00795] 12,12-Диметил-15-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (смесь двух диастереомеров, образующаяся из изомера В на стадии 2, 270 мг, 0,3804 ммоль) подвергали SFC с применением следующего способа: Способ на основе SFC-MS с прямой фазой с применением колонки AS-H (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Chiral Technologies (номер по каталогу: 20945), и хроматографированием с двойным градиентом от 15 до 45% подвижной фазы В в течение 14,5 минуты (включает промывание от 45 до 80% подвижной фазой). Подвижная фаза А=СО₂. Подвижная фаза В=МеОН (20 мМ NH₃). Расход=15-45% МеОН [20 мМ NH₃] 60 мл/мин., 45-80% МеОН [20 мМ NH₃] 40 мл/мин., объем вводимого образца=*переменный*, температура колонки=40°С. Два энантиомера 1 и 2 разделяли:

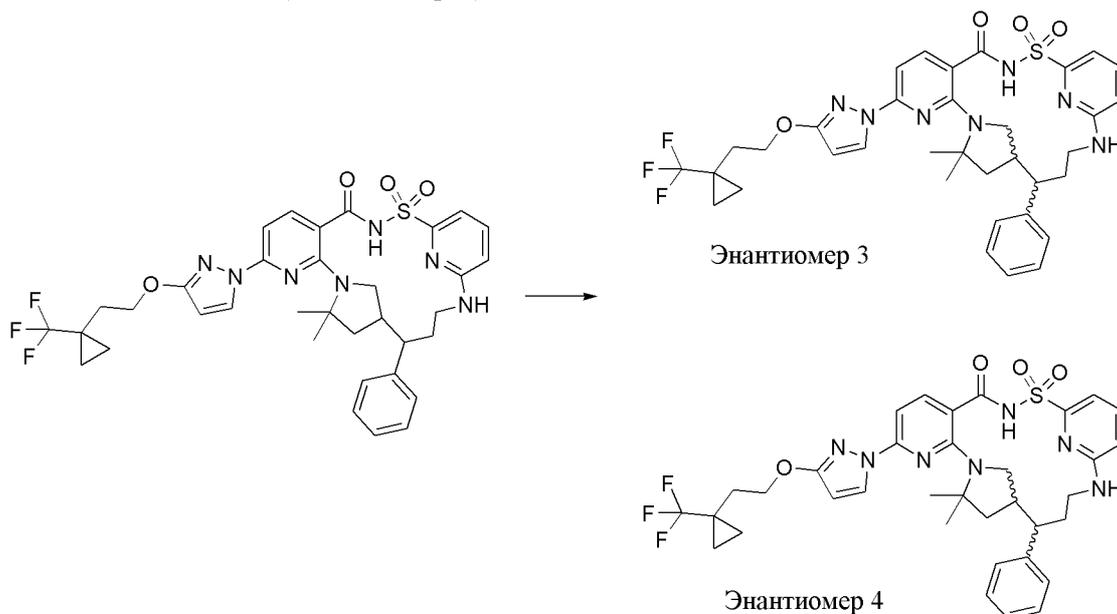
[00796] Энантиомер 1 дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением колонки 12 г с элюированием градиентом от 100% дихлорметана до 10% метанола в дихлорметане с получением белого твердого вещества, 12,12-диметил-15-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, энантиомера 1 (98,2 мг, 73%). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,63 (s, 1H), 8,18 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,77 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,62 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,36-7,20 (m, 6H), 7,17 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,92 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 6,79 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 6,08 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 4,31 (t, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,71 (d, *J*=11,5 Гц, 1H), 3,40 (s, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,58 (s, 2H), 2,52 (s, 1H), 2,11-2,04 (m, 2H), 1,67 (s, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,38 (t, *J*=11,9 Гц, 1H), 1,22 (d, *J*=12,6 Гц, 1H), 0,95 (d, *J*=4,6 Гц, 2H), 0,90 (d, *J*=11,0 Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд: расч. 709,2658, обнаруженное 710,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,84 минуты (способ А на основе LC).

[00797] Энантиомер 2 дополнительно очищали с помощью хроматографии на

силикагеле с применением колонки 12 г с элюированием от 100% дихлорметана до 10% метанола в дихлорметане с получением белого твердого вещества: 12,12-диметил-15-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, энантиомер 2 (91,3 мг, 68%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,63 (s, 1H), 8,18 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,77 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,62 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,36-7,20 (m, 6H), 7,17 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,93 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 6,79 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,08 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 4,31 (t, *J*=7,0 Гц, 2H), 3,70 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,58 (s, 2H), 2,52 (d, *J*=1,6 Гц, 1H), 2,07 (d, *J*=1,5 Гц, 2H), 1,68 (s, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,37 (d, *J*=12,2 Гц, 1H), 1,23 (s, 1H), 0,98-0,92 (m, 2H), 0,88 (td, *J*=5,9, 5,3, 3,5 Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд: расч. 709,2658, обнаруженное 710,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,84 минуты (способ А на основе LC).

[00798] Следующие соединения получали способом, аналогичным описанному выше, с применением изомера А стадии 2 *трет*-бутил-*N*-[(3*Z*)-3-[1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметил-2-оксо-пирролидин-3-илиден]-3-фенилпропил]карбамата со стадии 2 в качестве исходного материала.

Стадия 12. 12,12-диметил-15-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 386 (энантиомер 3), и 12,12-диметил-15-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 385 (энантиомер 4)



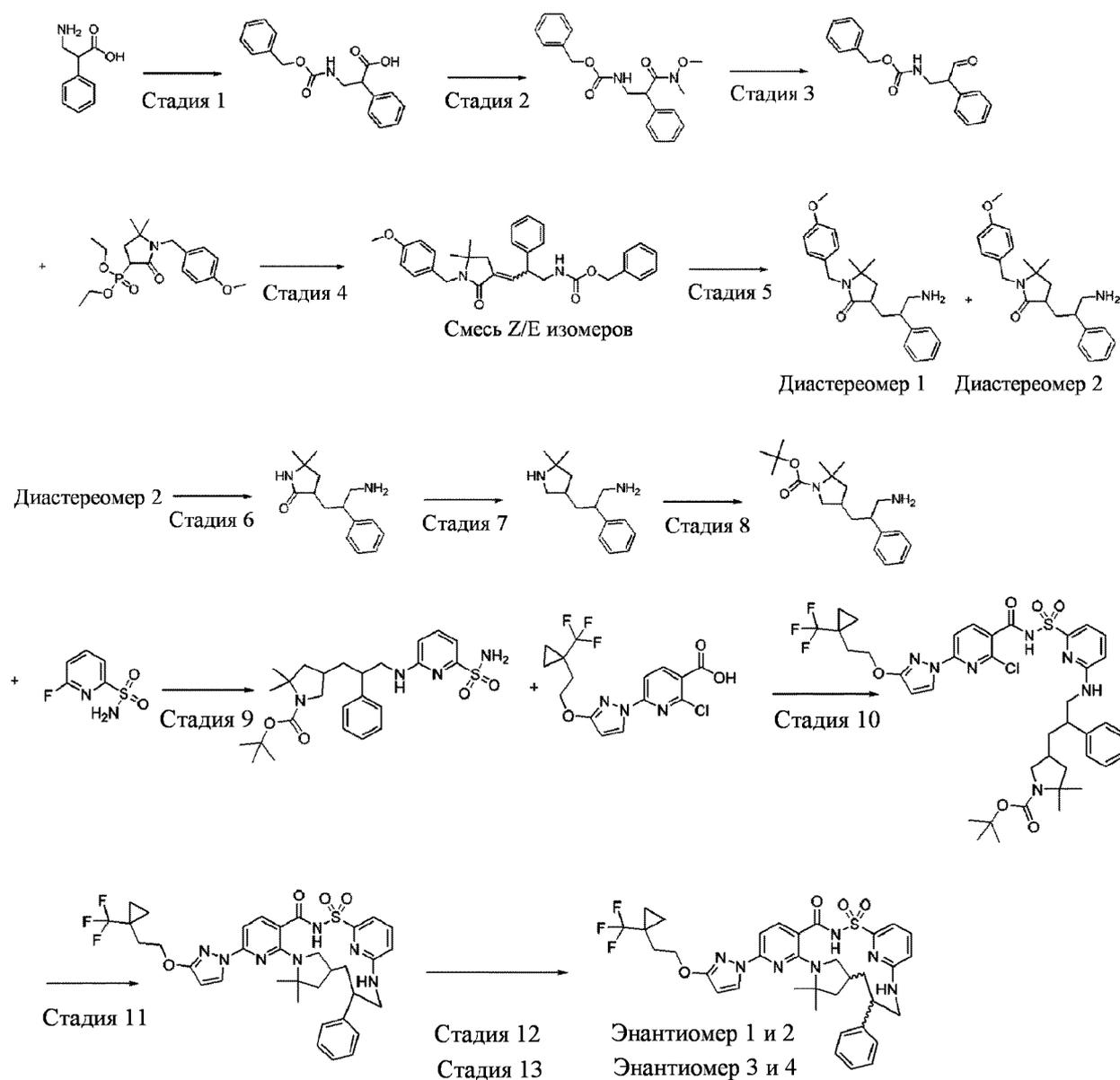
[00799] 12,12-Диметил-15-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (смесь двух диастереомеров, образующаяся из

изомера А стадии 2, 235 мг, 0,3311 ммоль) подвергали SFC с применением следующего способа: способ на основе SFC-MS с прямой фазой с применением колонки LUX-4 (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00G-4491-P0-AX), и хроматографированием с двойным градиентом от 50 до 80% подвижной фазы В в течение 14,5 минуты. Подвижная фаза А=CO₂. Подвижная фаза В=MeOH (20мМ NH₃). Расход=от 50 до 80% MeOH [20 мМ NH₃] 40 мл/мин. объем вводимого образца=переменный и температура колонки=40°С. Два энантиомера 3 и 4 разделяли:

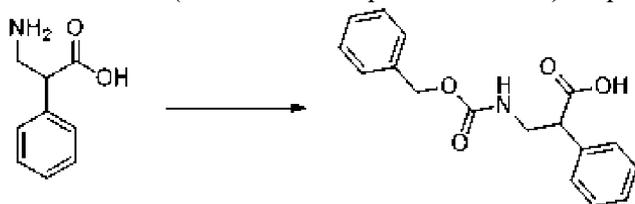
[00800] Вещество, соответствующее пику 1 согласно SFC (энантиомер 3), дополнительно очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиента от 30 до 99% ацетонитрила в воде (+ 5 мМ HCl) в течение 15 мин. с получением белого твердого вещества: 12,12-диметил-15-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, энантиомера 3 (63,79 мг, 54%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,37 (s, 1H), 8,19 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,62 (t, *J*=7,8 Гц, 2H), 7,42-7,17 (m, 7H), 6,90 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 6,78 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,09 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 4,30 (t, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,75 (s, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,12 (d, *J*=42,0 Гц, 1H), 2,89 (d, *J*=47,8 Гц, 3H), 2,54 (d, *J*=12,3 Гц, 1H), 2,09-2,04 (m, 2H), 1,81 (s, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,57 (s, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,00-0,92 (m, 2H), 0,91-0,84 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд: расч. 709,2658, обнаруженное 710,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,87 минуты (способ А на основе LC).

[00801] Вещество, соответствующее пику 2 согласно SFC (энантиомер 4), дополнительно очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и градиента от 130 до 99% ацетонитрила в воде (+5-миллимолярный раствор HCl) в течение 15 мин. с получением в виде белого твердого вещества 12,12-диметил-15-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, энантиомера 4 (50,21 мг, 43%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,37 (s, 1H), 8,19 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 7,62 (t, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,43-7,17 (m, 7H), 6,90 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 6,78 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,09 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 4,30 (t, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,75 (s, 1H), 3,41 (d, *J*=20,2 Гц, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,89 (d, *J*=45,7 Гц, 3H), 2,56-2,52 (m, 1H), 2,10-2,04 (m, 2H), 1,81 (s, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,58 (s, 1H), 1,38 (s, 3H), 0,99-0,92 (m, 2H), 0,91-0,83 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 709,2658, обнаруженное 710,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,87 минуты (способ А на основе LC).

Пример 128. Получение 12,12-диметил-16-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, соединения 392 (энантиомер 1), соединения 391 (энантиомер 2), соединения 390 (энантиомер 3) и соединения 389 (энантиомер 4)



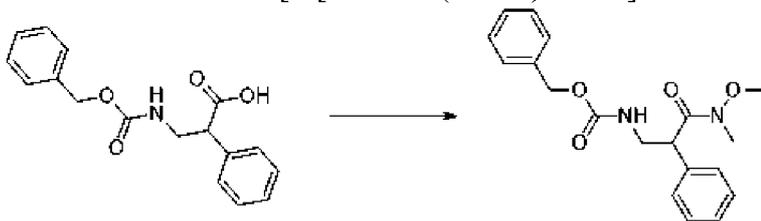
Стадия 1. 3-(бензилоксикарбониламино)-2-фенилпропановая кислота



[00802] К раствору 3-амино-2-фенилпропановой кислоты (гидрохлоридная соль) (16,4 г, 81,33 ммоль) в смеси насыщенного раствора NaHCO_3 (420 мл) и 1,4-диоксана (420 мл) при 0°C добавляли CbzCl по каплям (14 мл, 93,53 ммоль), затем раствор реакционной смеси перемешивали в течение 19 часов, в то же время обеспечивали нагревание реакционной смеси до не более температуры окружающей среды. Раствор реакционной смеси подкисляли водным раствором HCl (6 М) до тех пор, пока pH не достигла 2. Большую часть 1,4-диоксана удаляли при пониженном давлении. Раствор экстрагировали этилацетатом (3×400 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-

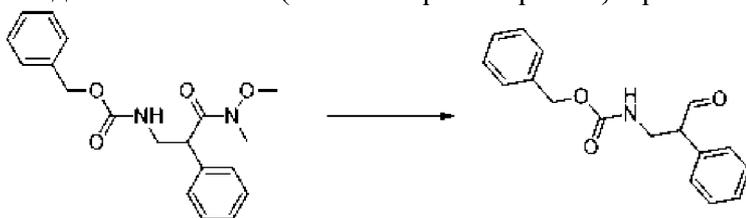
желтой жидкости 3-(бензилоксикарбониламино)-2-фенилпропановой кислоты (27,83 г, 95%). ESI-MS масса/заряд расч. 299,1158, обнаруженное 300,2 (M+1)⁺; время удерживания: 4,31 минуты (способ С на основе LC).

Стадия 2. бензил-N-[3-[метокси(метил)амино]-3-оксо-2-фенилпропил]карбамат



[00803] К раствору 3-(бензилоксикарбониламино)-2-фенилпропановой кислоты (27,83 г, 77,17 ммоль) и *N, O*-диметилгидроксиламина (гидрохлоридная соль) (9,033 г, 92,61 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (300 мл) при 0°C добавляли Et₃N (12,9 мл, 92,605 ммоль) с последующим добавлением EDCI (17,752 г, 92,605 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 дней, в то же время обеспечивали нагревание реакционной смеси до не более температуры окружающей среды. В раствор реакционной смеси добавляли дихлорметан (500 мл) и солевой раствор (80 мл). Органический слой разделяли, промывали водным раствором HCl (80 мл, 1 М), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (80 мл) и солевым раствором (80 мл). Затем органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (загружали в CH₂Cl₂) (330 г SiO₂, с элюированием от 0 до 100% этилового эфира/гексаны), фракции продукта объединяли и концентрировали с получением бесцветного масла бензил-N-[3-[метокси(метил)амино]-3-оксо-2-фенилпропил]карбамата (23,7 г, 90%). ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ 7,52-7,05 (m, 10H), 5,39-5,20 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,41-4,13 (m, 1H), 3,60 (t, *J*=6,9 Гц, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,15 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 342,158, обнаруженное 343,3 (M+1)⁺; время удерживания: 4,76 минуты, (способ С на основе LC).

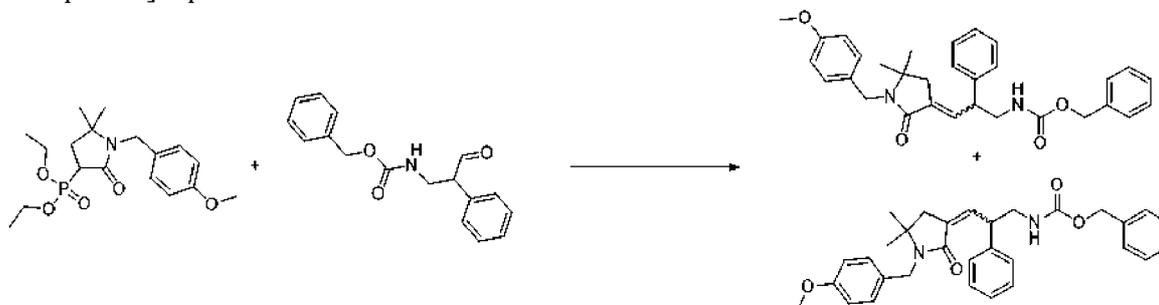
Стадия 3. бензил-N-(3-оксо-2-фенилпропил)карбамат



[00804] К раствору бензил-N-[3-[метокси(метил)амино]-3-оксо-2-фенилпропил]карбамата (23,7 г, 69,22 ммоль) в безводном THF (350 мл) при -78°C добавляли ЛАН (3,34 г, 88,00 ммоль). Раствор реакционной смеси перемешивали в течение 2 часов, в то же время раствор реакционной смеси нагревали до не более 0°C перед повторным охлаждением реакционной смеси до -78°C. Насыщенный водный раствор сегнетовой соли (200 мл) добавляли очень медленно. Обеспечивали нагревание раствора реакционной смеси до не более температуры окружающей среды и дополнительно перемешивали в течение 1 часа до тех пор, пока раствор реакционной смеси не стал двумя

прозрачными слоями. Органический слой разделяли и водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (2 × 250 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 × 200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (загружали в CH₂Cl₂) (330 г SiO₂, с элюированием от 0 до 70% этилового эфира/гексаны), концентрировали с получением бесцветного масла бензил-*N*-(3-оксо-2-фенилпропил)карбамата (16,01 г, 82%). ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ 9,72 (s, 1H), 7,67-7,01 (m, 10H), 5,33-4,88 (m, 3H), 3,92 (dd, *J*=8,2, 5,8 Гц, 1H), 3,73 (ddd, *J*=13,9, 8,1, 5,8 Гц, 1H), 3,58 (dt, *J*=13,7, 6,3 Гц, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 283,1208, обнаруженное 284,3 (M+1)⁺; время удерживания: 4,58 минуты (способ C на основе LC).

Стадия 4. бензил-*N*-[(3*E*)-3-[1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметил-2-оксо-пирролидин-3-илиден]-2-фенилпропил]карбамат и бензил-*N*-[(3*Z*)-3-[1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметил-2-оксо-пирролидин-3-илиден]-2-фенилпропил]карбамат



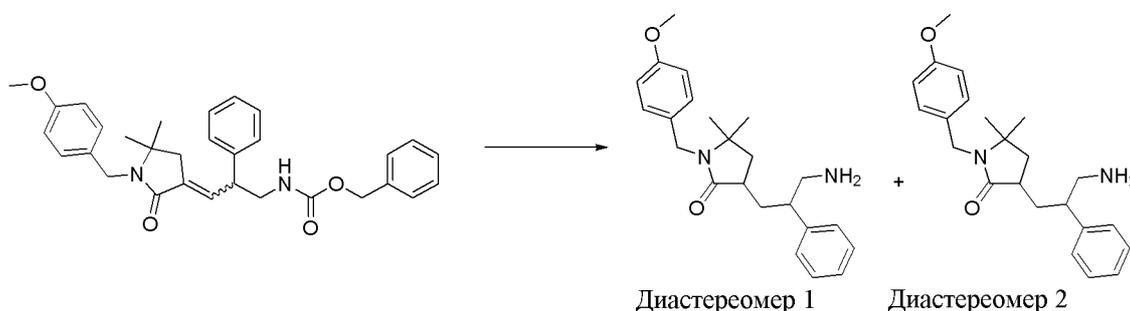
[00805] К раствору 3-диэтоксифосфорил-1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-она (18,09 г, 48,97 ммоль) в безводном THF (300 мл) при 0°C добавляли NaN (2,364 г, 59,11 ммоль) в атмосфере аргона. Полученный раствор перемешивали при данной температуре в течение 30 минут, затем бензил-*N*-(3-оксо-2-фенилпропил)карбамат (16 г, 53,65 ммоль) в безводном THF (150 мл) медленно добавляли. Полученный раствор перемешивали в течение 2 дней при температуре окружающей среды. В раствор реакционной смеси добавляли воду (300 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 300 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (загружали в CH₂Cl₂) (330 г SiO₂, с элюированием от 0 до 80% этилового эфира/гексаны) с получением двух изомеров (*Z/E*-стереохимия условно определена):

[00806] белое пенообразное твердое вещество бензил-*N*-[(3*E*)-3-[1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметил-2-оксо-пирролидин-3-илиден]-2-фенилпропил]карбамата (10,73 г, 44%). ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ 7,49-7,27 (m, 8H), 7,26-7,17 (m, 4H), 6,81 (dd, *J*=9,1, 2,5 Гц, 2H), 6,76-6,63 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,84 (s, 1H), 4,57-4,31 (m, 2H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,60-3,37 (m, 2H), 2,49 (q, *J*=16,7 Гц, 2H), 1,12 (s, 3H), 1,08 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 498,2519, обнаруженное 499,4 (M+1)⁺; время

удерживания: 5,84 минуты (способ С на основе LC).

[00807] Бледно-желтое клейкое масло бензил-*N*-[(3*Z*)-3-[1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметил-2-оксо-пирролидин-3-илиден]-2-фенилпропил]карбамата (9,95 г, 40%). ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ 7,34 (h, *J*=2,9 Гц, 10H), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,77 (d, *J*=8,6 Гц, 2H), 5,98 (d, *J*=10,2 Гц, 1H), 5,72 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 5,23 (td, *J*=10,3, 5,6 Гц, 1H), 5,16-4,96 (m, 2H), 4,51 (d, *J*=15,3 Гц, 1H), 4,32 (d, *J*=15,2 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72-3,55 (m, 1H), 3,52-3,30 (m, 1H), 2,48 (s, 2H), 1,10 (s, 6H). ESI-MS масса/заряд расч. 498,2519, обнаруженное 499,5 (M+1)⁺; время удерживания: 6,2 минуты (способ С на основе LC).

Стадия 5. 3-(3-амино-2-фенилпропил)-1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-он, диастереомер 1 и 3-(3-амино-2-фенилпропил)-1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-он, диастереомер 2



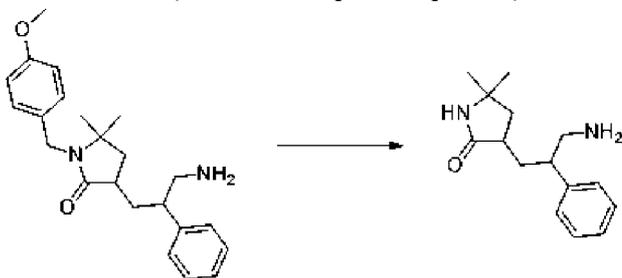
[00808] К раствору бензил-*N*-[3-[1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметил-2-оксо-пирролидин-3-илиден]-2-фенилпропил]карбамата (20,97 г, 42,06 ммоль) (повторно объединенная смесь *Z*- и *E*- изомеров) в безводном EtOH (500 мл) добавляли 10% Pd/C (2 г, 18,79 ммоль). Полученный раствор гидрогенизировали при 60 фунтах/кв. дюйм на шейкере Парра в течение 44 часов. Реакционный раствор фильтровали через целит и промывали этанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (15,5 г клейкого масла) с двумя стереоизомерами в соотношении 1:1,4. Неочищенный продукт очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (2,5 г/хроматографирование, в общей сложности 6 хроматографирований) с применением градиента от 20 до 55% подвижной фазы В в течение 60 минут (подвижная фаза А: вода с 0,1% раствором TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,1% раствором TFA). Чистые фракции для каждого изомера объединяли и концентрировали при пониженном давлении с удалением ацетонитрила. Затем осторожно повышали основность водного слоя с помощью твердого карбоната натрия (для достижения pH=9-10) и его экстрагировали этилацетатом. Объединенный слой на основе этилацетата высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением двух чистых изомеров.

[00809] Диастереомер 1 (клейкое бледно-желтое масло, более полярное): 3-(3-амино-2-фенилпропил)-1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-он (4,636 г, 30%). ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ 7,48-7,07 (m, 7H), 6,79 (d, *J*=8,7 Гц, 2H), 4,51-4,15 (m, 2H), 3,77

(s, 3H), 2,92 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,76-2,53 (m, 1H), 2,39 (td, $J=12,7, 12,0, 3,6$ Гц, 1H), 2,31-2,09 (m, 1H), 2,09-1,91 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,48 (s, 2H), 1,27 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 1,16 (s, 3H), 0,91 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 366,2307, обнаруженное 367,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 3,38 минуты (способ С на основе LC).

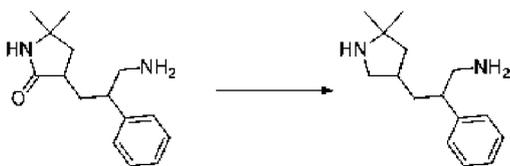
[00810] Диастереомер 2 (клейкое бледно-желтое масло, менее полярное): 3-(3-амино-2-фенилпропил)-1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-он (7,3 г, 47%). ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ 7,49-7,04 (m, 7H), 6,91-6,66 (m, 2H), 4,42 (d, $J=15,2$ Гц, 1H), 4,21 (d, $J=15,2$ Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,94 (td, $J=16,0, 14,2, 10,5$ Гц, 3H), 2,58-2,24 (m, 2H), 1,76 (dd, $J=12,4, 8,1$ Гц, 1H), 1,62 (s, 2H), 1,37-1,17 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 0,96 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 366,2307, обнаруженное 367,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 3,67 минуты (способ С на основе LC).

Стадия 6. 3-(3-амино-2-фенилпропил)-5,5-диметилпирролидин-2-он



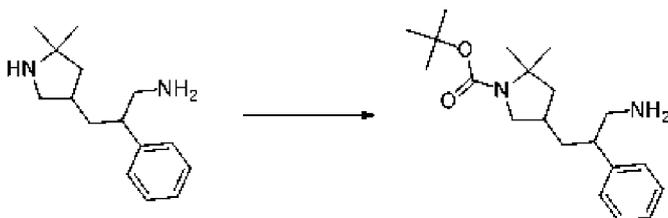
[00811] 3-(3-Амино-2-фенилпропил)-1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-он, менее полярный диастереомер 2 (7,29 г, 19,69 ммоль), растворяли в TFA (110 мл, 1,43 моль) и нагревали при 100°C в загерметизированной пробирке в течение 69 часов. 1,2-Дихлорметан (50 мл) добавляли и все растворители удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (1,5 г/хроматографирование, в общей сложности 2 хроматографирования) с применением градиента от 5 до 45% подвижной фазы В за 40 минут (подвижная фаза А: вода с 0,1% раствором TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,1% раствором TFA). Чистые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части растворителей. Затем осторожно повышали основность водного слоя с помощью твердого карбоната натрия (pH=9-10) и его экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением белой пены 3-(3-амино-2-фенилпропил)-5,5-диметилпирролидин-2-она (5,10 г, 100%). ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ 7,45-7,11 (m, 5H), 6,14 (s, 1H), 3,35-3,08 (m, 3H), 3,08-2,85 (m, 3H), 2,61-2,12 (m, 2H), 1,76 (dd, $J=12,6, 8,4$ Гц, 1H), 1,53 (dd, $J=14,4, 7,5$ Гц, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,12 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 246,1732, обнаруженное 247,1 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,27 минуты (способ С на основе LC).

Стадия 7. 3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)-2-фенилпропан-1-амин



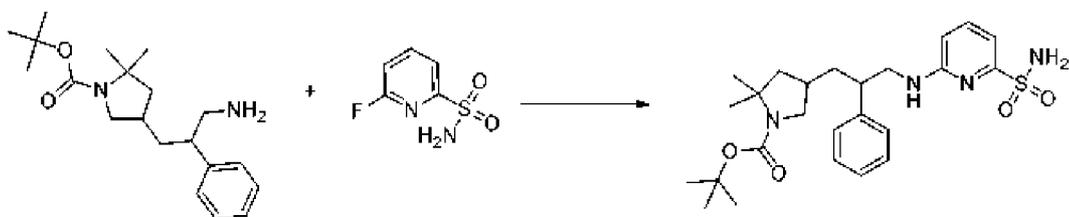
[00812] К раствору 3-(3-амино-2-фенилпропил)-5,5-диметилпирролидин-2-она (1,596 г, 6,15 ммоль) в безводном THF (65 мл) медленно добавляли ЛАН (2,05 г, 54,012 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 40°C в атмосфере аргона в течение 2 дней и затем нагревали с обратным холодильником в течение 2 дней. Раствор реакционной смеси охлаждали до 0°C, затем медленно добавляли воду (2,1 мл) с последующим добавлением 15% водного раствора NaOH (2,1 мл) и воды (6,3 мл). Раствор перемешивали в течение 30 минут при температуре окружающей среды, затем фильтровали через целит и промывали с помощью THF. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)-2-фенилпропан-1-амина (1,529 г, 89%) в виде бледного клейкого масла. ESI-MS масса/заряд расч. 232,1939, обнаруженное 233,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,43 минуты, 1,31 минуты (способ С на основе LC).

Стадия 8. трет-Бутил-4-(3-амино-2-фенилпропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



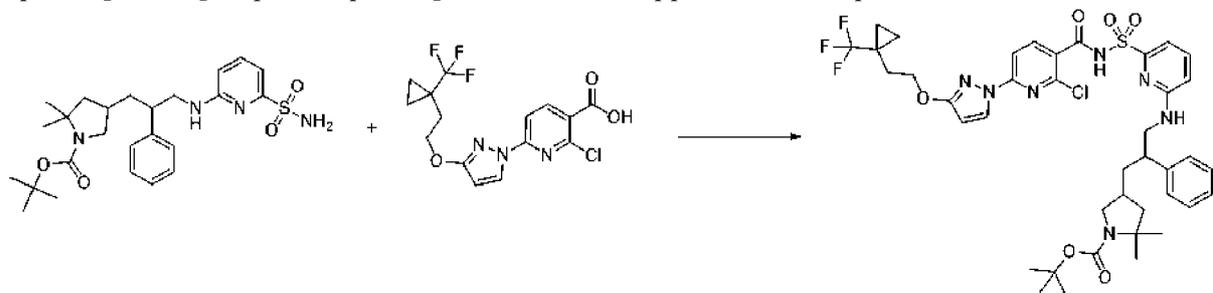
[00813] В колбе, оснащенной насадкой Дина-Старка и холодильником, смесь 3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)-2-фенилпропан-1-амина (1,394 г, 4,98 ммоль) в метилизобутилкетоне (40 мл) нагревали до температуры возврата флегмы в атмосфере аргона в течение приблизительно 10 часов. Раствор реакционной смеси охлаждали до 0°C, затем Вос₂O (1,118 г, 1,1768 мл, 5,1226 ммоль) в метилизобутилкетоне (4 мл) добавляли по каплям. После завершения добавления полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Затем воду (10 мл) добавляли, органический слой разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в смеси воды (4 мл) и 2-пропанола (40 мл) и нагревали при 50°C в течение 2 часов до тех пор, пока не завершилось полное превращение имида в первичный амин. Все растворители удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли толуол (2 × 10 мл) и толуол удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта *tert*-бутил-4-(3-амино-2-фенилпропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,86 г, 56%) в виде клейкого коричневого масла. ESI-MS масса/заряд расч. 332,2464, обнаруженное 333,4 (M+1)⁺; время удерживания: 3,95 минуты (способ С на основе LC).

Стадия 9. трет-Бутил-2,2-диметил-4-[2-фенил-3-[(6-сульфамойл-2-пирридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



[00814] К смеси *tert*-бутил-4-(3-амино-2-фенилпропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,605 г, 2,41 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамида (563 мг, 3,20 ммоль) в безводном DMSO (4,8 мл) добавляли K_2CO_3 (1,18 г, 8,54 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 100°C в атмосфере аргона в течение 34 часов. Раствор реакционной смеси разделяли между этилацетатом (150 мл) и раствором лимонной кислоты (28,5 мл, 0,3 М). Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (загружали в CH_2Cl_2) (40 г SiO_2 , с элюированием градиентом от 0 до 70% этилового эфира/гексана) с получением коричневого пенообразного твердого вещества *tert*-бутил-2,2-диметил-4-[2-фенил-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (291 мг, 25%). 1H ЯМР (250 МГц, DMSO- d_6) δ 7,50 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,34-7,26 (m, 3H), 7,26-7,17 (m, 1H), 7,10 (s, 2H), 7,00-6,86 (m, 2H), 6,60 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,58-3,42 (m, 3H), 2,92-2,74 (m, 2H), 1,88-1,58 (m, 5H), 1,37 (s, 9H), 1,29 (d, $J=4,5$ Гц, 3H), 1,09 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 488,2457, обнаруженное 489,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,73 минуты (способ Н на основе LC).

Стадия 10. трет-Бутил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]-2-фенилпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00815] 2-Хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоную кислоту (324 мг, 0,86 ммоль) и карбонилдиимдазол (153 мг, 0,9436 ммоль) объединяли в THF (2 мл) и перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Затем добавляли *tert*-бутил-2,2-диметил-4-[2-фенил-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (275 мг, 0,56 ммоль) с последующим добавлением DBU (500 мкл, 3,343 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 14 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали. Полученный коричневый остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением пологого градиента от 100% гексанов до 100% EtOAc с получением *tert*-

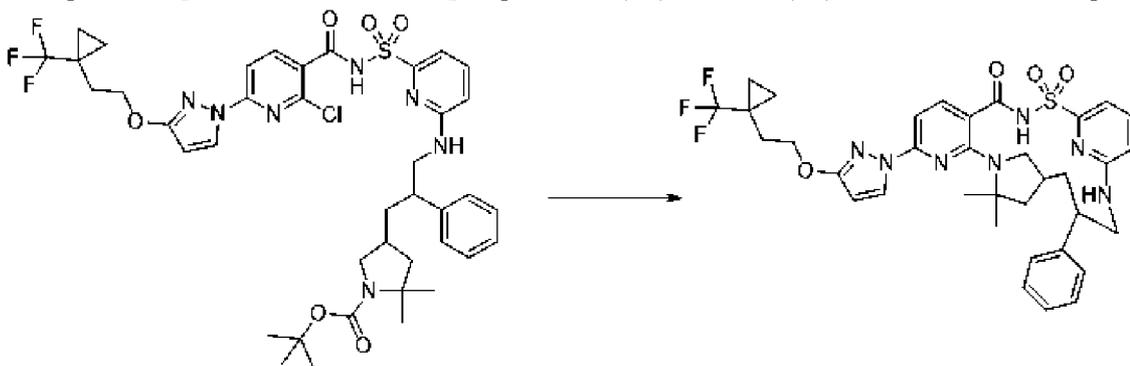
бутил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]-2-фенилпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (229 мг, 48%) в виде грязно-белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 845,2949, обнаруженное 846,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,61 минуты (способ U на основе LC).

Стадия

11.

12,12-диметил-16-фенил-8-(3-{2-[1-

(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион



[00816]

Раствор

трет-бутил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-

(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]-2-фенилпропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (570 мг, 0,67 ммоль) в TFA (700 мкл, 9,09 ммоль) и DCM (2 мл) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. После завершения реакции растворители удаляли. Остаток растворяли в этилацетате и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2 мл), и органический слой собирали, и растворитель удаляли. Материал растворяли в диметилсульфоксиде (15 мл), высушенные в печи молекулярные сита 4 Å добавляли и смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем карбонат калия (320 мг, 2,31 ммоль) добавляли и реакцию смесь нагревали при 140°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через диск фильтра Ватмана (puradisc 25 TF) и фильтрат очищали с помощью способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением хроматографирования с двойным градиентом от 50 до 99% подвижной фазы В в течение 15,0 минуты. (Подвижная фаза А=H₂O (5 мМ HCl). Подвижная фаза В=CH₃CN) с получением 12,12-диметил-16-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (285 мг, 60%) в виде грязно-белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 709,2658, обнаруженное 710,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,31 минуты (способ M на основе LC).

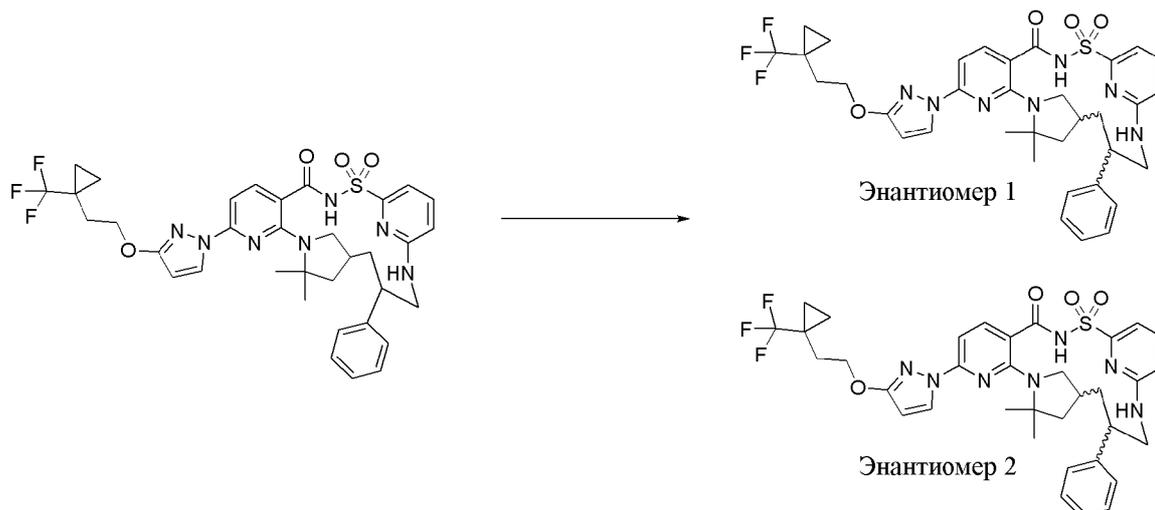
Стадия

12.

12,12-диметил-16-фенил-8-(3-{2-[1-

(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 392 (энантиомер 1), и 12,12-диметил-16-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-

трион, соединение 391 (энантиомер 2)



[00817] 12,12-Диметил-16-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, изомерную смесь, образующаяся из 3-(3-амино-2-фенилпропил)-1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-она, менее полярного диастереомера 2 (285 мг, 0,4015 ммоль) подвергали хиральному разделению с помощью хроматографии SFC с применением колонки ChiralPak LUX-3 (250 × 21,2 мм), размер частиц 5 мкм с применением 15% MeOH (без модификатора), градиента от 85% CO₂ до 45% MeOH (без модификатора), 65% CO₂) при 40 мл/мин. в течение 14 минут с получением в качестве первого энантиомера, который элюировался (ПИК-1):

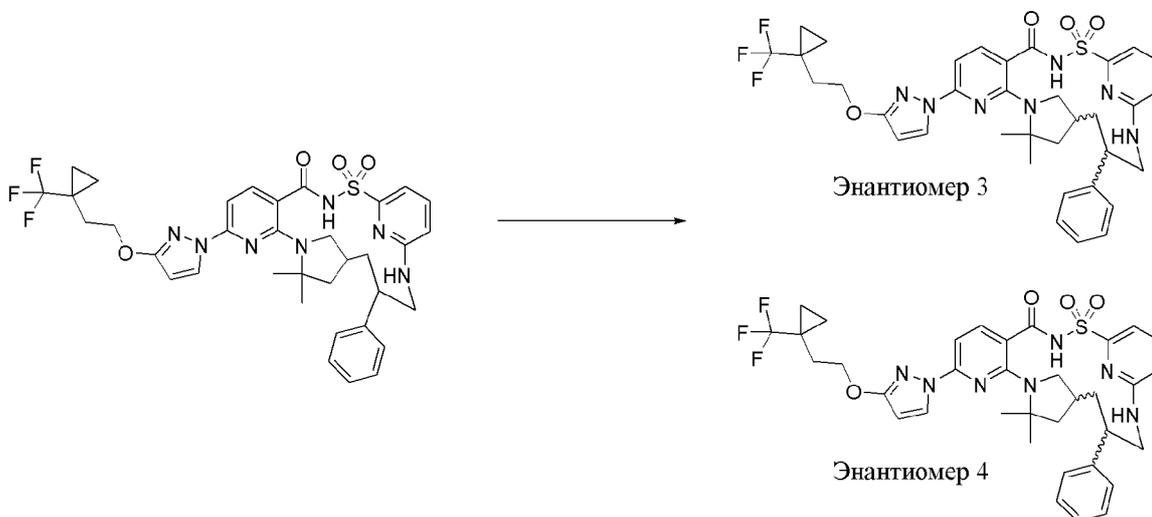
[00818] Энантиомер 1: 12,12-диметил-16-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, (66,1 мг, 46%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,23-8,15 (m, 2H), 7,65-7,53 (m, 2H), 7,38 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,32 (t, *J*=7,4 Гц, 2H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,12 (dd, *J*=7,0, 1,8 Гц, 2H), 6,54 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 5,91 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,53 (t, *J*=11,5 Гц, 1H), 4,40 (t, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,79 (t, *J*=8,5 Гц, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,03 (qd, *J*=8,9, 8,3, 3,7 Гц, 2H), 2,46-2,27 (m, 2H), 2,09 (t, *J*=7,2 Гц, 2H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,63 (d, *J*=5,7 Гц, 6H), 1,59-1,47 (m, 2H), 1,04-0,97 (m, 2H), 0,75-0,70 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 709,2658, обнаруженное 710,14 (M+1)⁺; время удерживания: 1,36 минуты (способ M на основе LC);

[00819] Энантиомер 2 (второй элюирующийся энантиомер): 12,12-диметил-16-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксид}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, энантиомер 2 (87,5 мг, 57%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,22-8,16 (m, 2H), 7,58 (q, *J*=7,8 Гц, 2H), 7,38 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,32 (t, *J*=7,4 Гц, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 6,54 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 5,91 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 5,00 (d, *J*=14,3 Гц, 1H), 4,54 (t, *J*=11,7 Гц, 1H), 4,40 (t, *J*=7,2 Гц, 2H), 3,79 (t, *J*=8,4 Гц, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,03 (qd, *J*=8,5, 3,8 Гц, 2H), 2,43-2,27 (m, 2H), 2,09 (t, *J*=7,2 Гц, 2H), 2,02 (d, *J*=11,7 Гц, 1H), 1,63 (d,

$J=6,1$ Гц, 6H), 1,58-1,49 (m, 2H), 1,04-0,98 (m, 2H), 0,77-0,69 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 709,2658, обнаруженное 710,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,36 минуты (способ M на основе LC).

[00820] Следующие соединения получали способом, аналогичным описанному выше, с применением (3-амино-2-фенилпропил)-1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-она диастереомера 1 в качестве исходного материала.

Стадия 13. 12,12-диметил-16-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 390 (энантиомер 3), и 12,12-диметил-16-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соединение 389 (энантиомер 4)



[00821] Первую партию 12,12-диметил-16-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, смесь двух изомеров, образующаяся из (3-амино-2-фенилпропил)-1-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирролидин-2-она, диастереомера 1, (50 мг, 0,070 ммоль) подвергали разделению на основе SFC с применением следующего способа: колонка ChiralPaK AS-3 (250 × 10 мм, 5 мкм), 35°C, подвижная фаза 32% MeOH (без модификатора), 68% CO₂, поток 10 мл/мин., концентрации 24 мг/мл в MeOH (без модификатора), объем вводимого образца 70 мкл, давление 100 бар, длина волны 210 нм.

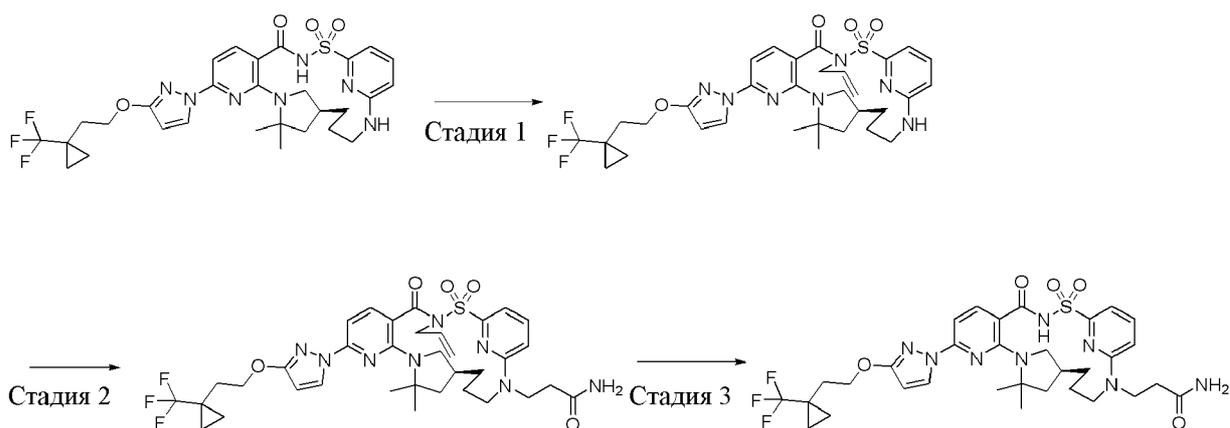
[00822] Вторую партию того же материала (40 мг, 0,0564 ммоль) подвергали разделению на основе SFC с применением следующего способа: колонка ChiralPak AS-H (250 × 21,2 мм), размер частиц 5 мкм с применением градиента от 15% MeOH (без модификатора)/85% CO₂ до 45% MeOH (без модификатора)/65% CO₂ в течение 14 минут, поток 40 мл/мин.

[00823] Продукты, соответствующие пику 1 из каждого разделения, объединяли с

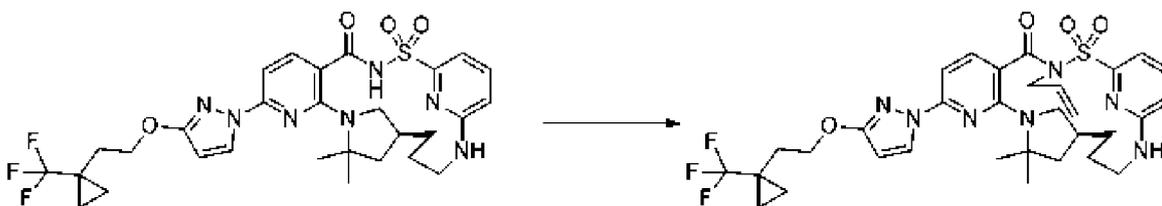
получением 12,12-диметил-16-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, энантиомера 3 (30,5 мг, 64%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,45 (s, 1H), 8,18 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 8,14 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,58 (d, *J*=4,3 Гц, 2H), 7,37-7,30 (m, 3H), 7,26 (t, *J*=3,6 Гц, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 6,61-6,52 (m, 1H), 5,91 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,40 (t, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,68 (d, *J*=10,5 Гц, 2H), 3,38 (d, *J*=29,4 Гц, 2H), 2,83 (s, 1H), 2,31 (s, 2H), 2,09 (t, *J*=7,2 Гц, 2H), 2,01 (dd, *J*=12,1, 6,9 Гц, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,72 (t, *J*=11,2 Гц, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,07-0,97 (m, 2H), 0,74 (q, *J*=1,7 Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 709,2658, обнаруженное 710,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,39 минуты, (способ М на основе LC).

[00824] Продукты, соответствующие пику 2 из каждого разделения, объединяли с получением 12,12-диметил-16-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, энантиомера 4 (34,6 мг, 72%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,51 (s, 1H), 8,18 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 8,14 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,58 (d, *J*=4,8 Гц, 2H), 7,33 (q, *J*=8,4, 7,9 Гц, 3H), 7,26 (t, *J*=3,7 Гц, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 6,56 (t, *J*=4,7 Гц, 1H), 5,91 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,40 (t, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,68 (d, *J*=10,1 Гц, 2H), 3,38 (d, *J*=27,3 Гц, 2H), 2,83 (s, 1H), 2,31 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 2,09 (t, *J*=7,2 Гц, 2H), 2,01 (dd, *J*=11,9, 7,0 Гц, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,72 (t, *J*=11,3 Гц, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,05-0,99 (m, 2H), 0,74 (q, *J*=3,0, 1,7 Гц, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 709,2658, обнаруженное 710,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,38 минуты (способ М на основе LC).

Пример 129. Получение 3-[(14*S*)-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-18-ил]пропенамида (соединение 378)

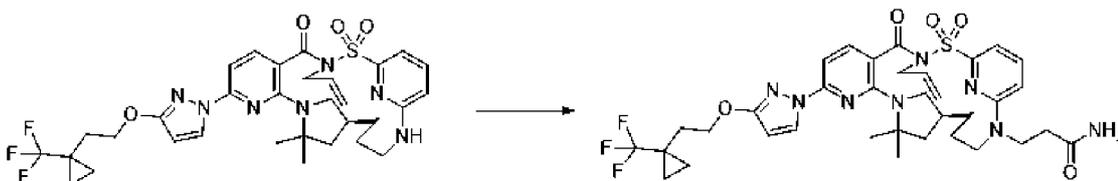


Стадия 1. (14*S*)-12,12-диметил-3-(проп-2-ен-1-ил)-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион



[00825] Во флакон объемом 20 мл добавляли (14*S*)-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (500 мг, 0,79 ммоль), карбонат калия (437 мг, 3,16 ммоль) и безводный DMSO (5 мл). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси при к. т. и аллилбромид (76 мкл, 0,8783 ммоль) добавляли. Реакционную смесь закрывали крышкой и обеспечивали перемешивание при к. т. в течение ночи. Дополнительное количество (40 мкл, 0,4622 ммоль) аллилбромиды добавляли и обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение дополнительных 3 часа. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой 50%-99% ACN:H₂O с получением (14*S*)-12,12-диметил-3-(проп-2-ен-1-ил)-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (480 мг, 90%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 673,2658, обнаруженное 674,4 (M+1)⁺; время удерживания: 2,1 минуты (способ G на основе LC).

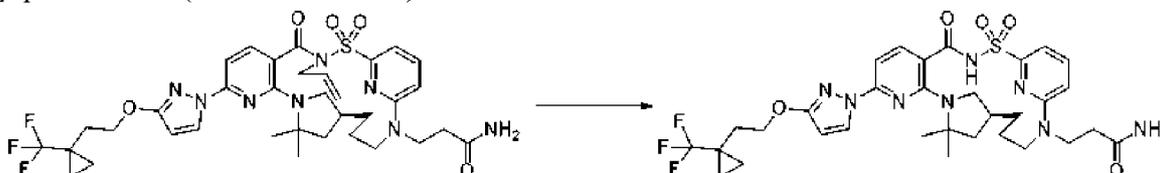
Стадия 2. 3-[(14*S*)-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-3-(проп-2-ен-1-ил)-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-18-ил]пропенамид



[00826] Во флакон для микроволновой обработки добавляли (14*S*)-12,12-диметил-3-(проп-2-ен-1-ил)-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (30 мг, 0,045 ммоль), DMF (0,5 мл) и гидрид натрия (10,7 мг 60%масс./масс., 0,27 ммоль). После перемешивания в течение 5 минут при к. т. реакционная смесь становилась ярко-желтой. 3-Бромпропанамида (10,2 мг, 0,067 ммоль) добавляли. После 3 часов добавляли дополнительный гидрид натрия (10,7 мг 60%масс./масс., 0,2675 ммоль) с последующим добавлением 3-бромпропанамида (10,2 мг, 0,06711 ммоль) и обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение 3 дней. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью HPLC (30%-99%) ACN:H₂O с модификатором на основе HCl. 3-[(14*S*)-12,12-Диметил-2,2,4-триоксо-3-(проп-2-ен-1-ил)-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-

пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-18-ил]пропанамид выделяли в виде желтого твердого вещества (8 мг, 24%). ESI-MS масса/заряд расч. 744,3029, обнаруженное 745,5 (M+)⁺; время удерживания: 1,84 минуты (способ G на основе LC).

Стадия 3. 3-[(14S)-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-18-ил]пропанамид (соединение 378)



[00827] В пробирку, содержащую 3-[(14S)-12,12-диметил-2,2,4-триоксо-3-(проп-2-ен-1-ил)-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-18-ил]пропанамид (8 мг, 0,012 ммоль), добавляли 1,2-дихлорэтан (0,5 мл). Pd(PPh₃)₄ (12,5 мг, 0,012 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут до тех пор, пока реакционная смесь не стала темно-красной. Бензолсульфонат (натриевая соль) (2 мг, 0,087 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 10 минут. Реакционную смесь фильтровали и очищали посредством HPLC (30%-99%) ACN:H₂O с модификатором на основе HCl. 3-[(14S)-12,12-Диметил-2,2,4-триоксо-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-18-ил]пропанамид выделяли в виде твердого вещества (7,4 мг, 98%). ESI-MS масса/заряд расч. 704,2716, обнаруженное 705,4 (M+)⁺; время удерживания: 1,51 минуты (способ G на основе LC).

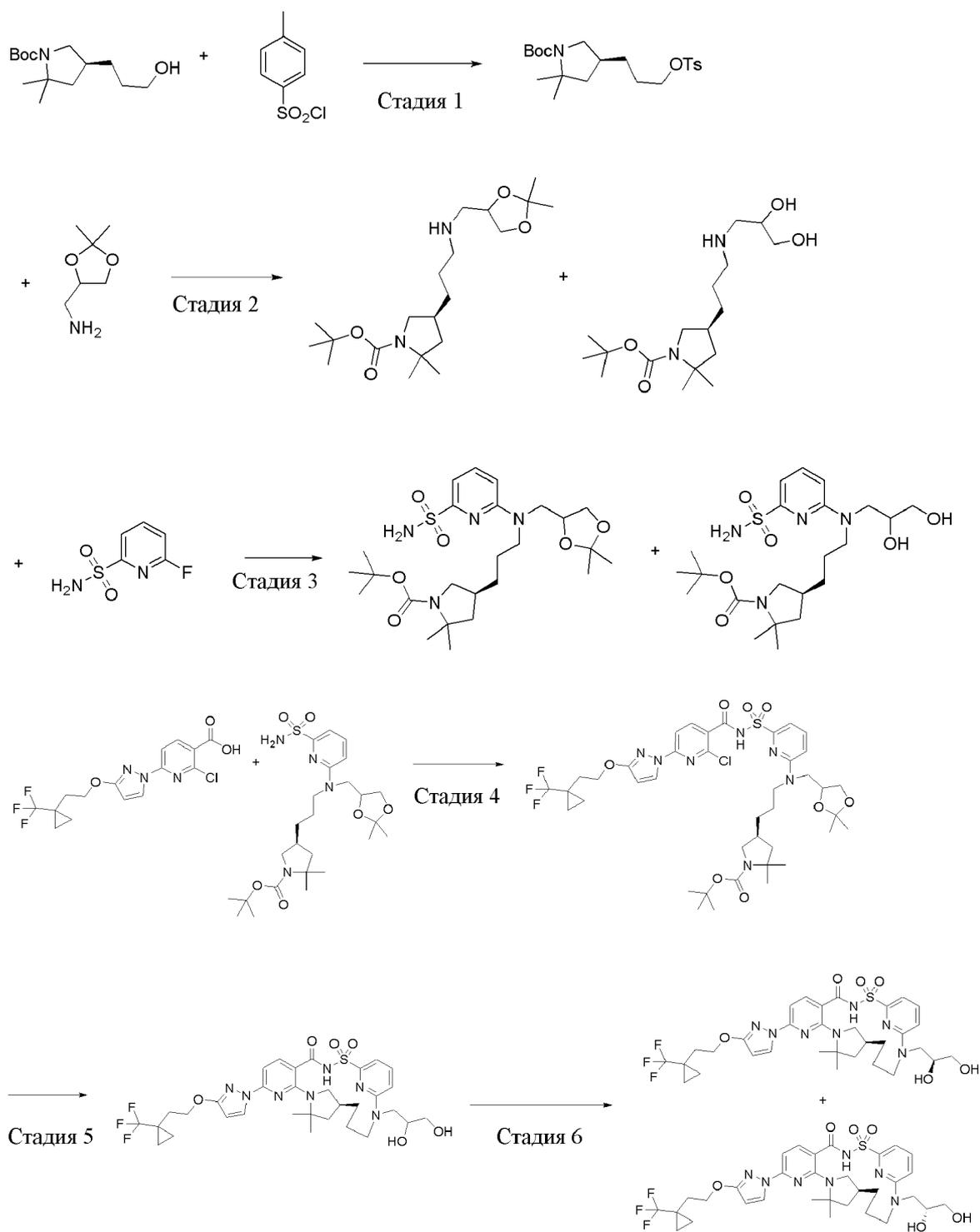
[00828] Представлен следующий перечень реагентов на основе алкилгалогенида, которые являются коммерчески доступными.

- 3-(2-Хлорэтокси)пропаннитрил
- 2-Хлор-N, N-диметилацетамид
- 3-(Бромметил)-4-метил-1,2,4-триазол
- 6-Бромгексаннитрил
- 3-(Хлорметил)оксетан

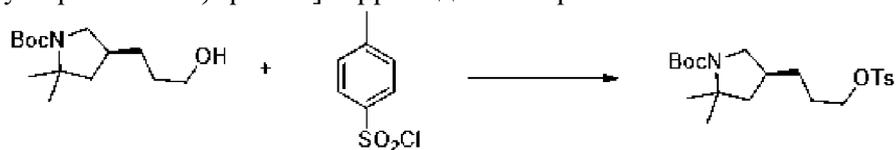
[00829] Соединения, представленные в следующей таблице, получали способом, аналогичным описанному выше, с применением алкилгалогенидов, приведенных в таблице выше.

Номер соединения	Структура	Время удерживания в соответствии с LCMS (мин.)	Точная масса	M+1	Способ на основе LCMS
359		1,77	703,276	704,4	Способ G на основе LC
360		2,09	743,308	744,5	Способ G на основе LC
369		1,93	728,308	729,4	Способ G на основе LC
373		1,33	728,283	729,3	Способ G на основе LC
376		1,68	718,287	719,3	Способ G на основе LC
377		1,85	686,261	687,3	Способ G на основе LC

Пример 130. Получение (14*S*)-18-[(2*S*)-2,3-дигидропропил]-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 381) и (14*S*)-18-[(2*R*)-2,3-дигидропропил]-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 379)



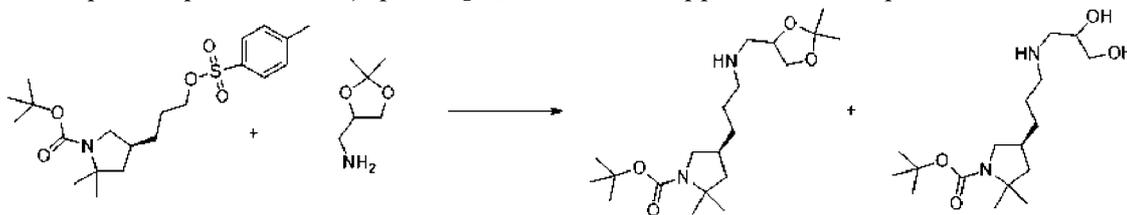
Стадия 1. трет-Бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[3-(п-толилсульфонилокси)пропил]пирролидин-1-карбоксилат



[00830] 3-горлую круглодонную колбу объемом 500 мл снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, капельной воронкой, температурным зондом J-Кет и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали *трет*-

бутил-(4S)-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (10 г, 38,85 ммоль) и дихлорметан (250 мл), что обеспечивало получение прозрачного бесцветного раствора. Начинали перемешивание и регистрировали температуру емкости на уровне 19°C. В охлаждающую баню загружали измельченный лед/воду и температуру емкости понижали до 0°C. В капельную воронку загружали триэтиламин (5,11 г, 50,50 ммоль), который добавляли в чистом виде по каплям в течение 5 мин. В капельную воронку затем загружали раствор *para*-толуолсульфонилхлорида (8,148 г, 42,74 ммоль) в дихлорметане (15 мл), который добавляли по каплям в течение 20 минут, что привело к образованию прозрачного светло-желтого раствора и экзотермическому нагреву до 2°C. Смесь продолжали перемешивать при <5°C в течение 1 часа и затем обеспечивали нагревание до к. т., и перемешивали в течение 8 часов. Реакционную смесь дополнительно разбавляли дихлорметаном (200 мл) и затем выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (250 мл). Затем двухфазную смесь переносили в делительную воронку. Органический слой удаляли и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (150 мл), высушивали над сульфатом натрия (150 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[3-(*para*-толилсульфонилокси)пропил]пирролидин-1-карбоксилата (14,23 г, выход 89%) в виде прозрачного масла янтарного цвета в качестве требуемого продукта.

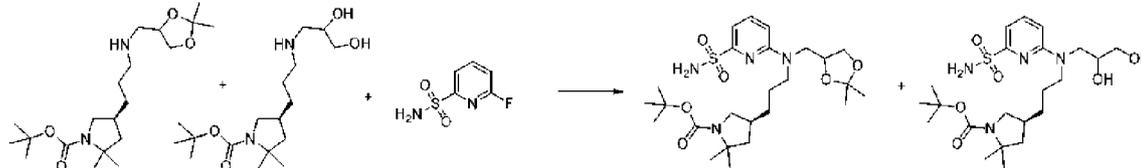
Стадия 2. *трет*-Бутил-(4S)-4-[3-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метиламино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат и *трет*-бутил-(4S)-4-[3-(2,3-дигидроксипропиламино)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00831] К раствору *трет*-бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[3-(*para*-толилсульфонилокси)пропил]пирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,4860 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанамин (160 мкл, 1,234 ммоль) с последующим добавлением DIEA (450 мкл, 2,584 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь нагревали при 50°C в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали через диск фильтра Ватмана (purodisc 25 TF) и фильтрат очищали с помощью способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением хроматографирования с двойным градиентом от 1 до 99% подвижной фазы В в течение 15 минут (подвижная фаза А=H₂O (без модификатора), подвижная фаза В=CH₃CN) с получением после выпаривания смеси *трет*-бутил-(4S)-4-[3-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метиламино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата и ~35% *трет*-бутил-(4S)-4-[3-(2,3-дигидроксипропиламино)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (120 мг, 67%). Смесь применяли на следующей стадии. ESI-MS масса/заряд расч. 370,28317,

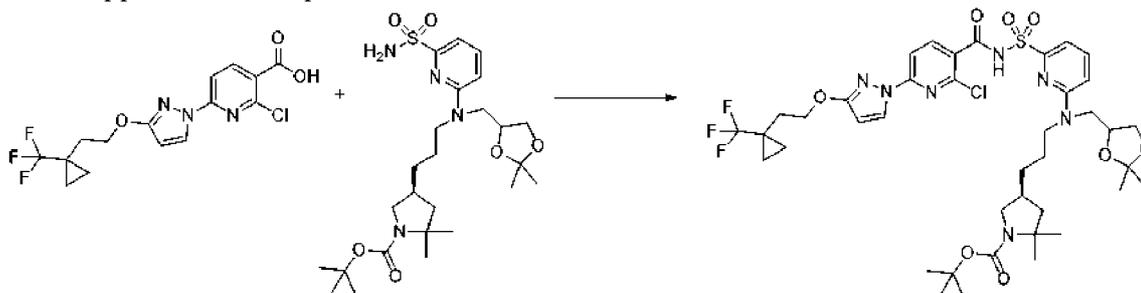
обнаруженное 371,44 (M+1)⁺; время удерживания: 0,54 минуты, побочный продукт: ESI-MS масса/заряд расч. 330,25186, обнаруженное 331,4 (M+1)⁺; время удерживания: 0,45 минуты (способ D на основе LC).

Стадия 3. трет-Бутил-(4S)-4-[3-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил-(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат и трет-бутил-(4S)-4-[3-[2,3-дигидроксипропил-(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00832] К смеси *tert*-бутил-(4S)-4-[3-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метиламино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (120 мг, 0,32 ммоль), содержащей 35% *tert*-бутил-(4S)-4-[3-(2,3-дигидроксипропиламино)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата, 6-фторпиридин-2-сульфонамида (62 мг, 0,35 ммоль) и DMSO (2 мл), добавляли DIEA (300 мкл, 1,722 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч., затем при 120°C в течение 2 дней. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали через диск фильтра Ватмана (puradisc 25 TF), и фильтрат очищали с помощью способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением хроматографирования с двойным градиентом от 1 до 99% подвижной фазы В в течение 15 минут (подвижная фаза А=H₂O (без модификатора), подвижная фаза В=CH₃CN) с получением по отдельности *tert*-бутил-(4S)-4-[3-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил-(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (65 мг, 38%), ESI-MS масса/заряд расч. 526,28253, обнаруженное 527,13 (M+1)⁺; время удерживания: 0,71 минуты (способ D на основе LC) и *tert*-бутил-(4S)-4-[3-[2,3-дигидроксипропил-(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (23 мг, 15%), ESI-MS масса/заряд расч. 486,25122, обнаруженное 487,13 (M+1)⁺; время удерживания: 0,58 минуты (способ D на основе LC).

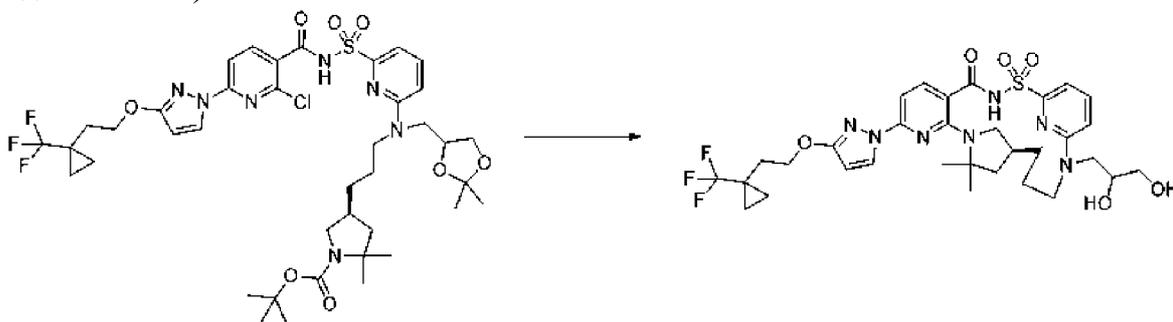
Стадия 4. трет-Бутил-(4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00833] К раствору 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-

1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (47 мг, 0,12 ммоль) в THF (2 мл) добавляли CDI (23 мг, 0,14 ммоль) (перекристаллизованный из THF) и смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч., затем добавляли в виде раствора к *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил-(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (60 мг, 0,11 ммоль) в THF (1 мл) с последующим добавлением DBU (40 мкл, 0,27 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. при к. т. Реакционную смесь фильтровали через диск фильтра Ватмана (puradisc 25 TF) и фильтрат очищали с помощью способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением хроматографирования с двойным градиентом от 50 до 99% подвижной фазы В на протяжении 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O, содержащая 10 mM раствор формиата аммония; подвижная фаза В=CH₃CN). Продукт, содержащий фракции, объединяли и лиофилизировали с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (68 мг, 68%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 883,33167, обнаруженное 884,36 (M+1)⁺; время удерживания: 0,62 минуты (способ U на основе LC).

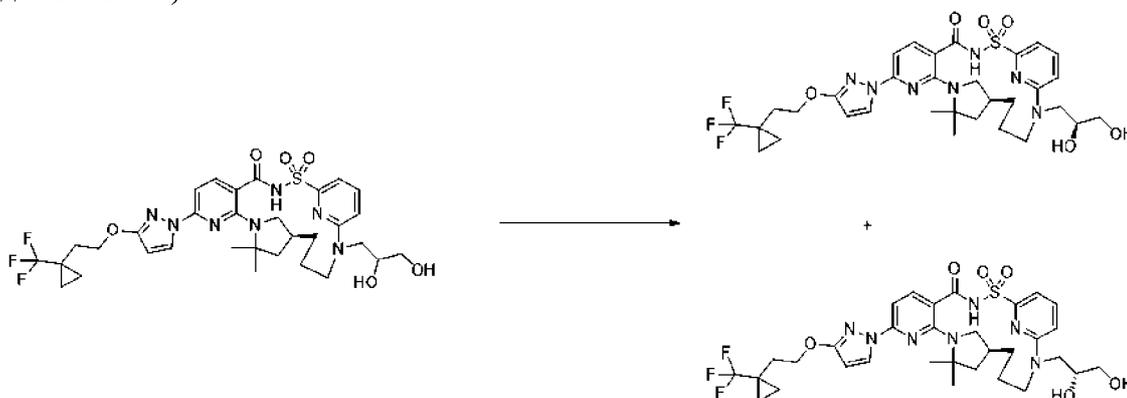
Стадия 5. (14*S*)-18-(2,3-дигидроксипропил)-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 382)



[00834] Раствор *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (68 мг, 0,077 ммоль) в TFA (30 мкл, 0,389 ммоль) и DCM (150 мкл) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. После завершения реакции растворители удаляли. Остаток растворяли в этилацетате и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2 мл), и органический слой собирали, и растворитель удаляли. Материал растворяли в диметилсульфоксиде (2 мл). Высушенные в печи молекулярные сита 4 Å добавляли и смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем карбонат калия (42 мг, 0,304 ммоль) добавляли и реакцию смесь нагревали при 140°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через диск фильтра Ватмана (puradisc 25 TF) и фильтрат очищали с помощью способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением хроматографирования с двойным градиентом от 50 до 99% подвижной фазы В на

протяжении 15 минут (подвижная фаза А=H₂O, содержащая 5 мМ HCl; подвижная фаза В=CH₃CN) с получением (14*S*)-18-(2,3-дигидроксипропил)-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (32 мг, 59%) в виде грязно-белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 707,2713, обнаруженное 708,22 (M+1)⁺; время удерживания: 1,54 минуты (способ G на основе LC).

Стадия 6. (14*S*)-18-[(2*S*)-2,3-дигидроксипропил]-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 381) и (14*S*)-18-[(2*R*)-2,3-дигидроксипропил]-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 379)



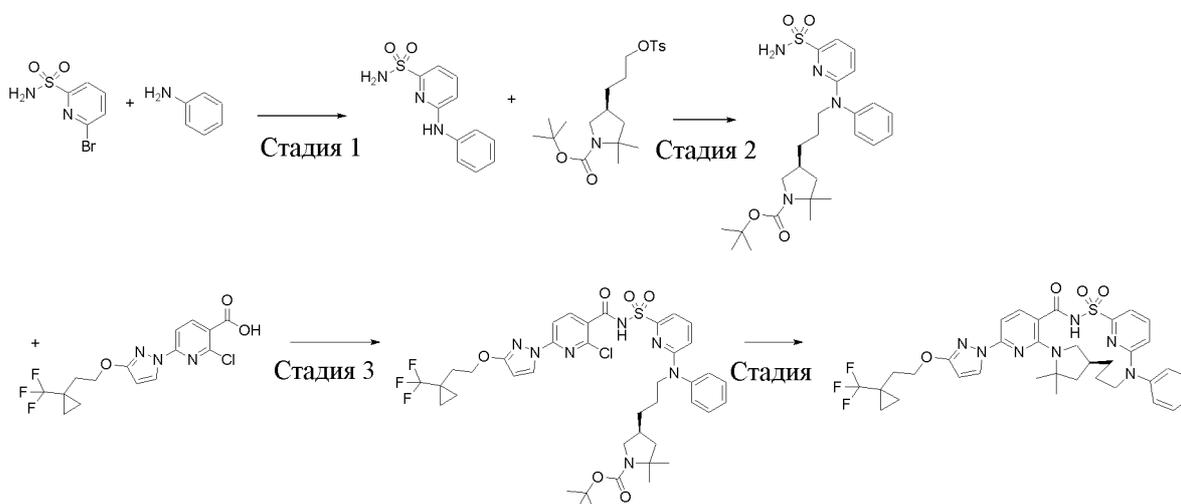
[00835] (14*S*)-18-(2,3-Дигидроксипропил)-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (25 мг, 0,0353 ммоль) (диастереомерная смесь) подвергали хиральному разделению с помощью хроматографии SFC с применением колонки ChiralPak IC (250 × 10 мм), размер частиц 5 мкм с применением градиента 30% MeOH-62% CO₂ при 10 мл/мин. на протяжении 16 мин. с получением двух изомеров в виде белых твердых веществ:

[00836] первый энантиомер, который элюировался (ПИК-1), представлял собой (14*S*)-18-[(2*S*)-2,3-дигидроксипропил]-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (9,4 мг, 75%). ESI-MS масса/заряд расч. 707,2713, обнаруженное 708,11 (M+1)⁺; время удерживания: 1,54 минуты (способ G на основе LC).

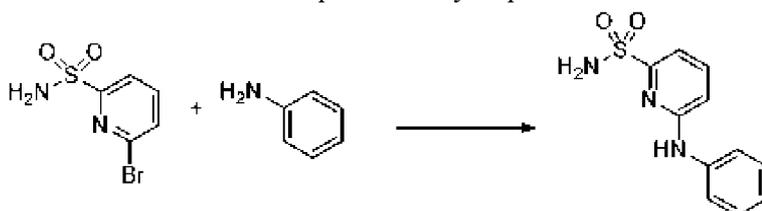
[00837] Второй энантиомер, который элюировался (ПИК-2), представлял собой (14*S*)-18-[(2*R*)-2,3-дигидроксипропил]-12,12-диметил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион

(5,2 мг, 42%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,61 (s, 1H), 8,22 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,72 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,92 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,12 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,95 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,32 (t, $J=7,3$ Гц, 3H), 3,70 (s, 1H), 3,59 (d, $J=14,8$ Гц, 1H), 3,40 (d, $J=11,1$ Гц, 2H), 3,22 (dd, $J=15,3, 8,5$ Гц, 1H), 2,18 (s, 1H), 2,08 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,86 (s, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,52 (s, 6H), 1,34 (d, $J=19,9$ Гц, 1H), 1,23 (d, $J=10,0$ Гц, 2H), 1,11 (s, 1H), 0,96 (d, $J=5,0$ Гц, 2H), 0,89 (s, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 707,2713, обнаруженное 708,22 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 1,51 минуты (способ G на основе LC).

Пример 131. Получение (14*S*)-12,12-диметил-18-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 395)



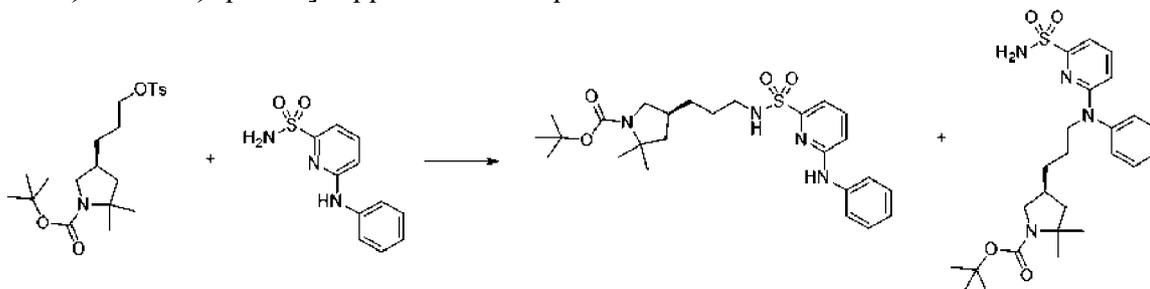
Стадия 1. 6-анилинопиридин-2-сульфонамид



[00838] К 6-бромпиридин-2-сульфонамиду (1,0 г, 4,218 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (408 мг, 0,446 ммоль), Xantphos (490 мг, 0,847 ммоль) и карбонату цезия (4,25 г, 13,04 ммоль) в атмосфере азота добавляли дегазированный 1,4-диоксан (22 мл) с последующим добавлением анилина (475 мкл, 5,213 ммоль). Смесь нагревали на масляной бане при 120°C в течение 20 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли насыщенный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Получающийся в результате коричневый остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (колонка 40 грамм) с применением пологого градиента от 100% гексанов до 100%

этилацетата с получением 6-анилинопиридин-2-сульфонамида (370 мг, 35%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,44 (s, 1H), 7,91-7,62 (m, 3H), 7,44-7,19 (m, 5H), 7,06-6,80 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 249,05719, обнаруженное 250,2 (M+1) $^+$; время удерживания: 0,9 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 2. трет-Бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[3-(N-(6-сульфамойл-2-пиридил)анилино)пропил]пирролидин-1-карбоксилат



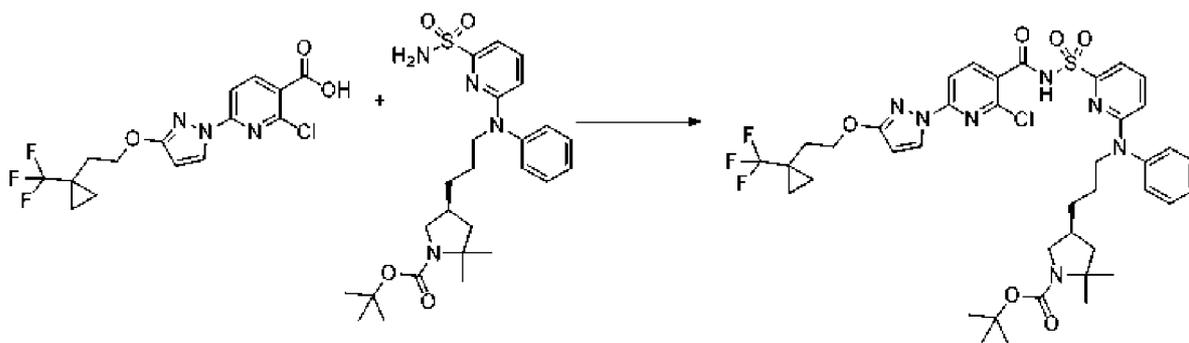
[00839] 6-Анилинопиридин-2-сульфонамид (445 мг, 1,785 ммоль) и NaH (160 мг 60%масс./масс., 4,00 ммоль) объединяли в DMSO (11 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Затем

трет-бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[3-(пара-толилсульфонилокси)пропил]пирролидин-1-карбоксилат (685 мг, 1,664 ммоль) добавляли и обеспечивали перемешивание смеси в течение 90 мин. Данную неочищенную смесь фильтровали, разбавляли этилацетатом и промывали водой (2 × 20 мл) с последующим промыванием солевым раствором. Органические слои дополнительно промывали водой, затем разделяли, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 80 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 60% этилацетата в гексанах с выделением двух продуктов:

[00840] более полярное грязно-белое твердое вещество *трет*-бутил-(4S)-4-[3-[(6-анилино-2-пиридил)сульфониламино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (65 мг, 8%), ESI-MS масса/заряд расч. 488,24573, обнаруженное 489,2 (M+1) $^+$; время удерживания: 1,91 минуты (способ А на основе LC).

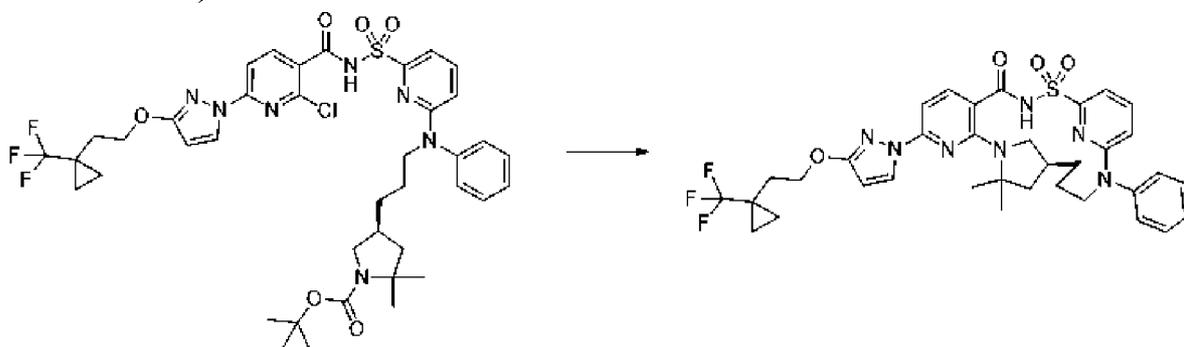
[00841] Менее полярное белое твердое вещество *трет*-бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[3-(N-(6-сульфамойл-2-пиридил)анилино)пропил]пирролидин-1-карбоксилата (347 мг, 43%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,58-7,45 (m, 3H), 7,40-7,28 (m, 3H), 7,23 (d, $J=3,0$ Гц, 2H), 7,11 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,41-6,32 (m, 1H), 4,00 (dt, $J=16,9, 9,5$ Гц, 2H), 3,47 (q, $J=10,6$ Гц, 1H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,06 (d, $J=18,4$ Гц, 1H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,53 (q, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,35 (dd, $J=19,8, 11,1$ Гц, 15H), 1,20 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд: расч. 488,24573, обнаруженное 489,2 (M+1) $^+$; время удерживания: 2,0 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 3. трет-Бутил-(4S)-4-[3-(N-[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пирозол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил)анилино)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00842] К раствору 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 0,665 ммоль) в THF (5,0 мл) добавляли CDI (130 мг, 0,802 ммоль) (перекристаллизованный из THF) и смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч., затем добавляли *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-(*N*-(6-сульфамойл-2-пиридил)анилино)пропил]пирролидин-1-карбоксилат (340 мг, 0,696 ммоль) в виде раствора в THF (1,25 мл) с последующим добавлением DBU (310 мкл, 2,073 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой (2 × 20 мл) с последующим промыванием соевым раствором. Органические слои дополнительно промывали водой, затем разделяли, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка 80 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 50% этилацетата в гексанах с получением в виде грязно-белого твердого вещества *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(*N*-[6-[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]анилино)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (135 мг, 24%). ESI-MS масса/заряд: расч. 845,2949, обнаруженное 846,6 (M+1)⁺; время удерживания: 2,3 минуты (способ А на основе LC).

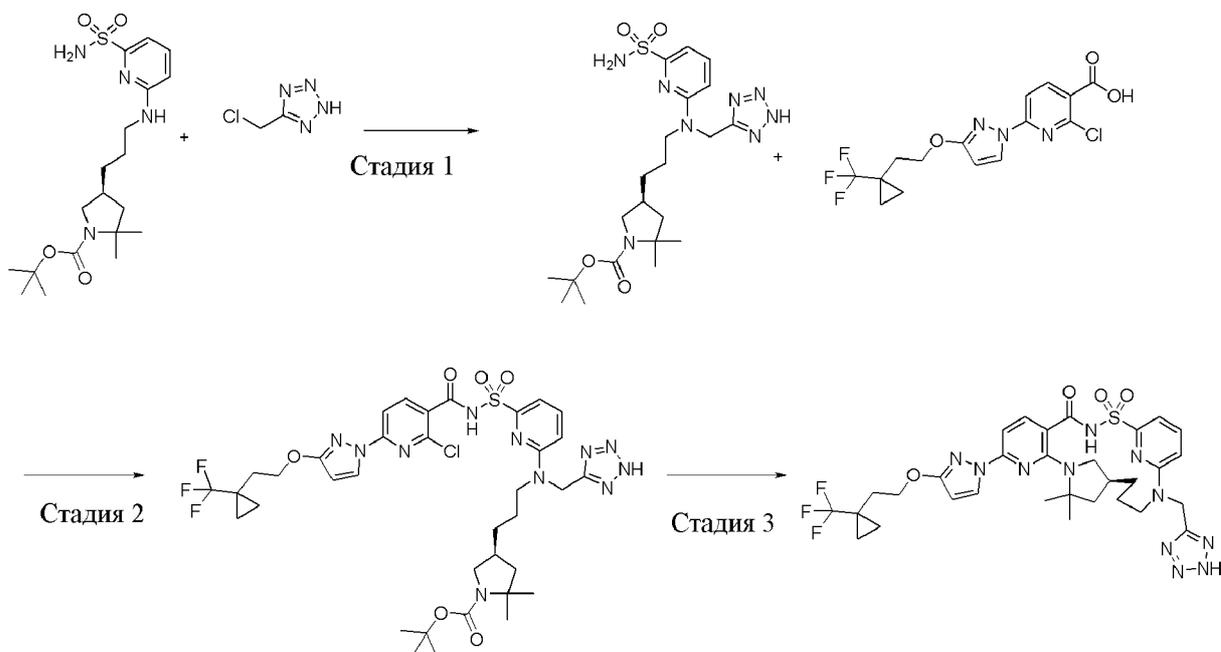
Стадия 4. (14*S*)-12,12-диметил-18-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 395)



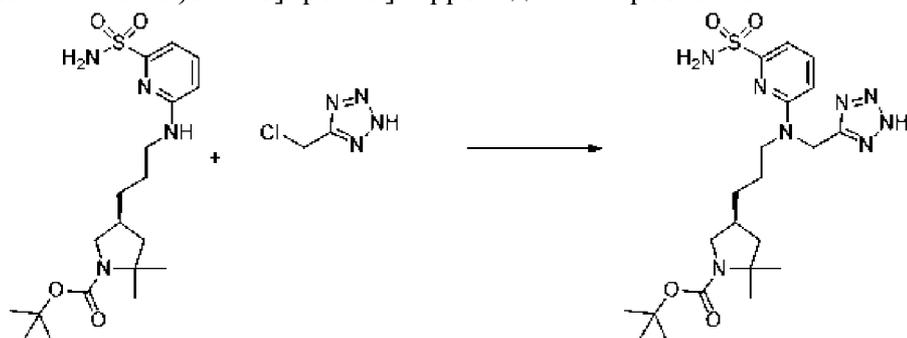
[00843] *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-(*N*-[6-[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]анилино)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (135 мг, 0,159 ммоль) растворяли в DCM (5 мл) и к смеси добавляли HCl (4 М раствор в диоксане) (1000 мкл, 4,00 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90

минут. Смесь выпаривали до сухого состояния, затем разбавляли диэтиловым эфиром (5 мл х 2), концентрировали и помещали в насос высокого вакуума в течение ночи с получением неочищенного промежуточного соединения 2-хлор-*N*-[[6-[*N*-[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]анилино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (гидрохлоридная соль) в виде вязкого масла (120 мг, 96%). ESI-MS масса/заряд: расчетное значение 745,2425, обнаруженное 746,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,12 минуты. Материал объединяли с K₂CO₃ (160 мг, 1,158 ммоль), молекулярными ситами 3 Å и DMSO (8 мл) во флаконе, который продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 155°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь фильтровали, разбавляли этилацетатом и промывали водой (2 × 20 мл) с последующим промыванием солевым раствором. Органические слои дополнительно промывали водой, затем разделяли, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 12 грамм) с применением градиента от 100% гексанов до 70% этилацетата в гексанах с получением в виде грязно-белого твердого вещества (14*S*)-12,12-диметил-18-фенил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (52,32 мг, 46%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,70 (s, 1H), 8,23 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,86 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,68-7,53 (m, 3H), 7,48-7,35 (m, 3H), 7,26 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,95 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 6,38 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 6,12 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,32 (t, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,30 (d, *J*=10,2 Гц, 1H), 2,96 (t, *J*=10,3 Гц, 1H), 2,20 (s, 1H), 2,09 (t, *J*=7,1 Гц, 2H), 1,86 (dd, *J*=11,9, 5,2 Гц, 1H), 1,61 (s, 4H), 1,55 (s, 3H), 1,47 (d, *J*=12,7 Гц, 4H), 1,04-0,94 (m, 2H), 0,94-0,85 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд: расч. 709,2658, обнаруженное 710,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,06 минуты (способ А на основе LC).

Пример 132. Получение (14*S*)-12,12-диметил-18-[(2*H*-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метил]-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 372)



Стадия 1. трет-Бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)-(1H-тетразол-5-илметил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат

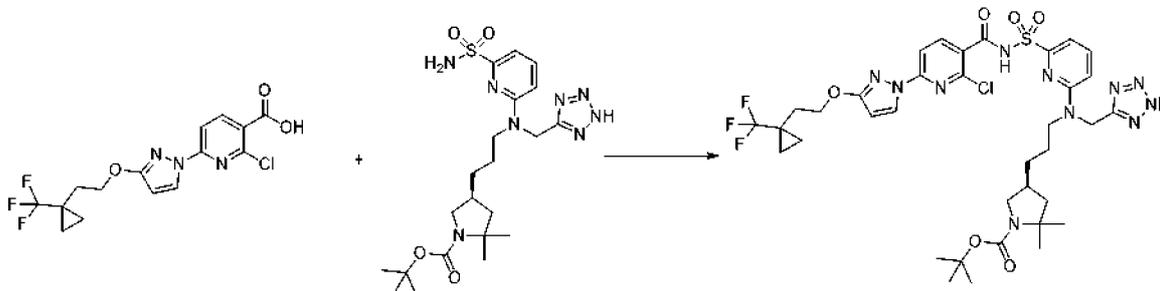


[00844]

трет-Бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (25 мг, 0,061 ммоль) и NaH (8 мг 60%масс./масс., 0,20 ммоль) объединяли в DMSO (750 мкл) и перемешивали в течение 15 минут. Затем 5-(хлорметил)-1H-тетразол (8 мг, 0,067 ммоль) добавляли и обеспечивали перемешивание смеси в течение 90 мин. Добавляли дополнительный 1 экв. 5-(хлорметил)-1H-тетразола (8 мг, 0,06750 ммоль) и обеспечивали перемешивание смеси в течение 16 часов. Смесь фильтровали и затем очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и способа на основе HPLC-MS 1-70% A1B1 (ацетонитрил-вода +5-миллимолярный раствор HCl, способ на протяжении 15 минут) с получением белого твердого вещества в качестве желаемого трет-бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)-(1H-тетразол-5-илметил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (17,59 мг, 59%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,73 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,11 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,95 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,55 (dt, J=17,4, 7,8 Гц, 3H), 2,86-2,69 (m, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,99-1,76 (m, 1H), 1,58 (d, J=17,6 Гц, 2H), 1,39 (d, J=13,3 Гц, 9H), 1,35 (d, J=12,2 Гц, 5H), 1,30 (d, J=7,6 Гц, 1H), 1,23 (s, 3H), способный к обмену NH в тетразоле не наблюдали. ESI-MS масса/заряд:

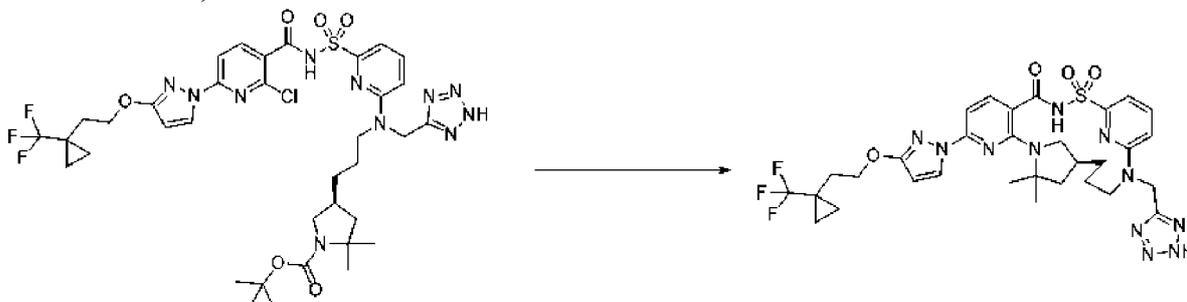
расч. 494,24237, обнаруженное 495,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,55 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 2. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]-(2*H*-тетразол-5-илметил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00845] К раствору 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (24 мг, 0,0634 ммоль) в THF (500 мкл) добавляли CDI (10 мг, 0,062 ммоль) (перекристаллизованный из THF) и смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч., затем добавляли *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[[6-сульфамойл-2-пиридил]-(2*H*-тетразол-5-илметил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (15 мг, 0,030 ммоль) в виде раствора в THF (275 мкл) с последующим добавлением DBU (13 мкл, 0,087 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Реакционную смесь фильтровали и затем очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ (способ на основе HPLC-MS, градиент 1-99% ацетонитрил/вода +5-миллимолярный раствор HCl, хроматографирование на протяжении 15 минут) с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]-(2*H*-тетразол-5-илметил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата в виде грязно-белого твердого вещества (11 мг, 43%). ESI-MS масса/заряд: расч. 851,29156, обнаруженное 852,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,21 минуты (способ А на основе LC).

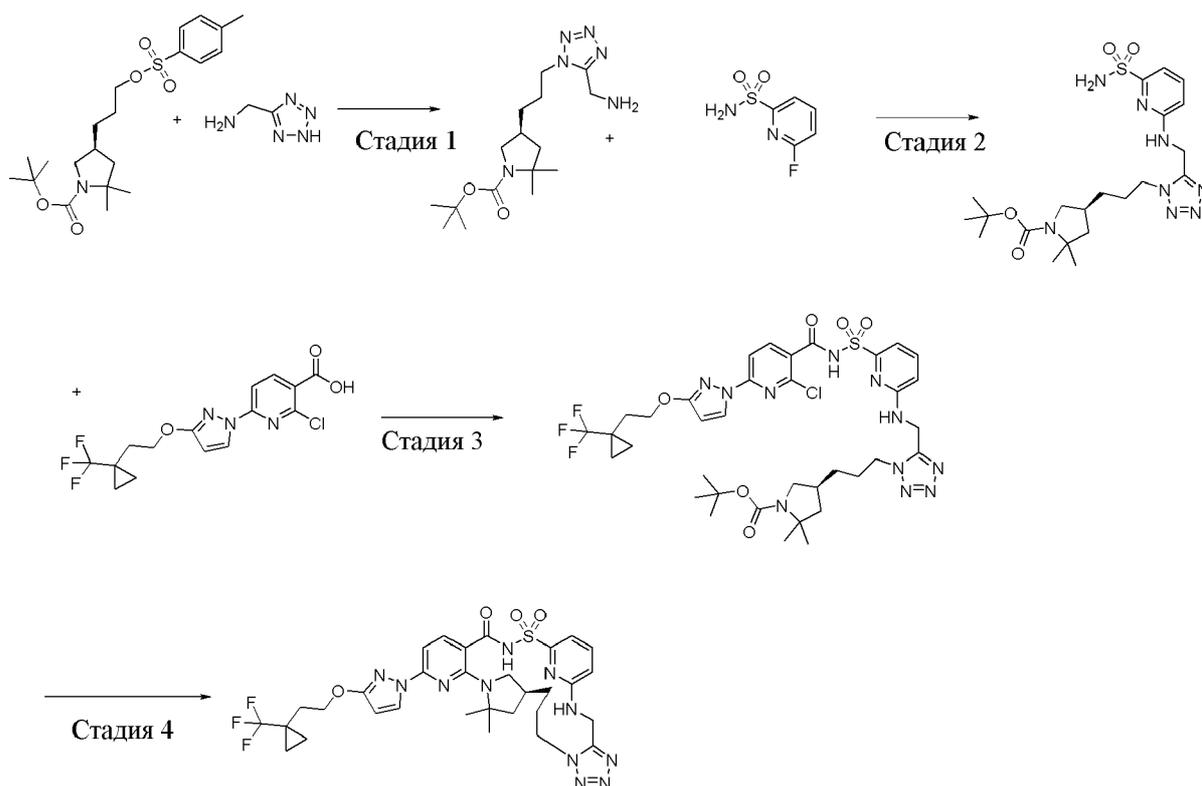
Стадия 3. (14*S*)-12,12-диметил-18-[(2*H*-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метил]-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 372)



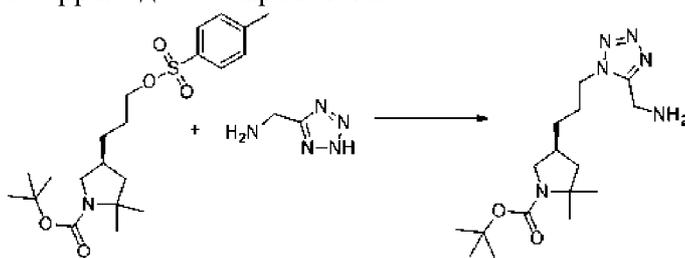
[00846] *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]-(2*H*-тетразол-5-илметил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

(11 мг, 0,01291 ммоль) растворяли в DCM (500 мкл) и к смеси добавляли HCl (4 М раствор в диоксане) (100 мкл, 0,40 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь выпаривали до сухого состояния, затем помещали в насос высокого вакуума в течение 2 ч. с получением промежуточного соединения 2-хлор-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил-(2*H*-тетразол-5-илметил)амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксиамида (гидрохлоридная соль). Материал объединяли с K₂CO₃ (20 мг, 0,145 ммоль), молекулярными ситами 3 Å и DMSO (500 мкл) во флаконе, который продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 155°C и перемешивали в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали в потоке азота с получением остатка, который очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и способа на основе HPLC-MS с градиентом 30-99% (ацетонитрил-вода +5-миллимолярный раствор HCl, способ на протяжении 15 минут) с получением в виде грязно-белого твердого вещества (14*S*)-12,12-диметил-18-[(2*H*-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метил]-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (1,81 мг, 18%). ESI-MS масса/заряд: расч. 715,26245, обнаруженное 716,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,01 минуты (способ А на основе LC).

Пример 133. Получение (12*S*)-14,14-диметил-18-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-24λ⁶-тиа-2,5,6,7,8,15,17,23,29-нонаазапентацикло[23.3.1.112,15.04,8.016,21]триаконта-1(28),4,6,16,18,20,25(29),26-октаен-22,24,24-триона (соединение 380)

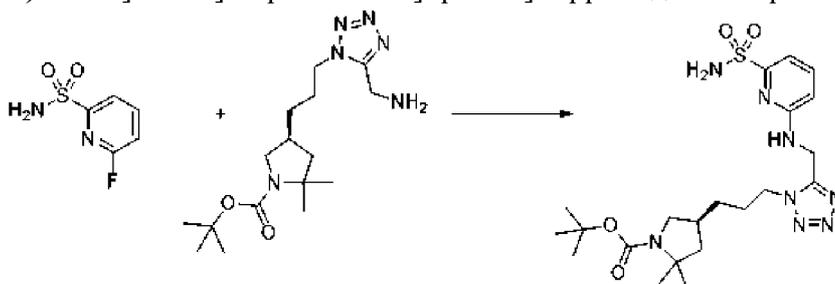


Стадия 1. трет-Бутил-(4*S*)-4-[3-[5-(аминометил)тетразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00847] В загерметизированный флакон объемом 40 мл, содержащий смесь *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-(пара-толилсульфонилокси)пропил]пирролидин-1-карбоксилата (530 мг, 1,288 ммоль) и 2*H*-тетразол-5-илметанамина (155 мг, 1,564 ммоль) в DMSO (15 мл), добавляли DIEA (350 мкл, 2,01 ммоль). Смесь перемешивали при 85°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли насыщенный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученное бесцветное масло очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (колонка 4 грамма) с применением градиента от 100% дихлорметана до 20% дихлорметана в метаноле с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[5-(аминометил)тетразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (318 мг, 73%) в виде вязкого масла. ESI-MS масса/заряд: расч. 338,243, обнаруженное 339,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,12 минуты (способ А на основе LC).

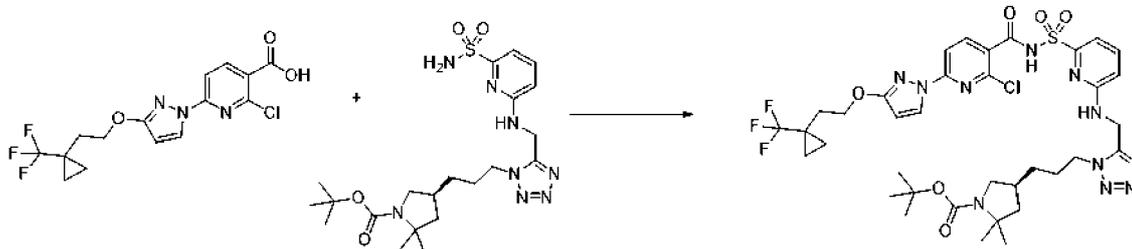
Стадия 2. трет-Бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[5-[[6-сульфамоил-2-пиридил)амино]метил]тетразол-1-ил]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



[00848] В загерметизированном сосуде объемом 150 мл объединяли полученный *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[5-(аминометил)тетразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (300 мг, 0,886 ммоль) в DMSO (10,0 мл) с последующим объединением K_2CO_3 (650 мг, 4,703 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамида (200 мг, 1,135 ммоль). Сосуд герметизировали и нагревали до 95°C на электроплитке в течение 72 часов. Добавляли карбонат цезия (1,45 г, 4,450 ммоль) и смесь нагревали до 105°C в течение дополнительных 24 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученное бесцветное масло очищали с использованием

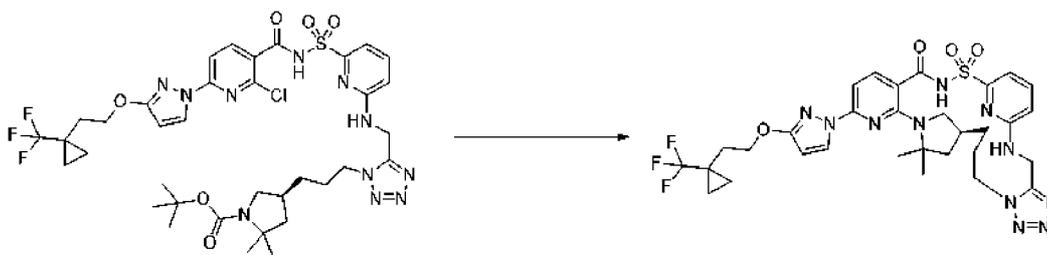
колоночной хроматографии на силикагеле (колонка 40 грамм) с применением градиента от 100% дихлорметана до 20% дихлорметана в метаноле с последующей второй очисткой с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и способа на основе HPLC-MS (градиент 1-70% ацетонитрил-вода +5-миллимолярный раствор HCl, x 4 введения, хроматографирование на протяжении 15) с получением *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[5-[[6-сульфамоил-2-пиридил]амино]метил]тетразол-1-ил]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (165 мг, 38%), ESI-MS масса/заряд расч. 494,24237, обнаруженное 495,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,55 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 3. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[5-[[[6-[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]метил]тетразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00849] К раствору 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (168 мг, 0,447 ммоль) в THF (3,5 мл) добавляли CDI (75 мг, 0,462 ммоль) (перекристаллизованный из THF) и смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч., затем добавляли *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[5-[[6-сульфамоил-2-пиридил]амино]метил]тетразол-1-ил]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (100 мг, 0,202 ммоль) в виде раствора в THF (1,5 мл) с последующим добавлением DBU (110 мкл, 0,736 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. при к. т. Реакционную смесь фильтровали и затем очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и способа на основе HPLC-MS (градиент 30-99% ацетонитрил-вода +5-миллимолярный раствор HCl x 2 введения, хроматографирование на протяжении 15 минут) с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[5-[[[6-[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]метил]тетразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата в виде грязно-белого твердого вещества (44,90 мг, 26%). ESI-MS масса/заряд: расч. 851,29156, обнаруженное 852,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,21 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 4. (12*S*)-14,14-диметил-18-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-24^λ-тиа-2,5,6,7,8,15,17,23,29-ноназапентацикло[23.3.1.112,15.04,8.016,21]триаконта-1(28),4,6,16,18,20,25(29),26-октаен-22,24,24-трион (соединение 380)

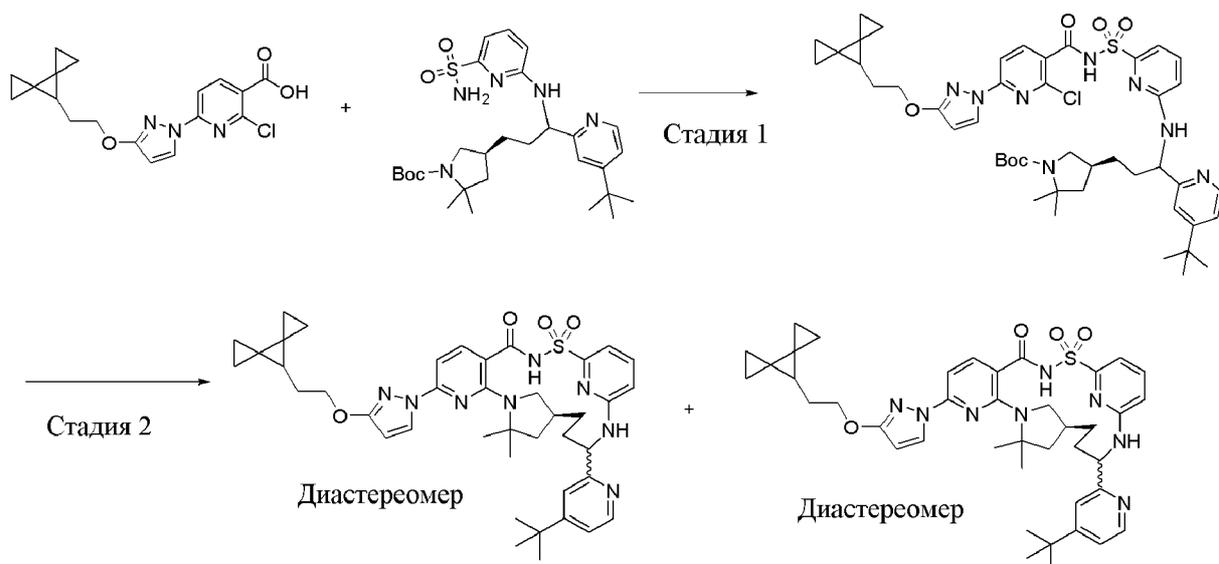


[00850]

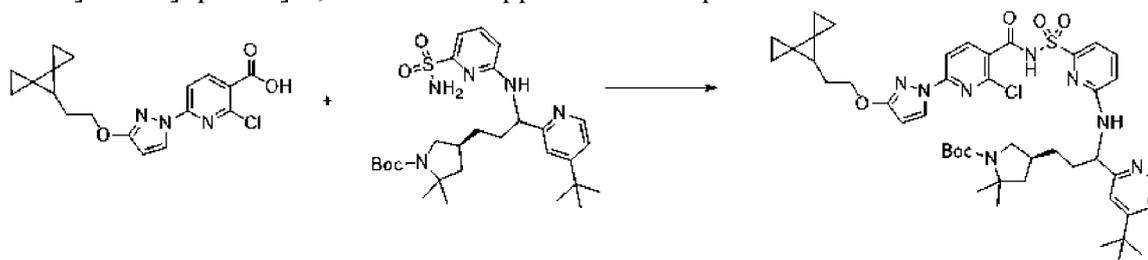
трет-Бутил-(4*S*)-4-[3-[5-[[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-

(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамид]-2-пиридил]амино]метил]тетразол-1-ил]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (44,9 мг, 0,0527 ммоль) растворяли в DCM (1,5 мл) и к смеси добавляли HCl (4 М раствор в диоксане) (400 мкл 4 М раствора, 1,600 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь выпаривали до сухого состояния, затем помещали в насос высокого вакуума в течение 2 ч. с получением промежуточного соединения 2-хлор-*N*-[[[6-[[1-[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]тетразол-5-ил]метиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид] (гидрохлоридная соль) в виде грязно-белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: расчетное значение 751,23914, обнаруженное 752,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,76 минуты. Материал объединяли с K₂CO₃ (75 мг, 0,543 ммоль), молекулярными ситами 3 Å и DMSO (1,5 мл) во флаконе, который продували азотом, закрывали крышкой, нагревали до 155°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в потоке азота с получением остатка, который очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки C₁₈ и способа на основе HPLC-MS (градиент 30-99%, ацетонитрил-вода +5-миллимолярный раствор HCl, способ на протяжении 15 минут) с получением в виде грязно-белого твердого вещества (12*S*)-14,14-диметил-18-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этоксипиразол-1-ил]-24λ⁶-тия-2,5,6,7,8,15,17,23,29-нонаазапентацикло[23.3.1.112,15.04,8.016,21]триаконта-1(28),4,6,16,18,20,25(29),26-октаен-22,24,24-триона (15,6 мг, 41%). ESI-MS масса/заряд: расч. 715,26245, обнаруженное 716,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,97 минуты (способ А на основе LC).

Пример 134. Получение (14*S*)-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этоксипиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, диастереомера 1, (соединение 300) и (14*S*)-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этоксипиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, диастереомера 2 (соединение 299)



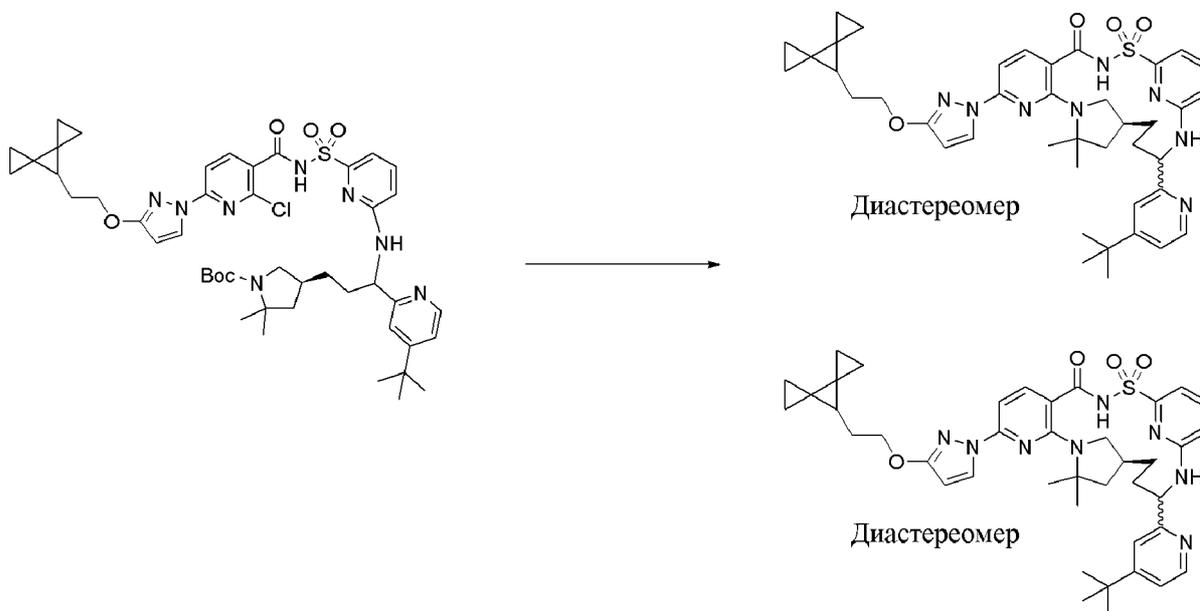
Стадия 1. трет-Бутил-(4S)-4-[3-(4-трет-бутил-2-пиридил)-3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00851] Во флаконе объемом 20 мл 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (178,8 мг, 0,447 ммоль) растворяли в THF (3,0 мл), к которому CDI (120,5 мг, 0,743 ммоль) добавляли. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. После данного времени *трет*-бутил-(4S)-4-[3-(4-трет-бутил-2-пиридил)-3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (300 мг, 0,5497 ммоль) и DBU (300 мкл, 2,006 ммоль) добавляли и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. После данного времени водный раствор HCl (1 н., 4 мл) добавляли и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 3 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O (5 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (5 мл), затем высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo* с получением оранжевой пены. Посредством очистки с помощью хроматографии на силикагеле (12 г диоксида кремния) с применением градиента элюента от 0 до 80% EtOAc в гексанах получали смесь диастереомеров *трет*-бутил-(4S)-4-[3-(4-трет-бутил-2-пиридил)-3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (173,0 мг, 44%); ESI-MS масса/заряд расч. 886,39667, обнаруженное 887,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,19 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 2. (14S)-17-(4-трет-бутилпиридин-2-ил)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-

7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, диастереомер 1, (соединение 300) и (14S)-17-(4-трет-бутилпиридин-2-ил)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, диастереомер 2 (соединение 299)



[00852] Этап 1. Во флаконе объемом 20 мл *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (173,0 мг, 0,195 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (4,0 мл). TFA (1,0 мл, 12,98 ммоль) добавляли и полученный раствор оставляли отстояться при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем смесь выпаривали *in vacuo*, разбавляли диоксаном и снова выпаривали *in vacuo*. Это приводило к получению оранжевого масла, 300 мг (выход >100%).

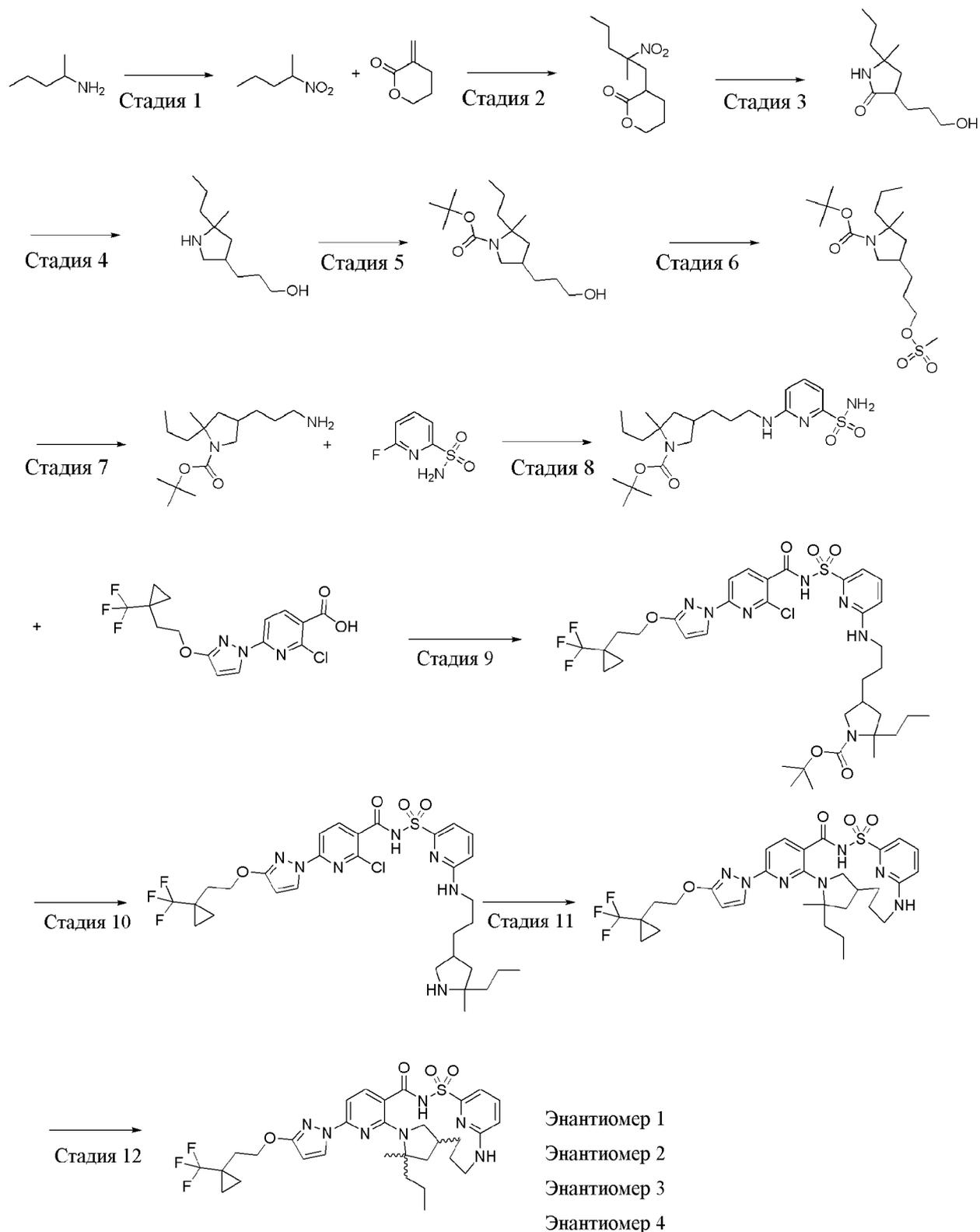
[00853] Этап 2. Во флаконе для микроволновой обработки объемом 20 мл с крышкой с прокладкой со сбросом давления неочищенный продукт с этапа 1 растворяли в NMP (4,0 мл), к которому K₂CO₃ (285,9 мг, 2,069 ммоль) добавляли. Полученную смесь продували N₂ и затем перемешивали при 140°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасили 1 н. раствором HCl (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 3 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O (5 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (5 мл), затем высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Посредством очистки с помощью хроматографии на силикагеле (12 г диоксида кремния) с применением градиента элюента от 0 до 80% EtOAc в гексанах получали грязно-белый порошок, (65,2 мг, выход 44,5%), но данный порошок содержал оба диастереомера. Посредством дополнительной очистки с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C₁₈ и градиента элюента от 1 до 99% MeCN в H₂O, содержащей 5 mM HCl, получали два продукта.

[00854] Диастереомер 1: «Пик 1», (14*S*)-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-8-[3-(2-

{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (19,0 мг, 13%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,74-12,01 (bs, 1H), 8,66-8,54 (m, 1H), 8,20 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 8,05-7,83 (m, 2H), 7,77-7,56 (m, 3H), 7,36-7,24 (m, 1H), 6,99-6,91 (m, 1H), 6,91 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 6,08 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 5,24-4,99 (m, 1H), 4,21 (t, *J*=6,6 Гц, 2H), 3,09-2,77 (m, 2H), 2,39-2,27 (m, 1H), 2,24-2,11 (m, 1H), 1,91 (dd, *J*=11,9, 5,7 Гц, 1H), 1,85-1,71 (m, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,54-1,48 (m, 1H), 1,47 (t, *J*=6,4 Гц, 1H), 1,30 (s, 9H), 1,20-1,08 (m, 1H), 0,88-0,77 (m, 4H), 0,68-0,59 (m, 2H), 0,54-0,45 (m, 2H). [Примечание: 1H отсутствует, предположительно скрыт за пиком воды.]. ESI-MS масса/заряд: расч. 750,36755, обнаруженное 751,4 (M+1)⁺; время удерживания: 2,05 минуты (способ А на основе LC).

[00855] Диастереомер 2: «Пик 2», (14*S*)-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (27,8 мг, 19%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,97-11,36 (bs, 1H), 8,73-8,57 (m, 1H), 8,22 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 8,15-8,05 (m, 1H), 8,05-7,90 (m, 1H), 7,87 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,80-7,71 (m, 1H), 7,71 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,19 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,97 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,94 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 6,10 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 5,59-5,40 (m, 1H), 4,22 (t, *J*=6,6 Гц, 2H), 2,71 (t, *J*=10,4 Гц, 1H), 2,42-2,28 (m, 1H), 2,12-1,93 (m, 2H), 1,89 (dd, *J*=12,0, 5,3 Гц, 1H), 1,85-1,79 (m, 2H), 1,79-1,73 (m, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,65-1,56 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,47 (t, *J*=6,5 Гц, 2H), 1,32 (s, 9H), 0,91-0,74 (m, 4H), 0,70-0,58 (m, 2H), 0,54-0,42 (m, 2H). [Примечание: 1H отсутствует, предположительно перекрытый пиком воды.] ESI-MS масса/заряд расч. 750,36755, обнаруженное 751,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,04 минуты (способ А на основе LC).

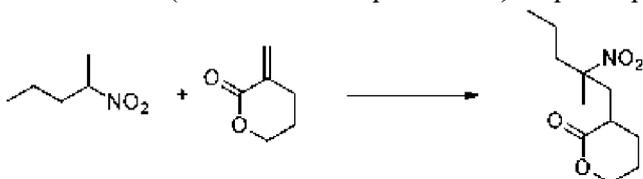
Пример 135. Получение 12-метил-12-пропил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, энантиомера 1 (соединение 368), энантиомера 2 (соединение 367), энантиомера 3 (соединение 366) и энантиомера 4 (соединение 365)



[00856] В 3-горлую колбу объемом 2 л, оснащенную холодильником, добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (184,07 г, 800,00 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (1,2 л) и смесь нагревали до 85°C. Пентан-2-амин (17,970 г, 199,98 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (100 мл)

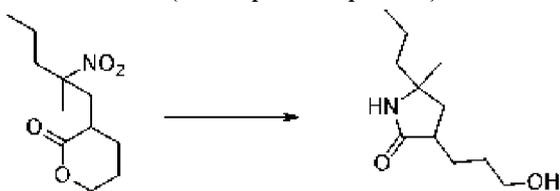
добавляли по каплям. Смесь перемешивали 3 часа при 85°C. После охлаждения до к. т., реакцию смесь фильтровали и промывали 1 н. раствором NaOH (3 × 1,5 л) и высушивали над Na₂SO₄. Органический слой выпаривали с получением неочищенного 2-нитропентана, который объединяли с предыдущими 4 партиями и очищали с помощью перегонки с получением 2-нитропентана в виде желтого масла (9,61 г, 39%). ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ 4,78-4,35 (m, 1H), 2,11-1,88 (m, 1H), 1,66 (ddt, *J*=14,1, 8,9, 4,6 Гц, 1H), 1,51 (d, *J*=6,6 Гц, 3H), 1,33 (dt, *J*=15,1, 7,6 Гц, 2H), 0,93 (t, *J*=7,3 Гц, 3H).

Стадия 2. 3-(2-метил-2-нитропентил)тетрагидропиран-2-он



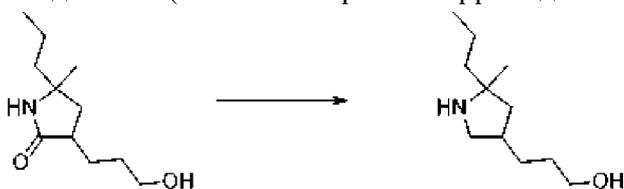
[00857] К раствору 2-нитропентана (24,9 г, 201,93 ммоль) и 3-метилтетрагидропиран-2-она (17,02 г, 127,51 ммоль) добавляли по каплям 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (2,3 г, 14,806 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (200 мл) и промывали 5% раствором HCl (2 × 5 мл). Органический слой выпаривали с получением неочищенного материала, который очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем 220 г с получением 3-(2-метил-2-нитропентил)тетрагидропиран-2-она в виде светло-желтого масла (26,1 г, 85%). ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ 4,39-4,21 (m, 2H), 2,89-2,29 (m, 2H), 2,25-1,69 (m, 6H), 1,60-1,53 (m, 3H), 1,50-1,04 (m, 3H), 1,01-0,82 (m, 3H).

Стадия 3. 3-(3-гидроксипропил)-5-метил-5-пропилпирролидин-2-он



[00858] К раствору 3-(2-метил-2-нитропентил)тетрагидропиран-2-она (12 г, 43,965 ммоль) в EtOAc (50 мл) добавляли никель Ренея (5 г, 32,187 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере H₂ (~10 бар) при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат выпаривали с получением 3-(3-гидроксипропил)-5-метил-5-пропилпирролидин-2-она (8 г, 91%) в виде светло-желтого масла, которое непосредственно применяли для следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS масса/заряд расч. 199,1572, обнаруженное 200,6 (M+1)⁺; время удерживания: 2,17 минуты (способ В на основе LC).

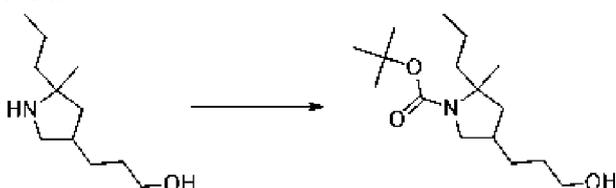
Стадия 4. 3-(5-метил-5-пропилпирролидин-3-ил)пропан-1-ол



[00859] К раствору 3-(3-гидроксипропил)-5-метил-5-пропилпирролидин-2-она (7,98

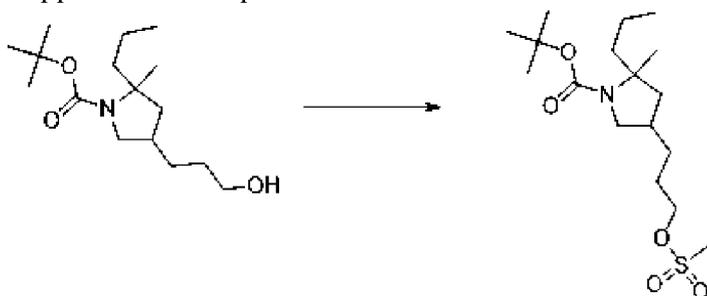
г, 38,040 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (200 мл) с обратным холодильником 2 М раствор комплекса борандиметилсульфида в THF (150 мл, 300 ммоль) добавляли по каплям. После 1 часа смесь охлаждали при 0°C и 150 мл раствора MeOH/HCl (9:1) медленно добавляли. Смесь перемешивали при 55°C в течение 20 часов, обеспечивали охлаждение до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 × 150 мл). Продукт в водном слое не выделяли, но непосредственно применяли на следующей стадии введения защитной группы BOC. ESI-MS масса/заряд расч. 185,17796, обнаруженное 186,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,49 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 5. трет-Бутил-4-(3-гидроксипропил)-2-метил-2-пропилпирролидин-1-карбоксилат



[00860] К раствору 3-(5-метил-5-пропилпирролидин-3-ил)пропан-1-ола (7,049 г, 38,040 ммоль) в насыщенном растворе NaHCO₃ (200 мл), 2 М растворе NaOH (50 мл) и диоксане (80 мл) добавляли BOC₂O (16,604 г, 76,080 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Органический слой промывали солевым раствором (500 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-70% гексаны-этилацетат с получением *tert*-бутил-4-(3-гидроксипропил)-2-метил-2-пропилпирролидин-1-карбоксилата (2,13 г, 19%) в виде бесцветного геля. ESI-MS масса/заряд расч. 285,2304, обнаруженное 286,5 (M+1)⁺; время удерживания: 3,26 минуты (способ В на основе LC).

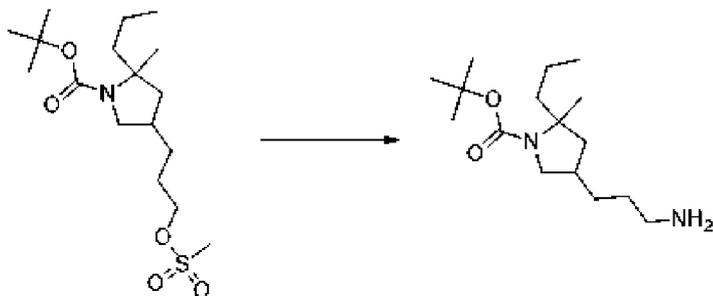
Стадия 6. трет-Бутил-2-метил-4-(3-метилсульфонилоксипропил)-2-пропилпирролидин-1-карбоксилат



[00861] К раствору *tert*-бутил-4-(3-гидроксипропил)-2-метил-2-пропилпирролидин-1-карбоксилата (2,13 г, 7,3134 ммоль) и TEA (1,4520 г, 2 мл, 14,349 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли по каплям MsCl (1,4800 г, 1,0000 ммоль) при -5°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (20 мл) и два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2 × 50 мл). Объединенные

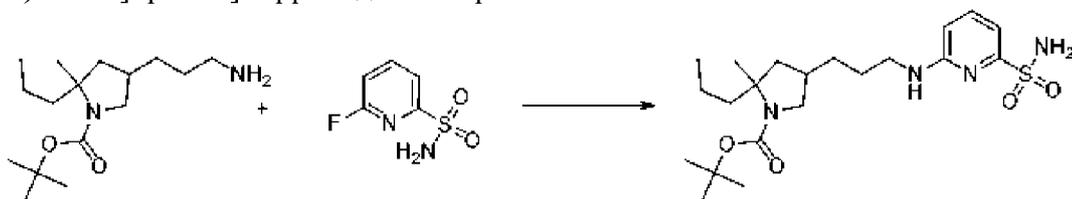
органические слои промывали водой (50 мл) и соевым раствором (80 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил-2-метил-4-(3-метилсульфонилоксипропил)-2-пропилпирролидин-1-карбоксилата (2,7 г, 100%) в виде светло-желтого масла. ESI-MS масса/заряд расч. 363,2079, обнаруженное 364,5 (M+1)⁺; время удерживания: 3,52 минуты (способ В на основе LC).

Стадия 7. *трет*-Бутил-4-(3-аминопропил)-2-метил-2-пропилпирролидин-1-карбоксилат



[00862] К раствору *трет*-бутил-2-метил-4-(3-метилсульфонилоксипропил)-2-пропилпирролидин-1-карбоксилата (2,7 г, 7,2790 ммоль) в NMP (20 мл) добавляли NaN₃ (0,55 г, 8,4179 ммоль) и смесь перемешивали при 45°C в течение 18 часов. Смесь разбавляли водой (50 мл) и с последующим разбавлением насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 80 мл). Органический слой промывали соевым раствором (150 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения на основе азида. К раствору данного промежуточного соединения на основе азида в EtOAc (20 мл) добавляли моногидрат оксида платины (0,35 г, 1,5105 ммоль). Смесь помещали на шейкер Парра при давлении водорода 40 фунтов/кв. дюйм в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали с получением *трет*-бутил-4-(3-аминопропил)-2-метил-2-пропилпирролидин-1-карбоксилата (2 г, 95%) в виде темного масла. ESI-MS масса/заряд расч. 284,2464, обнаруженное 285,6 (M+1)⁺; время удерживания: 2,57 минуты (способ В на основе LC).

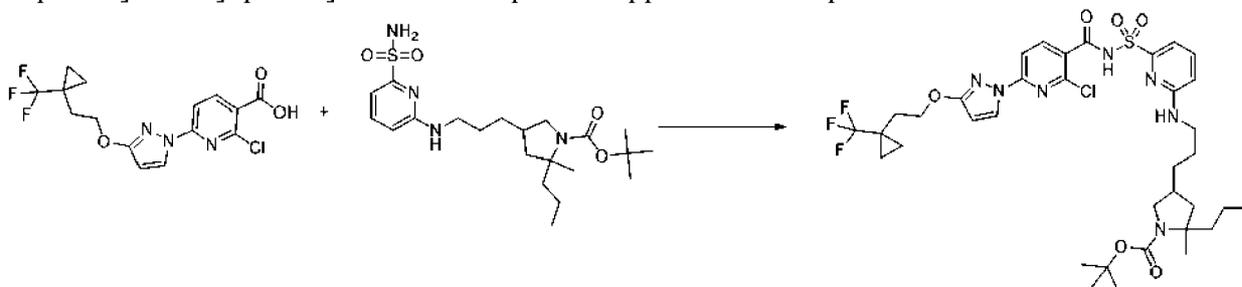
Стадия 8. *трет*-Бутил-2-метил-2-пропил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



[00863] К смеси *трет*-бутил-4-(3-аминопропил)-2-метил-2-пропилпирролидин-1-карбоксилата (2 г, 6,8908 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамида (1,5 г, 8,0888 ммоль) в DMSO (10 мл) добавляли DIEA (2,2260 г, 3 мл, 17,223 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и смесь непосредственно загружали в колонку для препаративной HPLC для очистки (колонка: Varian C₁₈ 10 мкм, 5 × 30 см; расход: 60 мл/мин.; подвижная фаза А: вода; подвижная фаза

В: ацетонитрил; способ: от 0 до 45% В в течение 60 минут). Чистые фракции продукта объединяли и ацетонитрил удаляли. Мутную водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 200 мл). Органический слой промывали с помощью солевого раствора (250 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением *трет*-бутил-2-метил-2-пропил-4-[3-[[6-сульфамойл-2-пиридил]амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (2,58 г, 82%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,55-7,46 (m, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,94 (d, *J*=7,0 Гц, 2H), 6,60 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 3,62-3,51 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 2H), 2,86-2,63 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,80-1,45 (m, 5H), 1,43-1,32 (m, 12H), 1,29 (d, *J*=11,9 Гц, 2H), 1,25-1,20 (m, 2H), 1,18-1,00 (m, 1H), 0,91-0,80 (m, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 440,2457, обнаруженное 441,1 (M+)⁺; время удерживания: 2,7 минуты (способ Н на основе LC).

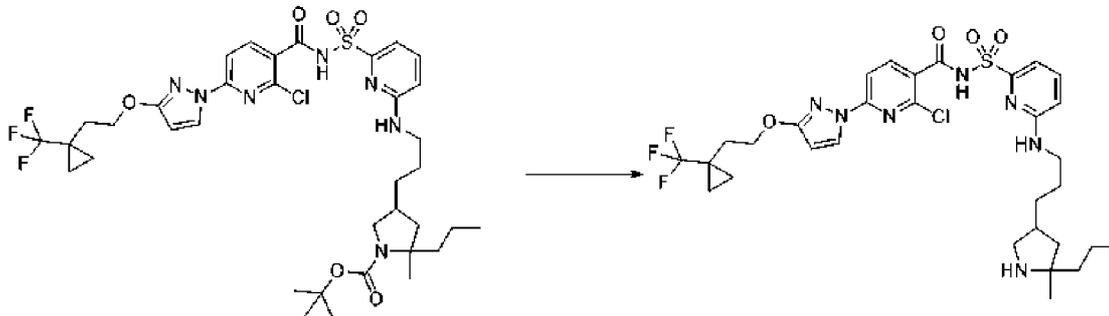
Стадия 9. *трет*-Бутил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2-метил-2-пропилпирролидин-1-карбоксилат



[00864] К раствору 2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (400 мг, 1,065 ммоль) в THF (3,2 мл) добавляли CDI (215,7 мг, 1,330 ммоль) (перекристаллизованный из THF) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем добавляли *трет*-бутил-2-метил-2-пропил-4-[3-[[6-сульфамойл-2-пиридил]амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (490,2 мг, 1,113 ммоль) с последующим добавлением DBU (509,1 мг, 3,344 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при комнатной температуре. Концентрировали с удалением THF, затем разбавляли с помощью DMSO, фильтровали и очищали с применением колонки с обращенной фазой 275 г C₁₈ с применением градиента от 50% ACN/H₂O до 99% ACN/H₂O. Продукт не отделился в достаточной степени от исходного сульфонида. Продукт с примесями растворяли в DMSO, фильтровали и дополнительно очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Luna C₁₈ (2) (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и хроматографирования с двойным градиентом от 1 до 99% подвижной фазы В на протяжении 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 mM HCl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением *трет*-бутил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2-метил-2-пропилпирролидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества (533,3 мг, 63%). ESI-MS масса/заряд расч. 797,2949, обнаруженное 798,3

(M+1)⁺; время удерживания: 0,91 минуты (способ D на основе LC).

Стадия 10. 2-хлор-N-[[6-[3-(5-метил-5-пропилпирролидин-3-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид

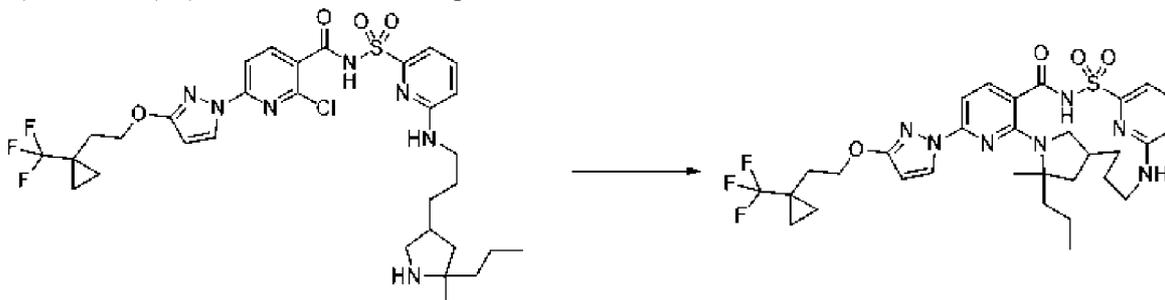


[00865]

трет-Бутил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-[2-[1-

(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2-метил-2-пропилпирролидин-1-карбоксилат (533,3 мг, 0,6680 ммоль) растворяли в DCM (2,327 мл) и к смеси добавляли TFA (2 мл, 26,73 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Концентрировали смесь до сухого состояния при пониженном давлении, добавляли 1 мл толуола и удаляли с помощью ротационного выпаривания (водяная баня 45°C). Снова добавляли 1 мл толуола и удаляли с помощью ротационного выпаривания (водяная баня 45°C), затем высушивали в высоком вакууме с получением 2-хлор-N-[[6-[3-(5-метил-5-пропилпирролидин-3-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль) в виде белого, пенистого твердого вещества. (542,6 мг, 100%). ESI-MS масса/заряд расч. 697,2425, обнаруженное 698,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,63 минуты (способ D на основе LC).

Стадия 11. 12-метил-12-пропил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион

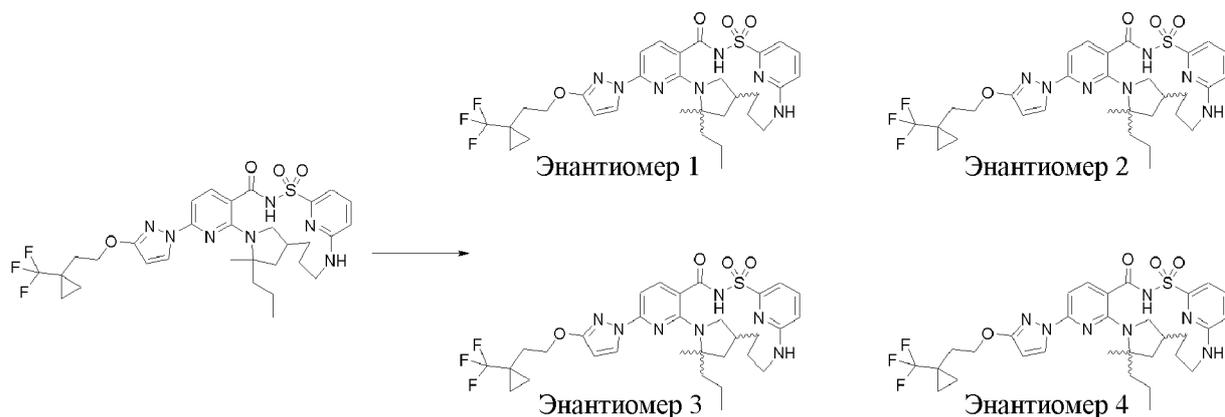


[00866]

К раствору 2-хлор-N-[[6-[3-(5-метил-5-пропилпирролидин-3-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль) (542,6 мг, 0,6680 ммоль) в NMP (32 мл) добавляли K₂CO₃ (646,4 мг, 4,677 ммоль). Смесь продували с помощью N₂ в течение 5 мин. Смесь нагревали до 150°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и

разбавляли 1 н. раствором HCl, затем экстрагировали с помощью EtOAc (2 x) и органическую фазу затем высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали до образования коричневого масла, которое растворяли в DMSO, фильтровали и очищали с применением способа на основе HPLC-MS с обращенной фазой с применением колонки Luna C₁₈ (2) (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм), продаваемой Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX), и хроматографированием с двойным градиентом от 1 до 99% подвижной фазы В на протяжении 15,0 минуты (подвижная фаза А=H₂O (5 мМ HCl), подвижная фаза В=ацетонитрил, расход=50 мл/мин., объем вводимого образца=950 мкл и температура колонки=25°C) с получением 12-метил-12-пропил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона в виде белого твердого вещества (122 мг, 28%). ESI-MS масса/заряд расч. 661,2658, обнаруженное 662,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,87 минуты (способ Q на основе LC).

Стадия 12. 12-метил-12-пропил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, энантиомер 1 (соединение 368), 12-метил-12-пропил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, энантиомер 2 (соединение 367), 12-метил-12-пропил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, энантиомер 3 (соединение 366), и 12-метил-12-пропил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, энантиомер 4 (соединение 365)



[00867]

Подвергли

12-метил-12-пропил-8-(3-{2-[1-

(трифторметил)циклопропил]этокси}-1H-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (122 мг, 0,1844 ммоль) хиральному разделению с помощью хроматографии SFC с применением ChiralPak IG (колонка 250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой

40% MeOH/60% CO₂ при 70 мл/мин. на протяжении 11,0 минуты (объем вводимого образца=500 мкл 32 мг/мл раствора в MeOH) с получением четырех изомеров.

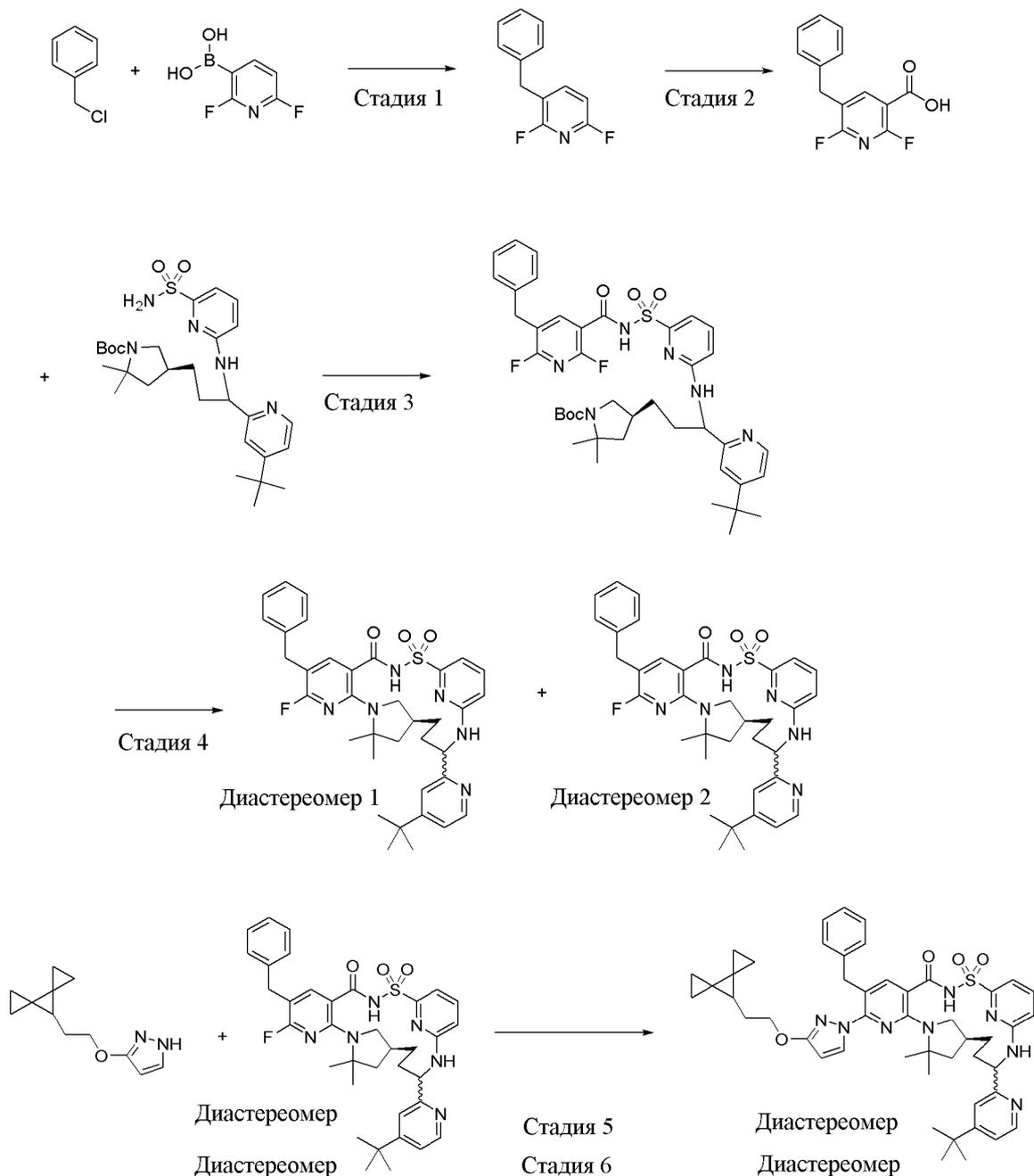
[00868] Первый энантиомер, который элюировался: 12-метил-12-пропил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, энантиомер 1 (29,2 мг, 96%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,51 (s, 1H), 8,16 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,81 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,57 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,06 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,92 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 6,70 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,13 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 4,32 (t, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,20 (s, 1H), 2,96 (d, *J*=13,2 Гц, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,37 (s, 1H), 2,09 (t, *J*=7,3 Гц, 3H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,75 (s, 1H), 1,58 (s, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,42-1,32 (m, 2H), 1,30 (dd, *J*=14,2, 10,3 Гц, 1H), 1,24 (s, 1H), 1,16 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 0,96 (d, *J*=4,9 Гц, 2H), 0,89 (s, 2H), 0,83 (t, *J*=7,2 Гц, 3H). ESI-MS масса/заряд: расч. 661,2658, обнаруженное 662,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,37 минуты (способ А на основе LC).

[00869] Второй энантиомер, который элюировался, 12-метил-12-пропил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, энантиомер 2 (11,1 мг, 36%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,51 (s, 1H), 8,19 (d, *J*=2,9 Гц, 1H), 7,83 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,58 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,05 (d, *J*=7,0 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,92 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,71 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,12 (t, *J*=3,4 Гц, 1H), 4,32 (t, *J*=7,0 Гц, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,94 (d, *J*=13,2 Гц, 1H), 2,65 (s, 1H), 2,09 (t, *J*=7,5 Гц, 4H), 1,79 (d, *J*=15,7 Гц, 2H), 1,67 (d, *J*=11,6 Гц, 2H), 1,61 (d, *J*=4,6 Гц, 5H), 1,35 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 1,30 (d, *J*=17,7 Гц, 1H), 1,05 (s, 1H), 0,96 (d, *J*=5,0 Гц, 2H), 0,89 (s, 2H), 0,75 (t, *J*=7,1 Гц, 3H). ESI-MS масса/заряд: расч. 661,2658, обнаруженное 662,6 (M+1)⁺; время удерживания: 2,36 минуты (способ А на основе LC).

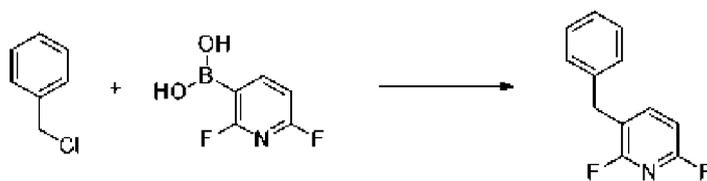
[00870] Третий энантиомер, который элюировался, 12-метил-12-пропил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, энантиомер 3 (13,6 мг, 44%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,51 (s, 1H), 8,19 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 7,83 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,58 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,05 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,92 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 6,71 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 6,12 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 4,32 (t, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,94 (d, *J*=13,2 Гц, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,09 (t, *J*=7,0 Гц, 4H), 1,79 (d, *J*=14,0 Гц, 2H), 1,67 (d, *J*=11,5 Гц, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,59 (s, 1H), 1,36 (s, 1H), 1,34-1,27 (m, 2H), 1,10-1,01 (m, 1H), 0,96 (d, *J*=4,9 Гц, 2H), 0,88 (d, *J*=17,4 Гц, 2H), 0,75 (t, *J*=7,3 Гц, 3H). ESI-MS масса/заряд: расч. 661,2658, обнаруженное 662,6 (M+1)⁺; время удерживания: 2,36 минуты (способ А на основе LC).

[00871] Четвертый и конечный энантиомер, который элюировался, 12-метил-12-пропил-8-(3-{2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси}-1*H*-пиразол-1-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, энантиомер 4 (24,8 мг, 81%). ESI-MS масса/заряд: расч. 661,2658, обнаруженное 662,6 (M+1)⁺; время удерживания: 2,36 минуты (способ А на основе LC).

Пример 136. Получение (14*S*)-7-бензил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, диастереомера 1 (соединение 396) и (14*S*)-7-бензил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона, диастереомера 2 (соединение 397)

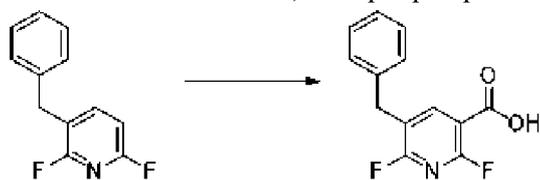


Стадия 1. 3-бензил-2,6-дифторпиридин



[00872] В круглодонной колбе объемом 250 мл (2,6-дифтор-3-пиридил)бороновую кислоту (3,1351 г, 19,73 ммоль), бензилхлорид (2,64 г, 20,86 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,5525 г, 0,4781 ммоль) смешивали с DME (80 мл) и водным раствором Na₂CO₃ (40 мл 2,0 М раствора, 80,00 ммоль). Полученную в результате смесь продували газообразным N₂ в течение 5 мин. и затем перемешивали с обратным холодильником при 110°C в течение 92 ч. Ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит (прополаскивали 100 мл EtOAc). Фильтрат разбавляли с помощью H₂O (100 мл) и слои разделяли. Органический слой оставляли отдельно и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O (100 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (100 мл), затем высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Посредством очистки с помощью хроматографии на силикагеле (220 г диоксида кремния) с применением градиента элюента от 0 до 15% EtOAc в гексанах получали бесцветное масло 3-бензил-2,6-дифторпиридина (2,6395 г, 65%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,06 (dt, J= 9,9, 8,0 Гц, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 3H), 7,14 (dd, J= 8,0, 2,7 Гц, 1H), 3,98 (s, 2H).

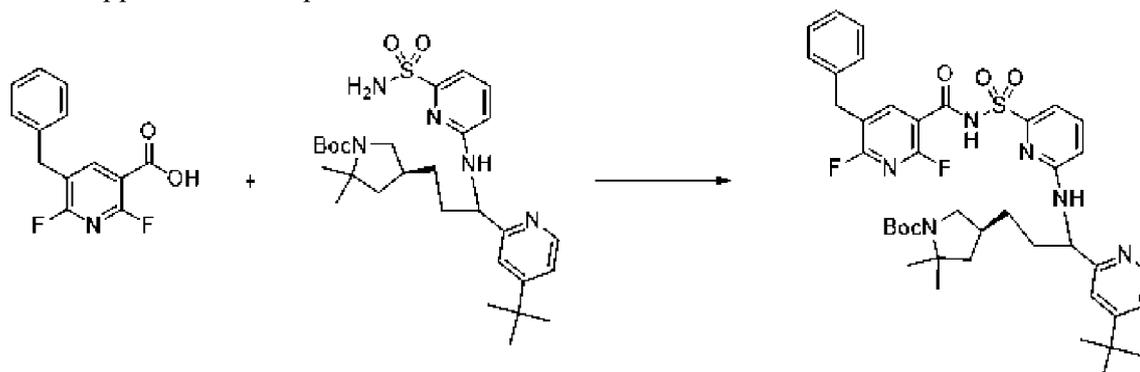
Стадия 2. 5-бензил-2,6-дифторпиридин-3-карбоновая кислота



[00873] В круглодонной колбе объемом 100 мл iPr₂NH (3,0 мл, 21,41 ммоль) и THF (25 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере азота, после чего раствор *n*-BuLi (8,0 мл 2,5 М раствора, 20,00 ммоль) в гексанах добавляли. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин., после чего раствор 3-бензил-2,6-дифторпиридина (2,7675 г, 13,49 ммоль) в THF (10 мл) добавляли одной порцией. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч., после чего данную смесь барботировали потоком CO₂ (постоянный поток из иглы 16 калибра на протяжении 10 мин.). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин., после чего ее нагревали до комнатной температуры на протяжении 1 ч. Затем ее выливали в колбу, содержащую водный раствор HCl (1 н.; 100 мл), и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 75 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O (100 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (100 мл), затем высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo* с получением вязкой желтой жидкости, которая затвердевала под высоким вакуумом в течение ночи. Полученный продукт, вероятно, представляет собой только ~50% чистой 5-бензил-2,6-дифторпиридин-3-карбоновой кислоты (3,7 г, 55%).

Стадия 3. трет-Бутил-(4S)-4-[3-[[6-[(5-бензил-2,6-дифторпиридин-3-

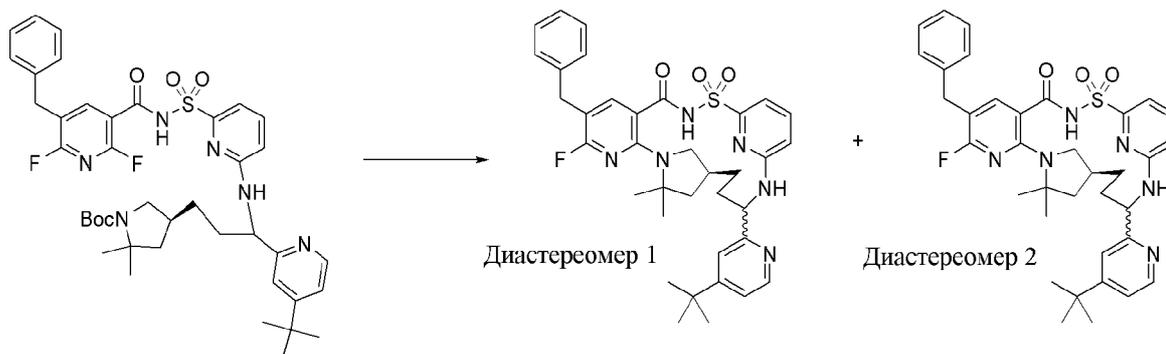
карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(4-трет-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00874] Во флаконе объемом 20 мл 5-бензил-2,6-дифторпиридин-3-карбоновую кислоту (546,7 мг, 1,097 ммоль) растворяли в THF (9,0 мл), к которому CDI (400 мг, 2,467 ммоль) добавляли. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. После данного времени *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (900 мг, 1,649 ммоль) и DBU (900 мкл, 6,018 ммоль) добавляли и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. После данного времени водный раствор HCl (1 н., 9 мл) добавляли и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 3 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O (7 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (7 мл), затем высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo* с получением оранжевой пены. Посредством очистки с помощью хроматографии на силикагеле (40 г диоксида кремния GOLD) с применением градиента элюента от 0 до 90% EtOAc в гексанах получали восстановленный исходный сульфонамид (380 мг, выход восстановленного продукта ~40%), а также смесь диастереомеров в качестве продукта:

трет-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(5-бензил-2,6-дифторпиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (82,5 мг, 6%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 776,35315, обнаруженное 777,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,89 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 4. (14*S*)-7-бензил-17-(4-трет-бутилпиридин-2-ил)-8-фтор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, диастереомер 1 и (14*S*)-7-бензил-17-(4-трет-бутилпиридин-2-ил)-8-фтор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, диастереомер 2



[00875] Во флаконе вместимостью 1 драхма *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(5-бензил-2,6-дифторпиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]-3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (80 мг, 0,08135 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (1,0 мл). TFA (200 мкл, 2,596 ммоль) добавляли и полученный раствор оставляли отстояться при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь выпаривали *in vacuo*, разбавляли диоксаном (1,0 мл) и снова выпаривали *in vacuo*. Это приводило к получению желтого масла, ~100 мг (выход >100%).

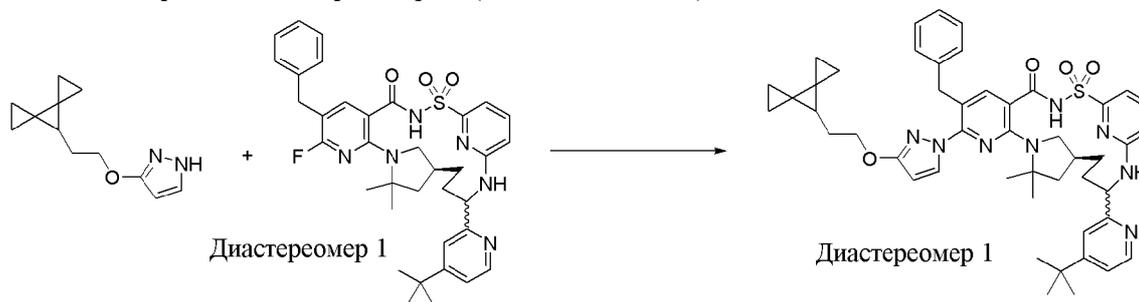
[00876] Во флаконе вместимостью 1 драхма неочищенный продукт со стадии 1 растворяли в NMP (1,0 мл), к которому K_2CO_3 (150 мг, 1,085 ммоль) добавляли. Полученную смесь продували N_2 , затем перемешивали при 140°C в течение 19 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в 1 н. раствор HCl (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 3 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H_2O (5 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (5 мл), затем высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Данный материал затем разбавляли смесью DMSO:MeOH 1:1 (2 мл), фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C_{18} и градиента элюента от 20 до 80% MeCN в H_2O , содержащей 5 mM раствор HCl, с получением 2 продуктов.

[00877] Диастереомер 1, «пик 1»: Более раннее время удерживания согласно HPLC продолжительностью 30 мин., (14*S*)-7-бензил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-8-фтор-12,12-диметил-2 λ^6 -гиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (12,1 мг, 23%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,92-12,06 (bs, 1H), 8,71-8,56 (m, 1H), 8,16-7,85 (m, 2H), 7,84-7,57 (m, 3H), 7,30 (t, $J=7,4$ Гц, 3H), 7,24 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 7,20 (t, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,01-6,88 (m, 1H), 5,34-4,94 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,27-3,08 (m, 1H), 2,97-2,69 (m, 1H), 2,35-2,23 (m, 1H), 2,22-2,06 (m, 1H), 1,86 (dd, $J=11,9, 5,6$ Гц, 1H), 1,81-1,67 (m, 1H), 1,58-1,47 (m, 1H), 1,46 (s, 6H), 1,30 (s, 9H), 1,21-1,05 (m, 1H). [Примечание: 1H отсутствует в общем количестве 41 продуктов ($\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{FN}_6\text{O}_3\text{S}$).] ESI-MS *масса/заряд*: расч. 656,2945, обнаруженное 657,3 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 1,76 минуты (способ А на основе LC).

[00878] Диастереомер 2, «пик 2»: Более позднее время удерживания согласно HPLC продолжительностью 30 мин., (14*S*)-7-бензил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-8-фтор-12,12-диметил-2 λ^6 -гиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-

1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (12,5 мг, 23%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,28-11,78 (bs, 1H), 8,84-8,50 (m, 1H), 8,12-7,85 (m, 2H), 7,84 (d, $J = 10,0$ Гц, 1H), 7,71 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,31 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,25 (d, $J = 7,0$ Гц, 2H), 7,23-7,14 (m, 2H), 6,95 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 5,55-5,28 (m, 1H), 3,91-3,78 (m, 2H), 3,36-3,26 (m, 1H), 2,64 (t, $J = 10,5$ Гц, 1H), 2,37-2,21 (m, 1H), 2,07-1,88 (m, 2H), 1,85 (dd, $J = 12,0, 5,1$ Гц, 1H), 1,80-1,69 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,57-1,43 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,30 (s, 9H), 1,26-1,07 (m, 1H). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 656,2945, обнаруженное 657,3 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 1,75 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 5. (14*S*)-7-бензил-17-(4-трет-бутилпиридин-2-ил)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, диастереомер 1, (соединение 396)



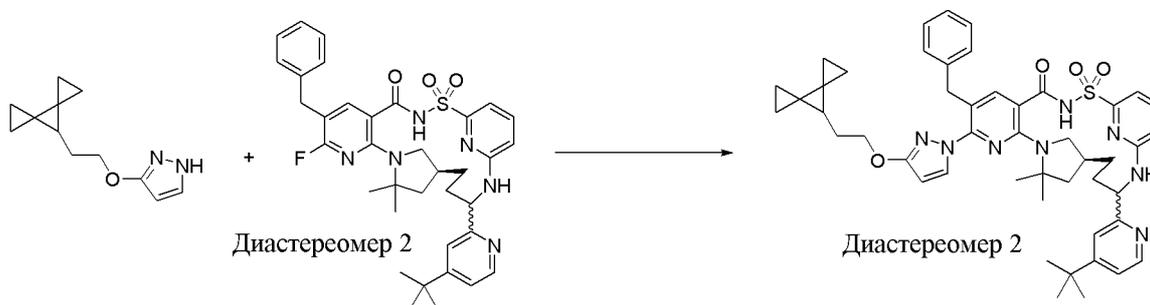
[00879] Во флаконе вместимостью 1 драхма раствор (14*S*)-7-бензил-17-(4-трет-бутилпиридин-2-ил)-8-фтор-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (12,1 мг, 0,01842 ммоль) [пик 1 со стадии 4] в DMSO-d_6 (400 мкл) смешивали с 3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)-1*H*-пиразолом (12,0 мг, 0,05875 ммоль), DABCO (5 мг, 0,04457 ммоль), K_2CO_3 (20 мг, 0,1447 ммоль) и DMSO (400 мкл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч., затем при 100°C в течение 3 ч. и затем при 150°C в течение 16 ч. Ее охлаждали до комнатной температуры и K_2CO_3 (20 мг, 0,1447 ммоль) добавляли. Полученную смесь перемешивали при 170°C в течение 25 ч. Ее охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли 1 н. водный раствор HCl (1,0 мл) с последующим добавлением EtOAc (1,0 мл). Фазы энергично смешивали и затем обеспечивали осаждение двух слоев. Органический слой фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C_{18} и градиента элюента от 1 до 99% ацетонитрила в воде, содержащей 5 мМ раствор HCl , с получением двух продуктов (некоторая рацемизация происходила во время реакции):

[00880] -диастереомер 1, «пик 1», раньше элюирующее соединение при хроматографировании на протяжении 30 мин. согласно способу на основе HPLC, (14*S*)-7-бензил-17-(4-трет-бутилпиридин-2-ил)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (гидрохлоридная соль) (1,8 мг, 11%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 840,41455, обнаруженное

841,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,21 минуты (способ А на основе LC).

[00881] -Диастереомер 2 «пик 2», позже элюирующее соединение при хроматографировании на протяжении 30 мин. согласно способу на основе HPLC, (14*S*)-7-бензил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этоксиде)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (гидрохлоридная соль) (1,5 мг, 9%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 840,41455, обнаруженное 841,4 (M+1)⁺; время удерживания: 2,21 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 6. (14*S*)-7-бензил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этоксиде)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, диастереомер 2, (соединение 397)



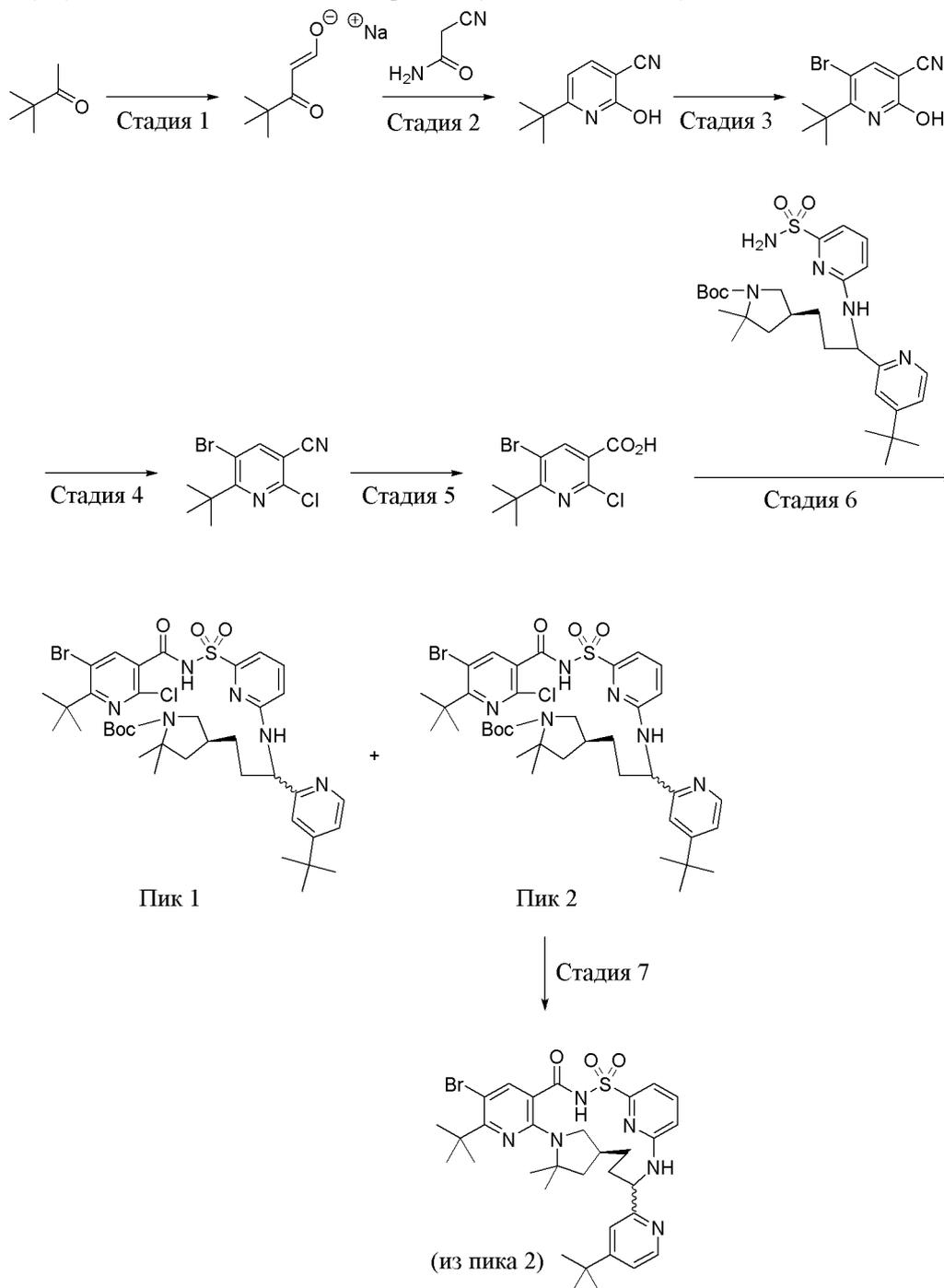
[00882] Во флаконе вместимостью 1 драхма раствор (14*S*)-7-бензил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-8-фтор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексан-2,2,4-триона (12,5 мг, 0,01903 ммоль) [пик 2 со стадии 4] в DMSO-d₆ (400 мкл) смешивали с 3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтоксиде)-1*H*-пиразолом (12,2 мг, 0,05973 ммоль), DABCO (5 мг, 0,04457 ммоль), K₂CO₃ (20 мг, 0,1447 ммоль) и DMSO (400 мкл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч., затем при 100°C в течение 3 ч. и затем при 150°C в течение 16 ч. Ее охлаждали до комнатной температуры и K₂CO₃ (20 мг, 0,1447 ммоль) добавляли. Полученную смесь перемешивали при 170°C в течение 25 ч. Ее охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли 1 н. водный раствор HCl (1,0 мл) с последующим добавлением EtOAc (1,0 мл). Фазы энергично смешивали и затем обеспечивали осаждение двух слоев. Органический слой фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C₁₈ и градиента элюента от 1 до 99% ацетонитрила в воде, содержащей 5 mM раствор HCl, с получением двух продуктов (некоторая рацемизация происходила во время реакции):

[00883] -диастереомер 1, «пик 1», раньше элюирующее соединение при хроматографировании на протяжении 30 мин. согласно способу на основе HPLC, (14*S*)-7-бензил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этоксиде)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (гидрохлоридная соль) (0,7 мг, 4%). ESI-MS *масса/заряд*: расч. 840,41455, обнаруженное

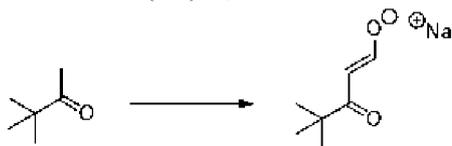
841,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,22 минуты (способ А на основе LC).

[00884] Диастереомер 2, «пик 2», позже элюирующее соединение при хроматографировании на протяжении 30 мин. согласно способу на основе HPLC, (14*S*)-7-бензил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (гидрохлоридная соль) (3,8 мг, 23%). ESI-MS *масса/заряд* расч. 840,41455, обнаруженное 841,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,22 минуты ((способ А на основе LC).

Пример 137. Получение (14*S*)-7-бром-8-*трет*-бутил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 398)

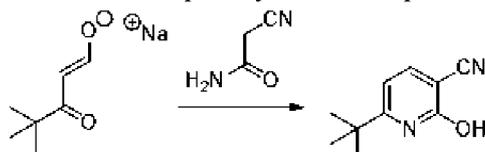


Стадия 1. (1E)-4,4-диметил-3-оксопент-1-ен-1-олат натрия



[00885] Смесь 3,3-диметилбутан-2-она (20,0 г, 200 ммоль) и этилформиата (16,1 мл, 200 ммоль) добавляли медленно к гидриду натрия (8,0 г, 200 ммоль) в толуоле (200 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученное переносили на следующую реакцию без очистки.

Стадия 2. 6-трет-бутил-2-гидроксипиридин-3-карбонитрил



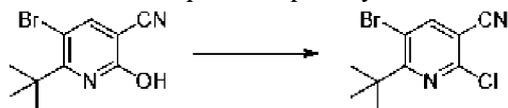
[00886] 2-Цианоацетамид (16,8 г, 200 ммоль) добавляли к (1E)-4,4-диметил-3-оксопент-1-ен-1-олату натрия (30,0 г, 200 ммоль) в пиридине (100 мл) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент от 30% до 70% этилацетат/гептаны) с получением 6-трет-бутил-2-гидроксипиридин-3-карбонитрила (1,18 г, выход на протяжении 2 стадии 19%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,21 (br. s., 1H), 8,05 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,22 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 1,25 (s, 9H).

Стадия 3. 5-бром-6-трет-бутил-2-гидроксипиридин-3-карбонитрил



[00887] N-Бромсукцинимид (10,3 г, 57,9 ммоль) добавляли к 6-трет-бутил-2-гидроксипиридин-3-карбонитрилу (6,8 г, 38,6 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (50 мл) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Воду (50 мл) добавляли и данную смесь дважды экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл). Органическую фазу промывали водой, высушивали с помощью безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент от 0% до 10% MeOH/DCM) с получением 5-бром-6-трет-бутил-2-гидроксипиридин-3-карбонитрила (6,4 г, 65%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,36 (s, 1H), 1,43 (s, 9H).

Стадия 4. 5-бром-6-трет-бутил-2-хлорпиридин-3-карбонитрил



[00888] Оксихлорид фосфора (30,3 мл, 325,4 ммоль) и пентахлорид фосфора (20,3 г,

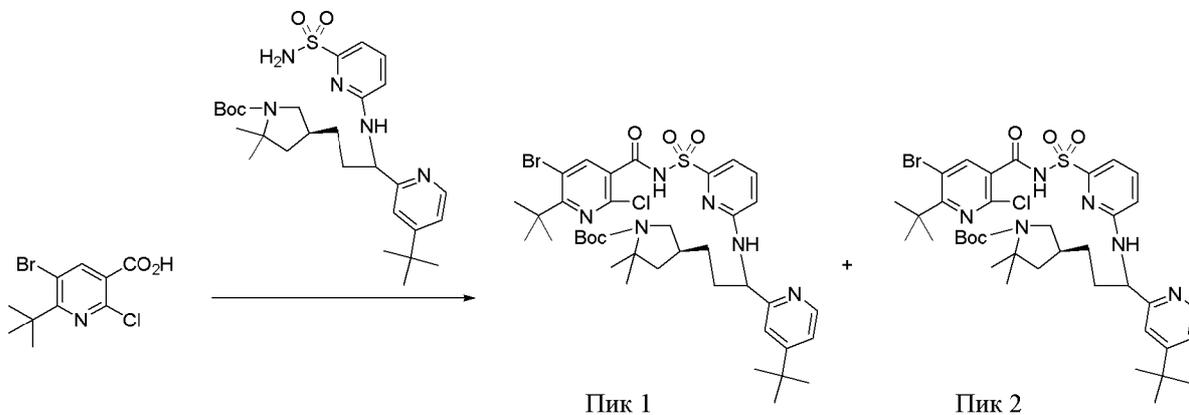
97,6 ммоль) добавляли к 5-бром-6-*трет*-бутил-2-гидроксипиридин-3-карбонитрилу (8,30 г, 32,5 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 дней. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Воду (75 мл) добавляли к остатку, экстрагировали этилацетатом (3 × 75 мл), промывали солевым раствором (75 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент от 0% до 50% этилацетат/гептаны) с получением 5-бром-6-*трет*-бутил-2-хлороксипиридин-3-карбонитрила (3,5 г, 39%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,08 (s, 1H), 1,52 (s, 9H).

Стадия 5. 5-бром-6-*трет*-бутил-2-хлорпиридин-3-карбоновая кислота



[00889] Гидроксид калия (4,3 г, 76,8 ммоль) в воде (15 мл) добавляли к 5-бром-6-*трет*-бутил-2-хлороксипиридин-3-карбонитрилу в 2-пропанол (15 мл), и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение ночи. Этилацетат (50 мл) добавляли и экстрагировали 1 н. раствором NaOH (3 × 50 мл). Водную фазу подкисляли до pH ~4 10% раствором HCl и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 75 мл), затем промывали солевым раствором (100 мл). Объединенные органические экстракты высушивали при помощи безводного сульфата натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (градиент от 0% до 100% метанол/вода) с получением 5-бром-6-*трет*-бутил-2-хлорпиридин-3-карбоновой кислоты (2,3 г, выход 61%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,46 (s, 1H), 1,53 (s, 9H).

Стадия 6. *трет*-Бутил-(4S)-4-[3-[[6-[(5-бром-6-*трет*-бутил-2-хлорпиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат; *трет*-бутил-(4S)-4-[3-[[6-[(5-бром-6-*трет*-бутил-2-хлорпиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00890] В круглодонной колбе объемом 100 мл 5-бром-6-*трет*-бутил-2-

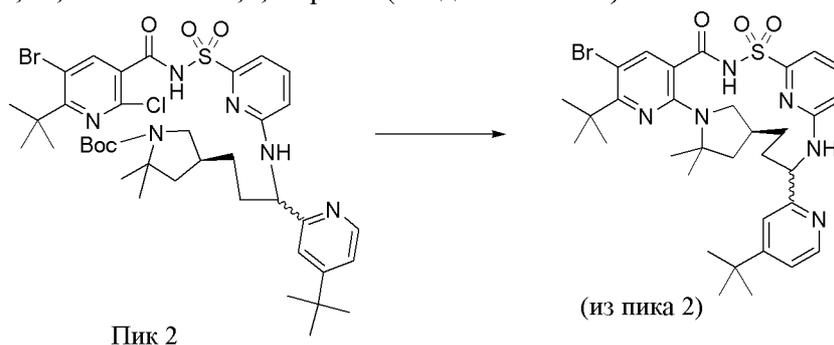
хлорпиридин-3-карбоновую кислоту (2,6298 г, 8,989 ммоль) смешивали с DCM (30 мл) и охлаждали до 0°C, к которому DMF (100 мкл, 1,291 ммоль) и оксалилхлорид (2,0 мл, 22,93 ммоль) добавляли. Полученный раствор нагревали до комнатной температуры на протяжении 2 ч. Убедившись, что хлорангидрид действительно образовывался [при гашении небольшого количества образца с применением морфолина с получением (5-бром-6-*трет*-бутил-2-хлор-3-пиридил)-морфолинометанона], смесь выпаривали *in vacuo*.

[00891] Отдельно в круглодонной колбе объемом 250 мл раствор *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (4,0082 г, 7,345 ммоль) и DIPEA (10 мл, 57,41 ммоль) в DCM (60 мл) получали. Неочищенный хлорангидрид, образованный выше, растворяли в DCM (20 мл) и добавляли к раствору сульфонида. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Затем ее выливали в 0,5 н. водный раствор HCl (250 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O (200 мл) и солевым раствором (200 мл), затем высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Посредством очистки с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента элюента от 0 до 80% EtOAc в гексанах получали два продукта с той же массой согласно UPLC.

[00892] «Пик 1», позже элюирующий на силикагеле продукт, слегка более раннее время удерживания согласно UPLC с обращенной фазой, оранжевая пена, *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(5-бром-6-*трет*-бутил-2-хлорпиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (891,5 мг, 14%); ESI-MS масса/заряд расч. 818,25916, обнаруженное 819,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,03 минуты (способ А на основе LC).

[00893] «Пик 2», раньше элюирующий на силикагеле продукт, слегка более позднее время удерживания согласно UPLC с обращенной фазой, оранжевая пена, *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(5-бром-6-*трет*-бутил-2-хлорпиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (1,8010 г, 21%); ESI-MS масса/заряд расч. 818,25916, обнаруженное 819,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,04 минуты (способ А на основе LC).

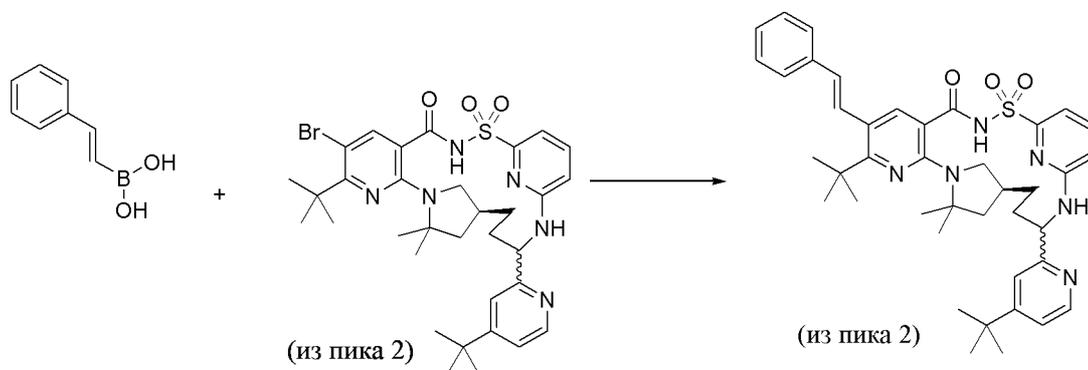
Стадия 7. (14*S*)-7-бром-8-*трет*-бутил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 398)



[00894] Этап 1. Во флаконе объемом 20 мл *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(5-бром-6-*трет*-бутил-2-хлорпиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (1,8010 г, 1,537 ммоль) растворяли в DCM (8,0 мл), к которому TFA (2 мл, 25,96 ммоль) добавляли. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч. Затем полученное выпаривали *in vacuo* с получением неочищенного твердого вещества.

[00895] Этап 2. В круглодонной колбе объемом 100 мл продукт с этапа 1 растворяли в NMP (25 мл), к которому K₂CO₃ (2,723 г, 19,70 ммоль) добавляли. Обратный холодильник устанавливали выше колбы и смесь перемешивали при 140°C в течение 18 ч., затем при 160°C в течение 23 ч. Затем ее охлаждали до комнатной температуры и выливали в 1 н. раствор HCl (100 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O (200 мл) и соевым раствором (200 мл), затем высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Посредством очистки с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента элюента от 0 до 90% EtOAc в гексанах получали бежевое твердое вещество, (14*S*)-7-бром-8-*трет*-бутил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (621,3 мг, 56%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,40 (d, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72-7,57 (m, 2H), 7,45 (d, *J*=1,9 Гц, 1H), 7,23 (dd, *J*=5,3, 1,9 Гц, 1H), 7,09 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,86 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,23 (ddd, *J*=12,3, 9,3, 3,2 Гц, 1H), 3,20 (dd, *J*=10,5, 6,8 Гц, 1H), 2,75 (t, *J*=10,6 Гц, 1H), 2,29-2,15 (m, 1H), 1,97-1,81 (m, 3H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,67-1,57 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,23 (s, 9H). [Примечание: 2H отсутствует в общем количестве, составляющем 43, для продукта (C₃₃H₄₃BrN₆O₃S).] ESI-MS масса/заряд расч. 682,2301, обнаруженное 683,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,83 минуты (способ А на основе LC).

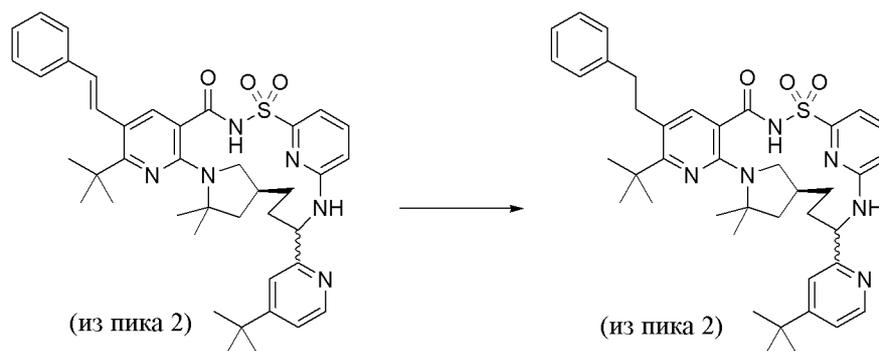
Пример 138. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-7-[(1*E*)-2-фенилэтенил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 399)



[00896] Во флаконе вместимостью 1 драхма [(*E*)-стирил]бороновую кислоту (41,2 мг, 0,2784 ммоль), (14*S*)-7-бром-8-*трет*-бутил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (102,5 мг, 0,1424 ммоль; образующийся из пика 2),

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (16,3 мг, 0,01411 ммоль) и водный раствор Na_2CO_3 (400 мкл 2,0 М раствора, 0,8000 ммоль) смешивали вместе с диоксаном (600 мкл). Полученную смесь продували в атмосфере азота в условиях обработки ультразвуком в течение 10 мин. Крышкой со сбросом давления снабжали флакон, и реакционную смесь перемешивали энергично при 110°C в течение 18 ч. Ее охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли 1 н. раствор HCl (1,0 мл) с последующим добавлением EtOAc (1,0 мл). Фазы энергично смешивали и затем обеспечивали осаждение двух слоев. Органический слой фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C_{18} и градиента элюента от 1 до 99% ацетонитрила в воде, содержащей 5 mM раствор HCl , с получением (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-7-[(1*E*)-2-фенилэтинил]-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (53,3 мг, 53%); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,88-12,21 (bs, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,86-7,72 (m, 1H), 7,70 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,62-7,50 (m, 3H), 7,39 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,27 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,94 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J=15,9$ Гц, 1H), 5,47-5,28 (m, 1H), 3,31 (dd, $J=10,2, 6,6$ Гц, 2H), 2,74 (t, $J=10,5$ Гц, 1H), 2,36-2,20 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,86 (dd, $J=11,7, 5,2$ Гц, 1H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,63-1,56 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,29 (s, 9H). [Примечание: 2H отсутствует в общем количестве, составляющем 50, для продукта ($\text{C}_{41}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$).] ESI-MS масса/заряд расч. 706,3665, обнаруженное 707,7 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 2,0 минуты (способ А на основе LC).

Пример 139. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-7-(2-фенилэтил)-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 400)

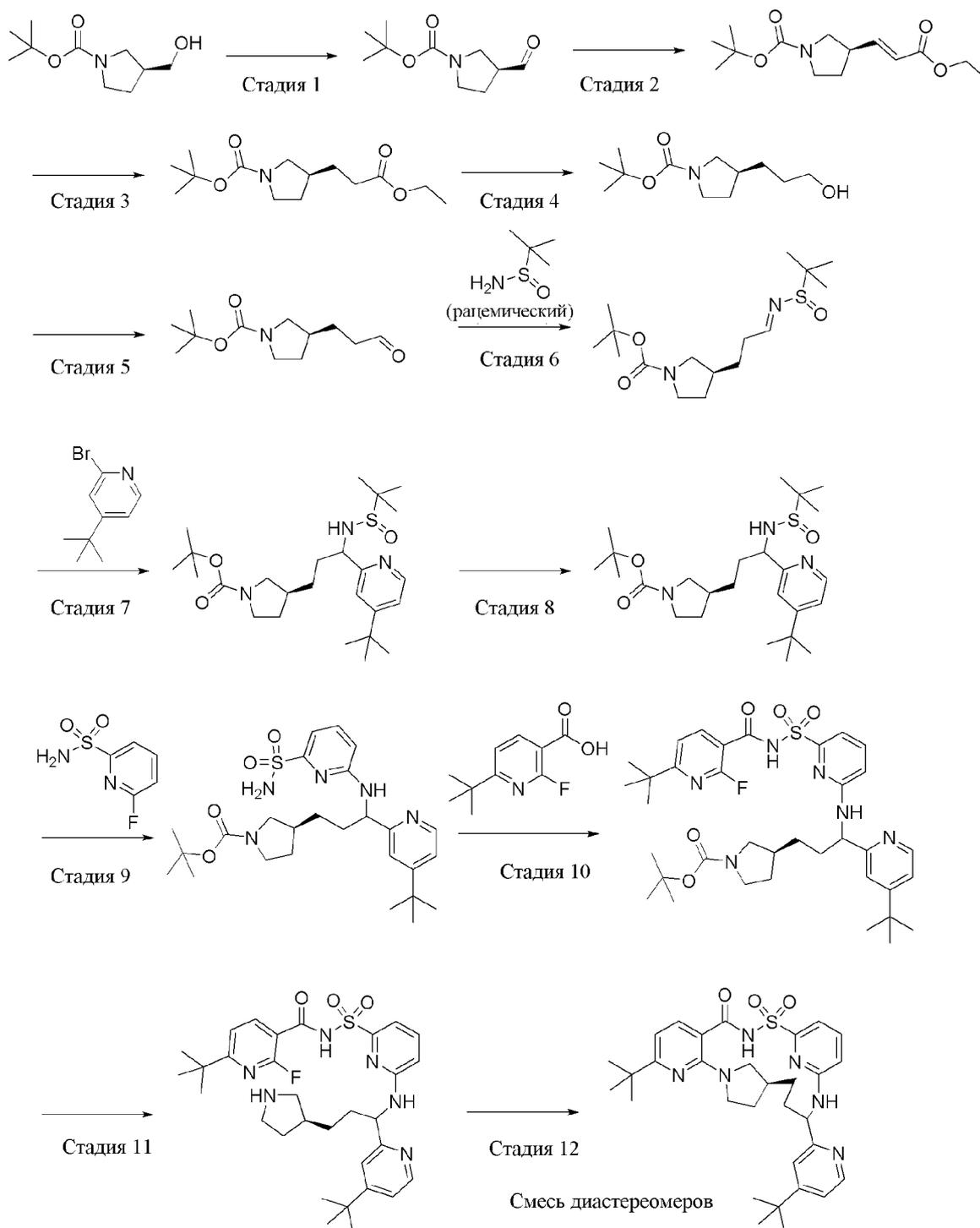


[00897] Во флаконе для микроволновой обработки объемом 5 мл (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-7-[(1*E*)-2-фенилэтинил]-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (18,2 мг, 0,02574 ммоль; образующийся из пика 2) суспендировали в EtOH (1,5 мл), и данную смесь продували азотом на протяжении 5 мин. $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (4,6 мг 10% масс./масс., 0,003276 ммоль) добавляли, и полученную смесь перемешивали при 50°C в атмосфере H_2 (2 л, 79,37 ммоль) в течение 16 ч. Затем полученное охлаждали до комнатной

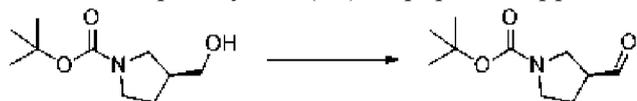
температуры и фильтровали через целит (прополаскивание с помощью MeOH). Полученную жидкость выпаривали *in vacuo* и повторно подвергали условиям реакции: H₂ (2 л, 79,37 ммоль), Pd(OH)₂/C (4,6 мг 10%масс./масс., 0,003276 ммоль) и EtOH (1,5 мл) при 50°C в течение 16 ч. Затем полученное охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит (прополаскивание с помощью MeOH). Полученную жидкость выпаривали *in vacuo*, повторно растворяли в MeOH (1 мл), фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C₁₈ и градиента элюента от 1 до 99% MeCN в H₂O, содержащей 5 mM раствор HCl, с получением белого твердого вещества, (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-7-(2-фенилэтил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-

пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (13,2 мг, 72%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,67-12,28 (bs, 1H), 8,74 (d, *J*=6,1 Гц, 1H), 8,24-8,00 (m, 2H), 7,97-7,87 (m, 1H), 7,75 (dd, *J*=8,5, 7,2 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,33 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 7,00 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 5,58-5,47 (m, 1H), 3,41-3,27 (m, 1H), 3,07-2,83 (m, 3H), 2,77-2,60 (m, 2H), 2,42-2,31 (m, 1H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,84 (dd, *J*=11,7, 5,2 Гц, 1H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,61-1,52 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,52-1,44 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,34 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд: расч. 708,38214, обнаруженное 709,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,01 минуты (способ А на основе LC).

Пример 140. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 401)



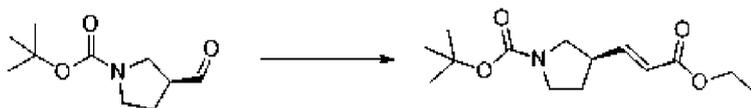
Стадия 1. трет-Бутил-(3*S*)-3-формилпирролидин-1-карбоксилат



[00898] Раствор *трет*-бутил-(3*S*)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (25 г, 124,22 ммоль) в дихлорметане (200 мл) охлаждали до 0°C. Раствор бромида натрия (1,3 г, 12,634 ммоль) и бикарбонат натрия (1,5 г, 17,856 ммоль), растворенный в воде (50 мл), добавляли. После 15 мин. перемешивания при 0°C добавляли ТЕМПО (200 мг, 1,2800 ммоль) с последующим медленным добавлением по каплям раствора гипохлорита натрия в воде (130 мл 1,1 М раствора, 143,00 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру в

диапазоне 6-8°C. Органический слой разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного *трет*-бутил-(3*S*)-3-формилпирролидин-1-карбоксилата (22,15 г, 85%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,70 (d, *J*=1,5 Гц, 1H), 3,78-3,62 (m, 1H), 3,58-3,47 (m, 1H), 3,42-3,30 (m, 2H), 3,13-3,03 (m, 1H), 2,28-2,00 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Стадия 2. *трет*-Бутил-(3*R*)-3-[(*E*)-3-этокси-3-оксопроп-1-енил]пирролидин-1-карбоксилат



[00899] В высушенную пламенем круглодонную колбу загружали этил-2-диэтоксифосфорилацетат (27 г, 120,43 ммоль) и THF (350 мл). Раствор охлаждали до -78°C и затем раствор NaHMDS в THF (110 мл 1 М раствора, 110,00 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин., и затем раствор *трет*-бутил-(3*S*)-3-формилпирролидин-1-карбоксилата (22,15 г, 105,61 ммоль) в THF (100 мл) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщенного водного раствора NH₄Cl (200 мл), слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 150 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (200 мл) и высушивали на безводном сульфате натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0 до 50% EtOAc в гептанах с получением *трет*-бутил-(3*R*)-3-[(*E*)-3-этокси-3-оксопроп-1-енил]пирролидин-1-карбоксилата (22,3 г, 78%) в виде прозрачного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,89 (dd, *J*=15,7, 7,8 Гц, 1H), 5,88 (d, *J*=15,6 Гц, 1H), 4,20 (q, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,66-3,41 (m, 2H), 3,40-3,26 (m, 1H), 3,21-3,08 (m, 1H), 3,21-3,08 (m, 1H), 3,01-2,86 (m, 1H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,29 (t, *J*=7,2 Гц, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 269,1627, обнаруженное 214,2 (M-tBu+2H=M-55)⁺; время удерживания: 1,88 минуты (способ E на основе LC).

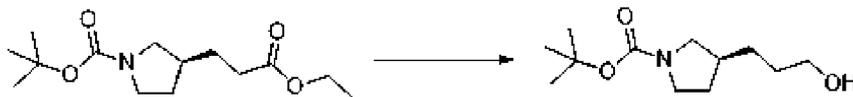
Стадия 3. *трет*-Бутил-(3*S*)-3-(3-этокси-3-оксопропил)пирролидин-1-карбоксилат



[00900] Добавляли 10% палладий на угле (50% влажный, 5% масс./масс., 2,33 г, 1,0947 ммоль) к смеси *трет*-бутил-(3*R*)-3-[(*E*)-3-этокси-3-оксопроп-1-енил]пирролидин-1-карбоксилата (22,3 г, 82,796 ммоль) в метаноле (150 мл). Водород барботировали в суспензию в течение 2 мин., и затем реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и прополаскивали метанолом. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного *трет*-бутил-(3*S*)-3-(3-этокси-3-оксопропил)пирролидин-1-карбоксилата (21,7 г, 96%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,19-4,07 (m, 2H), 3,61-3,36 (m, 2H), 3,42-

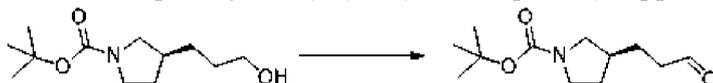
3,39 (m, 1H), 2,97-2,78 (m, 1H), 2,39-2,27 (m, 2H), 2,15-2,10 (m, 1H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,55-1,36 (m, 10H), 1,30-1,18 (m, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 271,1784, обнаруженное 216,2 (M-tBu+2H=M-55)⁺; время удерживания: 1,88 минуты (способ E на основе LC).

Стадия 4. трет-Бутил-(3S)-3-(3-гидроксипропил)пирролидин-1-карбоксилат



[00901] К раствору *трет*-бутил-(3S)-3-(3-этокси-3-оксопропил)пирролидин-1-карбоксилата (13,8 г, 49,331 ммоль) в THF (125 мл) при 0°C добавляли раствор LiBH₄ в THF (67 мл 2 М раствора, 134,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь медленно добавляли к насыщенному водному раствору NH₄Cl (200 мл) при 0°C. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента от 20 до 100% EtOAc в гептанах с получением *трет*-бутил-(3S)-3-(3-гидроксипропил)пирролидин-1-карбоксилата (11 г, 91%) в виде прозрачного масла. Выделенный продукт имеет соотношение энантиомеров 91,8%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,66 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,61-3,36 (m, 2H), 3,31-3,17 (m, 1H), 2,93-2,80 (m, 1H), 2,19-2,07 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,76-1,54 (m, 3H), 1,54-1,38 (m, 12H). ESI-MS масса/заряд расч. 229,1678, обнаруженное 252,2 (M+Na=M+23)⁺; 174,2 (M-tBu+2H=M-55)⁺; время удерживания: 3,32 минуты (способ F на основе LC).

Стадия 5. трет-Бутил-(3S)-3-(3-оксопропил)пирролидин-1-карбоксилат



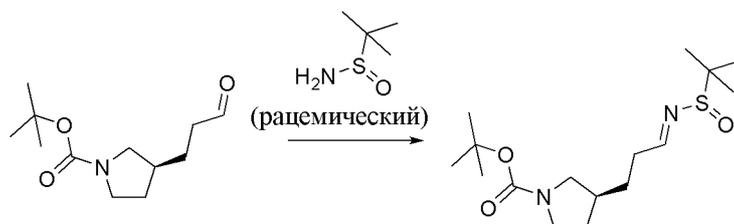
[00902] Раствор *трет*-бутил-(3S)-3-(3-гидроксипропил)пирролидин-1-карбоксилата (2 г, 7,8494 ммоль) в дихлорметане (20 мл) охлаждали до 0°C. Раствор бромида натрия (135 мг, 1,3120 ммоль) и бикарбонат натрия (150 мг, 1,7856 ммоль), растворенный в воде (5 мл), добавляли. После 15 мин. перемешивания при 0°C добавляли TEMPO (45 мг, 0,2880 ммоль) с последующим медленным добавлением по каплям раствора гипохлорита натрия в воде (9,6 мл 1,1 М раствора, 10,560 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру в диапазоне 6-8°C. Органический слой разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного *трет*-бутил-(3S)-3-(3-оксопропил)пирролидин-1-карбоксилата (1,9 г, 98%) в виде оранжевого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,80 (s, 1H), 3,62-3,38 (m, 2H), 3,33-3,20 (m, 1H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,50 (t, J=7,5 Гц, 2H), 2,21-2,06 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,80-1,67 (m, 2H), 1,56-1,42 (m, 10H).

Стадия

6.

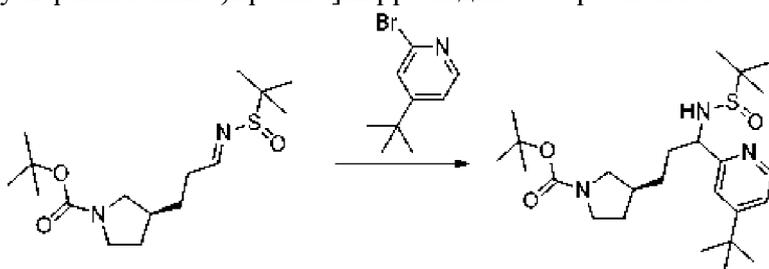
трет-Бутил-(3S)-3-[(3E)-3-трет-

бутилсульфинилиминопропил]пирролидин-1-карбоксилат



[00903] К *трет*-бутил-(3*S*)-3-(3-оксопропил)пирролидин-1-карбоксилату (1,9 г, 7,9410 ммоль), растворенному в дихлорметане (20 мл), добавляли 2-метилпропан-2-сульфинамид (1,5 г, 12,376 ммоль), сульфат магния (4,8 г, 39,878 ммоль) и пиридиний-*пара*-толуолсульфонат (145 мг, 0,5747 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюировали градиентом от 0 до 70% EtOAc в гептане с получением *трет*-бутил-(3*S*)-3-[(3*E*)-3-*трет*-бутилсульфинилиминопропил]пирролидин-1-карбоксилата (2 г, 68%) в виде прозрачного масла. ESI-MS масса/заряд расч. 330,1977, обнаруженное 231,2 (M-Вос+2H=M-99)⁺; время удерживания: 1,86 минуты (способ E на основе LC).

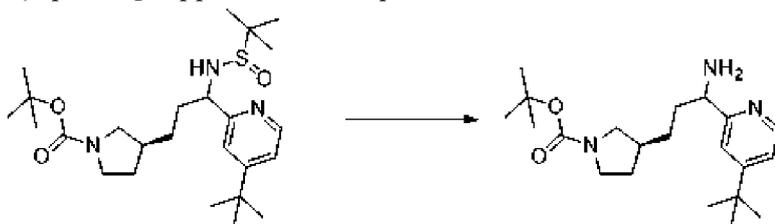
Стадия 7. *трет*-Бутил-(3*S*)-3-[3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-(*трет*-бутилсульфиниламино)пропил]пирролидин-1-карбоксилат



[00904] *n*-Бутиллитий в гексанах (2,5 мл 2,5 М раствора, 6,2500 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-бром-4-*трет*-бутилпиридина (1,4 г, 6,3428 ммоль) в THF (28 мл) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Раствор *трет*-бутил-(3*S*)-3-[(3*E*)-3-*трет*-бутилсульфинилиминопропил]пирролидин-1-карбоксилата (2 г, 5,3860 ммоль) в THF (6 мл) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Насыщенный раствор NH₄Cl (15 мл) добавляли. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над сульфитом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента от 30 до 100% EtOAc в гептанах, затем от 0 до 20% метанола в EtOAc с получением *трет*-бутил-(3*S*)-3-[3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-(*трет*-бутилсульфиниламино)пропил]пирролидин-1-карбоксилата (1,12 г, 36%) в виде желтого масла. ESI-MS масса/заряд расч. 465,3025, обнаруженное 466,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,77 минуты (способ E на основе LC).

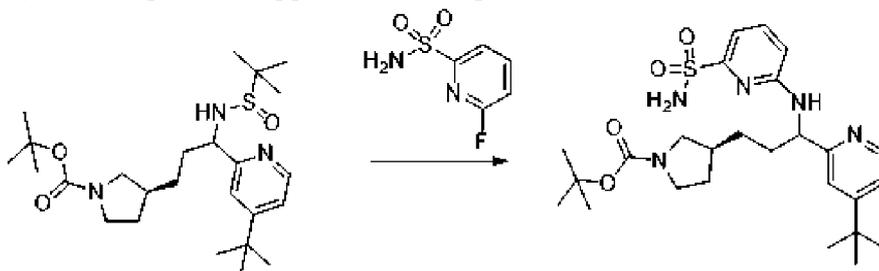
Стадия 8. *трет*-Бутил-(3*S*)-3-[3-амино-3-(4-*трет*-бутил-2-

пирридил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат



[00905] Йод (250 мг, 0,9850 ммоль) добавляли к раствору *tert*-бутил-(3*S*)-3-[3-(4-*tert*-бутил-2-пирридил)-3-(*tert*-бутилсульфиниламино)пропил]пирролидин-1-карбоксилата (1,12 г, 1,9240 ммоль) в THF (8,2 мл) и воде (1,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и последовательно промывали водным 5% раствором бикарбоната натрия (2 × 35 мл) и водным 10% раствором тиосульфата натрия (2 × 35 мл), и солевым раствором (50 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением *tert*-бутил-(3*S*)-3-[3-амино-3-(4-*tert*-бутил-2-пирридил)пропил]пирролидин-1-карбоксилата (900 мг, 98%) в виде оранжевого масла. ESI-MS масса/заряд расч. 361,2729, обнаруженное 362,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,45 минуты (способ E на основе LC).

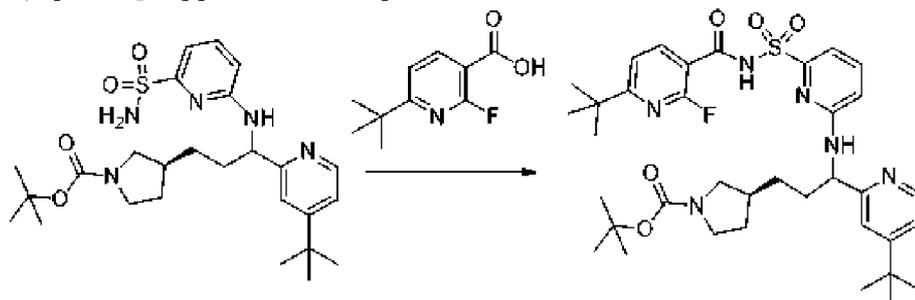
Стадия 9. *tert*-Бутил-(3*S*)-3-[3-(4-*tert*-бутил-2-пирридил)-3-[(6-сульфамоил-2-пирридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



[00906] К раствору *tert*-бутил-(3*S*)-3-[3-амино-3-(4-*tert*-бутил-2-пирридил)пропил]пирролидин-1-карбоксилата (900 мг, 1,8920 ммоль) и 6-фторпирридин-2-сульфонамида (1 г, 5,1915 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли DIPEA (890,40 мг, 1,2 мл, 6,8893 ммоль). Реакционную пробирку запечатывали и смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой на колонке C₁₈ (с элюированием от 5 до 100% MeCN в воде+0,1% HCOOH) с получением *tert*-бутил-(3*S*)-3-[3-(4-*tert*-бутил-2-пирридил)-3-[(6-сульфамоил-2-пирридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (350 мг, 36%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,46 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,24-7,15 (m, 2H), 6,58 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,96-5,93 (m, 1H), 5,18-4,85 (m, 2H), 3,67-3,32 (m, 3H), 3,26-3,17 (m, 1H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,82-2,69 (m, 1H), 1,97-1,92 (m, 3H), 1,47-1,39 (m, 13H), 1,31 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 517,2723, обнаруженное 518,2

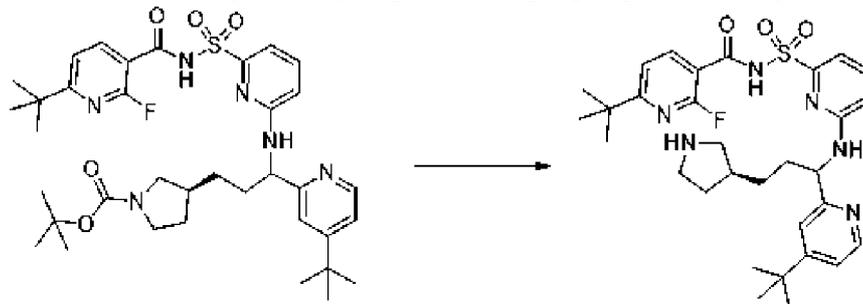
(M+1)⁺; время удерживания: 1,54 минуты (способ E на основе LC).

Стадия 10. трет-Бутил-(3S)-3-[3-[[6-[(6-трет-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(4-трет-бутил-2-пиридил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат



[00907] В круглодонную колбу загружали в атмосфере азота 6-трет-бутил-2-фторпиридин-3-карбоновую кислоту (130 мг, 0,6592 ммоль) и THF (4 мл). 1,1'-Карбонилдиимидазол (128 мг, 0,7894 ммоль) добавляли и смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 3,5 ч. В отдельной колбе в атмосфере азота получали раствор трет-бутил-(3S)-3-[3-(4-трет-бутил-2-пиридил)-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (320 мг, 0,6181 ммоль) в THF (3 мл) и его добавляли в активированный кислотой раствор. 1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (305,40 мг, 0,3 мл, 2,0061 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 3 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении и полученное густое масло обрабатывали этилацетатом (30 мл) и водой (20 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические слои промывали 1 н. раствором HCl (20 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой на колонке C₁₈ (с элюированием от 5 до 100% ацетонитрила в воде) с получением трет-бутил-(3S)-3-[3-[[6-[(6-трет-бутил-2-фторпиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(4-трет-бутил-2-пиридил)пропил]пирролидин-1-карбоксилата (114 мг, 23%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 696,3469, обнаруженное 697,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,9 минуты (способ E на основе LC).

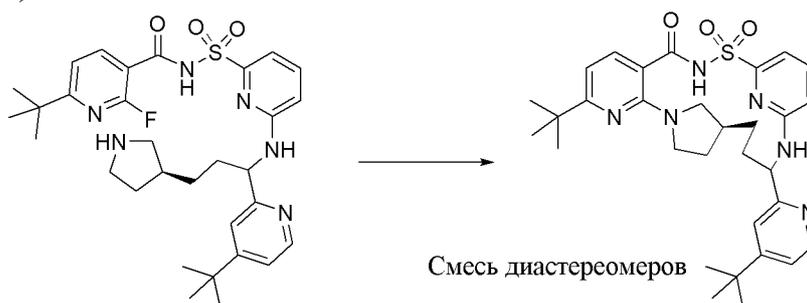
Стадия 11. 6-трет-Бутил-N-[[6-[[1-(4-трет-бутил-2-пиридил)-3-[(3S)-пирролидин-3-ил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-фторпиридин-3-карбоксамид



[00908] В круглодонной колбе трет-бутил-(3S)-3-[3-[[6-[(6-трет-бутил-2-фторпиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(4-трет-бутил-2-

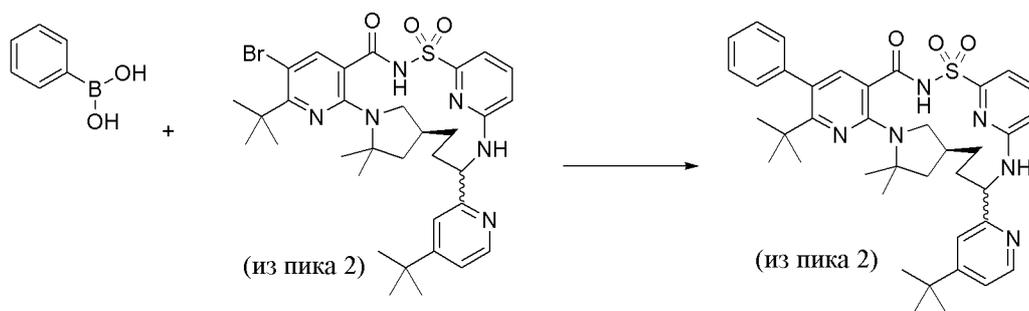
пиридил)пропил]пирролидин-1-карбоксилат (114 мг, 0,1489 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в DCM (2 мл) и 4 М растворе HCl в диоксане (0,7 мл, 2,8000 ммоль) в течение 2 ч. Растворитель выпаривали с получением 6-*трет*-бутил-*N*-[[6-[[1-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[(3*S*)-пирролидин-3-ил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-фторпиридин-3-карбоксамида (гидрохлоридная соль) (110 мг, 105%) в виде коричневого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд* расч. 596,2945, обнаруженное 597,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,4 минуты (способ E на основе LC).

Стадия 12. (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 401)



[00909] 6-*трет*-Бутил-*N*-[[6-[[1-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[(3*S*)-пирролидин-3-ил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-фторпиридин-3-карбоксамида (гидрохлоридная соль) (110 мг, 0,1558 ммоль) растворяли в DMSO (2 мл). Карбонат калия (280 мг, 2,0260 ммоль) добавляли. Реакционную пробирку герметизировали и смесь нагревали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C₁₈ и градиента от 5 до 100% ацетонитрила в воде (содержащей 0,1% раствор HCO₂H), растворитель выпаривали с получением смеси двух диастереомеров, (1³*S*)-2⁶6-(*трет*-бутил)-8-(4-(*трет*-бутил)пиридин-2-ил)-5-тия-4,7-диаза-2(2,3),6(2,6)-дипиридина-1(1,3)-пирролидинциклодекафан-3-он-5,5-диоксида (49 мг, 54%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,47-8,35 (m, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 7,50 (dd, *J*=8,3, 1,5 Гц, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,26-7,10 (m, 2H), 6,88 (dd, *J*=8,3, 3,4 Гц, 1H), 6,69 (dd, *J*=7,9, 4,5 Гц, 1H), 5,41-5,26 (m, 1H), 3,79-3,69 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 1H), 3,54-3,34 (m, 2H), 2,61 (t, *J*=10,3 Гц, 1H), 2,41-2,30 (m, 1H), 2,27-2,22 (m, 1H), 2,09-1,77 (m, 3H), 1,72-1,49 (m, 2H), 1,35-1,08 (m, 18H). ESI-MS *масса/заряд* расч. 576,2883, обнаруженное 577,3 (M+1)⁺; время удерживания: 4,07 минуты, и время удерживания: 4,22 минуты (способ F на основе LC).

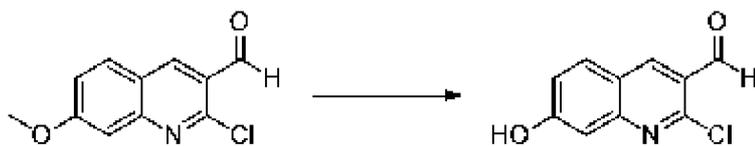
Пример 141. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-7-фенил-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 402)



[00910] Во флаконе вместимостью 1 драхма фенолбороновую кислоту (10 мг, 0,08201 ммоль), (14*S*)-7-бром-8-*трет*-бутил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (20,4 мг, 0,02835 ммоль; образующийся из пика 2), Pd(PPh₃)₄ (3,5 мг, 0,003029 ммоль) и водный раствор Na₂CO₃ (100 мкл 2,0 М раствора, 0,2000 ммоль) смешивали вместе с диоксаном (200 мкл). Полученную смесь продували в атмосфере азота в условиях обработки ультразвуком в течение 10 мин. Крышкой со сбросом давления снабжали флакон, и реакционную смесь перемешивали энергично при 110°C в течение 21 ч. Ее охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли 1 н. раствор HCl (0,5 мл) с последующим добавлением EtOAc (0,5 мл). Фазы энергично смешивали и затем обеспечивали осаждение двух слоев. Органический слой фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C₁₈ и градиента элюента от 1 до 99% ацетонитрила в воде, содержащей 5 мМ раствор HCl, с получением белого твердого вещества, (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-7-фенил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (7,2 мг, 37%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,70-12,04 (bs, 1H), 8,73-8,56 (m, 1H), 8,06-7,82 (m, 2H), 7,81-7,63 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,33-7,24 (m, 2H), 7,20 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 6,96 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 5,50-5,35 (m, 1H), 3,38-3,28 (m, 1H), 2,71 (t, *J*=10,6 Гц, 1H), 2,43-2,30 (m, 1H), 2,06-1,92 (m, 2H), 1,88 (dd, *J*=11,8, 5,2 Гц, 1H), 1,78 (dd, *J*=14,3, 5,3 Гц, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,61 (d, *J*=12,5 Гц, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,54-1,43 (m, 1H), 1,31 (s, 9H), 1,15 (s, 9H). [Примечание: Мультиплет 1H при 3,38-3,28 полностью перекрыт пиком воды; он является видимым только при помощи COSY.] ESI-MS масса/заряд расч. 680,3508, обнаруженное 681,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,94 минуты (способ А на основе LC).

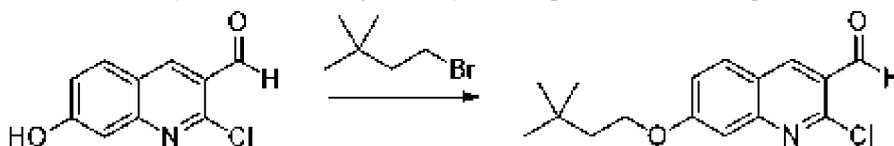
Пример 142. Получение (18*S*)-21-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-10-(3,3-диметилбутоксид)-16,16-диметил-2λ⁶-тиа-3,13,15,22,27-пентаазапентацикло[21.3.1.115,18.05,14.07,12]октакоза-1(27),5(14),6,8,10,12,23,25-октаен-2,2,4-триона (соединение 403) и (18*S*)-21-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-10-(3,3-диметилбутоксид)-16,16-диметил-2λ⁶-тиа-3,13,15,22,27-пентаазапентацикло[21.3.1.115,18.05,14.07,12]октакоза-1(27),5(14),6,8,10,12,23,25-октаен-2,2,4-триона (соединение 404)

Стадия 1. 2-хлор-7-гидроксихиолин-3-карбальдегид



[00911] 2-Хлор-7-гидроксихинолин-3-карбальдегид (5,0 г, 22,56 ммоль) в DCM (200 мл) охлаждали до -78°C и трибромид бора (28,2 г, 0,113 моль) медленно добавляли. Раствор реакционной смеси нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 дней. Реакционную смесь охлаждали до 0°C , затем водный 1 н. раствор NaOH добавляли до тех пор, пока pH не достигла приблизительно 5. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляли до тех пор, пока pH не достигла 7. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении, и оставшийся водный раствор экстрагировали 2-метил-ТНФ (4×150 мл). Объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 20 до 100% вода/ацетонитрил (0,1% раствор модификатора на основе TFA) с получением 2-хлор-7-гидроксихинолин-3-карбальдегида (2,25 г, 48%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (250 МГц, DMSO-d_6) δ : 11,10 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,14 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,29 (dd, $J=2,0, 8,8$ Гц, 1H), 7,23 (s, 1H). ESI-MS *масса/заряд* расч. 207,0, обнаруженное 208,1 ($\text{M}+1$)⁺. Время удерживания: 2,09 минуты (способ Р на основе LC).

Стадия 2. 7-(3,3-диметилбутоксид)-2-хлорхинолин-3-карбальдегид



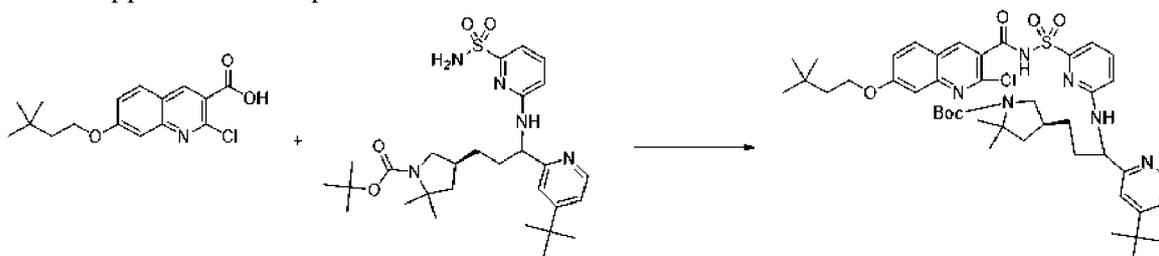
[00912] 2-Хлор-7-гидроксихинолин-3-карбальдегид (2,25 г, 10,88 ммоль), 1-бром-3,3-диметилбутан (2,34 г, 14,15 ммоль) и карбонат калия (3,46 г, 25,02 ммоль) смешивали в DMF (50 мл). Полученный раствор перемешивали при 70°C в течение 3 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Воду (150 мл) добавляли, и раствор экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0 до 100% DCM/гексаны с получением 7-(3,3-диметилбутоксид)-2-хлорхинолин-3-карбальдегида (2,40 г, 76%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3) δ 10,51 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,83 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,25 (dd, $J=2,5, 9,0$ Гц, 1H), 4,20 (t, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,82 (t, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,02 (s, 9H). ESI-MS *масса/заряд* расч. 291,1 обнаруженное 292,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; время удерживания: 3,94 минуты (способ Р на основе LC).

Стадия 3. 7-(3,3-диметилбутоксид)-2-хлорхинолин-3-карбоновая кислота



[00913] К суспензии 7-(3,3-диметилбутоксид)-2-хлорхинолин-3-карбальдегида (2,40 г, 8,25 ммоль) в *трет*-бутиловом спирте (116 мл) добавляли 2-метил-2-бутен (6,93 г, 99 ммоль) с последующим добавлением водного раствора хлорита натрия (4,98 г, 55,28 ммоль) и моногидрата дигидрофосфата натрия (6,26 г, 45,38 ммоль) в воде (39 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем весь органический растворитель удаляли при пониженном давлении. К оставшемуся водному раствору добавляли 1 н. раствор HCl до тех пор, пока значение pH не составило приблизительно 4. Раствор фильтровали и полученное твердое вещество промывали водой с получением 7-(3,3-диметилбутоксид)-2-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты (2,5 г, 99%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (250 МГц, DMSO- d_6) δ 8,85 (s, 1H), 8,07 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (dd, $J=1,8, 9,0$ Гц, 1H), 4,23 (t, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,75 (t, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,00 (s, 9H). ESI-MS *масса/заряд* расч. 307,1, обнаруженное 308,2 (M+H) $^+$. Время удерживания: 3,35 минуты (способ Р на основе LC).

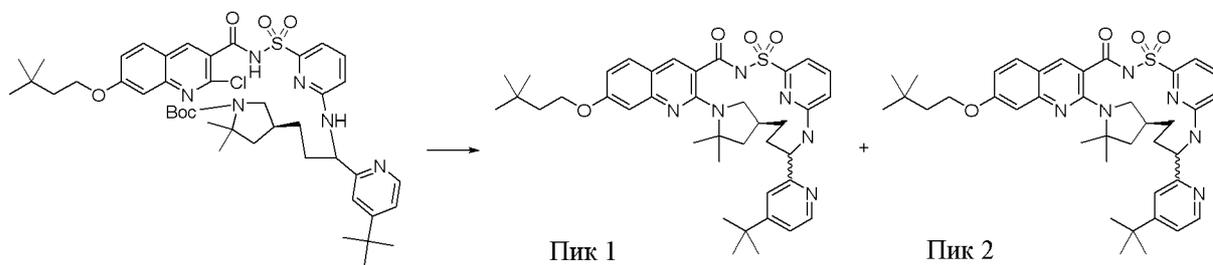
Стадия 4. *трет*-Бутил-(4S)-4-[3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[[6-[[2-хлор-7-(3,3-диметилбутоксид)хинолин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00914] В круглодонной колбе объемом 100 мл 2-хлор-7-(3,3-диметилбутоксид)хинолин-3-карбоновую кислоту (1,1871 г, 3,857 ммоль) растворяли в THF (20 мл), к которому CDI (1,1795 г, 7,274 ммоль) добавляли. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. После данного времени *трет*-бутил-(4S)-4-[3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[[6-сульфамоил-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (2,0292 г, 3,465 ммоль) и DBU (2,0 мл, 13,37 ммоль) добавляли, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5,5 ч. После данного времени смесь выливали в водный 0,1 н. раствор HCl (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 \times 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O (100 мл) и солевым раствором (100 мл), затем высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Полученную розовую пену очищали с помощью хроматографии на силикагеле (120 г диоксида кремния) с применением градиента элюента от 0 до 70% EtOAc в гексанах с получением белой пены, *трет*-бутил-(4S)-4-[3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[[6-[[2-хлор-7-(3,3-диметилбутоксид)хинолин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (1,9468 г, 65%). ESI-MS *масса/заряд* расч. 834,3905, обнаруженное 835,4 (M+1) $^+$; время удерживания: 2,08 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 5. (18S)-21-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-10-(3,3-диметилбутоксид)-16,16-

диметил-2λ⁶-тиа-3,13,15,22,27-пентаазапентацикло[21.3.1.115,18.05,14.07,12]октакоза-1(27),5(14),6,8,10,12,23,25-октаен-2,2,4-трион (соединение 403), (18*S*)-21-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-10-(3,3-диметилбутоксид)-16,16-диметил-2λ⁶-тиа-3,13,15,22,27-пентаазапентацикло[21.3.1.115,18.05,14.07,12]октакоза-1(27),5(14),6,8,10,12,23,25-октаен-2,2,4-трион (соединение 404)



[00915] Этап 1. В круглодонной колбе объемом 100 мл *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[[6-[[2-хлор-7-(3,3-диметилбутоксид)хинолин-3-карбонил]сульфамид]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (1,9468 г, 2,237 ммоль) растворяли в DCM (20 мл). TFA (5,0 мл, 64,90 ммоль) добавляли и полученный в результате раствор оставляли отстояться при комнатной температуре в течение 14 ч. Смесь затем выпаривали *in vacuo*, растворяли в диоксане (3 мл) и снова выпаривали *in vacuo* с получением *N*-[[6-[[1-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-7-(3,3-диметилбутоксид)хинолин-3-карбоксамида (трифторацетатная соль) (3 г, >100%).

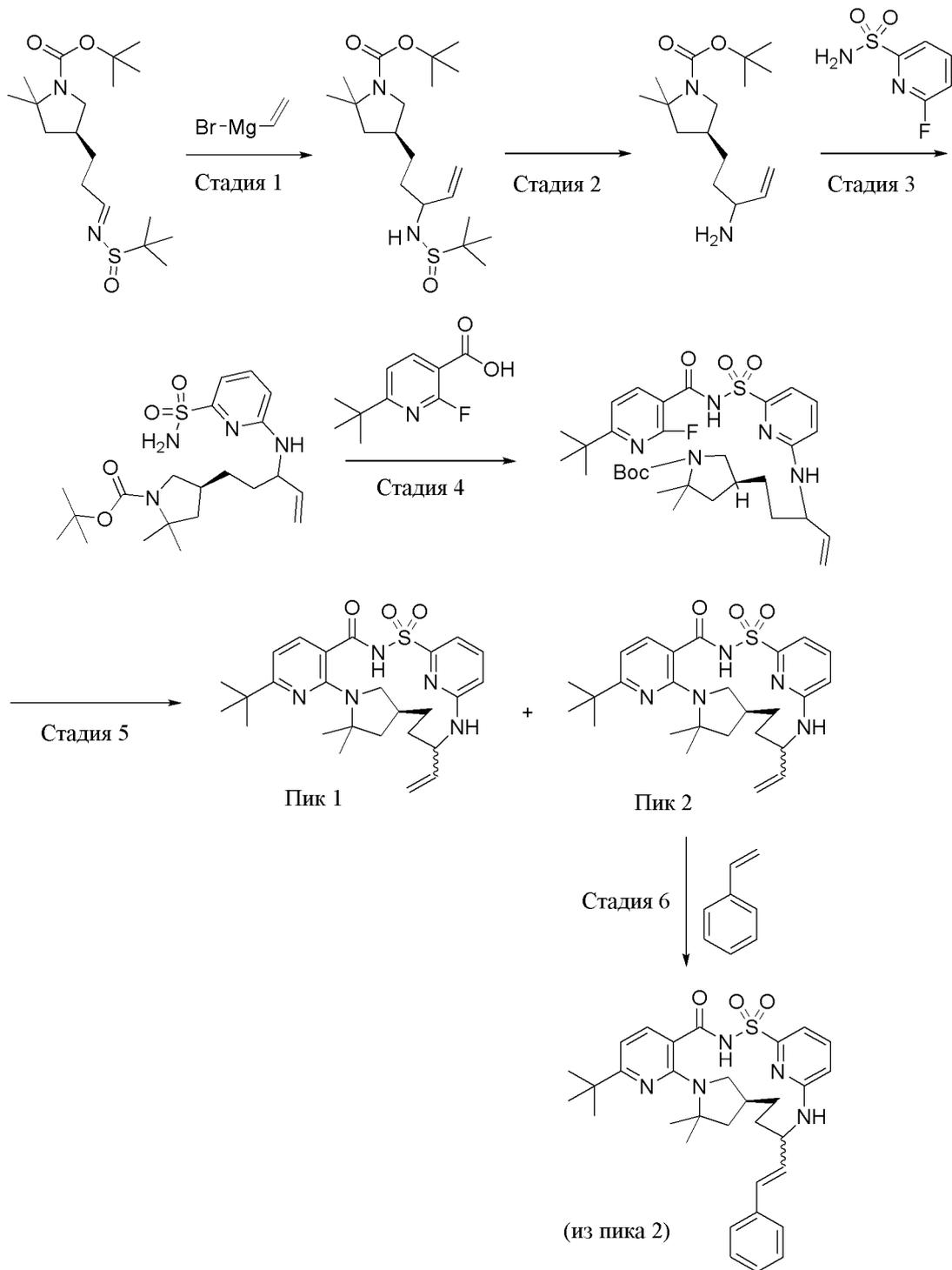
[00916] Этап 2. В круглодонной колбе объемом 100 мл неочищенный продукт с этапа 1 растворяли в NMP (20 мл), к которому K₂CO₃ (3,1519 г, 22,81 ммоль) добавляли. Полученную смесь продували азотом, затем перемешивали при 150°C в течение 24 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, гасили 1 н. раствором HCl (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O (100 мл) и соевым раствором (100 мл), затем высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Посредством очистки с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента элюента от 0 до 70% EtOAc в гексанах получали 3 партии продукта (в примерно равных количествах ~160 мг), все из которых были с примесями. Их повторно очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C₁₈ и градиента элюента от 1 до 99% MeCN в H₂O, содержащей 5 mM раствор HCl, с получением 2 отдельных продуктов:

[00917] «пик 1»: Более раннее время удерживания в соответствии с UPLC с обращенной фазой, светло-желтое твердое вещество: (18*S*)-21-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-10-(3,3-диметилбутоксид)-16,16-диметил-2λ⁶-тиа-3,13,15,22,27-пентаазапентацикло[21.3.1.115,18.05,14.07,12]октакоза-1(27),5(14),6,8,10,12,23,25-октаен-2,2,4-трион (187,6 мг, 12%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,00-12,59 (bs, 1H), 8,69 (d, *J*=6,2 Гц, 1H), 8,18-8,06 (m, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,94-7,83 (m, 1H), 7,78 (t, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,70 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 7,44 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,02 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,98-6,89 (m, 1H), 6,83 (dd, *J*=8,8,

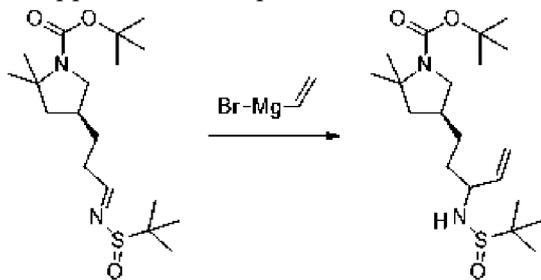
2,4 Гц, 1H), 5,07-4,85 (m, 1H), 4,12 (td, $J=7,4$, 2,1 Гц, 2H), 3,52-3,39 (m, 1H), 3,00-2,76 (m, 1H), 2,72-2,58 (m, 1H), 2,38-2,24 (m, 1H), 2,15-2,02 (m, 1H), 1,89 (dd, $J=11,6$, 5,4 Гц, 1H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,70 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,49 (t, $J=11,5$ Гц, 1H), 1,31 (s, 9H), 1,22-1,09 (m, 1H), 0,98 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд: расч. 698,36145, обнаруженное 699,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,64 минуты (способ А на основе LC).

[00918] «Пик 2»: более позднее время удерживания в соответствии с UPLC с обращенной фазой, светло-желтое твердое вещество: (18*S*)-21-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-10-(3,3-диметилбутоксид)-16,16-диметил-2λ⁶-тиа-3,13,15,22,27-пентаазепентацикло[21.3.1.115,18.05,14.07,12]октакоза-1(27),5(14),6,8,10,12,23,25-октаен-2,2,4-трион (137,3 мг, 9%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,95-12,37 (bs, 1H), 8,72-8,54 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,08-7,82 (m, 2H), 7,82-7,60 (m, 3H), 7,22 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,01-6,89 (m, 2H), 6,84 (dd, $J=8,8$, 2,4 Гц, 1H), 5,60-5,37 (m, 1H), 4,19-4,08 (m, 2H), 3,60-3,34 (m, 1H), 2,75 (t, $J=10,2$ Гц, 1H), 2,42-2,27 (m, 1H), 2,09-1,94 (m, 2H), 1,88 (dd, $J=11,8$, 5,2 Гц, 1H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,72 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,66-1,55 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,55-1,42 (m, 1H), 1,32 (s, 9H), 0,99 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд: расч. 698,36145, обнаруженное 699,6 (M+1)⁺; время удерживания: 1,75 минуты (способ А на основе LC).

Пример 143. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-[(1*E*)-2-фенилэтенил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 405)



Стадия 1. трет-Бутил-(4S)-4-[3-(tert-бутилсульфиниламино)пент-4-енил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00919]

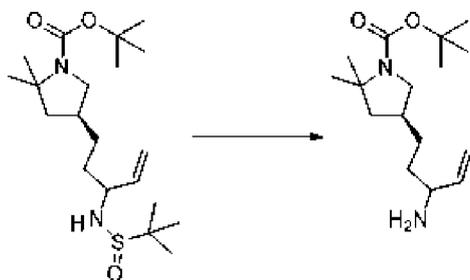
К

раствору

трет-бутил-(4S)-4-[(3E)-3-трет-

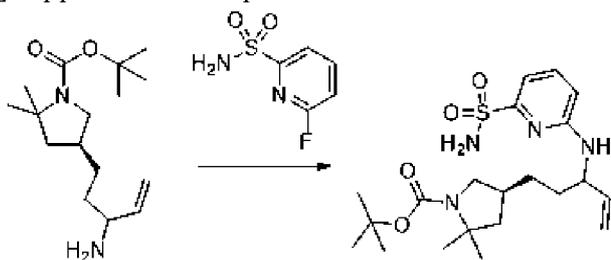
бутилсульфинилиминопропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (6 г, 16,735 ммоль) в THF (60,000 мл) при -78°C по каплям добавляли раствор бромида винилмагния в THF (34 мл 1 М раствора, 34,000 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. и затем медленно нагревали до комнатной температуры на протяжении 3 ч. Водный насыщ. раствор NH_4Cl добавляли (50 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH, градиент от 0 до 20%) с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(*трет*-бутилсульфиниламино)пент-4-енил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (6,05 г, 91%) в виде желтого масла. ESI-MS масса/заряд расч. 386,2603, обнаруженное 387,2 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 1,976 минуты (способ E на основе LC).

Стадия 2. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-(3-аминопент-4-енил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00920] К раствору *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(*трет*-бутилсульфиниламино)пент-4-енил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (6,5 г, 16,814 ммоль) в THF (55 мл) и воде (8,6 мл) добавляли йод (1,3 г, 0,2637 мл, 5,1220 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали с помощью DCM (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. раствором NaHCO_3 (50 мл) и 10% водн. раствором тиосульфата натрия (50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-(3-аминопент-4-енил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата. ESI-MS масса/заряд расч. 282,23074, обнаруженное 283,4 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 1,37 минуты (способ E на основе LC).

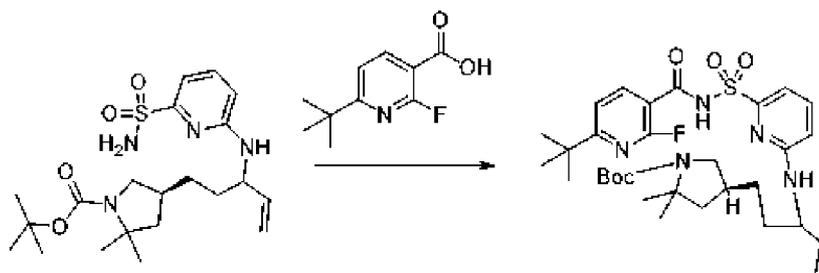
Стадия 3. *трет*-Бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пент-4-енил]пирролидин-1-карбоксилат



[00921] К раствору *трет*-бутил-(4*S*)-4-(3-аминопент-4-енил)-2,2-

диметилпирролидин-1-карбоксилата (4,75 г, 16,819 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамида (4,5 г, 25,544 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли DIPEA (7,6426 г, 10,3 мл, 59,134 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 48 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и разделяли между этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с элюированием градиентом от 5% до 80% MeOH/H₂O (+ 0,1% муравьиная кислота в качестве модификатора) с получением *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пент-4-енил]пирролидин-1-карбоксилата (2,54 г, 33%) в виде бежевого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 438,2301, обнаруженное 383,2 (M-tBu+2H=M-55)⁺; время удерживания: 4,28 минуты (способ F на основе LC).

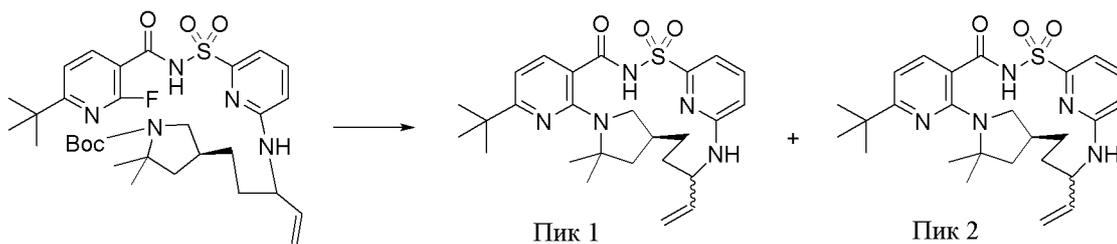
Стадия 4. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]пент-4-енил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00922] В круглодонной колбе объемом 100 мл 6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбовую кислоту (2,8562 г, 14,48 ммоль) растворяли в THF (50 мл), к которому CDI (3,5552 г, 21,93 ммоль) добавляли. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. После данного времени *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пент-4-енил]пирролидин-1-карбоксилат (4,4 г, 9,681 ммоль) и DBU (6 мл, 40,12 ммоль) добавляли, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. После данного времени смесь выливали в водный 0,1 н. раствор HCl (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 80 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O (100 мл) и солевым раствором (100 мл), затем высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Посредством очистки с помощью хроматографии на силикагеле (220 г диоксида кремния) с применением градиента элюента от 0 до 70% EtOAc в гексанах получали белую пену, *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]пент-4-енил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (3,9345 г, 66%); ESI-MS масса/заряд расч. 617,30475, обнаруженное 618,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,19 минуты и 2,21 минуты (способ A на основе LC).

Стадия 5. (1*S*)-8-*трет*-бутил-17-этинил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-

трион, (1*S*)-8-трет-бутил-17-этенил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион



[00923] Этап 1. В круглодонной колбе объемом 100 мл *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]пент-4-енил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (3,9345 г, 6,369 ммоль) растворяли в DCM (30 мл). TFA (5 мл, 64,90 ммоль) добавляли, и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Затем смесь выпаривали *in vacuo*, разбавляли диоксаном и снова выпаривали *in vacuo*. Это приводило к получению коричневого масла, 6 г (выход >100%).

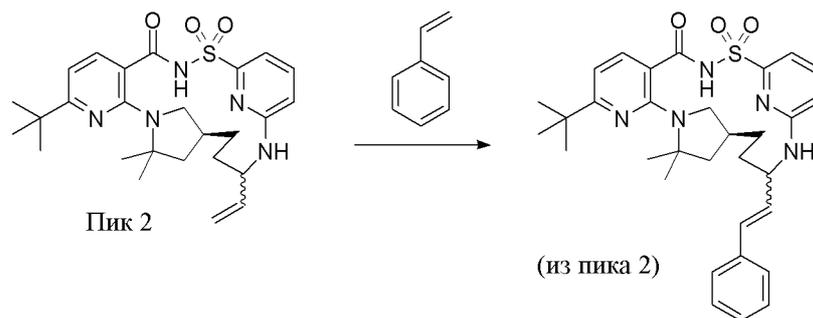
[00924] Этап 2. В круглодонной колбе объемом 100 мл неочищенный продукт с этапа 1 растворяли в NMP (40 мл), к которому K₂CO₃ (9,123 г, 66,01 ммоль) добавляли. Полученную смесь продували азотом, затем перемешивали при 150°C в течение 27 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь выливали в 1 н. раствор HCl (50 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O (2 × 50 мл) и солевым раствором (50 мл), затем высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. В результате нескольких стадий очистки с помощью хроматографии на силикагеле получали два отдельных продукта.

[00925] «Пик 1», который элюируется раньше из колонки с диоксидом кремния: (1*S*)-8-*трет*-бутил-17-этенил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (691,0 мг, 22%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,30 (s, 1H), 7,59 (dd, *J*=8,5, 7,3 Гц, 1H), 7,45 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,37 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,19 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 6,75 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,62 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,04 (dt, *J*=17,2, 9,1 Гц, 1H), 5,19 (d, *J*=17,3 Гц, 1H), 5,05 (d, *J*=10,3 Гц, 1H), 4,28-4,01 (m, 1H), 3,21-3,07 (m, 1H), 3,06-2,88 (m, 1H), 2,31-2,19 (m, 1H), 2,19-1,98 (m, 1H), 1,84 (dd, *J*=11,8, 5,7 Гц, 1H), 1,76-1,64 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,58-1,52 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,52-1,43 (m, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,16-1,06 (m, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 497,24606, обнаруженное 498,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,06 минуты (способ А на основе LC).

[00926] «Пик 2», который элюируется позднее из колонки с диоксидом кремния: (1*S*)-8-*трет*-бутил-17-этенил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (798,1 мг, 25%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,49 (s, 1H), 7,66-7,52 (m, 2H), 7,14 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 7,07 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,78 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,63 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 5,84 (ddd, *J*=17,1,

10,2, 4,3 Гц, 1H), 5,14 (dt, $J=17,2$, 1,8 Гц, 1H), 4,94 (dt, $J=10,2$, 1,8 Гц, 1H), 4,70-4,54 (m, 1H), 3,07 (dd, $J=10,3$, 6,8 Гц, 1H), 2,68 (t, $J=10,3$ Гц, 1H), 2,22-2,07 (m, 1H), 1,81 (dd, $J=11,7$, 5,2 Гц, 1H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,62-1,48 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,41-1,27 (m, 1H), 1,27 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 497,24606, обнаруженное 498,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,07 минуты (способ А на основе LC).

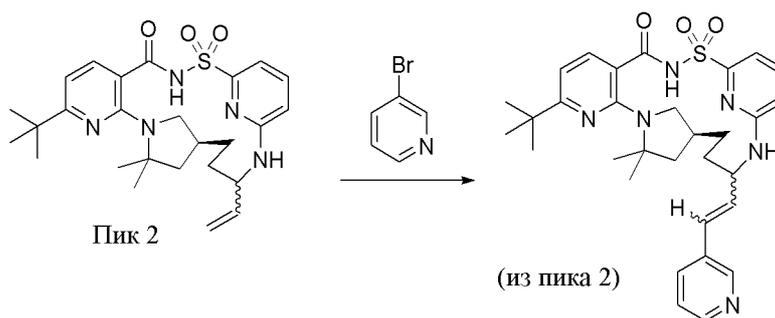
Стадия 6. (14*S*)-8-трет-бутил-12,12-диметил-17-[(1*E*)-2-фенилэтенил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 405)



[00927] Во флаконе вместимостью 1 драхма (14*S*)-8-трет-бутил-17-этенил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (30 мг, 0,06028 ммоль), соответствующий пику 2, растворяли в DCE (500 мкл), к которому стирол (20 мкл, 0,1746 ммоль) и катализатор Ховейды-Граббса 2^{го} поколения (2,0 мг, 0,003192 ммоль) добавляли. Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 17,5 ч., затем при 55°C в течение 44 ч. Затем ее охлаждали до комнатной температуры, затем вторую порцию катализатора Ховейды-Граббса 2^{го} поколения (2,0 мг, 0,003192 ммоль) добавляли. Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 55°C в течение 28 ч. Полученное охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через короткую пипетку с целитом и диоксидом кремния (прополаскивали с помощью DCM). Посредством выпаривания *in vacuo*, затем очистки с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C₁₈ и градиента элюента от 1 до 99% MeCN в H₂O, содержащей 5 mM раствор HCl, получали (14*S*)-8-трет-бутил-12,12-диметил-17-[(1*E*)-2-фенилэтенил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (2,6 мг, 8%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,51 (s, 1H), 7,63 (dd, $J=8,5$, 7,2 Гц, 1H), 7,61 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,32-7,23 (m, 3H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,09 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,65 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,50 (d, $J=15,9$ Гц, 1H), 6,30 (dd, $J=15,9$, 4,8 Гц, 1H), 4,86-4,74 (m, 1H), 3,12 (dd, $J=10,3$, 6,7 Гц, 1H), 2,71 (t, $J=10,5$ Гц, 1H), 2,25-2,10 (m, 1H), 1,83 (dd, $J=11,8$, 5,2 Гц, 1H), 1,78-1,65 (m, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,55 (t, $J=12,5$ Гц, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,44-1,35 (m, 1H), 1,28 (s, 9H); ESI-MS масса/заряд расч. 573,27734, обнаруженное 574,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,26 минуты (способ А на основе LC).

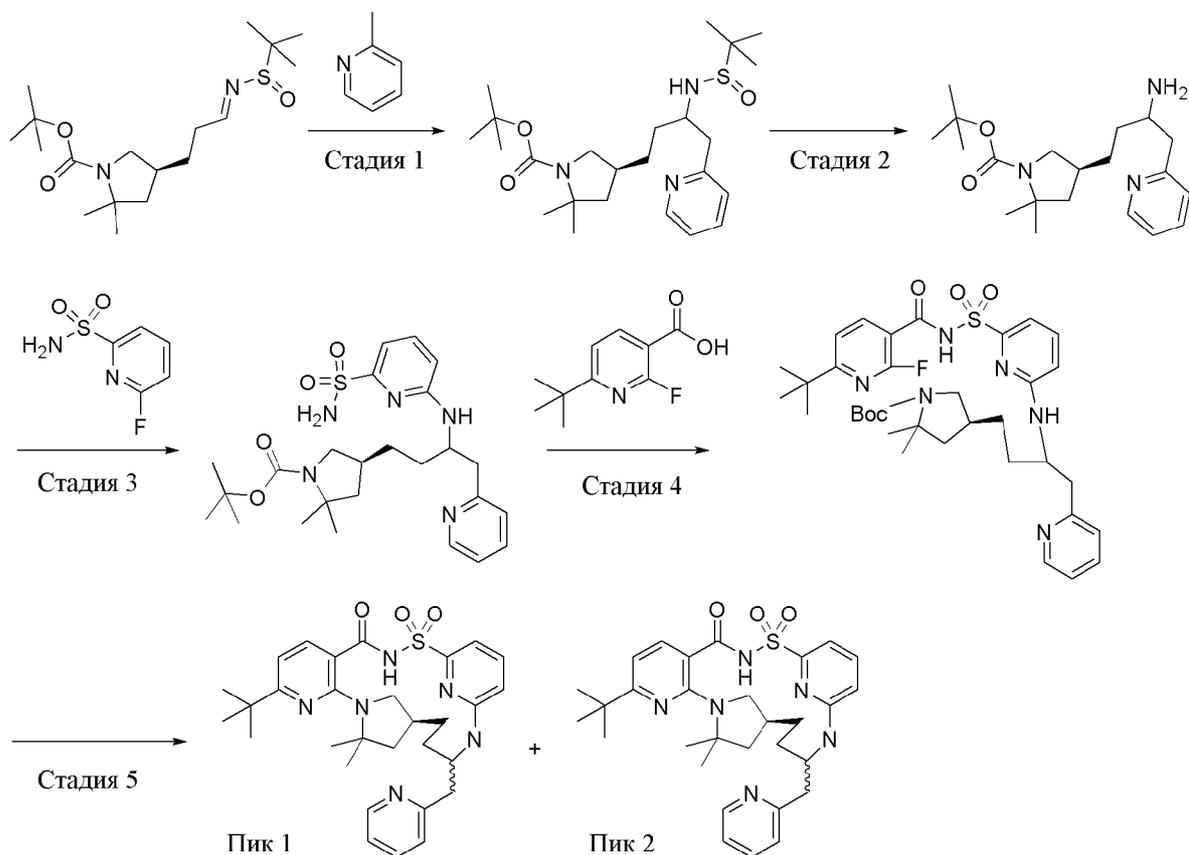
Пример 144. Получение (14*S*)-8-трет-бутил-12,12-диметил-17-[(1*E*)-2-(пиридин-3-

ил)этинил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 406)

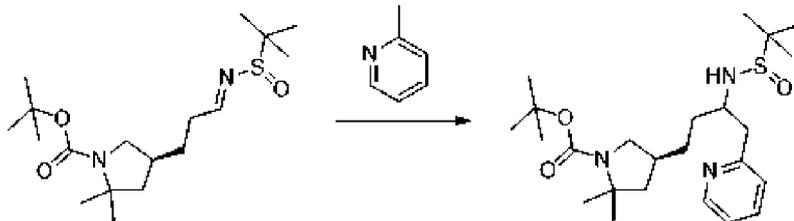


[00928] Во флаконе вместимостью 1 драхма (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-этинил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (60 мг, 0,1206 ммоль), соответствующий пику 2, растворяли в MeCN (1,5 мл), к которому 3-бромпиридин (39,1 мг, 0,2475 ммоль), Pd(OAc)₂ (3,0 мг, 0,01336 ммоль), P(*орто*-толил)₃ (3,0 мг, 0,009857 ммоль) и Et₃N (50 мкл, 0,3587 ммоль) добавляли. Полученную смесь продували потоком газообразного азота в течение 5 мин. и затем перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение 22,5 ч. Затем ее охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью MeOH (1 мл), фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C₁₈ и градиента элюента от 1 до 70% MeCN в H₂O, содержащей 5 mM раствор HCl, с получением (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-[(1*E*)-2-(пиридин-3-ил)этинил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (гидрохлоридная соль) (31,8 мг, 43%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,52 (s, 1H), 8,91 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,72-8,62 (m, 1H), 8,57-8,41 (m, 1H), 7,89 (dd, *J*=8,2, 5,4 Гц, 1H), 7,66 (dd, *J*=8,5, 7,3 Гц, 1H), 7,61 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,39 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,87 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,79 (dd, *J*=16,0, 4,2 Гц, 1H), 6,70-6,59 (m, 2H), 4,90-4,79 (m, 1H), 3,10 (dd, *J*=10,3, 6,7 Гц, 1H), 2,70 (t, *J*=10,3 Гц, 1H), 2,25-2,11 (m, 1H), 1,84 (dd, *J*=11,8, 5,3 Гц, 1H), 1,79-1,67 (m, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,56 (t, *J*=12,3 Гц, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,45-1,34 (m, 1H), 1,28 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд: расч. 574,2726, обнаруженное 575,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,62 минуты (способ А на основе LC).

Пример 145. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-[(пиридин-2-ил)метил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 407) и (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-[(пиридин-2-ил)метил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 408)



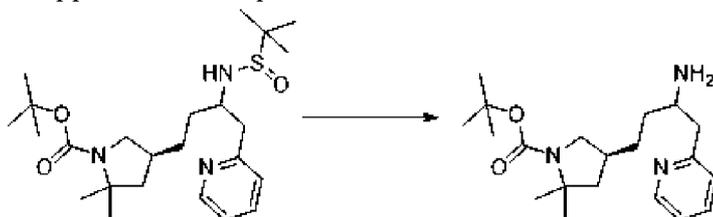
Стадия 1. трет-Бутил-(4S)-4-[3-(трет-бутилсульфиниламино)-4-(2-пиридил)бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00929] К раствору 2-метилпиридина (3,9 г, 41,041 ммоль) в THF (60 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор *n*-бутиллития в гексанах (17 мл 2,5 М раствора, 42,500 ммоль). Обеспечивали постепенное нагревание полученного раствора до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Затем до -78°C охлаждали смесь, к которой *трет*-бутил-(4S)-4-[(3E)-3-*трет*-бутилсульфинилиминопропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (10 г, 27,333 ммоль) в THF (60 мл) добавляли по каплям. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин. и затем обеспечивали нагревание до 0°C на протяжении 30 мин. Затем обрабатывали насыщенным водным раствором NH₄Cl (100 мл). Продукт экстрагировали с помощью DCM (3 × 150 мл). Объединенные экстракты промывали водой (150 мл), высушивали при помощи безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка C₁₈) с применением градиента от 5 до 100% ацетонитрила в воде. Ацетонитрил выпаривали и водный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 150 мл). Объединенные экстракты промывали соевым раствором (150 мл), высушивали при помощи безводного сульфата натрия,

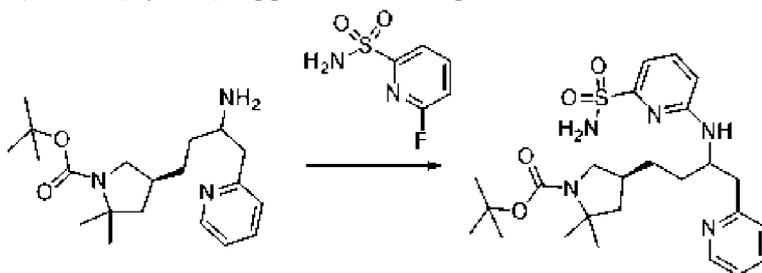
фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(*трет*-бутилсульфиниламино)-4-(2-пиридил)бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (11,5 г, 89%) в виде желтого масла. ESI-MS масса/заряд расч. 451,2869, обнаруженное 452,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,55 минуты и 1,58 минуты (способ E на основе LC).

Стадия 2. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-амино-4-(2-пиридил)бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00930] Йод (3 г, 11,820 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-(*трет*-бутилсульфиниламино)-4-(2-пиридил)бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (11,5 г, 24,392 ммоль) в THF (80 мл) и воде (17 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (125 мл) и последовательно промывали водным 5% раствором бикарбоната натрия (2 × 125 мл), водным 10% раствором тиосульфата натрия (2 × 125 мл) и солевым раствором (150 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-амино-4-(2-пиридил)бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (8,33 г, 80%) в виде оранжевого масла. ESI-MS масса/заряд расч. 347,25726, обнаруженное 348,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,37 минуты (способ E на основе LC).

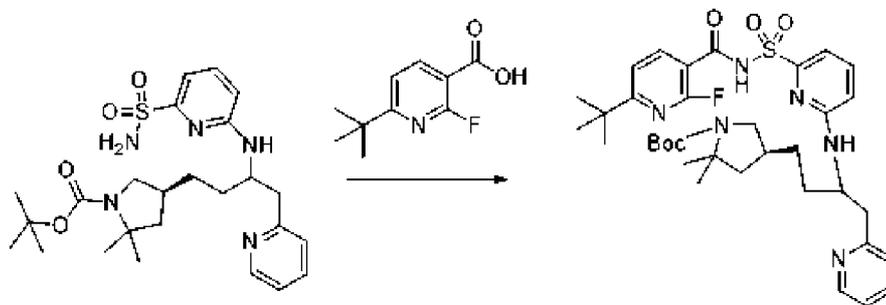
Стадия 3. *трет*-Бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[4-(2-пиридил)-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]бутил]пирролидин-1-карбоксилат



[00931] К раствору *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-амино-4-(2-пиридил)бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (8,3 г, 19,586 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамида (11 г, 62,440 ммоль) в ацетонитриле (65 мл) добавляли DIPEA (11,130 г, 15 мл, 86,117 ммоль). Реакционную пробирку герметизировали и смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (120 мл) и водой (120 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (150 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой на колонке C₁₈ (с элюированием градиентом от 5 до

100% MeCN в воде). Фракции продукта объединяли. MeCN выпаривали, и водный раствор экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[4-(2-пиридил)-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]бутил]пирролидин-1-карбоксилата (5,2 г, 50%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,50-8,43 (m, 1H), 7,66 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,33 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,11 (br. s., 2H), 6,94 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 6,61 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,28 (br. s., 1H), 3,52-3,40 (m, 1H), 3,05-3,00 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,76-2,65 (m, 1H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,86-1,71 (m, 1H), 1,58-1,43 (m, 2H), 1,41-1,24 (m, 15H), 1,23-1,14 (m, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 503,25662, обнаруженное 504,3 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 2,77 минуты (способ F на основе LC).

Стадия 4. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]-4-(2-пиридил)бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

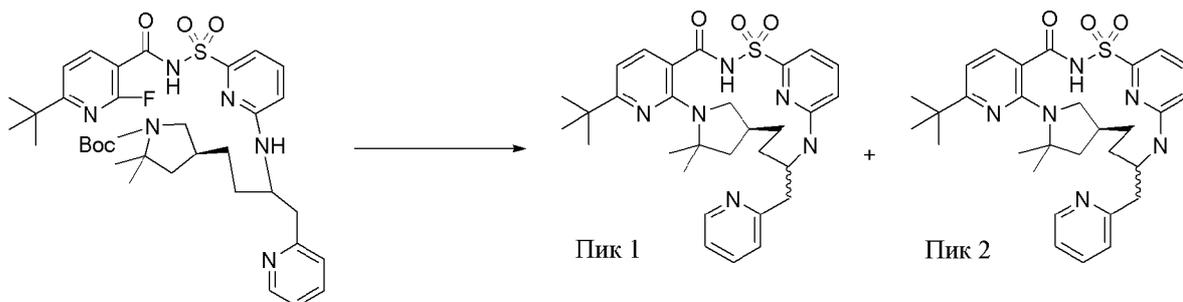


[00932] Во флаконе объемом 20 мл 6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбоновую кислоту (220 мг, 1,116 ммоль) смешивали с DCM (2,0 мл) и охлаждали до 0°C, к которому DMF (10 мкл, 0,1291 ммоль) и оксалилхлорид (200 мкл, 2,293 ммоль) добавляли. Полученный раствор нагревали до комнатной температуры на протяжении 4 ч. Убедившись, что хлорангидрид действительно образовывался (при гашении небольшого образца с применением морфолина), смесь выпаривали *in vacuo*.

[00933] Отдельно в круглодонной колбе объемом 100 мл раствор *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[4-(2-пиридил)-3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]бутил]пирролидин-1-карбоксилата (280 мг, 0,5354 ммоль) и DIPEA (700 мкл, 4,019 ммоль) в DCM (3,0 мл) получали. Неочищенный хлорангидрид, образованный выше, растворяли в DCM (1,5 мл) и добавляли к раствору сульфонида. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем ее гасили 0,5 н. раствором HCl (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O (10 мл) и соевым раствором (10 мл), затем высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Посредством очистки с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента элюента от 0 до 100% EtOAc в гексанах получали продукт с примесями (~60% чистого) в виде розовой пены: *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]-4-(2-пиридил)бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (246,7 мг, 43%); ESI-MS

масса/заряд расч. 682,33124, обнаруженное 683,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,71 минуты (способ А на основе LC).

Стадия 5. (14S)-8-трет-бутил-12,12-диметил-17-[(пиридин-2-ил)метил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 407), (14S)-8-трет-бутил-12,12-диметил-17-[(пиридин-2-ил)метил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 408)



[00934] Этап 1. Во флаконе объемом 20 мл *трет*-бутил-(4S)-4-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-4-(2-пиридил)бутил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (246,7 мг, 0,2312 ммоль) растворяли в DCM (4 мл). TFA (500 мкл, 6,490 ммоль) добавляли, и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч. Затем смесь выпаривали *in vacuo*, разбавляли диоксаном и снова выпаривали *in vacuo*. Это приводило к получению коричневого масла, приблизительно 600 мг (выход >100%).

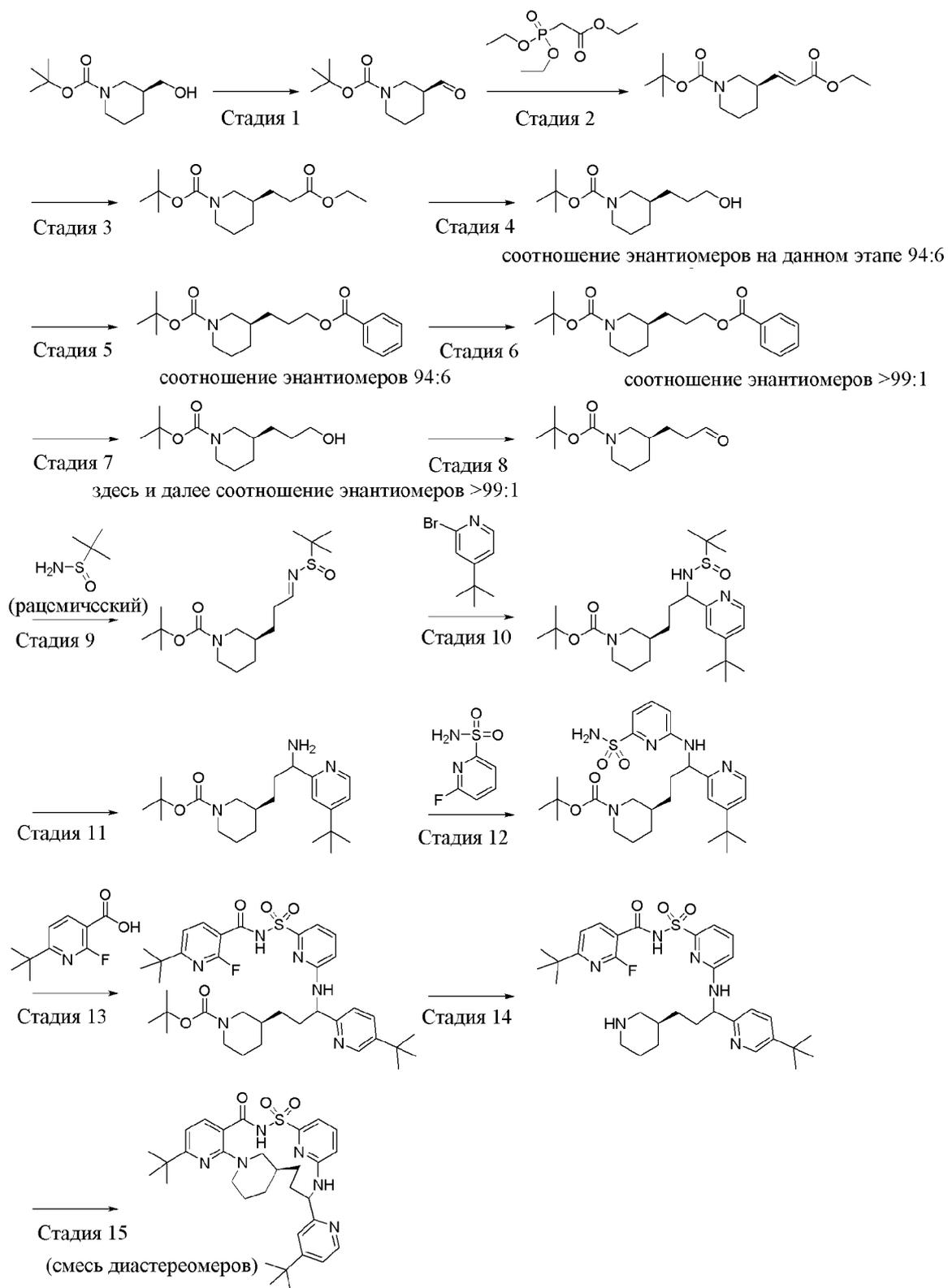
[00935] Этап 2. Во флаконе для микроволновой обработки объемом 20 мл неочищенный продукт с этапа 1 растворяли в NMP (4 мл), к которому K₂CO₃ (396,2 мг, 2,867 ммоль) добавляли. Полученную смесь продували азотом, затем перемешивали при 150°C в течение 21 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь гасили 1 н. раствором HCl (5 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O (2 × 5 мл) и солевым раствором (5 мл), затем высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo* с получением светло-коричневого масла. Посредством очистки с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C₁₈ и градиента элюента от 1 до 70% MeCN в H₂O, содержащей 5 mM раствор HCl, получали 2 продукта. Первый элюированный продукт («пик 1») был чистым. Второй элюированный продукт («пик 2») содержал небольшое количество примесей (чистота ~90%) и, следовательно, был подвергнут повторной очистке с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой.

[00936] «Пик 1», более раннее время удерживания согласно UPLC с обращенной фазой, (14S)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-[(пиридин-2-ил)метил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (15,0 мг, 12%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,63-12,11 (bs, 1H), 8,76 (d, J=5,8 Гц, 1H), 8,45-8,33 (m, 1H), 7,85 (t, J=6,8 Гц, 1H), 7,83-7,71 (m, 1H), 7,56 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,51-7,43 (m,

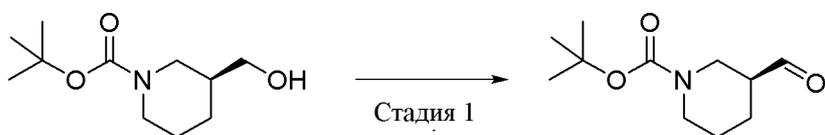
1H), 7,43-7,33 (m, 1H), 7,24-7,09 (m, 1H), 6,65 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,63 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 3,46-3,31 (m, 1H), 3,22-3,00 (m, 1H), 3,00-2,75 (m, 1H), 2,32-2,20 (m, 1H), 1,84 (dd, $J=11,8, 5,8$ Гц, 1H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,52-1,45 (m, 1H), 1,39-1,28 (m, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,26-1,15 (m, 1H). [Примечание: 2H отсутствует в общем количестве, составляющем 38, для продукта ($C_{30}H_{38}N_6O_3S$), вероятнее всего скрыт широким сигналом воды.] ESI-MS масса/заряд расч. 562,2726, обнаруженное 563,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,47 минуты (способ А на основе LC).

[00937] «Пик 2», более позднее время удерживания согласно UPLC с обращенной фазой, (14*S*)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-17-[(пиридин-2-ил)метил]-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (11,0 мг, 8%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,39-11,85 (bs, 1H), 8,60 (dd, $J=5,9, 1,7$ Гц, 1H), 8,28 (td, $J=7,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,77-7,65 (m, 2H), 7,46 (dd, $J=8,4, 7,2$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,88 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,68 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,58 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,83-4,67 (m, 1H), 3,47-3,37 (m, 2H), 3,35 (dd, $J=13,5, 3,6$ Гц, 1H), 2,93 (dd, $J=13,4, 10,5$ Гц, 1H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,20-2,06 (m, 1H), 1,81 (dd, $J=11,4, 5,1$ Гц, 1H), 1,78-1,71 (m, 1H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,29 (s, 9H), 1,28-1,21 (m, 1H); ESI-MS масса/заряд расч. 562,2726, обнаруженное 563,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,64 минуты (способ А на основе LC).

Пример 146. Получение (20*R*)-4-*трет*-бутил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,16,25-пентаазатетрацикло[18.3.1.111,15.02,7]пентакоза-2,4,6,11,13,15(25)-гексаен-8,10,10-триона (соединение 409)

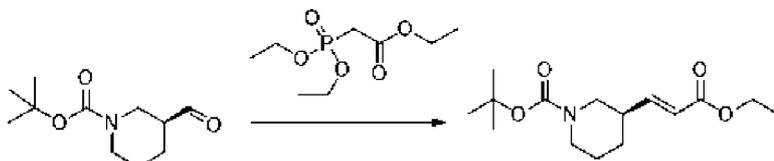


Стадия 1. трет-Бутил-(3S)-3-формилпиперидин-1-карбоксилат



[00938] В трехгорлую колбу объемом 100 мл, оснащенную температурным зондом и капельной воронкой, загружали раствор *трет*-бутил-(3*S*)-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (10 г, 46,449 ммоль) в дихлорметане (80 мл), и смесь охлаждали до 0°C. Раствор бромида натрия (500 мг, 4,8594 ммоль) и бикарбоната натрия (600 мг, 7,1423 ммоль) растворяли в воде (20 мл) и добавляли в реакционную колбу. После 15 мин. перемешивания при 0°C добавляли ТЕМРО (75 мг, 0,4800 ммоль) с последующим медленным добавлением по каплям раствора гипохлорита натрия в воде (50 мл 1,1 М раствора, 55,000 ммоль) в течение 1 ч. (поддерживая внутреннюю температуру в диапазоне 6-8°C). Смесь перемешивали 10 мин. при 0°C и затем EtOH (10 мл) добавляли. После 2 мин. слои разделяли при 0°C (остановив перемешивание). Органический слой разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3 × 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного *трет*-бутил-(3*S*)-3-формилпиперидин-1-карбоксилата (9,89 г, 95%) в виде бледно-оранжевого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,70 (s, 1H), 3,92 (br. s., 1H), 3,72-3,58 (m, 1H), 3,33 (dd, *J*=13,7, 8,3 Гц, 1H), 3,09 (ddd, *J*=13,1, 9,4, 3,2 Гц, 1H), 2,43 (br. s., 1H), 1,95 (br. s., 1H), 1,83-1,72 (m, 1H), 1,71-1,62 (m, 2H), 1,47 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 213,1365, обнаруженное 158,2 (M-tBu+2H=M-55)⁺; время удерживания: 1,68 минуты (способ E на основе LC).

Стадия 2. *трет*-Бутил-(3*R*)-3-[(*E*)-3-этокси-3-оксопроп-1-енил]пиперидин-1-карбоксилат



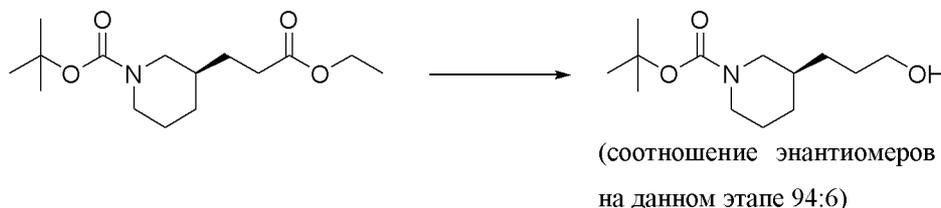
[00939] В высушенную пламенем круглодонную колбу загружали этил-2-диэтоксифосфорилацетат (9,3790 г, 8,3 мл, 41,835 ммоль) и THF (130 мл). Раствор охлаждали до -78°C и затем раствор NaHMDS в THF (42 мл 1 М раствора, 42,000 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем данную смесь добавляли к охлажденному (до -78°C) раствору *трет*-бутил-(3*S*)-3-формилпиперидин-1-карбоксилата (9,85 г, 43,876 ммоль) в THF (45 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщенного водного раствора NH₄Cl (50 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0 до 50% EtOAc/гептаны с получением *трет*-бутил-(3*R*)-3-[(*E*)-3-этокси-3-оксопроп-1-енил]пиперидин-1-карбоксилата (8,3095 г, 67%) в виде прозрачного масла. ESI-MS масса/заряд расч. 283,1784, обнаруженное 228,2 (M-tBu+2H=M-55)⁺; время удерживания: 1,93 минуты (способ E на основе LC).

Стадия 3. трет-Бутил-(3R)-3-(3-этокси-3-оксопропил)пиперидин-1-карбоксилат



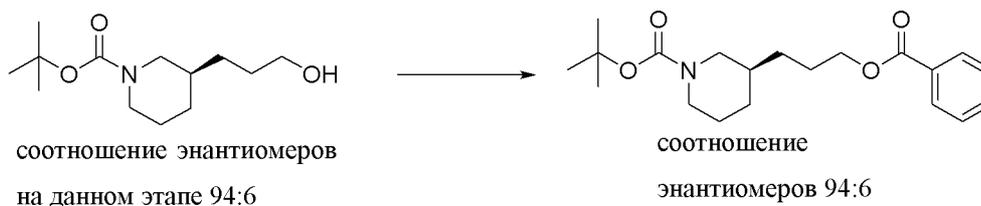
[00940] 5% Палладий на угле (50% увлажненный, 5% масс./масс., 650 мг, 0,3054 ммоль) добавляли к смеси *tert*-бутил-(3R)-3-[(*E*)-3-этокси-3-оксопроп-1-енил]пиперидин-1-карбоксилата (8,3 г, 29,291 ммоль) в метаноле (100 мл). Водород барботировали в суспензию в течение 2 мин. и затем реакцию смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного *tert*-бутил-(3R)-3-(3-этокси-3-оксопропил)пиперидин-1-карбоксилата (8,104 г, 97%) в виде бесцветного масла. ESI-MS масса/заряд расч. 285,194, обнаруженное 230,2 (M-tBu+2H=M-55)⁺; время удерживания: 1,92 минуты (способ E на основе LC).

Стадия 4. трет-Бутил-(3R)-3-(3-гидроксипропил)пиперидин-1-карбоксилат



[00941] К раствору *tert*-бутил-(3R)-3-(3-этокси-3-оксопропил)пиперидин-1-карбоксилата (8,1 г, 27,475 ммоль) в THF (100 мл) при 0°C добавляли LiBH₄ (1,8 г, 82,630 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Насыщенный водный раствор NH₄Cl (50 мл) медленно добавляли к реакционной смеси при 0°C в течение 15 мин. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного *tert*-бутил-(3R)-3-(3-гидроксипропил)пиперидин-1-карбоксилата (6,65 г, 99%) в виде бесцветного масла. ESI-MS масса/заряд расч. 243,1834, обнаруженное 188,4 (M-tBu+2H=M-55)⁺; время удерживания: 1,69 минуты (способ E на основе LC).

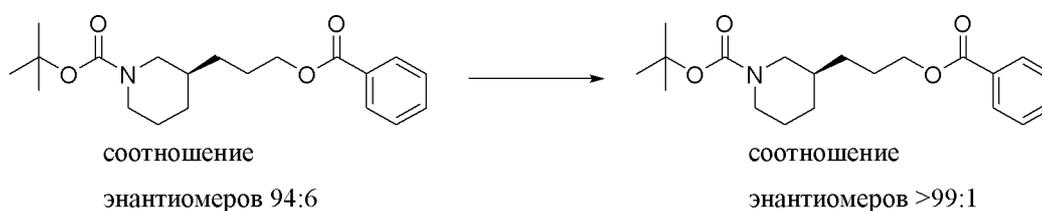
Стадия 5. трет-Бутил-(3R)-3-(3-бензоилоксопропил)пиперидин-1-карбоксилат



[00942] К раствору *tert*-бутил-(3R)-3-(3-гидроксипропил)пиперидин-1-карбоксилата (6,15 г, 24,464 ммоль) в пиридине (58,680 г, 60 мл, 741,85 ммоль) при 0°C добавляли бензоилхлорид (6,8970 г, 5,7 мл, 49,066 ммоль). Реакционную смесь затем

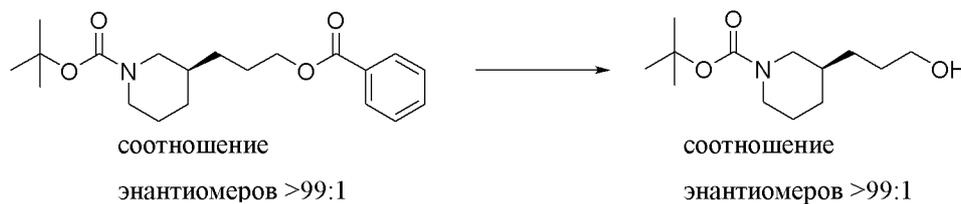
нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. DCM (50 мл) добавляли и затем насыщенный водный раствор NH_4Cl (50 мл) медленно добавляли к реакционной смеси при 0°C на протяжении 5 мин. Продукт экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (60 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента EtOAc в гептанах с получением *трет*-бутил-(3*R*)-3-(3-бензоилоксипропил)пиперидин-1-карбоксилата (8,25 г, 94%) в виде бесцветного масла. ESI-MS масса/заряд расч. 347,2097, обнаруженное 248,2 ($\text{M-Вос}+2\text{H}=\text{M-99}$)⁺; время удерживания: 5,05 минуты (способ F на основе LC).

Стадия 6. трет-Бутил-(3*R*)-3-(3-бензоилоксипропил)пиперидин-1-карбоксилат



[00943] Смесь энантиомеров *трет*-бутил-3-(3-бензоилоксипропил)пиперидин-1-карбоксилата с соотношением энантиомеров 94:6 (8,05 г, 22,335 ммоль) очищали с помощью хиральной SFC (с применением колонки LUX-Cellulose-5 и 20% метанолом в атмосфере CO_2 при давлении 100 бар в качестве элюента) с получением *трет*-бутил-(3*R*)-3-(3-бензоилоксипропил)пиперидин-1-карбоксилата (5,995 г, 77%); ESI-MS масса/заряд расч. 347,2097, обнаруженное 248,2 ($\text{M-Вос}+2\text{H}=\text{M-99}$)⁺; время удерживания: 2,15 минуты (способ E на основе LC). Побочный продукт: *трет*-бутил-(3*S*)-3-(3-бензоилоксипропил)пиперидин-1-карбоксилат (501,7 мг, 5%); ESI-MS масса/заряд расч. 347,2097, обнаруженное 248,2 ($\text{M-Вос}+2\text{H}=\text{M-99}$)⁺; время удерживания: 2,14 минуты (способ E на основе LC).

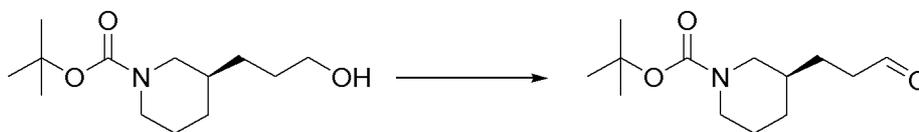
Стадия 7. трет-Бутил-(3*R*)-3-(3-гидроксипропил)пиперидин-1-карбоксилат



[00944] Раствор метоксида натрия в MeOH (3,8 мл 25% масс./об. раствора, 17,585 ммоль) добавляли по каплям к раствору *трет*-бутил-(3*R*)-3-(3-бензоилоксипропил)пиперидин-1-карбоксилата (6 г, 17,148 ммоль) в метаноле (75 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Смесь концентрировали *in vacuo* и затем неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0 до 100% EtOAc в гептанах с получением *трет*-бутил-(3*R*)-3-(3-гидроксипропил)пиперидин-1-

карбоксилата (3,96 г, 94%) в виде прозрачного масла. ESI-MS масса/заряд расч. 243,1834, обнаруженное 188,2 (M-tBu+2H=M-55)⁺; время удерживания: 1,68 минуты (способ E на основе LC).

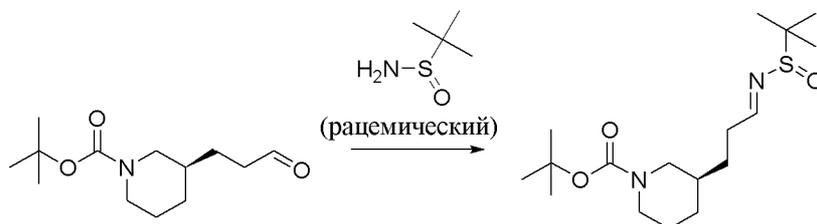
Стадия 8. трет-Бутил-(3R)-3-(3-оксопропил)пиперидин-1-карбоксилат



здесь и далее соотношение энантимеров >99:1

[00945] В трехгорлую колбу объемом 300 мл, оснащенную температурным зондом и капельной воронкой, загружали раствор *трет*-бутил-(3R)-3-(3-гидроксипропил)пиперидин-1-карбоксилата (4 г, 16,323 ммоль) в DCM (32 мл), и смесь охлаждали до 0°C. Раствор бромид натрия (175 мг, 1,7008 ммоль) и бикарбонат натрия (210 мг, 2,4998 ммоль), растворенный в воде (8 мл), добавляли. После 15 мин. перемешивания при 0°C добавляли TEMPO (30 мг, 0,1920 ммоль) с последующим медленным добавлением раствора гипохлорита натрия в воде (17,5 мл 1,1 М раствора, 19,250 ммоль) в течение 30 мин. (по каплям поддерживая внутреннюю температуру в диапазоне 6-8°C). Этанол (10 мл) добавляли и перемешивание останавливали до тех пор, пока слои не разделяли. Органический слой затем разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 40 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного *трет*-бутил-(3R)-3-(3-оксопропил)пиперидин-1-карбоксилата (3,41 г, 83%) в виде оранжевого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,79 (s, 1H), 4,10-3,68 (m, 2H), 2,80 (t, J=11,4 Гц, 1H), 2,57 (s, 1H), 2,50 (t, J=7,3 Гц, 2H), 1,89-1,76 (m, 1H), 1,46 (s, 14H), 1,20-1,01 (m, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 241,1678, обнаруженное 186,2 (M-tBu+2H=M-55)⁺; время удерживания: 1,77 минуты (способ E на основе LC).

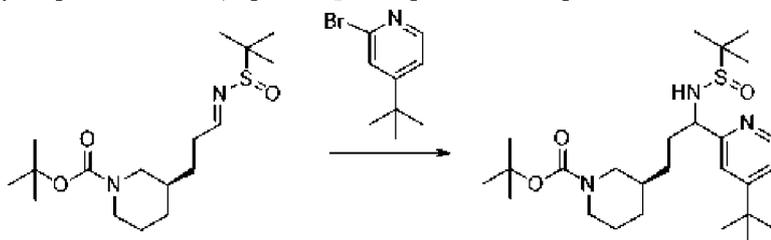
Стадия 9. трет-Бутил-(3R)-3-[(3E)-3-трет-бутилсульфинилиминопропил]пиперидин-1-карбоксилат



[00946] К *трет*-бутил-(3R)-3-(3-оксопропил)пиперидин-1-карбоксилату (3 г, 11,810 ммоль), растворенному в DCM (35 мл), добавляли рацемический 2-метилпропан-2-сульфинамид (2,15 г, 17,739 ммоль), сульфат магния (8 г, 66,463 ммоль) и пиридиний-*пара*-толуолсульфонат (300 мг, 1,1890 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали, затем концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюировали

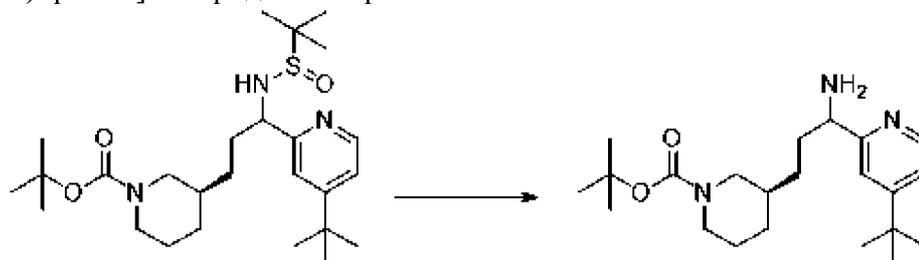
градиентом от 20 до 100% EtOAc в гептанах с получением *трет*-бутил-(3*R*)-3-[(3*E*)-3-*трет*-бутилсульфинилиминопропил]пиперидин-1-карбоксилата (3,75 г, 92%) в виде желтого масла. ESI-MS масса/заряд расч. 344,2134, обнаруженное 245,2 (M-Вос+2H=M-99)⁺; время удерживания: 1,94 минуты (способ E на основе LC).

Стадия 10. *трет*-Бутил-(3*R*)-3-[3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-(*трет*-бутилсульфиниламино)пропил]пиперидин-1-карбоксилат



[00947] Раствор *n*-бутиллития в гексанах (3,9 мл 2,5 М раствора, 9,7500 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-бром-4-*трет*-бутилпиридина (2,1 г, 8,9158 ммоль) в THF (45 мл) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 45 мин. Раствор *трет*-бутил-(3*R*)-3-[(3*E*)-3-*трет*-бутилсульфинилиминопропил]пиперидин-1-карбоксилата (2,75 г, 7,9743 ммоль) в THF (15 мл) добавляли по каплям. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры на протяжении 4 ч. Насыщенный водный раствор NH₄Cl (50 мл) добавляли и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с элюированием градиентом от 5% до 100% MeOH в воде (с 0,1% раствором муравьиной кислоты в качестве модификатора) с получением *трет*-бутил-(3*R*)-3-[3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-(*трет*-бутилсульфиниламино)пропил]пиперидин-1-карбоксилата (2,38 г, 57%) в виде желтого масла. ESI-MS масса/заряд расч. 479,3182, обнаруженное 480,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,82 минуты (способ E на основе LC).

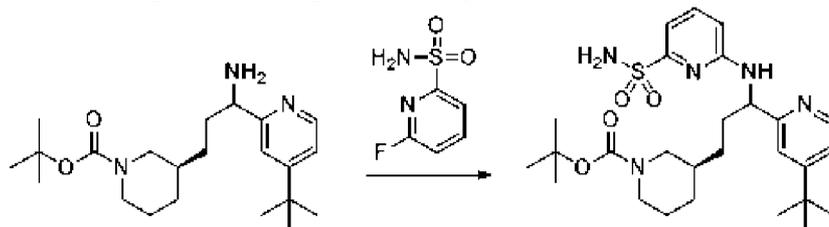
Стадия 11. *трет*-Бутил-(3*R*)-3-[3-амино-3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]пиперидин-1-карбоксилат



[00948] К раствору *трет*-бутил-(3*R*)-3-[3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-(*трет*-бутилсульфиниламино)пропил]пиперидин-1-карбоксилата (2,38 г, 4,5296 ммоль) в THF (16 мл) и воде (4 мл) добавляли йод (650 мг, 2,5610 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (40 мл), 10% водным раствором тиосульфата натрия (40 мл) и

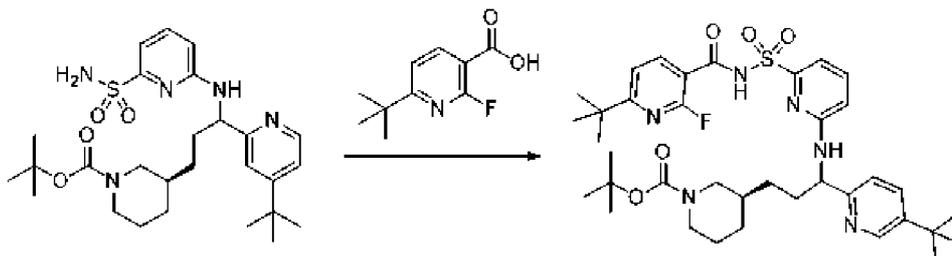
солевым раствором (40 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(3*R*)-3-[3-амино-3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]пиперидин-1-карбоксилата (2,04 г, 56%) в виде желтого масла. ESI-MS масса/заряд расч. 375,2886, обнаруженное 376,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,48 минуты (способ E на основе LC).

Стадия 12. *трет*-Бутил-(3*R*)-3-[3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]пиперидин-1-карбоксилат



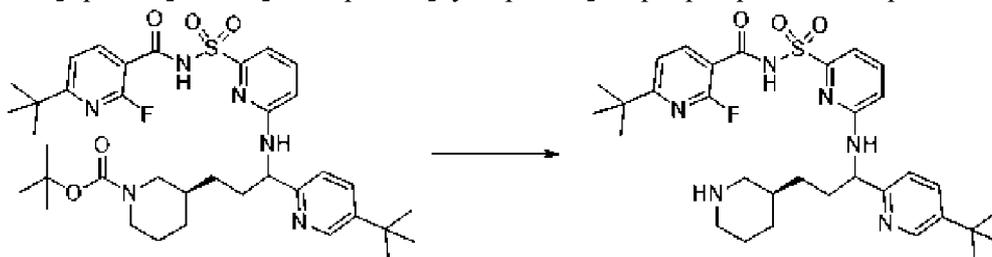
[00949] К раствору *трет*-бутил-(3*R*)-3-[3-амино-3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]пиперидин-1-карбоксилата (2 г, 2,3060 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамида (609,37 мг, 3,4590 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли DIPEA (983,51 мг, 1,3255 мл, 7,6098 ммоль). Реакционную пробирку герметизировали и смесь перемешивали при 120°C в течение 24 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и разделяли между этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с элюированием градиентом от 5% до 100% MeOH/вода (с 0,1% раствором муравьиной кислоты в качестве модификатора). Полученные фракции выпаривали *in vacuo*, и полученный водный раствор нейтрализовали насыщ. водным раствором NaHCO₃ (20 мл). Полученный водный раствор экстрагировали с помощью DCM (4 × 20 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Это приводило к получению *трет*-бутил-(3*R*)-3-[3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]пиперидин-1-карбоксилата (210 мг, 17%) в виде желтого полутвердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 531,2879, обнаруженное 532,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,59 минуты (способ E на основе LC).

Стадия 13. *трет*-Бутил-(3*R*)-3-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фторпиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(5-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]пиперидин-1-карбоксилат



[00950] В круглодонную колбу загружали *6-трет*-бутил-2-фторпиридин-3-карбоновую кислоту (112 мг, 0,5679 ммоль) в THF (9 мл). 1,1'-Карбонилдиимидазол (200 мг, 1,2334 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. В отдельной колбе получали раствор *трет*-бутил-(3*R*)-3-[3-(5-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,5637 ммоль) в THF (5 мл) и его добавляли в активированный кислотой раствор. 1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (458,10 мг, 0,45 мл, 3,0091 ммоль) затем добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч. Затем растворители удаляли при пониженном давлении и полученное в результате густое масло обрабатывали с помощью EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали водным 1 н. раствором HCl (20 мл), соевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с элюированием градиентом от 5% до 100% MeOH в воде (с 0,1% раствором муравьиной кислоты в качестве модификатора) с получением *трет*-бутил-(3*R*)-3-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фторпиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(5-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]пиперидин-1-карбоксилата (331,2 мг, 74%) в виде бледно-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,38 (d, *J*=5,4 Гц, 1H), 8,13 (t, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,27 (d, *J*=5,4 Гц, 1H), 7,19 (d, *J*=5,4 Гц, 1H), 7,09 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 6,99 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 6,51 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 5,00-4,77 (br. s., 1H), 3,74-3,64 (m, 1H), 2,76-2,59 (m, 1H), 1,89-1,73 (m, 2H), 1,68-1,57 (m, 1H), 1,54-1,42 (m, 1H), 1,39-1,31 (m, 9H), 1,27 (s, 9H), 1,20-1,15 (m, 17H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, DMSO-d₆) δ -65,98 (s, 1F). ESI-MS масса/заряд расч. 710,3626, обнаруженное 711,4 (M+)⁺; время удерживания: 1,93 минуты (способ E на основе LC).

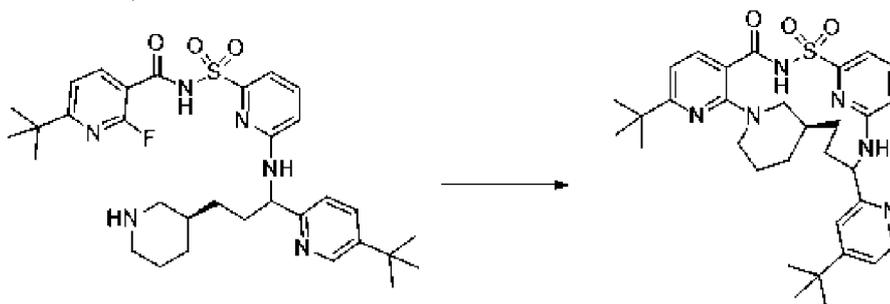
Стадия 14. 6-трет-Бутил-N-[[6-[[1-(4-трет-бутил-2-пиридил)-3-[(3*R*)-3-пиперидил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-фторпиридин-3-карбоксамид



[00951] В круглодонной колбе к раствору *трет*-бутил-(3*R*)-3-[3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фторпиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]пиперидин-1-карбоксилата (325 мг, 0,4567 ммоль) в DCM (6,5 мл) 4 М раствор HCl в диоксане (1,75 мл 4 М раствора, 7,00 ммоль) добавляли и перемешивали в течение 18 ч. Растворитель выпаривали с получением смеси двух диастереомеров 6-*трет*-бутил-N-[[6-[[1-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[(3*R*)-3-пиперидил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-фторпиридин-3-карбоксамид (гидрохлоридная соль) (325,1 мг, 99%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 610,3101, обнаруженное

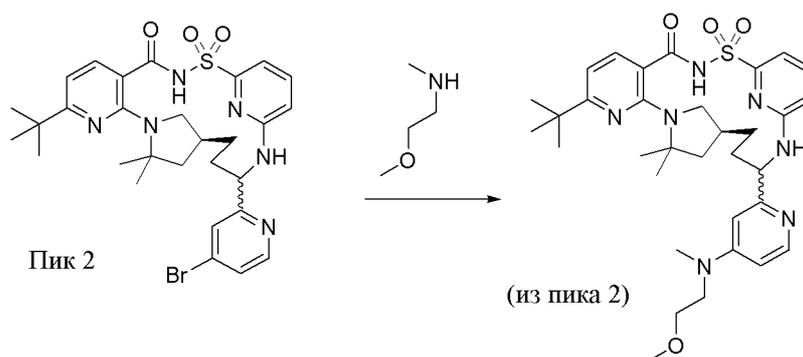
611,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,4 минуты (способ E на основе LC).

Стадия 15. (20R)-4-трет-бутил-17-(4-трет-бутилпиридин-2-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,16,25-пентаазатетрацикло[18.3.1.111,15.02,7]пентакоза-2,4,6,11,13,15(25)-гексаен-8,10,10-трион (соединение 409)



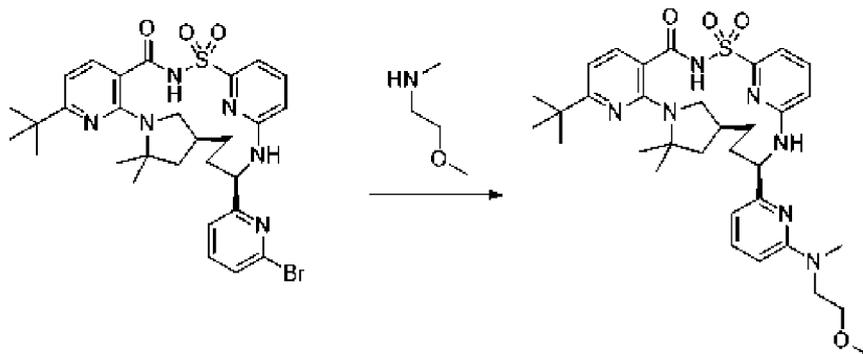
[00952] 6-трет-Бутил-N-[[6-[[1-(4-трет-бутил-2-пиридил)-3-[(3R)-3-пиперидил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-фторпиридин-3-карбоксамид (гидрохлоридная соль) (325 мг, 0,4508 ммоль) растворяли в DMSO (6,5 мл) и карбонат калия (815 мг, 5,8970 ммоль) добавляли. Реакционную пробирку герметизировали и смесь нагревали при 120°C в течение 24 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и неочищенную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с применением градиента от 5% до 100% MeOH в воде (с 0,1% раствором муравьиной кислоты в качестве модификатора) с получением (20R)-4-трет-бутил-17-(4-трет-бутилпиридин-2-ил)-10λ⁶-тиа-1,3,9,16,25-пентаазатетрацикло[18.3.1.111,15.02,7]пентакоза-2,4,6,11,13,15(25)-гексаен-8,10,10-триона (46,3 мг, 17%) в виде бежевого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,41 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,56-7,45 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,24 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,09-6,97 (m, 1H), 6,96-6,84 (m, 1H), 6,68-6,57 (m, 1H), 6,57-6,44 (m, 1H), 4,81-4,67 (m, 1H), 4,63-4,45 (m, 1H), 4,17-3,98 (m, 1H), 2,79-2,55 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,56 (br. s., 3H), 1,33-1,05 (m, 22H), 1,00-0,88 (m, 1H). ESI-MS масса/заряд расч. 590,3039, обнаруженное 591,4 (M+1)⁺; время удерживания: 4,46 минуты (способ F на основе LC).

Пример 147. Получение (14S)-8-трет-бутил-17-{4-[(2-метоксиэтил)(метил)амино]пиридин-2-ил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 410)



[00953] Во флаконе вместимостью 1 драхма (14*S*)-17-(4-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион, соответствующий пику 2, (20 мг, 0,03187 ммоль) и 2-метокси-*N*-метилэтанамин (33,2 мг, 0,3725 ммоль) смешивали с диоксаном (300 мкл), к которому RuPhos Pd G3 (2,5 мг, 0,002989 ммоль) и *трет*-бутоксид натрия (12,9 мг, 0,1342 ммоль) добавляли. Полученную смесь продували газообразным азотом, затем перемешивали при 110°C в течение 18 ч. Затем ее охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью MeOH (700 мкл), фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C₁₈ и градиента элюента от 1 до 70% MeCN в H₂O, содержащей 5 mM раствор HCl, с получением (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-{4-[(2-метоксиэтил)(метил)амино]пиридин-2-ил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (гидрохлоридная соль) (3,7 мг, 17%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,62 и 13,55 (два синглета объединены для одного протона, 1H), 12,44 (s, 1H), 8,25-8,06 (m, 1H), 7,93 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,74 (dd, *J*=8,4, 7,3 Гц, 1H), 7,65 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,22 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,15 и 6,85 (синглет и сдвоенный пик для всех 1H), 7,08-6,98 (m, 1H), 6,97 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,65 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 5,28 (t, *J*=9,8 Гц, 1H), 3,91-3,62 (m, 2H), 3,59-3,47 (m, 2H), 3,28 (dd, *J*=9,7, 6,7 Гц, 1H), 3,26-3,06 (объединение четырех синглетов для двух метилов, 6H), 2,71-2,59 (m, 1H), 2,43-2,29 (m, 1H), 2,05-1,87 (m, 2H), 1,83 (dd, *J*=11,7, 5,1 Гц, 1H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,55 (t, *J*=12,5 Гц, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,48-1,38 (m, 1H), 1,28 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд: расч. 635,3254, обнаруженное 636,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,71 минуты (способ А на основе LC).

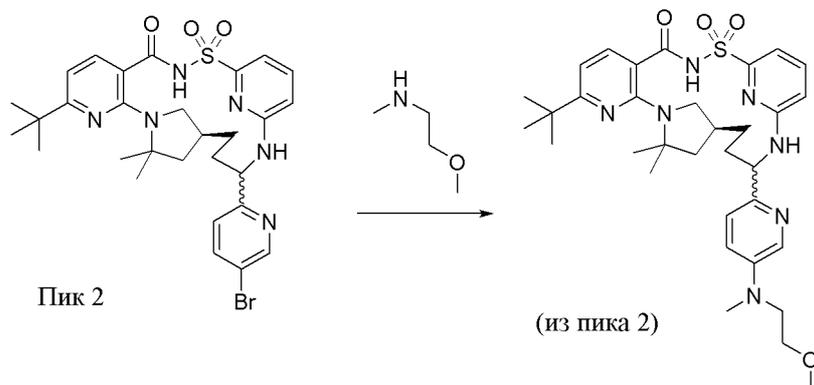
Пример 148. Получение (14*S*,17*R*)-8-*трет*-бутил-17-{6-[(2-метоксиэтил)(метил)амино]пиридин-2-ил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 411)



[00954] Во флаконе вместимостью 1 драхма (14*S*,17*R*)-17-(6-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (20 мг, 0,03187 ммоль) и 2-метокси-*N*-метилэтанамин (33,2 мг, 0,3725 ммоль) смешивали с диоксаном (300 мкл), к которому RuPhos Pd G3 (2,5 мг, 0,002989 ммоль) и *трет*-бутоксид

натрия (12,9 мг, 0,1342 ммоль) добавляли. Полученную смесь продували газообразным азотом, затем перемешивали при 110°C в течение 18 ч. Затем ее охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью MeOH (700 мкл), фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C₁₈ и градиента элюента от 1 до 70% MeCN в H₂O, содержащей 5 mM раствор HCl, с получением (14*S*,17*R*)-8-*трет*-бутил-17-{6-[(2-метоксиэтил)(метил)амино]пиридин-2-ил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (гидрохлоридная соль) (3,6 мг, 17%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,58-12,29 (bs, 1H), 12,11-11,19 (bs, 1H), 8,25-7,82 (m, 1H), 7,76-7,56 (m, 2H), 7,56-7,26 (m, 1H), 7,22-7,06 (m, 1H), 6,89 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,65 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,59-6,21 (m, 1H), 5,34-4,97 (m, 1H), 3,85-3,67 (m, 2H), 3,53-3,40 (m, 2H), 3,36-2,91 (m, 7H), 2,80-2,64 (m, 1H), 2,30-2,14 (m, 1H), 2,12-1,89 (m, 2H), 1,85 (dd, *J*=11,7, 5,2 Гц, 1H), 1,80-1,69 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,57 (t, *J*=12,5 Гц, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,47-1,38 (m, 1H), 1,28 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд: расч. 635,3254, обнаруженное 636,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,69 минуты (способ А на основе LC).

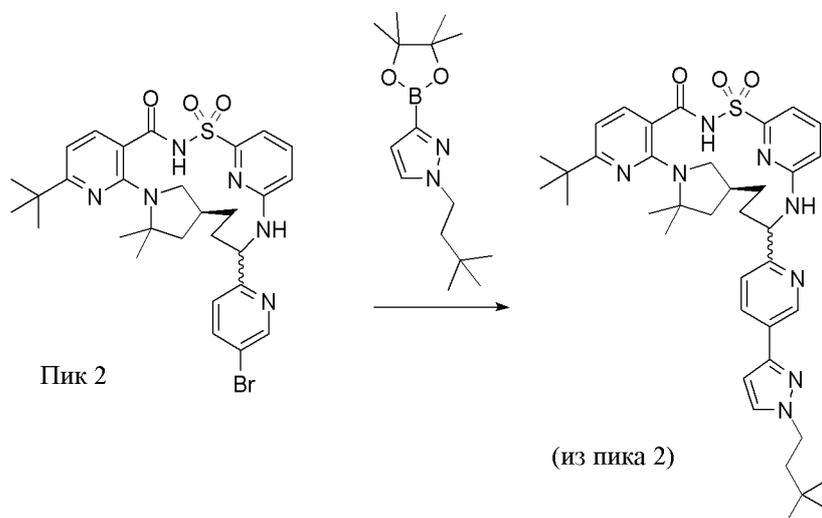
Пример 149. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-{5-[(2-метоксиэтил)(метил)амино]пиридин-2-ил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 412)



[00955] Во флаконе вместимостью 1 драхма (14*S*)-17-(5-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион, соответствующий пику 2, (20,0 мг, 0,03187 ммоль) и 2-метокси-*N*-метилэтанамин (20,2 мг, 0,2266 ммоль) смешивали с диоксаном (300 мкл), к которому RuPhos Pd G3 (3,1 мг, 0,003706 ммоль) и *трет*-бутоксид натрия (16,2 мг, 0,1686 ммоль) добавляли. Полученную смесь продували газообразным азотом, затем перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Затем ее охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью MeOH (700 мкл), фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C₁₈ и градиента элюента от 1 до 70% MeCN в H₂O, содержащей 5 mM раствор HCl, с получением (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-{5-[(2-метоксиэтил)(метил)амино]пиридин-2-ил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-

пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (гидрохлоридная соль) (5,2 мг, 24%); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 15,77-15,24 (bs, 1H), 12,58-12,16 (bs, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92-7,72 (bs, 2H), 7,72 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,66 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,44-5,27 (m, 1H), 3,68-3,57 (m, 2H), 3,49 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,33-3,24 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,40-2,25 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 2H), 1,84 (dd, $J=11,6, 5,2$ Гц, 1H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,56 (t, $J=12,4$ Гц, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,48-1,37 (m, 1H), 1,28 (s, 9H), 1,20-1,06 (m, 1H). ESI-MS масса/заряд: расч. 635,3254, обнаруженное 636,3 ($\text{M}+1$) $^+$; время удерживания: 1,69 минуты (способ А на основе LC).

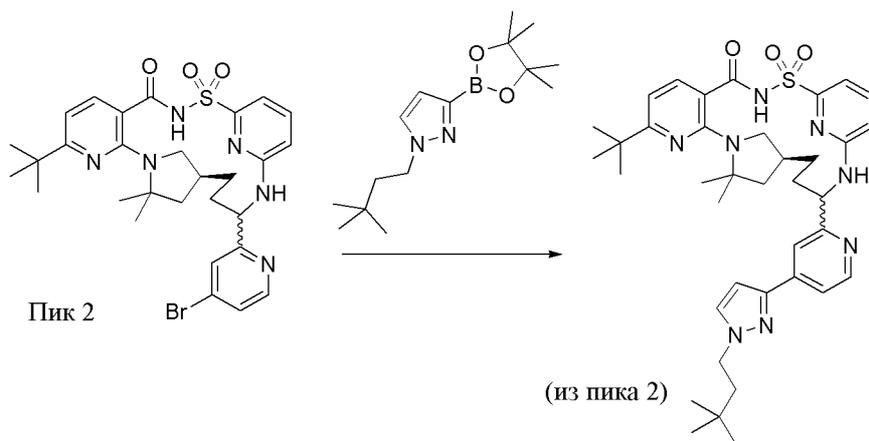
Пример 150. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-{5-[1-(3,3-диметилбутил)-1*H*-пиразол-3-ил]пиридин-2-ил}-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 413)



[00956] Во флакон объемом 1 драхма пик 2 (14*S*)-17-(5-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (21,0 мг, 0,03346 ммоль) и 1-(3,3-диметилбутил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (22,5 мг, 0,08088 ммоль) смешивали с диоксаном (500 мкл), к которому добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (3 мг, 0,003674 ммоль) и водный Na_2CO_3 (80 мкл, 2,0 М, 0,1600 ммоль). Полученную в результате смесь продували газообразным азотом, затем перемешивали при 120°C в течение 110 мин. Данную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью MeOH (600 мкл), фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C_{18} и элюента с градиентом от 1 до 99% MeCN в H_2O , содержащей 5 mM раствор HCl , с получением грязно-белого твердого вещества, (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-{5-[1-(3,3-диметилбутил)-1*H*-пиразол-3-ил]пиридин-2-ил}-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (хлористоводородная соль) (15,0 мг, 61%); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,49 (s, 1H), 8,66 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,99-7,89 (m, 1H), 7,79 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J=8,5, 7,3$ Гц,

1H), 7,64 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,52 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,66 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,45 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,40-5,30 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 2H), 3,24 (dd, $J=10,3, 6,7$ Гц, 1H), 2,77 (t, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,32-2,17 (m, 1H), 2,04-1,91 (m, 2H), 1,86 (dd, $J=11,7, 5,2$ Гц, 1H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,65-1,56 (m, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,51-1,41 (m, 1H), 1,28 (s, 9H), 0,80 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 698,3727, обнаруженное 699,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,27 минуты (способ А в соответствии с LC).

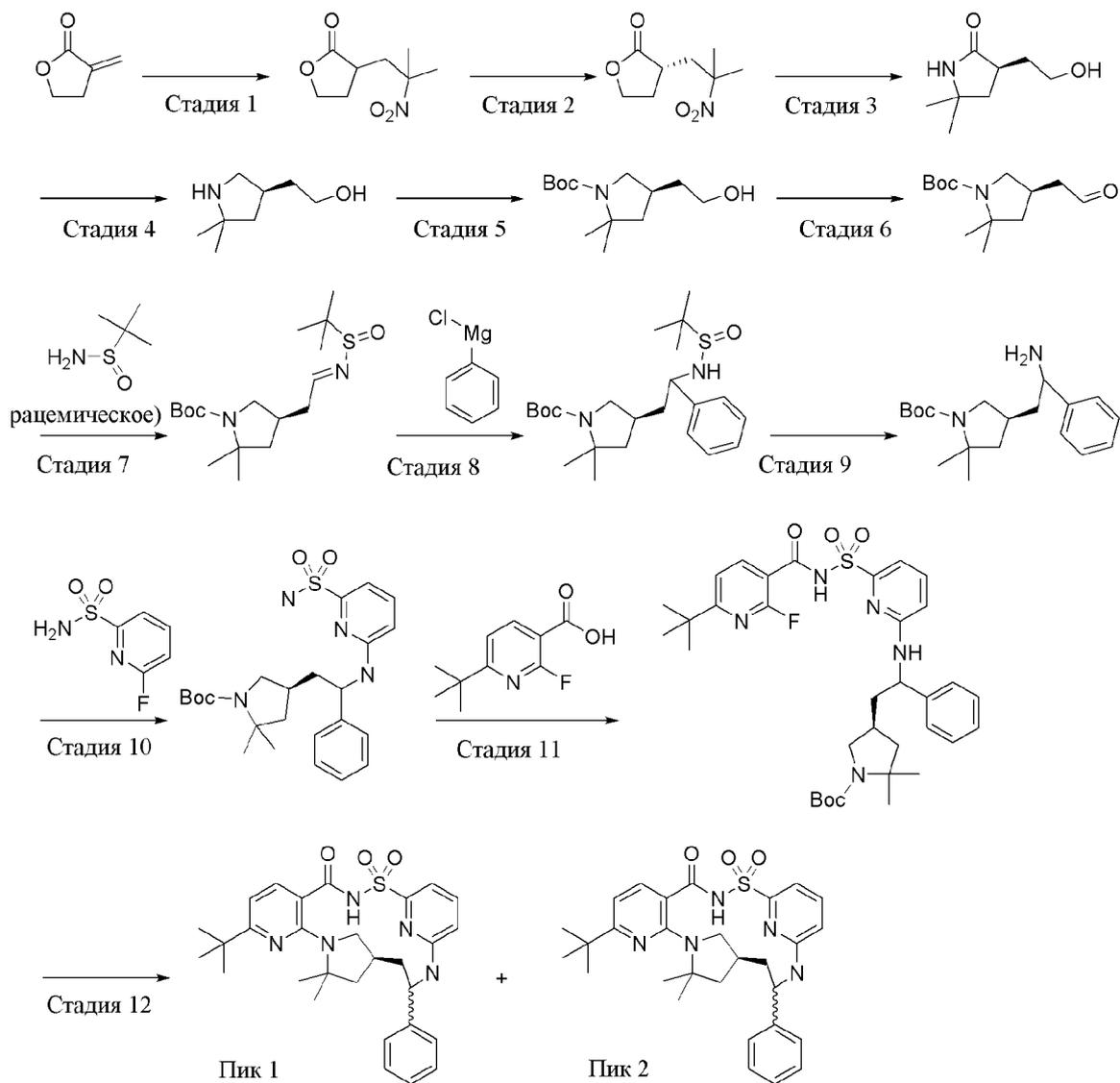
Пример 151. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-{4-[1-(3,3-диметилбутил)-1H-пиразол-3-ил]пиридин-2-ил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 414)



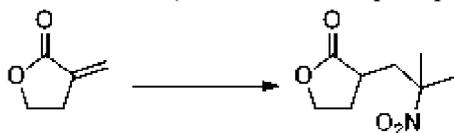
[00957] Во флаконе объемом 1 драхма пик 2 (14*S*)-17-(4-бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (21,7 мг, 0,03458 ммоль) и 1-(3,3-диметилбутил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (22,5 мг, 0,08088 ммоль) смешивали с диоксаном (500 мкл), к которому добавляли Pd(dppf)Cl₂-DCM (3,1 мг, 0,003796 ммоль) и водный Na₂CO₃ (80 мкл 2,0 М, 0,1600 ммоль). Полученную в результате смесь продували газообразным азотом, затем перемешивали при 110°C в течение 18 ч. Данную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью MeOH (600 мкл), фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C₁₈ и элюента с градиентом от 1 до 99% MeCN в H₂O, содержащей 5 mM раствор HCl, с получением бежевого твердого вещества, (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-{4-[1-(3,3-диметилбутил)-1H-пиразол-3-ил]пиридин-2-ил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (хлористоводородная соль) (10,7 мг, 42%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,72 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (dd, $J=8,5, 7,3$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,65 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,58 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,41 (td, $J=10,0, 9,3, 4,9$ Гц, 1H), 4,14 (t, $J=8,2$ Гц, 2H), 3,28 (dd, $J=10,1, 6,6$ Гц, 1H), 2,76 (t, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,32-2,19 (m, 1H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,85 (dd, $J=11,9, 5,4$ Гц, 1H), 1,77 (dd, $J=14,1,$

5,7 Гц, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,58 (t, $J=12,5$ Гц, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,50-1,41 (m, 3H), 1,28 (s, 9H), 0,67 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 698,3727, обнаруженное 699,4 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,17 минуты (способ А в соответствии с LC).

Пример 152. Получение (5*S*)-11-*трет*-бутил-7,7-диметил-3-фенил-17λ⁶-тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15,8.09,14]трикоза-1(21),9(14),10,12,18(22),19-гексаен-15,17,17-триона (соединение 415) и (5*S*)-11-*трет*-бутил-7,7-диметил-3-фенил-17λ⁶-тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15,8.09,14]трикоза-1(21),9(14),10,12,18(22),19-гексаен-15,17,17-триона (соединение 416)



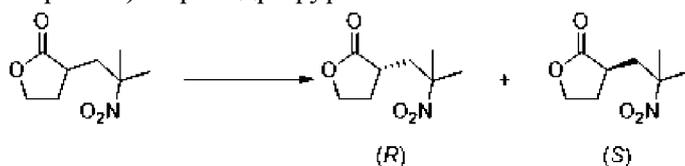
Стадия 1. 3-(2-метил-2-нитро-пропил)тетрагидрофуран-2-он



[00958] Раствор 3-метилентetraгидрофуран-2-она (101,11 г, 90,357 мл, 989,46 ммоль) растворяли в ацетонитриле (1,1 л), добавляли медленным потоком в смесь DBU (23,414 г, 23 мл, 153,80 ммоль) и 2-нитропропана (107,14 г, 108 мл, 1,2026 моль). Реакция

является экзотермической: скорость добавления была такой, чтобы внутренняя температура оставалась ниже 35°C в ходе добавления. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 19 ч. при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом с получением светло-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт перемешивали в течение ночи в диэтиловом эфире (500 мл), затем фильтровали. Твердые вещества растворяли в DCM (500 мл) и промывали с помощью 3,0 М водн. HCl (2 × 500 мл), H₂O (500 мл), насыщ. водн. NaHCO₃ (500 мл) и насыщ. водн. NaCl (500 мл). Слой DCM высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением белых кристаллических твердых веществ. 3-(2-Метил-2-нитро-пропил)тетрагидрофуран-2-он (157,59 г, 82%): ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 4,27 (td, *J*=8,6, 8,6, 1,5 Гц, 1H), 4,15-4,00 (m, 1H), 2,68 (dddd, *J*=11,4, 9,7, 8,5, 2,9 Гц, 1H), 2,43 (dd, *J*=14,8, 2,9 Гц, 1H), 2,34-2,23 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,85 (qd, *J*=11,6, 11,6, 11,5, 8,6 Гц, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,58 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд: расчетное значение 187,08446, обнаруженное 188,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,39 минуты (способ В в соответствии с LC).

Стадия 2. (3R)-3-(2-метил-2-нитро-пропил)тетрагидрофуран-2-он и (3S)-3-(2-метил-2-нитро-пропил)тетрагидрофуран-2-он

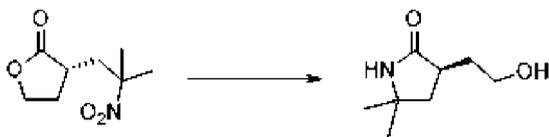


[00959] Рацемическую смесь 3-(2-метил-2-нитро-пропил)тетрагидрофуран-2-она (173,55 г, 927,1 ммоль) разделяли с помощью хиральной SFC с применением колонки AD-H (2 × 25 см) и 35% метанола в CO₂, 100 бар, в качестве элюента. Расход составлял 70 мл/мин (220 нм), и объем вводимого образца составлял 3 мл раствора с концентрацией 20 мг/мл в смеси метанол:DCM. Два изомера выделяли в виде твердых веществ после высушивания на холоде с добавлением ацетонитрила для предотвращения концентрирования в метаноле.

[00960] Пик 1, (3R)-3-(2-метил-2-нитро-пропил)тетрагидрофуран-2-он (88 г, 50%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4,27 (td, *J*=8,6, 1,5 Гц, 1H), 4,09 (ddd, *J*=10,9, 8,7, 6,1 Гц, 1H), 2,76-2,63 (m, 1H), 2,43 (dd, *J*=14,8, 2,9 Гц, 1H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,04 (dd, *J*=14,8, 10,0 Гц, 1H), 1,94-1,79 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,58 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 187,08446, время удерживания: 0,71 минуты (массу не определяли) (способ А в соответствии с LC).

[00961] Пик 2, (3S)-3-(2-метил-2-нитро-пропил)тетрагидрофуран-2-он (80 г, 46%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4,27 (td, *J*=8,6, 1,5 Гц, 1H), 4,09 (ddd, *J*=10,9, 8,7, 6,1 Гц, 1H), 2,76-2,62 (m, 1H), 2,43 (dd, *J*=14,8, 2,9 Гц, 1H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,04 (dd, *J*=14,8, 10,0 Гц, 1H), 1,91-1,78 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,58 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 187,08446, время удерживания: 0,76 минуты (массу не определяли) (способ А в соответствии с LC).

Стадия 3. (3R)-3-(2-гидроксиэтил)-5,5-диметил-пирролидин-2-он



[00962] К раствору (3*R*)-3-(2-метил-2-нитро-пропил)тетрагидрофуран-2-она (37 г, 197,66 ммоль) в этаноле (370,00 мл) добавляли никель Ренея (8 г, 91,230 ммоль) в реакторе Парра. Смесь в реакторе перемешивали при 80°C в атмосфере водорода (3 бара) в течение 48 ч. Добавляли целит (10 г) и полученную в результате взвесь фильтровали. Твердые вещества промывали этанолом (2 × 150 мл) и отбрасывали. Объединенные фильтраты концентрировали под вакуумом с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество затем растирали в порошок с простым эфиром в течение ночи и полученное в результате твердое вещество собирали с получением (3*R*)-3-(2-гидроксиэтил)-5,5-диметил-пирролидин-2-она (26,9 г, 82%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,68 (s, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,30 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).

Стадия 4. 2-[(3*R*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]этанол



[00963] Малыми порциями добавляли LAH (40 г, 1,0539 моль) к охлажденному (0°C) раствору (3*R*)-3-(2-гидроксиэтил)-5,5-диметил-пирролидин-2-она (31,5 г, 200,37 ммоль) в THF (350 мл). Обеспечивали нагревание полученной в результате взвеси до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Данную смесь затем нагревали до 70°C в течение 48 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь охлаждали до 0°C с применением ледяной бани. Медленно добавляли воду (40 мл) с последующим добавлением 15% вес/об водн. раствора NaOH (40 мл). Добавляли дополнительные 120 мл воды и ледяную баню удаляли. Гашенную реакцию смесь разбавляли диэтиловым эфиром (200 мл), и обеспечивали нагревание, и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь фильтровали через целит и твердые вещества промывали диэтиловым эфиром (2 × 100 мл). Объединенные фильтраты затем высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Объединенный фильтрат выпаривали *in vacuo* с получением 2-[(3*R*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]этанола (32 г, 100%) в виде желтоватого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 4,40 (s, 1H), 3,46-3,39 (m, 2H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,44-2,32 (m, 1H), 2,19-2,00 (m, 1H), 1,71-1,62 (m, 1H), 1,49-1,35 (m, 2H), 1,09-0,97 (m, 7H).

Стадия 5. трет-Бутил-(4*R*)-4-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[00964] Раствор 2-[(3*R*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]этанола (32 г, 203,31 ммоль) в DCM (160,00 мл) охлаждали до 0°C, затем добавляли раствор NaOH (19 г, 475,03 ммоль) в

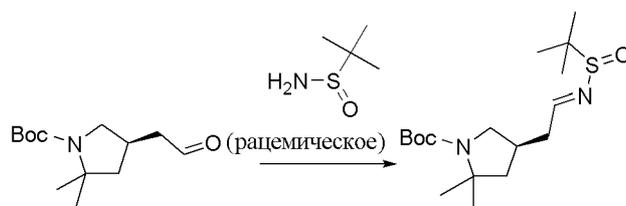
H₂O (160 мл). Раствор *трет*-бутоксикарбонил-*трет*-бутилкарбоната (59 г, 62,105 ммоль) в DCM (160 мл) добавляли по каплям к охлажденной смеси аминов, затем ледяную водную баню удаляли и обеспечивали перемешивание реакционной смеси при комнатной температуре в течение 22 ч. Фазы затем разделяли: водную фазу экстрагировали с помощью DCM (150 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*, затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением 3% MeOH в DCM с получением *трет*-бутил-(4*R*)-4-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (30,915 г, 60%) в виде чистого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 4,42 (t, *J*=5,1, 1H), 3,56 (q, *J*=8,7 Гц, 1H), 3,42-3,36 (m, 2H), 2,79 (dt, *J*=12,8, 10,6 Гц, 1H), 2,21-2,10 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,47-1,44 (m, 2H), 1,37 (m, 13H), 1,24 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 243,18344, обнаруженное 244,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,17 минуты (способ H в соответствии с LC).

Стадия 6. трет-Бутил-(4*R*)-2,2-диметил-4-(2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилат



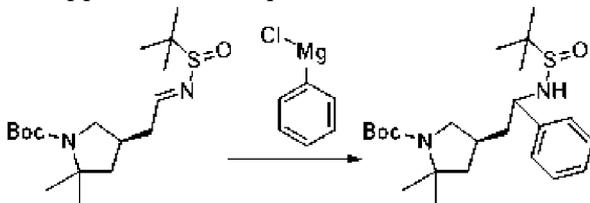
[00965] Забуференный раствор отбеливателя получали путем растворения бикарбоната натрия (9,53 г, 113,44 ммоль) в растворе водного гипохлорита натрия (136 мл 1,6 M, 217,60 ммоль) и перемешивания при 0°C на ледяной бане. Этот раствор затем добавляли по каплям ко второму раствору при механическом перемешивании, который получали заранее путем добавления бромиды натрия (944 мг, 9,1745 ммоль) (растворяли в воде (5 мл) и TEMPO (73 мг, 0,4672 ммоль) к *трет*-бутил-(4*R*)-4-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилату (43,68 г, 179,50 ммоль) в DCM (570 мл), поддерживаемому при -12°C. В ходе добавления забуференного раствора отбеливателя к субстратному раствору исходную температуру поддерживали ниже -10°C. После завершения добавления реакционную смесь поддерживали при -14°C в течение 10 мин. Излишний отбеливатель гасили этанолом (2,3670 г, 3 мл, 51,380 ммоль). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении при 35°C. Полученный в результате остаток разделяли между этилацетатом (200 мл) и водой (100 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (150 мл), высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(4*R*)-2,2-диметил-4-(2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилата (34,6 г, 69%); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,78 (s, 1H), 3,87-3,70 (m, 1H), 3,01-2,82 (m, 1H), 2,68-2,41 (m, 3H), 2,07-1,94 (m, 1H), 1,53-1,30 (m, 16H). ESI-MS масса/заряд расч. 241,1678, обнаруженное 186,2 (M-tBu+2H=M-55)⁺; время удерживания: 1,79 минуты (способ E в соответствии с LC).

Стадия 7. трет-Бутил-(4*R*)-4-[(2*E*)-2-трет-бутилсульфинилиминоэтил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[00966] К раствору *трет*-бутил-(4*R*)-2,2-диметил-4-(2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилата (15,74 г, 61,962 ммоль) в DCM (125 мл) добавляли сульфат магния (48 г, 398,78 ммоль), рацемический 2-метилпропан-2-сульфинамид (13,2 г, 108,91 ммоль) и *n*-толуолсульфонат пиридиния (904 мг, 3,5829 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь фильтровали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью от 0% до 50% этилацетата в гептане с получением *трет*-бутил-(4*R*)-4-[(2*E*)-2-*трет*-бутилсульфинилиминоэтил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (20,1 г, 89%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,11-8,00 (m, 1H), 3,88-3,60 (m, 1H), 3,05-2,86 (m, 1H), 2,68-2,45 (m, 3H), 2,07-1,91 (m, 1H), 1,64-1,13 (m, 25H). ESI-MS масса/заряд расч. 344,2134, обнаруженное 245,2 ($\text{M-Вос}+2\text{H}=\text{M-99}$) $^+$; время удерживания: 1,95 минуты (способ E в соответствии с LC).

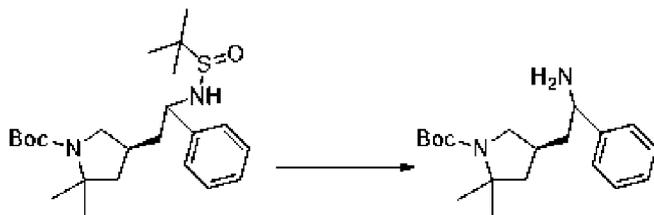
Стадия 8. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[2-(*трет*-бутилсульфиниламино)-2-фенил-этил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[00967] Раствор хлор(фенил)магния в THF (3,0 мл 2 М, 6,0 ммоль) по каплям добавляли к раствору *трет*-бутил-(4*R*)-4-[(2*E*)-2-*трет*-бутилсульфинилиминоэтил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (1,4 г, 3,9418 ммоль) в THF (14 мл) при -78°C и смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры на протяжении 5 ч. Добавляли водный насыщенный раствор NH_4Cl (50 мл). Продукт экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния (1,79 г неочищенного продукта с чистотой 84,6%). Эту смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием с помощью от 0 до 50% этилацетата в гексанах) с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[2-(*трет*-бутилсульфиниламино)-2-фенил-этил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (1,51 г, 69%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,40-7,28 (m, 5H), 4,39-4,25 (m, 1H), 3,77-3,23 (m, 2H), 3,02-2,66 (m, 1H), 2,11-1,69 (m, 4H), 1,49-1,12 (m, 24H). ESI-MS масса/заряд расч. 422,2603, обнаруженное 323,2 ($\text{M-Вос}+2\text{H}=\text{M-99}$) $^+$; время удерживания: 1,98 минуты (способ E в соответствии с LC).

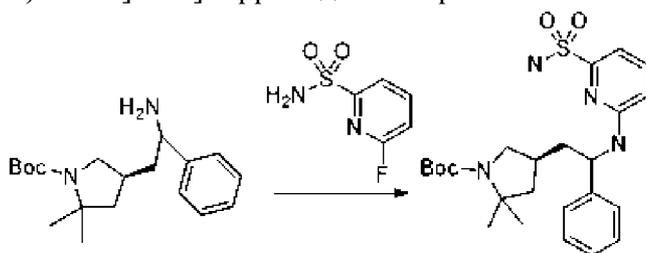
Стадия 9. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-(2-амино-2-фенил-этил)-2,2-диметил-пирролидин-1-

карбоксилат



[00968] Йод (66 мг, 0,2600 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-(4*S*)-4-[2-(*трет*-бутилсульфиниламино)-2-фенил-этил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (1,49 г, 3,5256 ммоль) в THF (11 мл) и воде (2,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Добавляли йод (78 мг, 0,3073 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2,5 ч. Добавляли йод (71 мг, 0,2797 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом (25 мл) и последовательно промывали водным 5% раствором бикарбоната натрия (2 × 25 мл), водным 10% раствором тиосульфата натрия (2 × 25 мл) и солевым раствором (50 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-(2-амино-2-фенил-этил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (1,27 г, 92%) в виде бледно-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,39-7,23 (m, 5H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,80-3,39 (m, 1H), 3,03-2,73 (m, 1H), 2,17-1,85 (m, 4H), 1,84-1,66 (m, 3H), 1,49-1,33 (m, 12H), 1,29-1,17 (m, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 318,23074, обнаруженное 319,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,39 минуты (способ E в соответствии с LC).

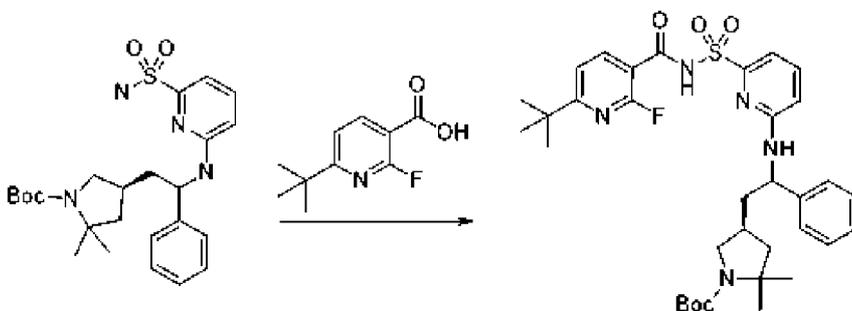
Стадия 10. *трет*-Бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[2-фенил-2-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]этил]пирролидин-1-карбоксилат



[00969] К раствору *трет*-бутил-(4*S*)-4-(2-амино-2-фенил-этил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (1,25 г, 3,2069 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамида (1,69 г, 9,5931 ммоль) в ацетонитриле (11 мл) добавляли DIPEA (1,4840 г, 2 мл, 11,482 ммоль). Реакционную пробирку запечатывали и смесь перемешивали при 120°C в течение 45 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (50 мл) и водой (100 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой на C₁₈ (с элюированием с помощью от 5 до 100% метанола в воде+0,1% HCOOH). Фракции продукта объединяли и органические растворители удаляли при

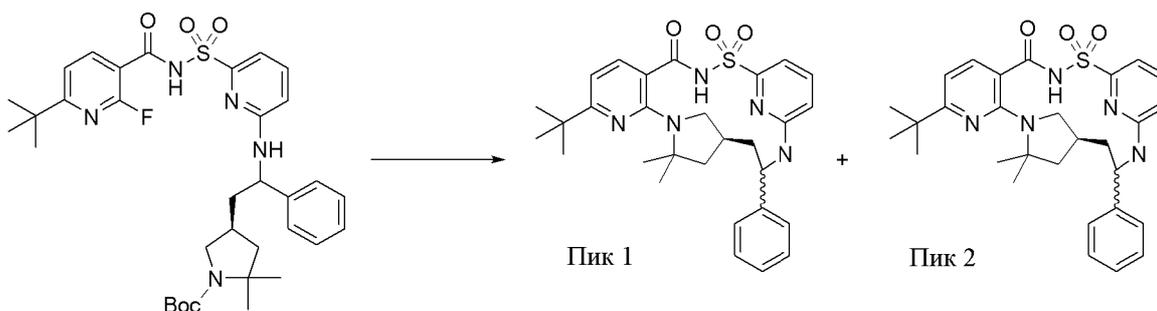
пониженном давлении. Водный 5% раствор NaHCO_3 (20 мл) добавляли к водной смеси, которую затем экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[2-фенил-2-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]этил]пирролидин-1-карбоксилата (583 мг, 38%) в виде бежевого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,55-7,38 (m, 4H), 7,34-7,24 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,09-7,02 (m, 2H), 6,95 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,63 (dd, $J=8,4, 2,6$ Гц, 1H), 5,22-4,91 (m, 1H), 3,60-3,42 (m, 1H), 2,93-2,69 (m, 1H), 2,22-1,98 (m, 1H), 1,97-1,82 (m, 2H), 1,82-1,65 (m, 1H), 1,63-1,42 (m, 1H), 1,41-1,24 (m, 12H), 1,19-1,06 (m, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 474,23007, обнаруженное 419,2 ($\text{M-tBu}+2\text{H}=\text{M}-55$)⁺; время удерживания: 4,3 минуты (способ F в соответствии с LC).

Стадия 11. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[2-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-2-фенил-этил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[00970] Смесь 6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбоновой кислоты (85,9 мг, 0,4356 ммоль) и CDI (76,3 мг, 0,4706 ммоль) растворяли в THF (600 мкл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[2-фенил-2-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]этил]пирролидин-1-карбоксилат (109,8 мг, 0,2313 ммоль) с последующим добавлением DBU (140 мкл, 0,9362 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение дополнительных 24 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали с помощью 1 н. HCl, солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью от 0 до 100% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[2-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-2-фенил-этил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (120 мг, 79%) в виде чистого масла. ESI-MS масса/заряд расч. 653,30475, обнаруженное 654,4 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 0,87 минуты (способ D в соответствии с LC).

Стадия 12. (5*S*)-11-*трет*-бутил-7,7-диметил-3-фенил-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15,8.09,14]трикоза-1(21),9(14),10,12,18(22),19-гексаен-15,17,17-трион (соединение 415) и (5*S*)-11-*трет*-бутил-7,7-диметил-3-фенил-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15,8.09,14]трикоза-1(21),9(14),10,12,18(22),19-гексаен-15,17,17-трион (соединение 416)



[00971] Стадия 1. *tert*-Бутил-(4*S*)-4-[2-[[6-[(6-*tert*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-2-фенил-этил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат (120 мг, 0,1835 ммоль) и TFA (150 мкл, 1,947 ммоль) объединяли в DCM (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали с получением 6-*tert*-бутил-N-[[6-[[2-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]-1-фенил-этил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-фтор-пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль).

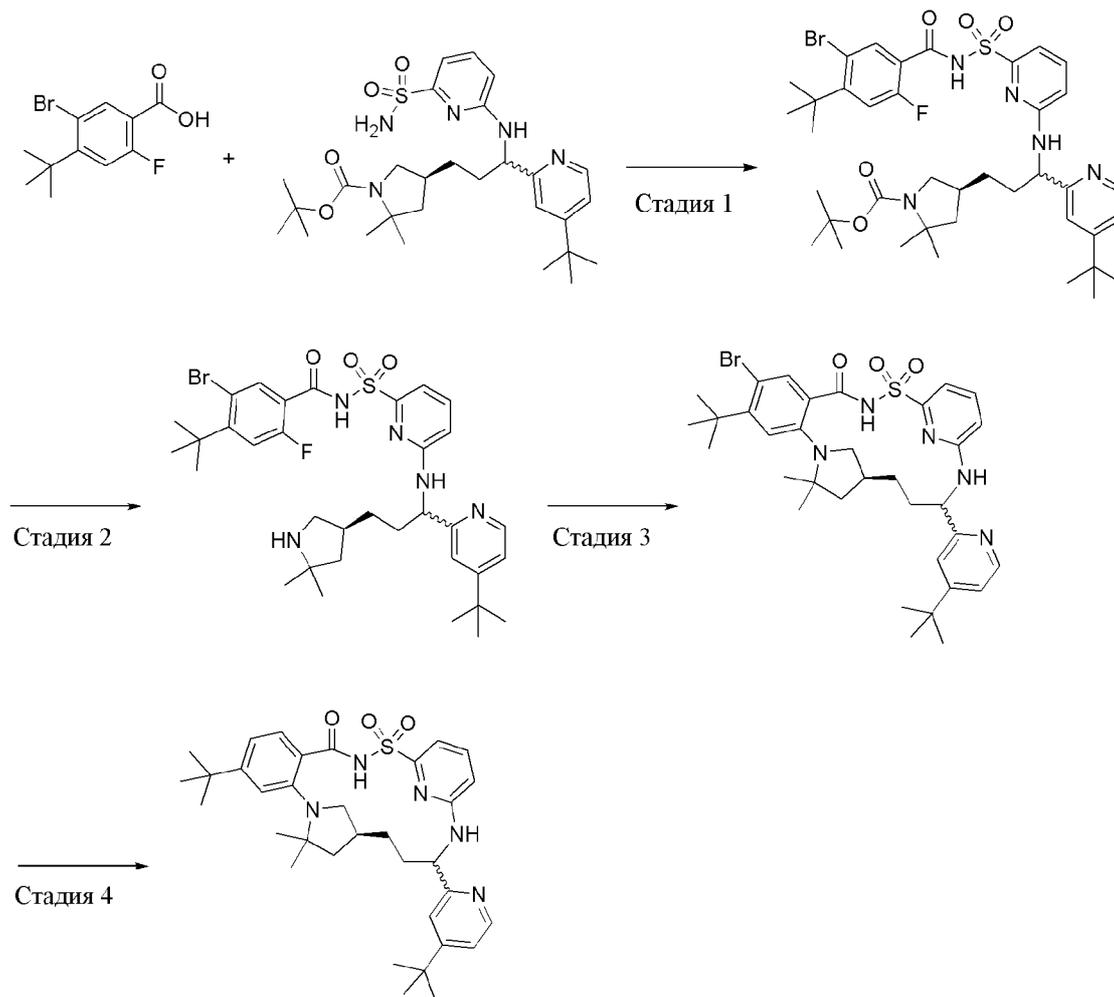
[00972] Стадия 2. Продукт, полученный выше, растворяли в NMP (6 мл) с карбонатом калия (331 мг, 2,395 ммоль) и нагревали при 120°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между этилацетат и 1 н. HCl. Органические слои разделяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью от 0 до 100% этилацетата в гексанах с получением (5*S*)-11-*tert*-бутил-7,7-диметил-3-фенил-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15,8.09,14]трикоза-1(21),9(14),10,12,18(22),19-гексаен-15,17,17-триона в виде смеси диастереомеров (26,4 мг). Диастереомеры разделяли с помощью SFC-хроматографии: колонка ChiralPak IG (250 × 10 мм), 5 мкм при 35°C, элюант: 22% MeOH (20 mM NH₃), 78% CO₂, расход: 10 мл/мин, концентрация: 20 мг/мл в метаноле (без модификатора), объем вводимого образца: 70 мкл, давление: 154 бара, длина волны: 210 нм. С помощью данной процедуры получали:

[00973] пик 1: (5*S*)-11-*tert*-бутил-7,7-диметил-3-фенил-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15,8.09,14]трикоза-1(21),9(14),10,12,18(22),19-гексаен-15,17,17-трион (10,0 мг, 10%); ESI-MS масса/заряд расч. 533,24603, обнаруженное 534,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,16 минуты (способ А в соответствии с LC);

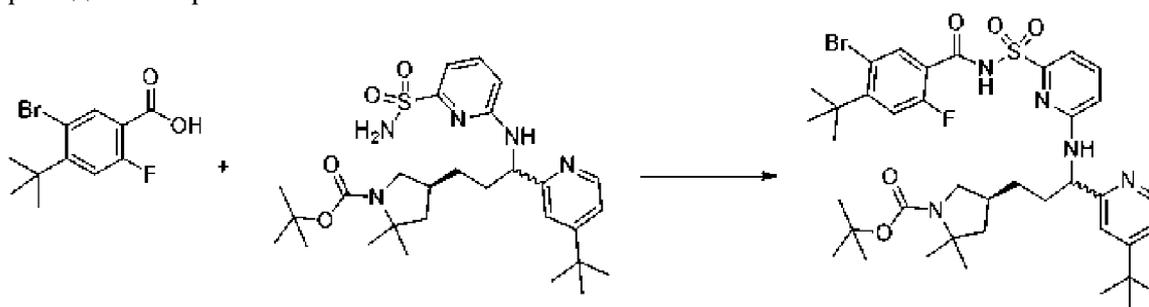
[00974] пик 2: (5*S*)-11-*tert*-бутил-7,7-диметил-3-фенил-17 λ^6 -тиа-2,8,10,16,22-пентаазатетрацикло[16.3.1.15,8.09,14]трикоза-1(21),9(14),10,12,18(22),19-гексаен-15,17,17-трион (2,4 мг, 2%); ESI-MS масса/заряд расч. 533,24603, обнаруженное 534,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,17 минуты (способ А в соответствии с LC).

Пример 153. Получение (14*S*)-8-*tert*-бутил-17-(4-*tert*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,11,18,23-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 417) и (14*S*)-7-бром-8-*tert*-бутил-17-(4-*tert*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,11,18,23-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона

(соединение 418)



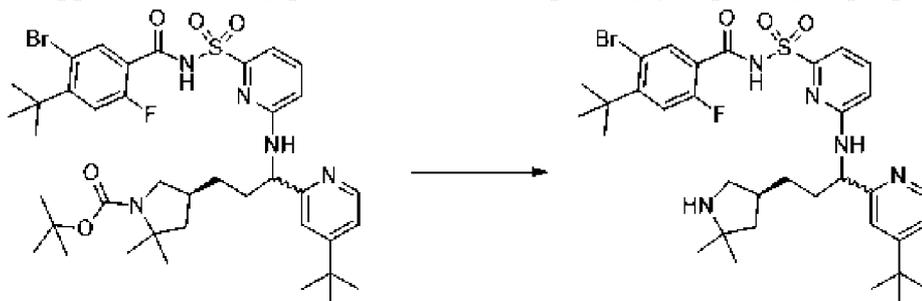
Стадия 1. трет-Бутил-(4S)-4-[3-[[6-[(5-бром-4-трет-бутил-2-фтор-бензоил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]-3-(4-трет-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[00975] В круглодонную колбу загружали 4-трет-бутил-2-фтор-бензойную кислоту (230 мг, 1,1370 ммоль) и THF (7 мл). Добавляли 1,1'-карбонилдимидазол (185 мг, 1,1409 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 2 ч. В отдельной колбе получали раствор трет-бутил-(4S)-4-[3-(4-трет-бутил-2-пиридил)-3-[[6-сульфамойл-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (520 мг, 0,9528 ммоль) в THF (7 мл) в атмосфере азота и его последовательно добавляли с помощью шприца в раствор активированной кислоты. Добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (610,80 мг, 0,6 мл, 4,0122 ммоль) и реакционную смесь

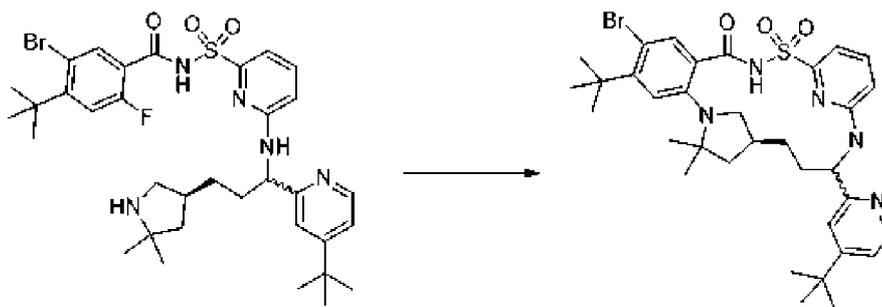
перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 18 ч. Растворители затем удаляли при пониженном давлении. Неочищенный материал непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с элюированием с помощью градиента от 5% до 100% MeCN в воде (с 0,1% муравьиной кислоты в качестве модификатора) с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(5-бром-4-*трет*-бутил-2-фтор-бензоил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (300 мг, 36%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,49 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 2H), 6,62-6,57 (m, 1H), 5,89 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 5,18-5,08 (m, 1H), 4,11-4,00 (m, 1H), 2,77 (t, $J=10,8$ Гц, 1H), 2,32-2,19 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 1H), 1,98-1,83 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,49 (s, 10H), 1,44 (s, 8H), 1,34-1,23 (m, 19H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, CDCl_3) δ -113,56 (br. s., 1F). ESI-MS масса/заряд расч. 801,29346, обнаруженное 802,2 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 2,19 минуты (способ E в соответствии с LC).

Стадия 2. 5-бром-4-*трет*-бутил-*N*-[[6-[[1-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-фтор-бензамид



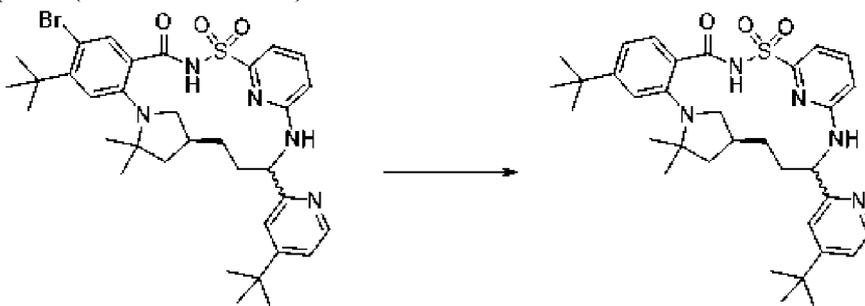
[00976] В круглодонной колбе к раствору *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(5-бром-4-*трет*-бутил-2-фтор-бензоил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]-3-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,3385 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (2 мл 4 М, 8,0000 ммоль), который затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривали с получением неочищенного 5-бром-4-*трет*-бутил-*N*-[[6-[[1-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)-3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-фтор-бензамида (хлористоводородная соль) (297 мг, 107%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,23-8,94 (m, 2H), 8,51 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,85 (br. s., 1H), 7,76-7,60 (m, 3H), 7,33 (d, $J=13,0$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,00 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,24-5,20 (m, 1H), 3,42-3,28 (m, 1H), 2,91-2,79 (m, 1H), 2,44-2,36 (m, 1H), 2,03-1,91 (m, 3H), 1,60-1,35 (m, 15H), 1,27-1,19 (m, 12H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, DMSO-d_6) δ -112,94 (br. s., 1F). ESI-MS масса/заряд расч. 701,241, обнаруженное 702,2 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 1,51 минуты (способ E в соответствии с LC).

Стадия 3. (14*S*)-7-бром-8-*трет*-бутил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,11,18,23-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 418)



[00977] В высушенной на горелке реакционной пробирке 5-бром-4-*tert*-бутил-*N*-[[6-[[1-(4-*tert*-бутил-2-пиридил)-3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-фтор-бензамид (хлористоводородная соль) (240 мг, 0,2917 ммоль) растворяли в DMSO (5 мл), затем добавляли карбонат цезия (815 мг, 2,5014 ммоль). Пробирку запечатывали и нагревали до 150°C. Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 4 дней. Реакционную смесь фильтровали, затем очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C₁₈ и градиента от 5 до 100% ацетонитрила в воде (содержащей 0,1% муравьиной кислоты) с получением (14*S*)-7-бром-8-*tert*-бутил-17-(4-*tert*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,11,18,23-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (35 мг, 17%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,40 (d, *J*=5,1 Гц, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,23 (dd, *J*=5,3, 1,8 Гц, 1H), 7,11-7,00 (m, 2H), 6,85-6,82 (m, 1H), 5,28-5,22 (m, 1H), 3,21 (br. s., 1H), 2,86 (br. s., 1H), 2,22 (br. s., 1H), 1,97-1,83 (m, 3H), 1,72-1,67 (m, 1H), 1,61-1,34 (m, 18H), 1,23 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 681,2348, обнаруженное 682,3 (M+1)⁺; время удерживания: 4,59 минуты (способ F в соответствии с LC).

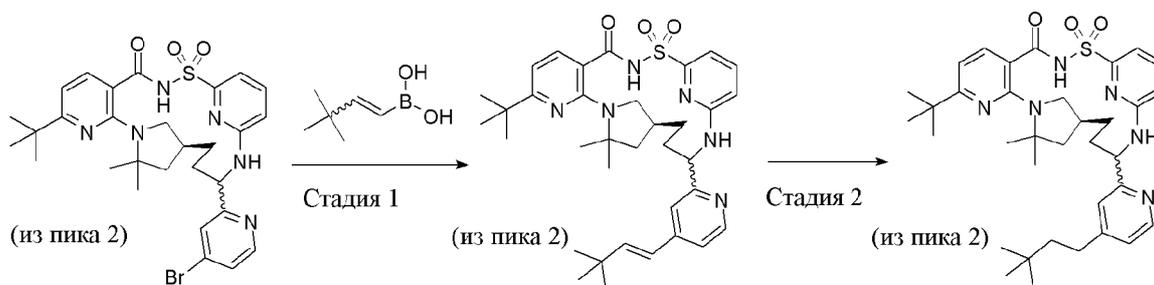
Стадия 4. (14*S*)-8-трет-бутил-17-(4-трет-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,11,18,23-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 417)



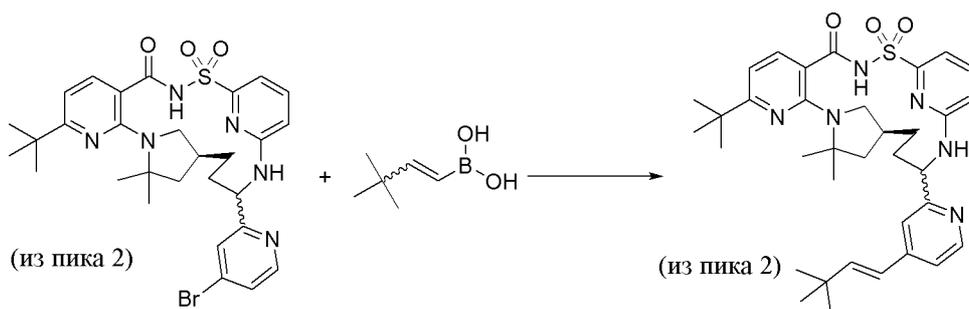
[00978] Палладий на угле (10%, 50% влажн., 5% вес/вес, 30 мг, 0,0141 ммоль) добавляли к смеси (14*S*)-7-бром-8-*tert*-бутил-17-(4-*tert*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,11,18,23-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (30 мг, 0,0435 ммоль) в метаноле (1 мл). Суспензию барботировали водородом в течение 2 мин. и затем реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 48 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали. Неочищенный материал

непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C₁₈ и градиента от 5% до 100% ацетонитрила в воде с получением (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-(4-*трет*-бутилпиридин-2-ил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,11,18,23-тетраазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (15 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,55 (br. s., 1H), 8,41 (d, *J*=5,4 Гц, 1H), 7,66-7,55 (m, 2H), 7,47 (br. s., 1H), 7,32 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,09 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 7,01 (d, *J*=1,7 Гц, 1H), 6,86 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 6,75 (dd, *J*=8,3, 1,5 Гц, 1H), 5,30-5,27 (m, 1H), 3,26-3,19 (m, 1H), 2,91 (t, *J*=10,1 Гц, 1H), 2,30-2,25 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 3H), 1,72-1,67 (m, 1H), 1,60-1,53 (m, 4H), 1,43-1,39 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,24 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 603,32434, обнаруженное 604,4 (M+)⁺; время удерживания: 3,79 минуты (способ F в соответствии с LC).

Пример 154. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-[4-(3,3-диметилбутил)пиридин-2-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 419)



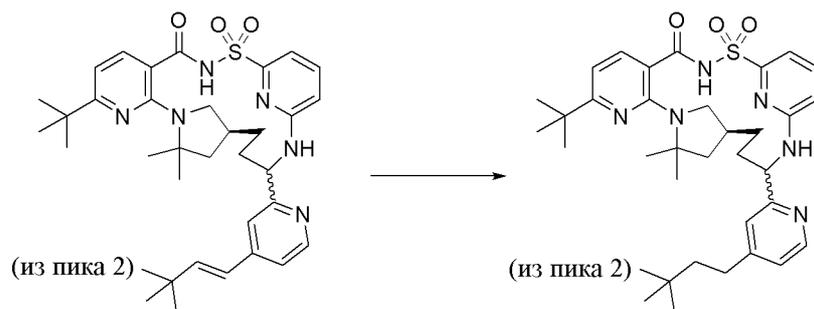
Стадия 1. (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-{4-[(1*E*)-3,3-диметилбут-1-ен-1-ил]пиридин-2-ил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион



[00979] (14*S*)-17-(4-Бромпиридин-2-ил)-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (51,4 мг, 0,08190 ммоль), [(*E*)-3,3-диметилбут-1-енил]бороновую кислоту (22,9 мг, 0,1789 ммоль), аддукт дихлорметана дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) (6,9 мг, 0,008449 ммоль) и 2 М водн. карбоната калия (125 мкл 2 М, 0,2500 ммоль) объединяли в DMF (1 мл) и нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с использованием градиента от 1 до 99% ацетонитрила в 5 мМ водной

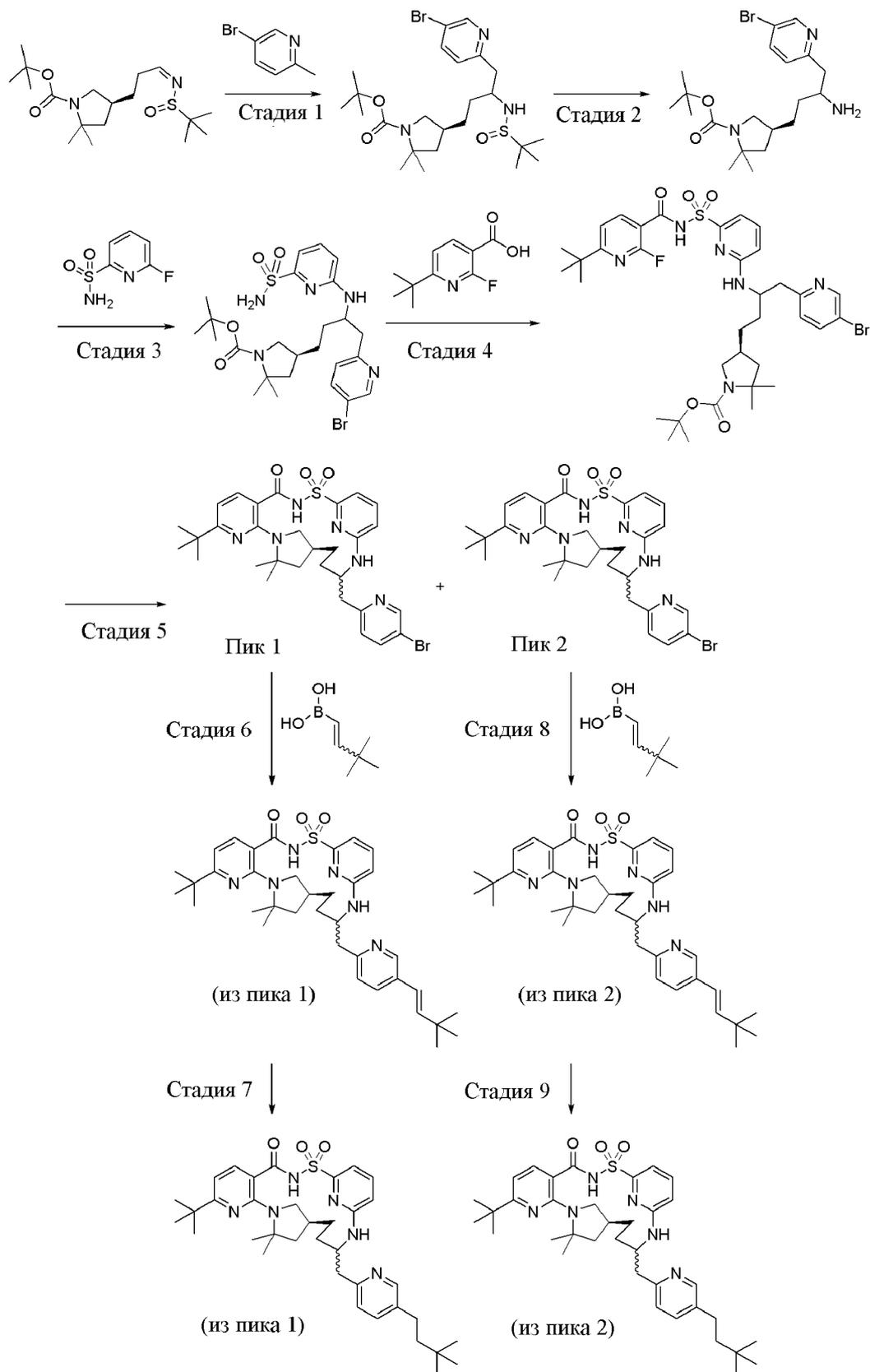
HCl с получением (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-{4-[(1*E*)-3,3-диметилбут-1-ен-1-ил]пиридин-2-ил}-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (30,9 мг, 60%) в виде грязно-белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 630,3352, обнаруженное 631,4 (M+1)⁺; время удерживания: 0,74 минуты (способ D в соответствии с LC).

Стадия 2. (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-[4-(3,3-диметилбутил)пиридин-2-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 419)

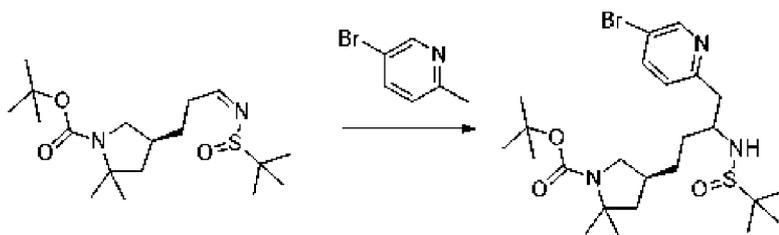


[00980] (14*S*)-8-*трет*-Бутил-17-{4-[(1*E*)-3,3-диметилбут-1-ен-1-ил]пиридин-2-ил}-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (30 мг, 0,04756 ммоль) и Pd/C (12 мг 10% вес/вес, 0,01128 ммоль) объединяли в метаноле (4 мл) в атмосфере водорода в баллоне. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и твердые вещества промывали метанолом. Органические слои выпаривали и неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью от 0 до 100% этилацетата в гексанах с получением (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-[4-(3,3-диметилбутил)пиридин-2-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона в виде белого твердого вещества (5 мг, 17%). ESI-MS масса/заряд расч. 632,3508, обнаруженное 633,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,94 минуты (способ A в соответствии с LC).

Пример 155. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-{[5-(3,3-диметилбутил)пиридин-2-ил]метил}-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 420) и (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-{[5-(3,3-диметилбутил)пиридин-2-ил]метил}-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 421)

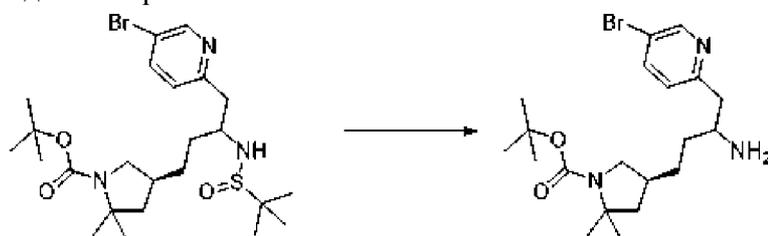


Стадия 1. трет-Бутил-(4S)-4-[4-(5-бром-2-пиридил)-3-(трет-бутилсульфиниламино)бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[00981] Раствор 5-бром-2-метил-пиридина (2,03 г, 11,801 ммоль) в THF (10 мл) медленно добавляли к раствору LDA (2 М в THF/гептане/этилбензоле) (6 мл 2 М, 12,000 ммоль) в THF (50 мл) при -78°C . Полученную в результате смесь перемешивали в течение 3 ч. при -78°C . Затем раствор *трет*-бутил-(4*S*)-4-[(3*Z*)-3-*трет*-бутилсульфинилиминопропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (3 г, 7,8653 ммоль) в THF (15 мл) добавляли по каплям при -78°C и полученную в результате смесь перемешивали при данной температуре в течение 2 ч. После обеспечения медленного нагревания до комнатной температуры на протяжении 1 ч., полученную в результате смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (80 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (3×80 мл). Объединенные экстракты промывали водой (80 мл), высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с применением градиента от 5 до 100% ацетонитрила в воде. Из полученных в результате фракций выпаривали ацетонитрил и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (3×80 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (80 мл), высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Вторую очистку проводили с помощью хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 70 до 100% EtOAc в гептанах с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[4-(5-бром-2-пиридил)-3-(*трет*-бутилсульфиниламино)бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (2,22 г, 53%); ESI-MS масса/заряд расч. 529,1974, обнаруженное 530,2 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 2,02 минуты (способ E в соответствии с LC).

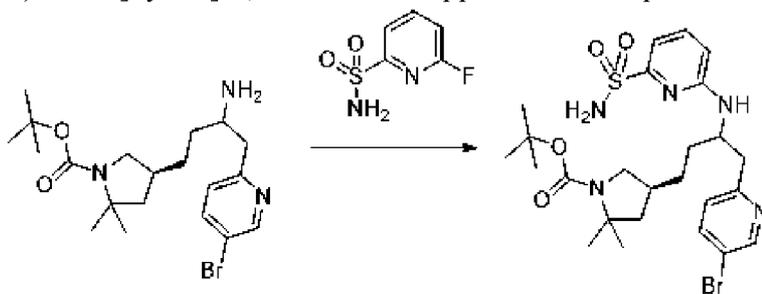
Стадия 2. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-амино-4-(5-бром-2-пиридил)бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[00982] Йод (600 мг, 0,1217 мл, 2,3640 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-(4*S*)-4-[4-(5-бром-2-пиридил)-3-(*трет*-бутилсульфиниламино)бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (6,65 г, 12,534 ммоль) в THF (50 мл) и H_2O (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Затем добавляли вторую часть йода (300 мг, 0,0609 мл, 1,1820 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в

течение дополнительных 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (150 мл) и последовательно промывали водным 5% раствором бикарбоната натрия (2×100 мл), водным 10% раствором тиосульфата натрия (2×100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Полученный в результате неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с элюированием с помощью от 5 до 100% ацетонитрила в воде (с 0,1% муравьиной кислоты в качестве модификатора) с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-амино-4-(5-бром-2-пиридил)бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (4 г, 73%); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,60 (s, 1H), 7,73 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,79-3,56 (m, 1H), 3,18 (dd, $J=7,5, 3,8$ Гц, 1H), 2,98-2,78 (m, 2H), 2,63 (dd, $J=13,7, 8,6$ Гц, 1H), 2,18-2,02 (m, 1H), 1,95-1,82 (m, 1H), 1,52-1,22 (m, 22H). ESI-MS масса/заряд расч. 425,1678, обнаруженное 426,2 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 1,45 минуты (способ E в соответствии с LC).

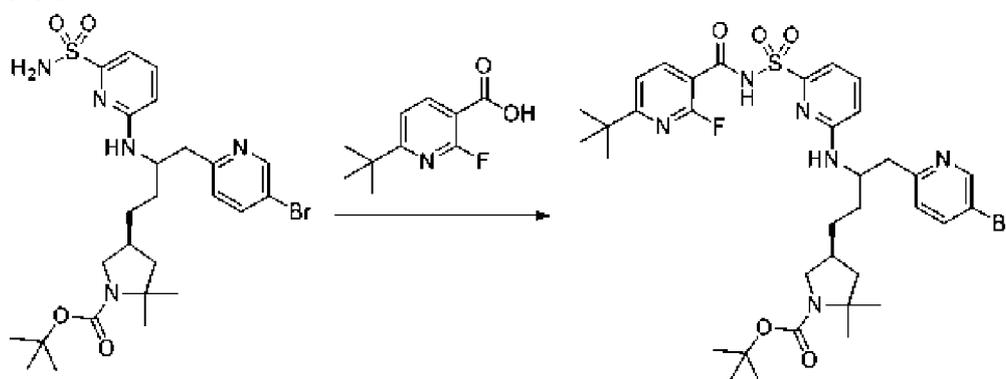
Стадия 3. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[4-(5-бром-2-пиридил)-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[00983] К раствору *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-амино-4-(5-бром-2-пиридил)бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (3,8 г, 8,7338 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамида (4,9 г, 27,814 ммоль) в CH_3CN (28 мл) добавляли DIPEA (4,4520 г, 6 мл, 34,447 ммоль). Реакционную пробирку запечатывали и смесь перемешивали при 120°C в течение 24 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до *rt*. Затем вторую часть DIPEA (2,2260 г, 3 мл, 17,223 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамида (2,4 г, 13,623 ммоль) добавляли к реакционной смеси. Пробирку запечатывали и смесь перемешивали при 120°C в течение 24 ч. Реакционную смесь разделяли между DCM (100 мл) и водой (100 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2×75 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с элюированием с помощью от 5 до 100% ацетонитрила в воде (с 0,1% HCO_2H в качестве модификатора). Фракции продукта объединяли и выпаривали. Добавляли этилацетат (250 мл) и полученный в результате раствор промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (150 мл), затем водой (150 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали *in vacuo* с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[4-(5-бром-2-пиридил)-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата. С помощью второй очистки с помощью хроматографии на силикагеле (с

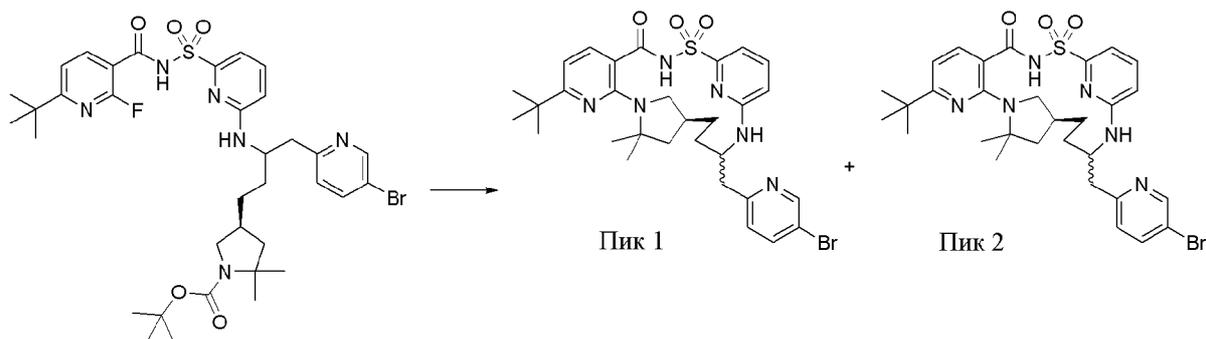
элюированием с помощью от 30 до 65% этилацетата в гептанах) получали *трет*-бутил-(4*S*)-4-[4-(5-бром-2-пиридил)-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат (4,27 г, 84%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,90 (dd, $J=8,3, 2,4$ Гц, 1H), 7,50 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,09 (s, 2H), 7,02-6,84 (m, 2H), 6,58 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,41-4,24 (m, 1H), 3,55-3,40 (m, 1H), 3,04-2,83 (m, 2H), 2,80-2,66 (m, 1H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,88-1,72 (m, 1H), 1,59-1,44 (m, 2H), 1,44-1,28 (m, 15H), 1,22-1,19 (m, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 581,1671, обнаруженное 582,2 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 4,38 минуты (способ F в соответствии с LC).

Стадия 4. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[4-(5-бром-2-пиридил)-3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[00984] Смесь 6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбоновой кислоты (621 мг, 3,149 ммоль) и CDI (577,1 мг, 3,559 ммоль) растворяли в THF (6 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли *трет*-бутил-(4*S*)-4-[4-(5-бром-2-пиридил)-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат (1,038 г, 1,782 ммоль) с последующим добавлением DBU (1,1 мл, 7,356 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение дополнительных 24 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали с помощью 1 н. HCl, затем солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью от 0 до 60% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[4-(5-бром-2-пиридил)-3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (557 мг, 41%) в виде чистого масла. ESI-MS масса/заряд расч. 760,24176, обнаруженное 761,3 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 0,87 минуты (способ D в соответствии с LC).

Стадия 5. (14*S*)-17-[(5-бромпиридин-2-ил)метил]-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион и (14*S*)-17-[(5-бромпиридин-2-ил)метил]-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло [17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион



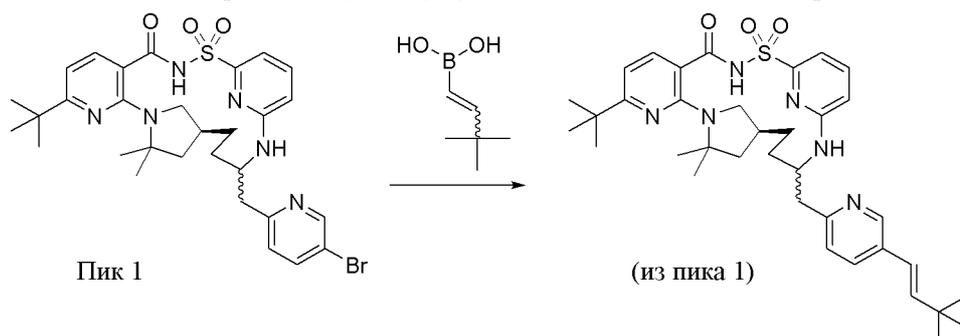
[00985] Стадия 1. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[4-(5-бром-2-пиридил)-3-[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]бутил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат (557 мг, 0,7312 ммоль) и TFA (600 мкл, 7,788 ммоль) объединяли в DCM (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали и использовали непосредственно на следующей стадии.

[00986] Стадия 2. Амин из стадии 1 растворяли в NMP (10 мл) с карбонатом калия (1,21 г, 8,755 ммоль) и нагревали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между этилацетатом и 1 н. HCl. Органические слои разделяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью от 0 до 100% этилацетата в гексанах с получением двух диастереомеров.

[00987] Пик 1: (14*S*)-17-[(5-бромпиридин-2-ил)метил]-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (99,7 мг, 21%); ESI-MS масса/заряд расч. 640,1831, обнаруженное 641,3 (M+1)⁺; время удерживания: 0,79 минуты (способ D в соответствии с LC).

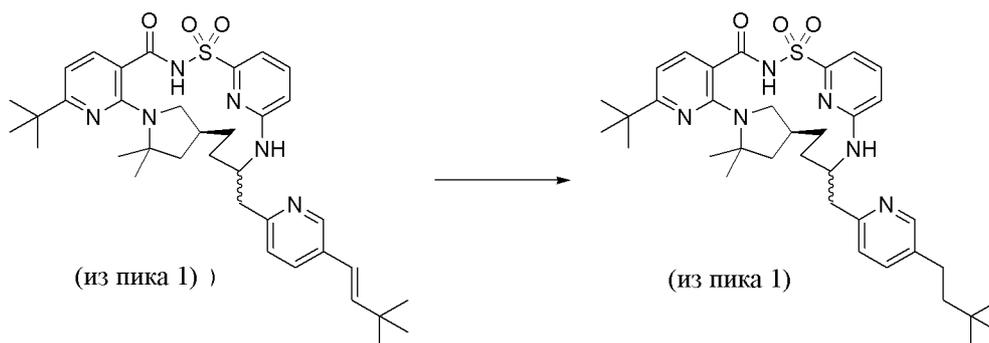
[00988] Пик 2: (14*S*)-17-[(5-бромпиридин-2-ил)метил]-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (120,0 мг, 26%); ESI-MS масса/заряд расч. 640,1831, обнаруженное 641,3 (M+1)⁺; время удерживания: 0,76 минуты (способ D в соответствии с LC).

Стадия 6. (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-({5-[(1*E*)-3,3-диметилбут-1-ен-1-ил]пиридин-2-ил}метил)-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион



[00989] Пик 1 (14*S*)-17-[(5-бромпиридин-2-ил)метил]-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (30,1 мг, 0,04691 ммоль), [(*E*)-3,3-диметилбут-1-енил]бороновую кислоту (12,7 мг, 0,09924 ммоль), аддукт дихлорметана дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) (6 мг, 0,007347 ммоль) и водный карбонат калия (70 мкл 2 М, 0,1400 ммоль) объединяли в DMF (0,5 мл) и нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли с помощью DMSO (0,5 мл), фильтровали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с использованием градиента от 1 до 99% ацетонитрила в 5 mM HCl с получением пика 1, (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-({5-[(*E*)-3,3-диметилбут-1-ен-1-ил]пиридин-2-ил}метил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (хлористоводородная соль) (21,4 мг, 67%), в виде грязно-белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 644,3508, обнаруженное 645,5 (M+1)⁺; время удерживания: 0,7 минуты (способ D в соответствии с LC).

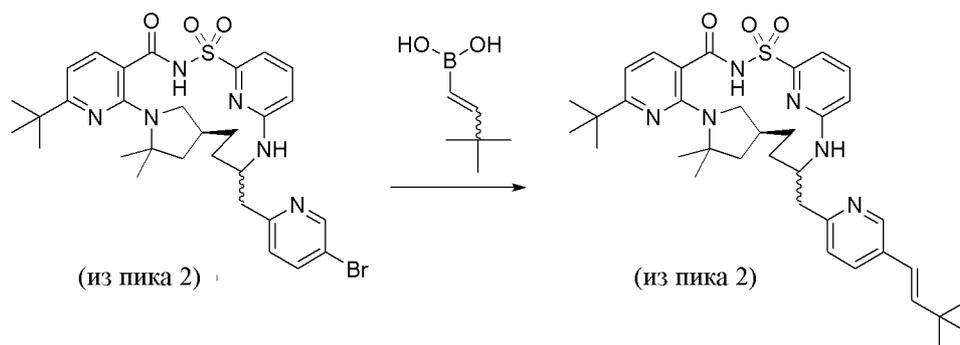
Стадия 7. (14*S*)-8-трет-бутил-17-{{5-(3,3-диметилбутил)пиридин-2-ил}метил}-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 420)



[00990] Пик 1 (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-({5-[(*E*)-3,3-диметилбут-1-ен-1-ил]пиридин-2-ил}метил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (хлористоводородная соль) (21,4 мг, 0,03141 ммоль) и Pd/C (8,9 мг 10% вес/вес, 0,008363 ммоль) объединяли в метаноле (4 мл) в атмосфере водорода в баллоне. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и твердые вещества промывали метанолом. Органические слои выпаривали и неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с использованием градиента от 1 до 99% ацетонитрила в 5 mM HCl с получением пика 1, (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-{{5-(3,3-диметилбутил)пиридин-2-ил}метил}-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (хлористоводородная соль) (6,0 мг, 28%), в виде белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 646,3665, обнаруженное 647,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,86 минуты (способ A в соответствии с LC).

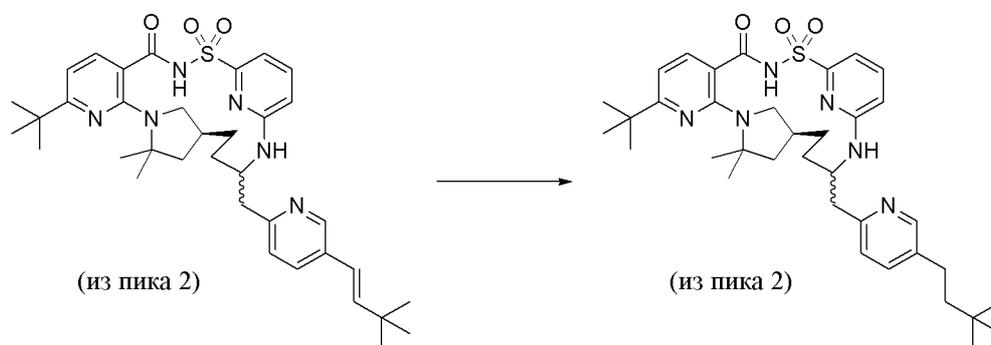
Стадия 8. (14*S*)-8-трет-бутил-17-{{5-[(*E*)-3,3-диметилбут-1-ен-1-ил]пиридин-2-

ил}метил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-
пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион



[00991] Пик 2 (14*S*)-17-[(5-бромпиридин-2-ил)метил]-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (31,7 мг, 0,04941 ммоль), [(*E*)-3,3-диметилбут-1-енил]бороновую кислоту (13,3 мг, 0,1039 ммоль), аддукт дихлорметана дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) (4,5 мг, 0,005510 ммоль) и 2 М водного карбоната калия (75 мкл 2 М, 0,1500 ммоль) объединяли в DMF (0,5 мл) и нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DMSO (0,5 мл), фильтровали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с использованием градиента от 1 до 99% ацетонитрила в 5 mM HCl с получением пика 2, (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-({5-[(*E*)-3,3-диметилбут-1-ен-1-ил]пиридин-2-ил}метил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (хлористоводородная соль) (19,2 мг, 57%), в виде грязно-белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 644,3508, обнаруженное 645,5 (M+1)⁺; время удерживания: 0,73 минуты (способ D в соответствии с LC).

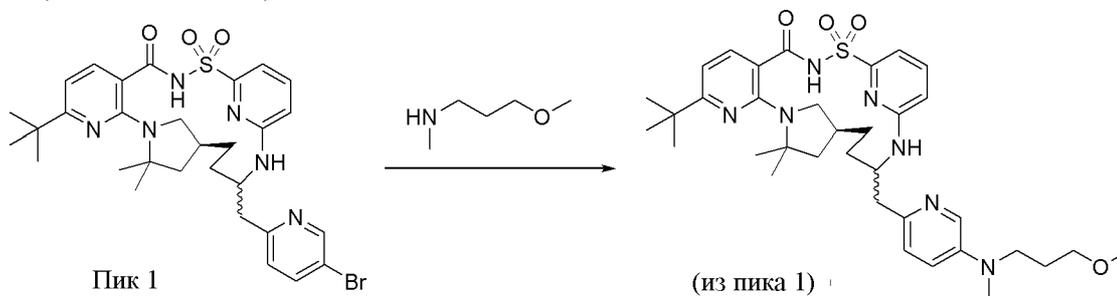
Стадия 9. (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-{{5-[(*E*)-3,3-диметилбутил]пиридин-2-ил}метил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 421)



[00992] Пик 2 (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-{{5-[(*E*)-3,3-диметилбут-1-ен-1-ил]пиридин-2-ил}метил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (хлористоводородная соль) (19,2 мг, 0,02818 ммоль) и Pd/C (8,1 мг 10% вес/вес, 0,007611

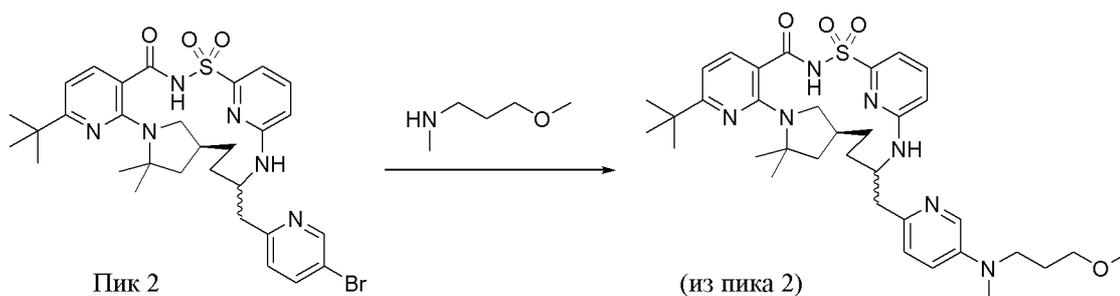
ммоль) объединяли в метаноле (4 мл) в атмосфере водорода в баллоне. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и твердые вещества промывали метанолом. Органические слои выпаривали и неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с использованием градиента от 1 до 99% ацетонитрила в 5 mM HCl с получением (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-{[5-(3,3-диметилбутил)пиридин-2-ил]метил}-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (хлористоводородная соль) (9,9 мг, 51%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 646,3665, обнаруженное 647,5 (M+)⁺; время удерживания: 1,91 минуты (способ А в соответствии с LC).

Пример 156. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-({5-[(3-метоксипропил)(метил)амино]пиридин-2-ил}метил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 422)



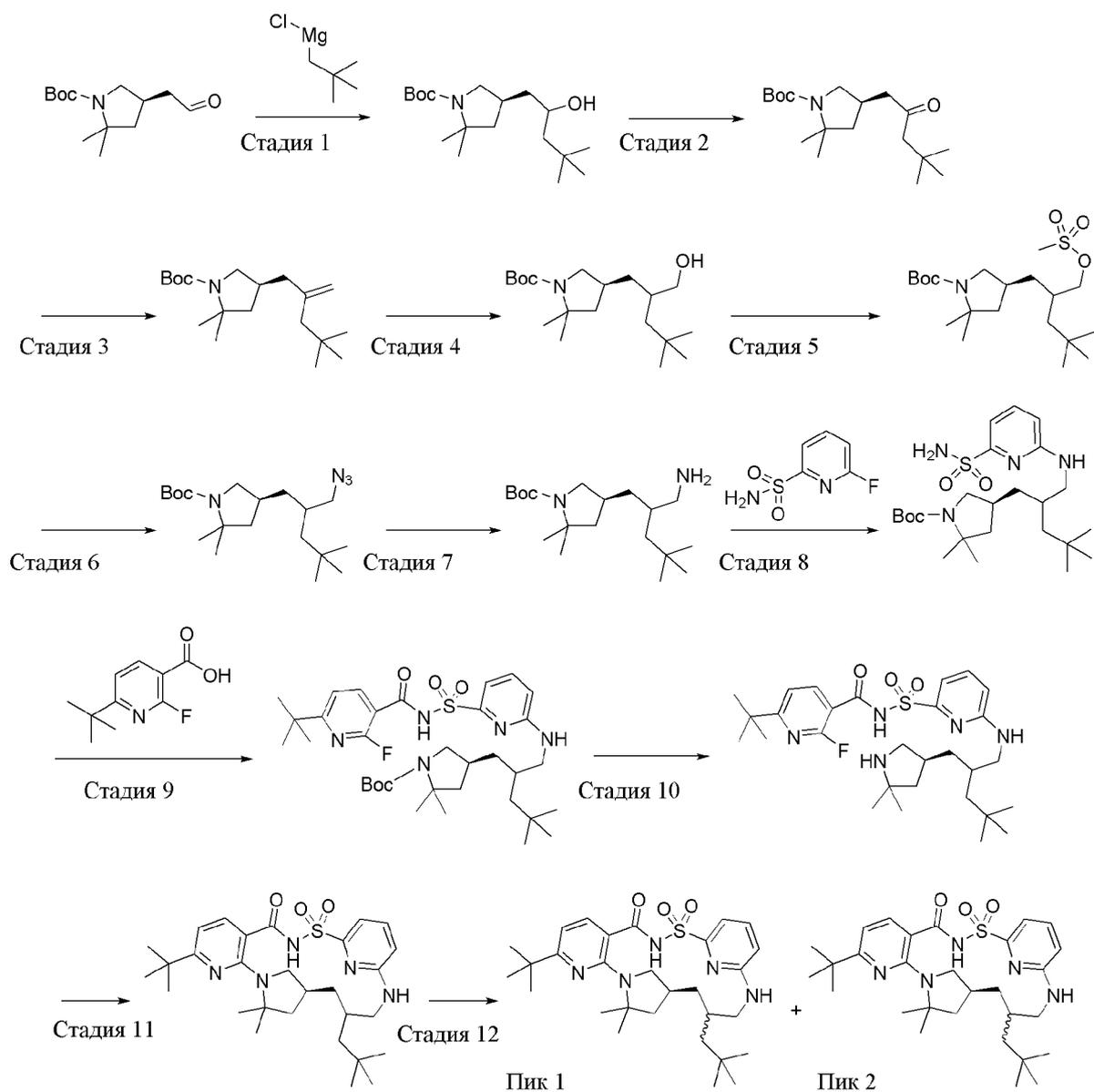
[00993] Пик 1 (14*S*)-17-[(5-бромпиридин-2-ил)метил]-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (27,9 мг, 0,04348 ммоль) и 3-метокси-*N*-метилпропан-1-амин (26,1 мг, 0,2530 ммоль) объединяли в диоксане (400 мкл). Добавляли RuPhos Pd G3 (5,4 мг, 0,006456 ммоль) и *трет*-бутоксид натрия (22,6 мг, 0,2352 ммоль). Полученную в результате смесь продували газообразным азотом, затем перемешивали при 90°C в течение 6 ч. Данную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью DMSO (600 мкл), фильтровали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с применением градиента от 1 до 99% ацетонитрила в 5 mM HCl с получением пика 1 (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-({5-[(3-метоксипропил)(метил)амино]пиридин-2-ил}метил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (хлористоводородная соль) (4,7 мг, 15%). ESI-MS масса/заряд расч. 663,3567, обнаруженное 664,6 (M+)⁺; время удерживания: 1,68 минуты (способ А в соответствии с LC).

Пример 157. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-({5-[(3-метоксипропил)(метил)амино]пиридин-2-ил}метил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 423)

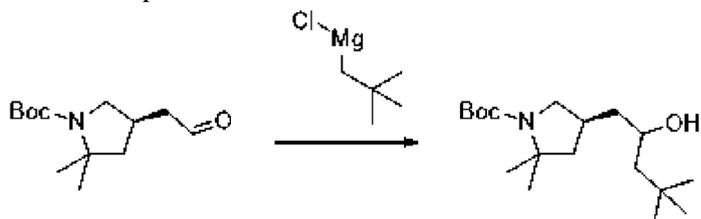


[00994] Пик 2 (14*S*)-17-[(5-бромпиридин-2-ил)метил]-8-*трет*-бутил-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (26,5 мг, 0,04130 ммоль) и 3-метокси-*N*-метилпропан-1-амин (27,0 мг, 0,2617 ммоль) объединяли в диоксане (400 мкл). Добавляли RuPhos Pd G3 (5,3 мг, 0,006337 ммоль) и *трет*-бутоксид натрия (23,1 мг, 0,2404 ммоль). Полученную в результате смесь продували газообразным азотом, затем перемешивали при 90°C в течение 6 ч. Данную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью DMSO (600 мкл), фильтровали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с использованием градиента от 1 до 99% ацетонитрила в 5 mM HCl с получением (14*S*)-8-*трет*-бутил-17-({5-[(3-метоксипропил)(метил)амино]пиридин-2-ил}метил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (хлористоводородная соль) (2,8 мг, 10%). ESI-MS масса/заряд расч. 663,3567, обнаруженное 664,5 (M+1)⁺; время удерживания: 1,75 минуты (способ А в соответствии с LC).

Пример 158. Получение (14*S*)-8-*трет*-бутил-16-(2,2-диметилпропил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 424), (14*S*)-8-*трет*-бутил-16-(2,2-диметилпропил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 425) и (14*S*)-8-*трет*-бутил-16-(2,2-диметилпропил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 426)



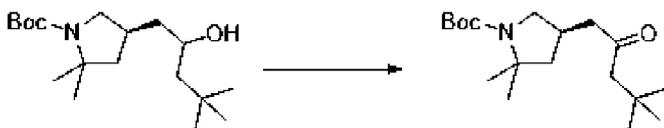
Стадия 1. трет-Бутил-(4R)-4-(2-гидрокси-4,4-диметил-пентил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[00995] К раствору *трет*-бутил-(4R)-2,2-диметил-4-(2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилата (1,68 г, 6,3071 ммоль) в THF (27 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор хлорида неопентилмагния в THF (14 мл 1 М, 14,0 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч., затем гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (30 мл). Смесь разбавляли в этилацетате (100 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным

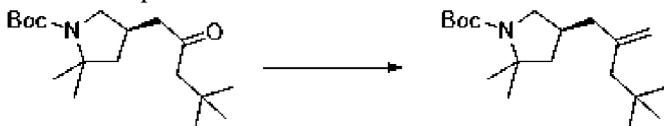
сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью от 0% до 50% этилацетата в гептанах с получением *трет*-бутил-(4*R*)-4-(2-гидрокси-4,4-диметил-пентил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (1,403 г, 64%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,86-3,64 (m, 2H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,37-2,26 (m, 1H), 2,03-1,89 (m, 1H), 1,53-1,44 (m, 12H), 1,43-1,29 (m, 9H), 0,99-0,97 (m, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 313,2617, обнаруженное 258,2 ($\text{M-tBu}+2\text{H}=\text{M}-55$) $^+$; время удерживания: 2,07 минуты (способ E в соответствии с LC).

Стадия 2. *трет*-Бутил-(4*R*)-4-(4,4-диметил-2-оксо-пентил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[00996] К раствору *трет*-бутил-(4*R*)-4-(2-гидрокси-4,4-диметил-пентил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (1,18 г, 3,3878 ммоль) в DCM (12 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (1,87 г, 4,4089 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (40 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×40 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (20 мл) и солевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием от 0 до 40% этилацетата в гептанах с получением *трет*-бутил-(4*R*)-4-(4,4-диметил-2-оксо-пентил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (997 мг, 93%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 311,246, обнаруженное 256,2 ($\text{M-tBu}+2\text{H}=\text{M}-55$) $^+$; время удерживания: 2,11 минуты (способ E в соответствии с LC).

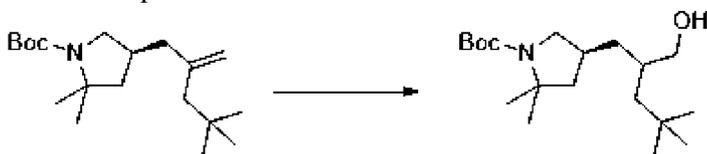
Стадия 3. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-(4,4-диметил-2-метилен-пентил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[00997] К раствору бромида метил(трифенил)фосфония (1,64 г, 4,5910 ммоль) в THF (8,5 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор NaHMDS в THF (4,6 мл 1 M, 4,6000 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный в результате желтый раствор обрабатывали *трет*-бутил-(4*R*)-4-(4,4-диметил-2-оксо-пентил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилатом (580 мг, 1,8268 ммоль) в THF (8,5 мл) и данную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду (30 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2×20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием

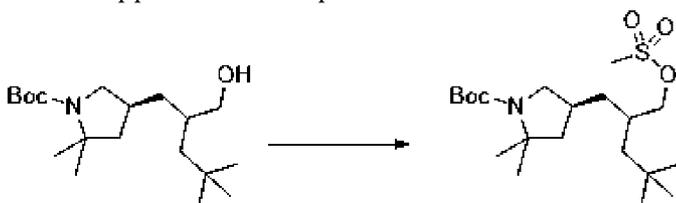
с помощью 0% - 20% этилацетата в гептанах с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-(4,4-диметил-2-метил-пентил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (444 мг, 77%) в виде бесцветного масла. ESI-MS масса/заряд расч. 309,2668, обнаруженное 254,2 (M-tBu+2H=M-55)⁺; время удерживания: 2,51 минуты (способ E в соответствии с LC).

Стадия 4. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[2-(гидроксиметил)-4,4-диметил-пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[00998] Раствор *трет*-бутил-(4*S*)-4-(4,4-диметил-2-метил-пентил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (444 мг, 1,3629 ммоль) в THF (15 мл) охлаждали до 0°C и добавляли раствор 9-борабицикло[3.3.1]нонана в THF (9,5 мл 0,5 М, 4,7500 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. После охлаждения до 0°C медленно добавляли 1 н. NaOH (6,9 мл, 6,9000 ммоль) и пероксид водорода (666 мг, 0,6000 мл, 6,8529 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенное масло очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 20% этилацетата в гептанах с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[2-(гидроксиметил)-4,4-диметил-пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (440 мг, 89%) в виде бесцветного масла. ESI-MS масса/заряд расч. 327,2773, обнаруженное 272,2 (M-tBu+2H=M-55)⁺; время удерживания: 2,08 минуты (способ E в соответствии с LC).

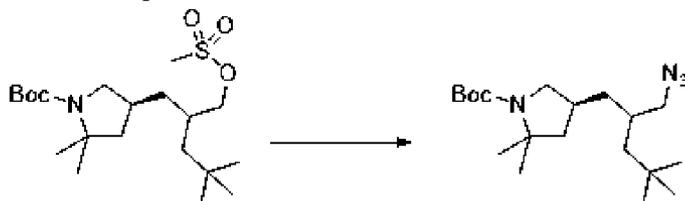
Стадия 5. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[4,4-диметил-2-(метилсульфонилоксиметил)пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[00999] К раствору *трет*-бутил-(4*S*)-4-[2-(гидроксиметил)-4,4-диметил-пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (440 мг, 1,2092 ммоль) в DCM (6,5 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (159,72 мг, 0,22 мл, 1,5784 ммоль) с последующим добавлением метансульфонилхлорида (165,76 мг, 0,112 мл, 1,4470 ммоль). Ледяную баню удаляли и смесь перемешивали в течение 2,5 ч. Смесь разделяли между DCM (25 мл) и водой (20 мл). Фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2 × 20 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (2 × 20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного *трет*-бутил-(4*S*)-4-[4,4-диметил-2-(метилсульфонилоксиметил)пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (540 мг, 101%) в виде бесцветного масла. ESI-MS масса/заряд

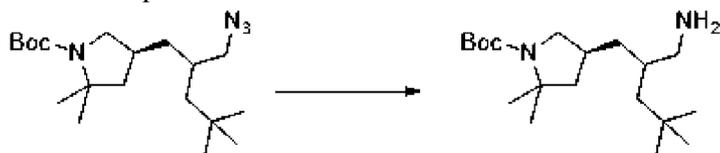
расч. 405,25488, обнаруженное 350,2 (M-tBu+2H=M-55)⁺; время удерживания: 2,09 минуты (способ E в соответствии с LC).

Стадия 6. трет-Бутил-(4S)-4-[2-(азидометил)-4,4-диметил-пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



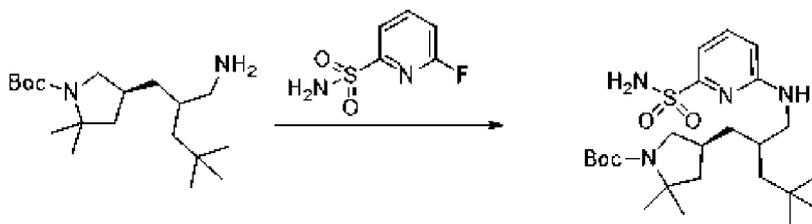
[001000] К раствору *tert*-бутил-(4S)-4-[4,4-диметил-2-(метилсульфонилоксиметил)пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (540 мг, 1,2169 ммоль) в DMF (8,5 мл) добавляли азид натрия (175 мг, 2,6919 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч. при 65°C. Смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 25 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (3 × 25 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного *tert*-бутил-(4S)-4-[2-(азидометил)-4,4-диметил-пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (446 мг, 95%) в виде бесцветного масла. ESI-MS масса/заряд расч. 352,2838, обнаруженное 253,4 (M-Boc+2H=M-99)⁺; время удерживания: 2,41 минуты (способ E в соответствии с LC).

Стадия 7. трет-Бутил-(4S)-4-[2-(аминометил)-4,4-диметил-пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



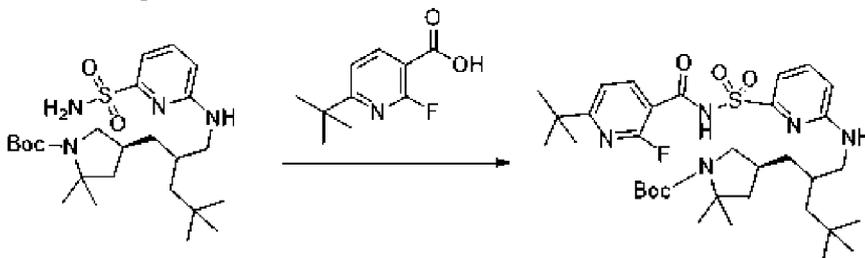
[001001] Раствор *tert*-бутил-(4S)-4-[2-(азидометил)-4,4-диметил-пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (446 мг, 1,1513 ммоль) в метаноле (11 мл) дегазировали путем барботирования азотом в течение 10 мин. К раствору добавляли 10% палладия на угле (50% влажн.; 230 мг, 0,1081 ммоль) и смесь дегазировали с помощью азота в течение дополнительных 10 мин. Смесь барботировали водородом в течение 10 мин. и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 4 ч. Смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (25 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного *tert*-бутил-(4S)-4-[2-(аминометил)-4,4-диметил-пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (349 мг, 88%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,78-3,59 (m, 1H), 2,98-2,82 (m, 1H), 2,66-2,54 (m, 1H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,53-1,34 (m, 16H), 1,32-1,22 (m, 6H), 0,91-0,88 (m, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 326,29333, обнаруженное 327,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,51 минуты (способ E в соответствии с LC).

Стадия 8. трет-Бутил-(4S)-4-[4,4-диметил-2-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]метил]пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[001002] К раствору *трет*-бутил-(4*S*)-4-[2-(аминометил)-4,4-диметил-пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (82 мг, 0,2509 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли DIPEA (129,85 мг, 0,175 мл, 1,0047 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфоамид (445 мг, 2,5260 ммоль). Реакционный флакон запечатывали и смесь нагревали при 120°C в течение 18 ч. Полученную в результате смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с элюированием с помощью от 5% до 100% метанола в воде с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[4,4-диметил-2-[[6-сульфамоил-2-пиридил)амино]метил]пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (75 мг, 62%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 482,29266, обнаруженное 427,2 (M-tBu+2H=M-55)⁺; время удерживания: 2,03 минуты (способ E в соответствии с LC).

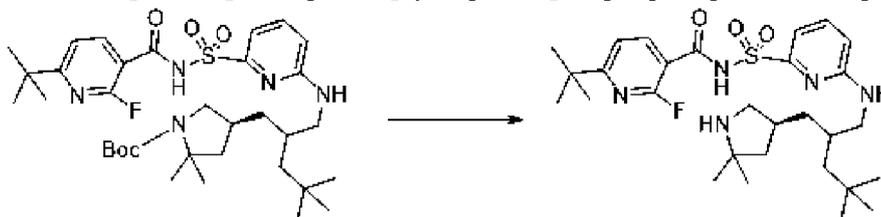
Стадия 9. трет-Бутил-(4*S*)-4-[2-[[[6-[(6-трет-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил)амино]метил]-4,4-диметил-пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[001003] В круглодонную колбу загружали 6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбоновую кислоту (50 мг, 0,2535 ммоль) и THF (1,5 мл). Добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (41 мг, 0,2529 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. В отдельной колбе раствор *трет*-бутил-(4*S*)-4-[4,4-диметил-2-[[[6-сульфамоил-2-пиридил)амино]метил]пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (75 мг, 0,1554 ммоль) в THF (1 мл) получали в атмосфере азота и его добавляли в раствор активированной кислоты. Затем добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (71,260 мг, 70 мкл, 0,4681 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. После концентрирования при пониженном давлении неочищенный материал очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с элюированием с помощью градиента от 5% до 100% метанола в воде с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[2-[[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил)амино]метил]-4,4-диметил-пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (95 мг, 79%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,71 (br s, 1H), 8,34 (dd, J=9,8, 8,8 Гц, 1H), 7,56-7,49 (m, 1H), 7,46-7,41 (m,

1H), 7,13 (dd, $J=7,8$, 2,0 Гц, 1H), 6,43-6,36 (m, 1H), 4,79-4,67 (m, 1H), 3,50-3,42 (m, 4H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,25-2,14 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,49-1,42 (m, 10H), 1,35-1,26 (m, 17H), 0,90 (br s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 661,3673, обнаруженное 662,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,37 минуты (способ E в соответствии с LC).

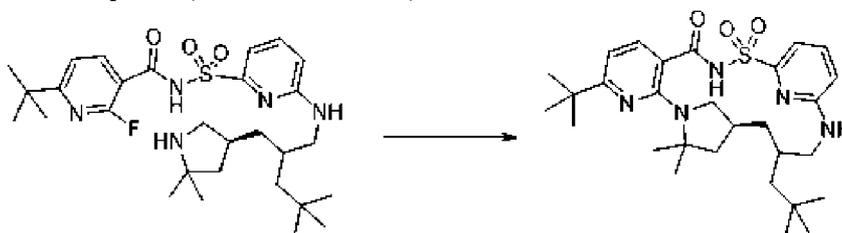
Стадия 10. 6-трет-Бутил-N-[[6-[[2-[[[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]метил]-4,4-диметил-пентил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-фтор-пиридин-3-карбоксамид



[001004] Раствор *трет*-бутил-(4S)-4-[2-[[[6-[(6-*трет*-бутил-2-фтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]метил]-4,4-диметил-пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (95 мг, 0,1435 ммоль) в DCM (1 мл) обрабатывали с помощью 4 M HCl в диоксане (0,4 мл, 1,6 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч. при комнатной температуре, смесь концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного 6-*трет*-бутил-N-[[6-[[2-[[[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]метил]-4,4-диметил-пентил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-фтор-пиридин-3-карбоксамид

(хлористоводородная соль) (103 мг, 91%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,48 (br s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,89-8,76 (m, 1H), 8,18-8,10 (m, 1H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 7,16 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,81-6,73 (m, 1H), 3,51-3,43 (m, 2H), 3,28-3,21 (m, 2H), 2,87-2,72 (m, 1H), 2,71-2,62 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,39-1,33 (m, 3H), 1,32-1,25 (m, 14H), 0,80 (s, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 561,3149, обнаруженное 562,2 ($M+1$)⁺; время удерживания: 1,62 минуты (способ E в соответствии с LC).

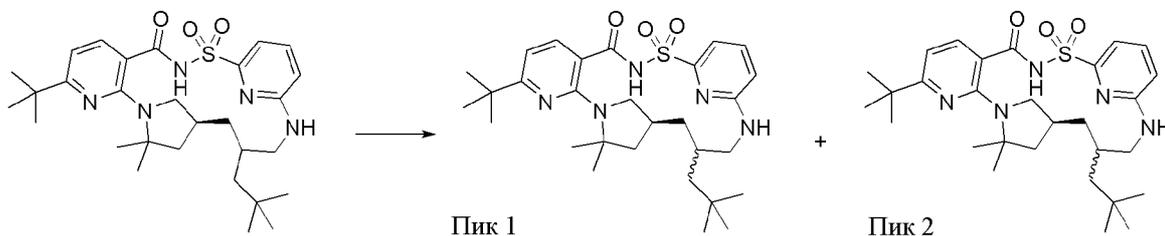
Стадия 11. (14S)-8-трет-бутил-16-(2,2-диметилпропил)-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 424)



[001005] К раствору 6-*трет*-бутил-N-[[6-[[2-[[[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]метил]-4,4-диметил-пентил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-2-фтор-пиридин-3-карбоксамид (хлористоводородная соль) (85 мг, 0,1421 ммоль) в DMSO (1,5 мл) добавляли карбонат калия (150 мг, 1,0853 ммоль). Реакционный флакон запечатывали и смесь перемешивали при 120°C в течение 24 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с элюированием с помощью от 5% до 100% метанола в воде с получением (14S)-8-*трет*-бутил-16-(2,2-

диметилпропил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (21 мг, 27%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,51-7,29 (m, 2H), 6,91-6,82 (m, 1H), 6,65-6,48 (m, 1H), 6,47-6,31 (m, 2H), 3,95-3,80 (m, 1H), 3,57-3,37 (m, 1H), 3,05-2,92 (m, 1H), 2,76-2,65 (m, 1H), 2,30-2,09 (m, 1H), 1,94-1,76 (m, 1H), 1,70 (dd, $J=11,2, 4,4$ Гц, 1H), 1,62 (s, 1H), 1,57 (s, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,45-1,35 (m, 2H), 1,34-1,16 (m, 12H), 0,97-0,84 (m, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 541,30865, обнаруженное 542,3 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 4,06 минуты (способ F в соответствии с LC).

Стадия 12. (14*S*)-8-трет-бутил-16-(2,2-диметилпропил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 425) и (14*S*)-8-трет-бутил-16-(2,2-диметилпропил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 426)



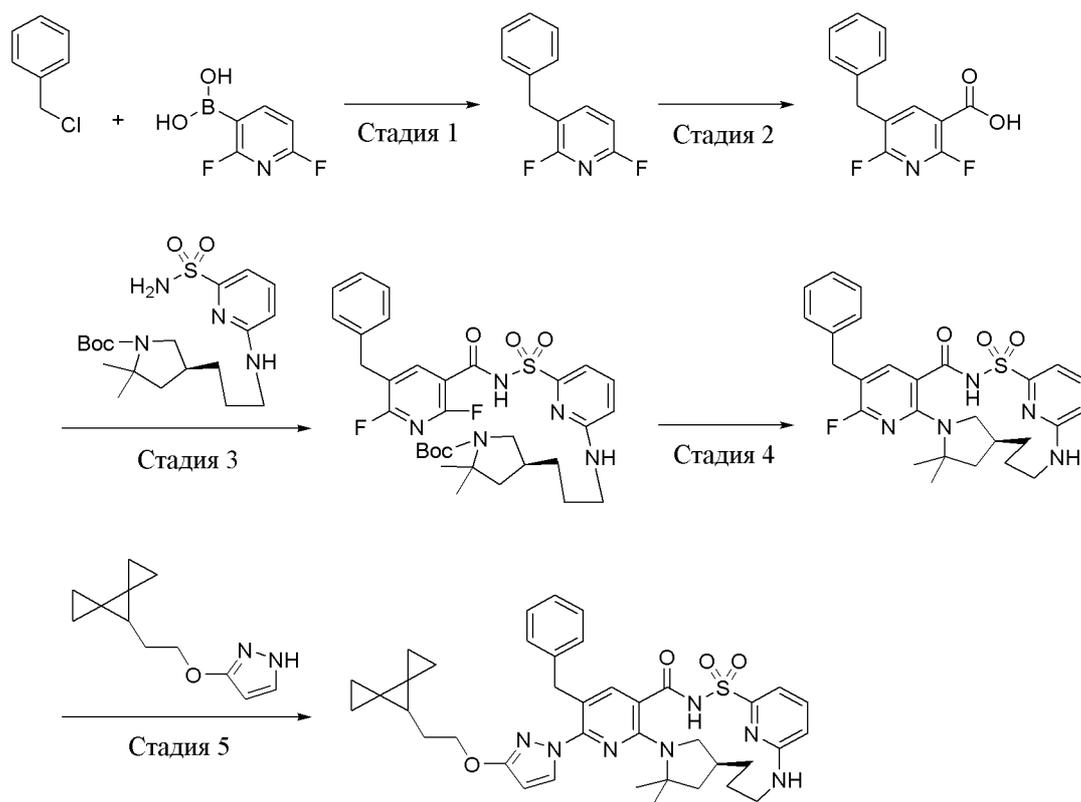
[001006] (14*S*)-8-трет-Бутил-16-(2,2-диметилпропил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (8,6 мг, 0,01587 ммоль) (смесь диастереомеров 30:70) подвергали хиральной SFC с применением колонки ChiralPak IG (250 \times 10 мм; 5 мкм) при 35 $^\circ\text{C}$. Подвижная фаза представляла собой 18% MeOH (с 20 mM NH $_3$), 82% CO $_2$ при скорости потока 10 мл/мин. Концентрация образца составляла 24 мг/мл в метаноле (без модификаторов), объем вводимого образца 70 мкл при давлении на выходе 152 бара, длина волны детектирования составляет 210 нм. С помощью выпаривания растворителей получали два изомера в виде бесцветных пленок.

[001007] Пик 1: (14*S*)-8-трет-бутил-16-(2,2-диметилпропил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (1,2 мг, 47%); ESI-MS масса/заряд расч. 541,30865, обнаруженное 542,48 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 2,44 минуты (способ A в соответствии с LC).

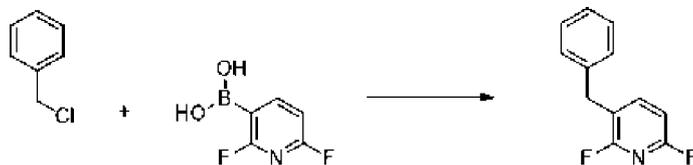
[001008] Пик 2: (14*S*)-8-трет-бутил-16-(2,2-диметилпропил)-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (3,7 мг, 61%); ESI-MS масса/заряд расч. 541,30865, обнаруженное 542,52 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 2,45 минуты (способ A на основе LC).

Пример 159. Получение (14*S*)-7-бензил-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-

пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 427)

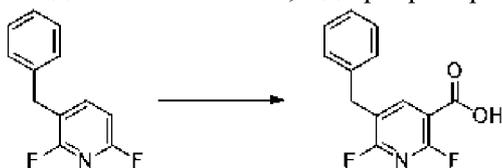


Стадия 1. 3-бензил-2,6-дифтор-пиридин



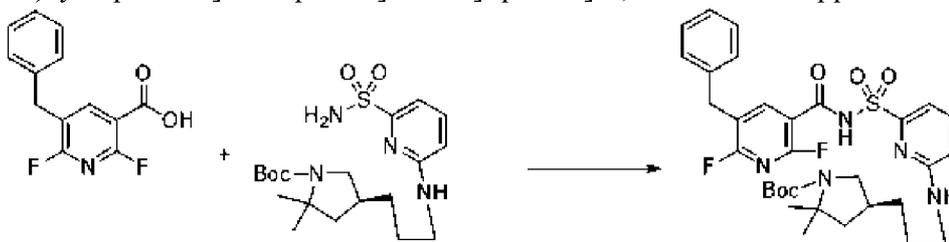
[001009] В круглодонной колбе объемом 250 мл смешивали (2,6-дифтор-3-пиридил)бороновую кислоту (3,1351 г, 19,73 ммоль), хлорид бензила (2,64 г, 20,86 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,5525 г, 0,4781 ммоль) с DME (80 мл) и водным Na_2CO_3 (40 мл 2,0 М, 80,00 ммоль). Полученную в результате смесь продували газообразным азот в течение 5 мин. и затем перемешивали с обратным холодильником при 110°C в течение 92 ч. Данную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит (промывали с помощью 100 мл EtOAc). Фильтрат разбавляли с помощью H_2O (100 мл) и слои разделяли. Органический слой оставляли отдельно и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H_2O (100 мл) и солевого раствора (100 мл), затем высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали *in vacuo*. С помощью очистки с помощью хроматографии на силикагеле (220 г диоксида кремния) с применением элюента с градиентом от 0 до 15% EtOAc в гексанах получали бесцветное масло, 3-бензил-2,6-дифтор-пиридин (2,6395 г, 65%); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,06 (dt, $J=9,9, 8,0$ Гц, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 3H), 7,14 (dd, $J=8,0, 2,7$ Гц, 1H), 3,98 (s, 2H).

Стадия 2. 5-бензил-2,6-дифтор-пиридин-3-карбоновая кислота



[001010] В круглодонной колбе объемом 100 мл диизопропиламин (3,0 мл, 21,41 ммоль) и THF (25 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере азота, после чего добавляли раствор *n*-BuLi (8,0 мл 2,5 М, 20,00 ммоль) в гексанах. Полученную в результате смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин., после чего раствор 3-бензил-2,6-дифтор-пиридина (2,7675 г, 13,49 ммоль) в THF (10 мл) добавляли за один раз. Полученную в результате смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч., после чего данную смесь барботировали потоком CO_2 (постоянный поток из иглы 16 калибра в течение 10 мин.). Полученную в результате смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин., после чего ее нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч. Затем данную смесь выливали в колбу, содержащую 1 н. раствор HCl (100 мл), и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 \times 75 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H_2O (100 мл) и солевого раствора (100 мл), затем высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали *in vacuo* с получением вязкой желтой жидкости, которая затвердевала при воздействии высокого вакуума в течение ночи. Полученный продукт, вероятно, имеет чистоту только $\sim 50\%$: 5-бензил-2,6-дифтор-пиридин-3-карбоновая кислота (3,7 г, 55%).

Стадия 3. трет-Бутил-(4S)-4-[3-[[6-[(5-бензил-2,6-дифтор-пиридин-3-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат

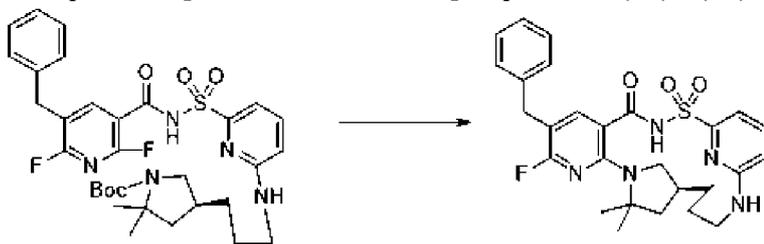


[001011] Во флаконе объемом 20 мл 5-бензил-2,6-дифтор-пиридин-3-карбоновую кислоту (402,5 мг, 0,8075 ммоль) смешивали с DCM (7,0 мл) и охлаждали до 0°C , к ней добавляли DMF (20 мкл, 0,2583 ммоль) и хлорид оксалила (200 мкл, 2,293 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали до комнатной температуры в течение 4 ч. Убедившись, что хлорангидрид действительно образовывался (при гашении небольшого образца с помощью морфолина с получением (5-бензил-2,6-дифтор-3-пиридил)-морфолино-метанона), смесь выпаривали *in vacuo*.

[001012] Отдельно во флаконе для воздействия микроволновым излучением объемом 20 мл получали раствор трет-бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[3-[[6-сульфамойл-2-пиридил]амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (450 мг, 0,8574 ммоль) и DIPEA (1,0 мл, 5,741 ммоль) в DCM (6,0 мл). Неочищенный хлорангидрид, полученный выше, растворяли в DCM (3,0 мл) и добавляли в раствор сульфонида. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Затем данную смесь

выливали в 0,5 н. HCl (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O (20 мл) и солевого раствора (20 мл), затем высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. С помощью очистки с помощью хроматографии на силикагеле (24 г диоксида кремния) с применением элюента с градиентом от 0 до 80% EtOAc в гексанах получали бежевую пену. Данная пена содержала продукт, но он был в значительной степени загрязнен (чистота: ~30% согласно UPLC): *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(5-бензил-2,6-дифтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (245,6 мг, 14%); ESI-MS *масса/заряд* расч. 643,264, обнаруженное 644,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,13 минуты (способ А в соответствии с LC).

Стадия 4. (1*S*)-7-бензил-8-фтор-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион

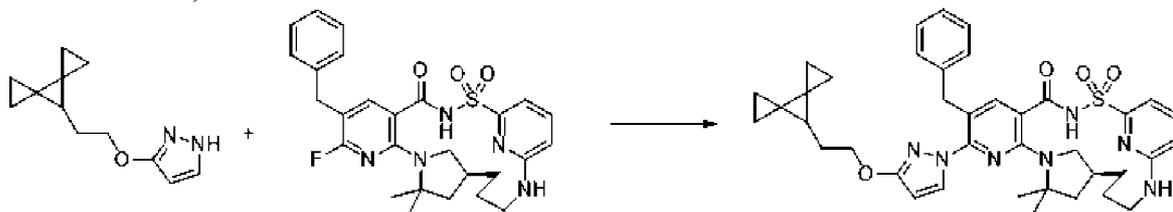


[001013] Стадия 1. Во флаконе объемом 20 мл *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(5-бензил-2,6-дифтор-пиридин-3-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат (245,6 мг, 0,1145 ммоль) растворяли в DCM (2,0 мл), к которому добавляли TFA (0,5 мл, 6,490 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч. Данный раствор выпаривали *in vacuo*, повторно растворяли в MeOH (3,0 мл), затем фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C₁₈ и элюента с градиентом от 1 до 60% MeCN в H₂O, содержащего 5 mM раствор HCl, с получением загрязненного (чистота: ~40%) 5-бензил-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-2,6-дифтор-пиридин-3-карбоксамида (хлористоводородная соль) (156,1 мг, 94%); ESI-MS *масса/заряд* расч. 543,21155, обнаруженное 544,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,25 минуты (способ А в соответствии с LC).

[001014] Стадия 2: Во флаконе объемом 1 драхма продукт из стадии 1 растворяли в NMP (1,5 мл), к которому добавляли K₂CO₃ (107,1 мг, 0,7749 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 160°C в течение 21,5 ч. Данную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем выливали в 1 н. HCl (3 мл). Добавляли EtOAc (2 мл). Фазы энергично смешивали и затем обеспечивали осаждение двух слоев. Органический слой фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C₁₈ и элюента с градиентом от 1 до 99% ацетонитрила в воде, содержащей 5 mM раствор HCl, с получением желтого твердого вещества, (1*S*)-7-бензил-8-фтор-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]-тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (19,7 мг, 33%); ¹H ЯМР (400 МГц,

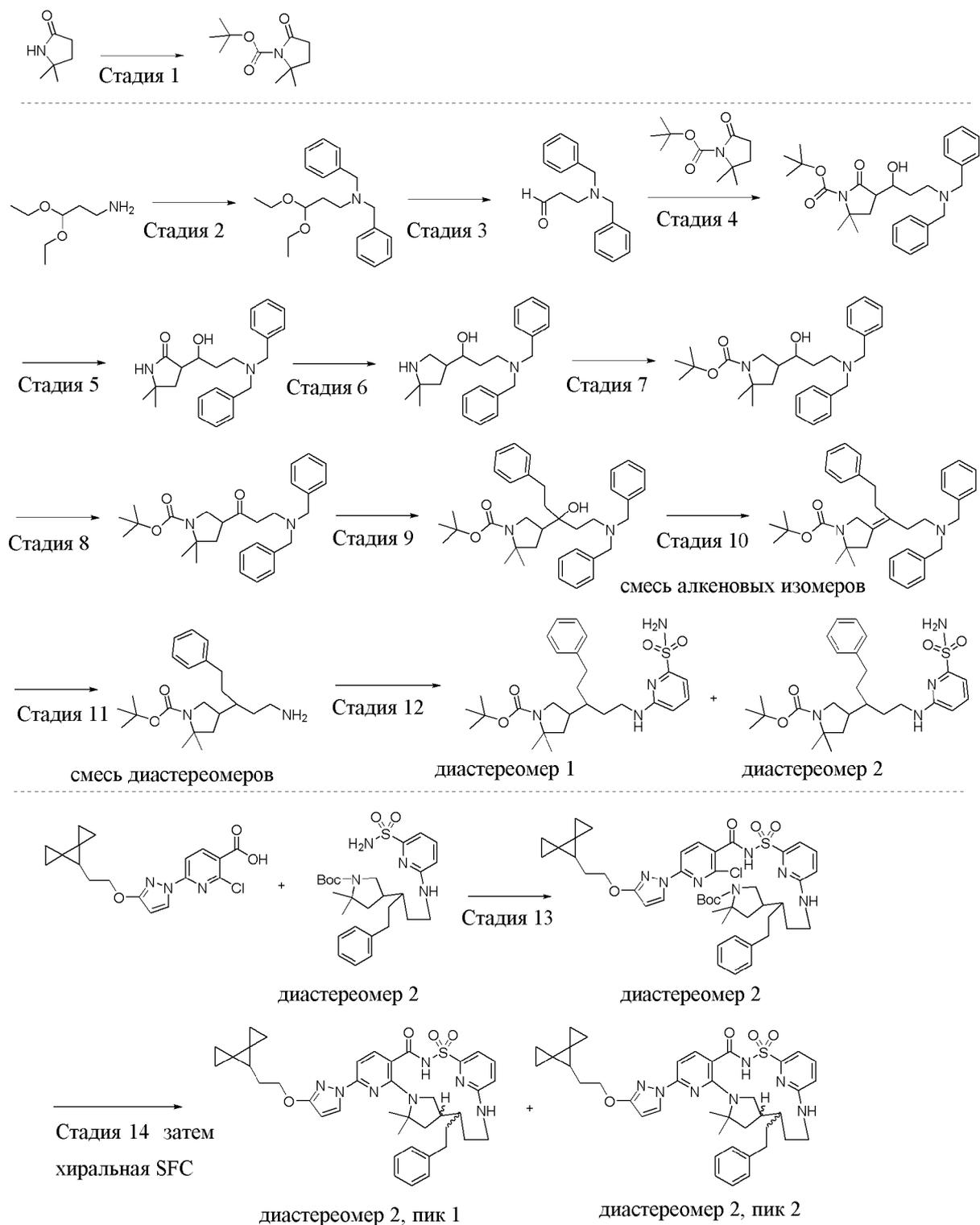
DMSO-d₆) δ 12,54 (s, 1H), 7,78 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,57 (dd, $J=8,5, 7,2$ Гц, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,27-7,16 (m, 3H), 7,05 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,98 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,88-3,77 (m, 2H), 3,14-3,04 (m, 1H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,63 (t, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,81 (dd, $J=11,9, 5,3$ Гц, 1H), 1,78-1,67 (m, 1H), 1,61-1,55 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,52-1,46 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,38-1,17 (m, 2H). ESI-MS *масса/заряд* расч. 523,2053, обнаруженное 524,1 (M+1)⁺; время удерживания: 1,98 минуты (способ А в соответствии с LC).

Стадия 5. (14*S*)-7-бензил-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 427)



[001015] Во флаконе объемом 1 драхма 3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)-1*H*-пиразол (14,0 мг, 0,06854 ммоль) и (14*S*)-7-бензил-8-фтор-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (14,0 мг, 0,02674 ммоль) смешивали с K₂CO₃ (28,0 мг, 0,2026 ммоль) и NMP (200 мкл) и полученную в результате смесь перемешивали при 170°C в течение 17 ч. По истечении данного времени данную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли вторую порцию K₂CO₃ (28,0 мг, 0,2026 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 170°C в течение дополнительных 26 ч. Данную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли 1 н. HCl (1 мл) с последующим добавлением EtOAc (1 мл). Фазы энергично смешивали и затем обеспечивали осаждение двух слоев. Органический слой фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C₁₈ и элюента с градиентом от 30 до 99% ацетонитрила в воде, содержащей 5 mM раствор HCl, с получением бежевого порошка, (14*S*)-7-бензил-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло-[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (7,8 мг, 41%); ESI-MS *масса/заряд* расч. 707,3254, обнаруженное 708,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,49 минуты; (способ А в соответствии с LC).

Пример 160. Получение 8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-15-(2-фенилэтил)-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 428)



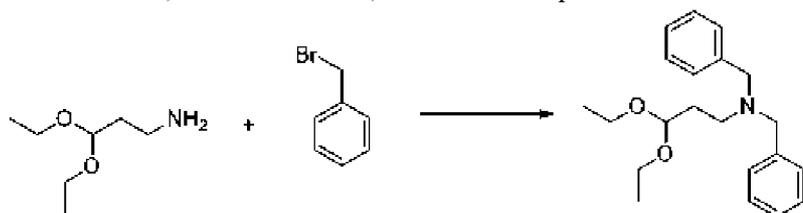
Стадия 1. трет-Бутил-2,2-диметил-5-оксо-пирролидин-1-карбоксилат



[001016] 5,5-Диметилпирролидин-2-он (10,6 г, 90,864 ммоль) растворяли в CH_3CN (110 мл) и смесь охлаждали на водной ледяной бане. Добавляли Boc_2O (21,6 г, 98,970

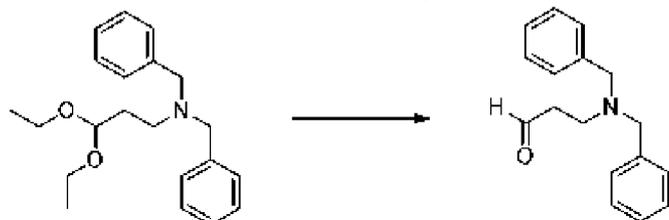
ммоль). Смесь перемешивали при такой же температуре в течение 15 мин. Затем добавляли DMAP (1,2 г, 9,8225 ммоль). Смесь нагревали до RT и перемешивали в течение 15 ч. Данную смесь затем концентрировали и остаток переносили в EtOAc (150 мл), промывали водой (100 мл × 2), соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением от 0 до 20% EtOAc в гексанах с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества: *трет*-бутил-2,2-диметил-5-оксо-пирролидин-1-карбоксилата (14 г, 69%); ESI-MS *масса/заряд* расч. 213,13649, обнаруженное 214,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,86 минуты (способ В в соответствии с LC).

Стадия 2. *N, N*-дибензил-3,3-диэтокси-пропан-1-амин



[001017] 3,3-Диэтоксипропан-1-амин (11,034 г, 12,5 мл, 72,703 ммоль) растворяли в EtOH (56 мл) и воде (14 мл) при RT. За один раз добавляли Na₂CO₃ (22,75 г, 214,65 ммоль) с последующим добавлением раствора BnBr (41,995 г, 29,8 мл, 240,63 ммоль) в EtOH (14 мл), который добавляли в течение 40 мин. Смесь затем нагревали при 83°C в течение 48 ч. Данную смесь затем охлаждали до RT и концентрировали *in vacuo*. Остаток разделяли между DCM (200 мл) и водой (200 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью дополнительного количества DCM (60 мл × 3). Объединенный раствор DCM высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток переносили в гексаны (300 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Надосадочную жидкость декантировали и остаток (клейкий желтый материал) дважды промывали гексанами (50 мл × 2). Объединенный раствор гексанов концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 120 г) с применением от 0 до 10% EtOAc в гексанах с получением необходимого продукт в виде бесцветной жидкости, *N, N*-дибензил-3,3-диэтокси-пропан-1-амин (18,56 г, 74%); ESI-MS *масса/заряд* расч. 327,21982, обнаруженное 328,6 (M+1)⁺; время удерживания: 2,88 минуты (способ В в соответствии с LC).

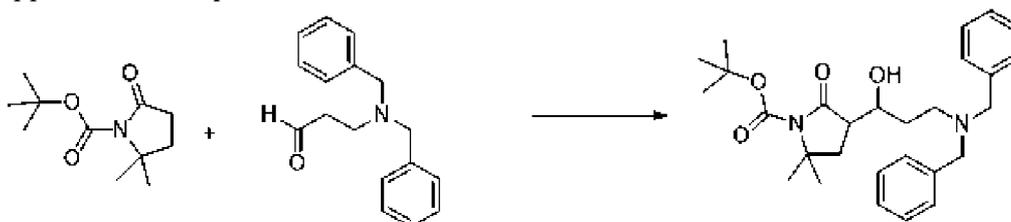
Стадия 3. 3-(дибензиламино)пропаналь



[001018] *N, N*-Дибензил-3,3-диэтокси-пропан-1-амин (10 г, 29,011 ммоль) растворяли в THF (50 мл) при RT. Добавляли водную HCl (18 мл 3 M, 54,000 ммоль). Смесь перемешивали при RT в течение 4 ч. Данную смесь затем нейтрализовали с помощью NaHCO₃ (насыщ. водн.) до pH ~8. Добавляли EtOAc (30 мл). Слои разделяли и слой EtOAc

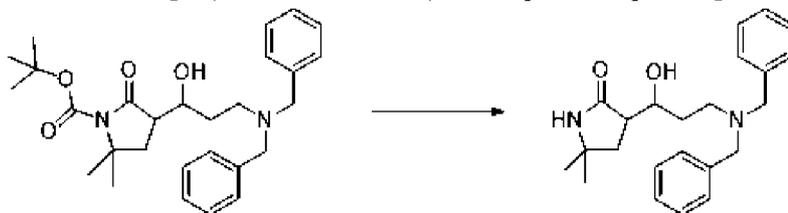
промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток (~7,1 г) переносили в толуол (~40 мл). Смесь в течение непродолжительного времени обрабатывали ультразвуком и концентрировали до объема, составляющего приблизительно 5 мл. Данный раствор использовали непосредственно на следующей стадии. 3-(Дибензиламино)пропаналь (7,1 г, 87%): ESI-MS масса/заряд расч. 253,14667, обнаруженное 272,5 ($M+H_2O+H=M+19$)⁺; время удерживания: 2,37 минуты (способ В в соответствии с LC).

Стадия 4. трет-Бутил-4-[3-(дибензиламино)-1-гидрокси-пропил]-2,2-диметил-5-оксо-пирролидин-1-карбоксилат



[001019] *tert*-Бутил-2,2-диметил-5-оксо-пирролидин-1-карбоксилат (8 г, 35,635 ммоль) растворяли в THF (150 мл) и охлаждали в атмосфере азота в баллоне до $-78^{\circ}C$ с перемешиванием в течение 20 мин. Добавляли LDA в THF/гептане/этилбензоле (19 мл 2 М, 38,000 ммоль) в течение 5 мин. Смесь перемешивали при $-78^{\circ}C$ в течение 1 ч. Добавляли 3-(дибензиламино)пропаналь (7,1 г, 25,223 ммоль) в толуоле (10 мл) с последующей промывкой с помощью THF (10 мл). Смесь перемешивали при такой же температуре в течение 30 мин. и затем медленно нагревали до $-50^{\circ}C$. Добавляли NH_4Cl (2 мл, насыщ. водн.) с последующим добавлением воды (20 мл) и EtOAc (30 мл). Слои разделяли. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 40 г) с применением от 5 до 50% EtOAc в гексанах с получением продукта в виде бесцветного масла. *tert*-Бутил-4-[3-(дибензиламино)-1-гидрокси-пропил]-2,2-диметил-5-оксо-пирролидин-1-карбоксилат (12,5 г, 96%): ESI-MS масса/заряд расч. 466,28317, обнаруженное 467,5 ($M+1$)⁺; время удерживания: 3,19 минуты (способ В в соответствии с LC).

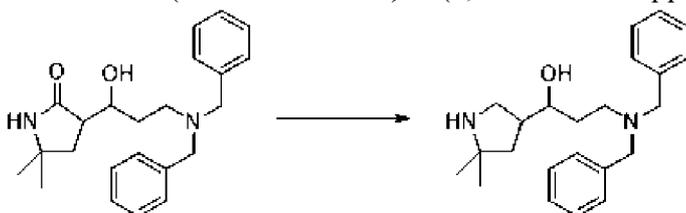
Стадия 5. 3-[3-(дибензиламино)-1-гидрокси-пропил]-5,5-диметил-пирролидин-2-он



[001020] *tert*-Бутил-4-[3-(дибензиламино)-1-гидрокси-пропил]-2,2-диметил-5-оксо-пирролидин-1-карбоксилат (12,5 г, 24,110 ммоль) растворяли в DCM (50 мл) при RT. Добавляли TFA (14,800 г, 10 мл, 129,80 ммоль). Смесь перемешивали при RT в течение 2 ч. Данную смесь затем концентрировали с удалением большинства летучих веществ. Остаток переносили в DCM (100 мл) и обрабатывали с помощью $NaHCO_3$ (насыщ. водн.) до тех

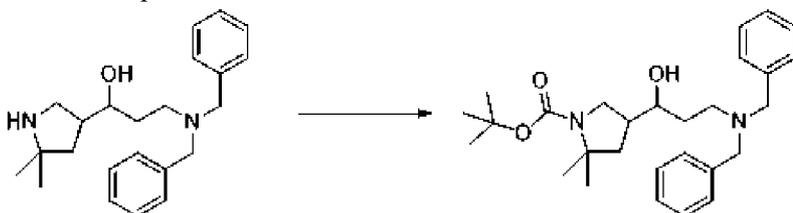
пока pH водной фазы не становился основным. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью дополнительного количества DCM (30 мл × 2). Объединенный раствор DCM высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением необходимого продукта в виде светло-коричневого масла. 3-[3-(Дибензиламино)-1-гидрокси-пропил]-5,5-диметил-пирролидин-2-он (9 г, 97%): ESI-MS *масса/заряд* расч. 366,23074, обнаруженное 367,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,58 минуты (способ В в соответствии с LC).

Стадия 6. 3-(дибензиламино)-1-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропан-1-ол



[001021] Две партии 3-[3-(дибензиламино)-1-гидрокси-пропил]-5,5-диметил-пирролидин-2-она (9 г, 23,329 ммоль и 250 мг, 0,6480 ммоль) объединяли и растворяли в THF (100 мл). После охлаждения до 0°C малыми порциями добавляли ЛАН (4,8 г, 5,2345 мл, 120,14 ммоль). Смесь затем перемешивали при RT в течение 30 мин., до того как данную смесь помещали на масляную баню при 80°C в атмосфере азота в баллоне посредством обратного холодильника. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Данную смесь затем охлаждали до 0°C, разбавляли с помощью простого эфира (200 мл) и обрабатывали насыщ. водн. раствором сегнетовой соли (~50 мл). Слои разделяли. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде бесцветного масла. 3-(Дибензиламино)-1-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропан-1-ол (8,9 г, 97%): ESI-MS *масса/заряд* расч. 352,25146, обнаруженное 353,7 (M+1)⁺; время удерживания: 2,21 минуты (способ В в соответствии с LC).

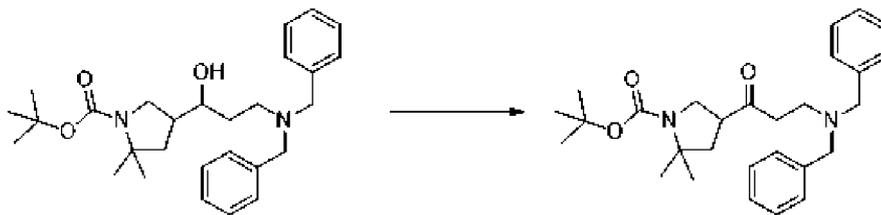
Стадия 7. трет-Бутил-4-[3-(дибензиламино)-1-гидрокси-пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[001022] 3-(Дибензиламино)-1-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропан-1-ол (8,9 г, 22,723 ммоль) растворяли в THF (100 мл) при RT. За один раз добавляли Вос₂O (5 г, 5,2632 мл, 22,910 ммоль). Смесь перемешивали при RT в течение 4 ч. Данную смесь затем концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 80 г) с применением от 0 до 30% EtOAc в гексанах с получением продукта в виде клейкого бесцветного масла/белой пены. трет-Бутил-4-[3-(дибензиламино)-1-гидрокси-пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат (8,98 г, 83%): ESI-MS *масса/заряд* расч. 452,3039,

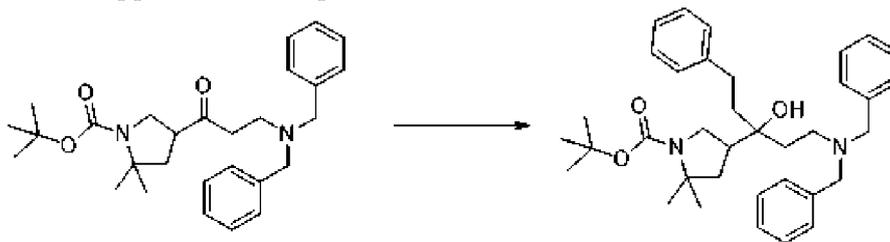
обнаруженное 453,6 (M+1)⁺; время удерживания: 3,2 минуты (способ В в соответствии с LC).

Стадия 8. трет-Бутил-4-[3-(добензиламино)пропаноил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[001023] *трет*-Бутил-4-[3-(добензиламино)-1-гидрокси-пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат (4,4 г, 9,2349 ммоль) растворяли в DCM (50 мл) при RT. Малыми порциями добавляли перйодинан Десса-Мартина (4,8 г, 10,751 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество перйодинана Десса-Мартина (300 мг, 0,7073 ммоль). Смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Добавляли Na₂S₂O₃ (5 г в 50 мл насыщ. водн. NaHCO₃). Смесь перемешивали в течение 30 мин. Слои разделяли. Слой DCM высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 80 г) с применением от 5 до 40% EtOAc в гексанах с получением продукта в виде слегка желтоватого масла. *трет*-Бутил-4-[3-(добензиламино)пропаноил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат (2,78 г, 63%): ESI-MS *масса/заряд* расч. 450,28824, обнаруженное 451,8 (M+1)⁺; время удерживания: 3,25 минуты (способ В в соответствии с LC).

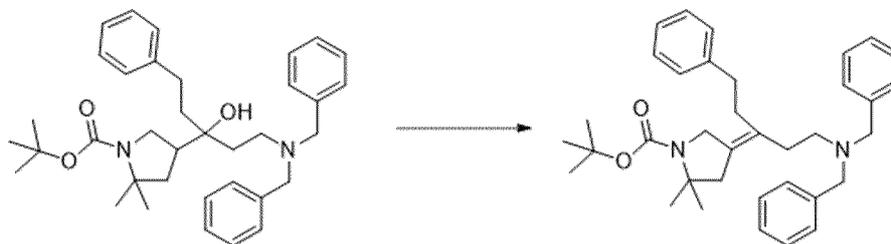
Стадия 9. трет-Бутил-4-[1-[2-(добензиламино)этил]-1-гидрокси-3-фенилпропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[001024] *трет*-Бутил-4-[3-(добензиламино)пропаноил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат (2,78 г, 5,8609 ммоль) растворяли в THF (30 мл) и раствор охлаждали до -78°C с перемешиванием в атмосфере азота. Раствор хлор(2-фенилэтил)магния в THF (23 мл 1 М, 23,000 ммоль) затем добавляли с помощью шприца в течение 5 мин. Смесь перемешивали при такой же температуре в течение 10 мин. и затем нагревали посредством удаления охлаждающей бани. Смесь нагревали до ~0°C в течение 90 мин. Добавляли NH₄Cl (10 мл, насыщ. водн.) с последующим добавлением EtOAc (50 мл). Слои разделяли. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 80 г) с применением от 0 до 30% EtOAc в гексанах с получением продукта в виде бледно-желтоватого масла. *трет*-Бутил-4-[1-[2-(добензиламино)этил]-1-гидрокси-3-

фенилпропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат (2,43 г, 71%): ESI-MS *масса/заряд* расч. 556,3665, обнаруженное 557,7 (M+1)⁺; время удерживания: 3,65 минуты (способ В в соответствии с LC).

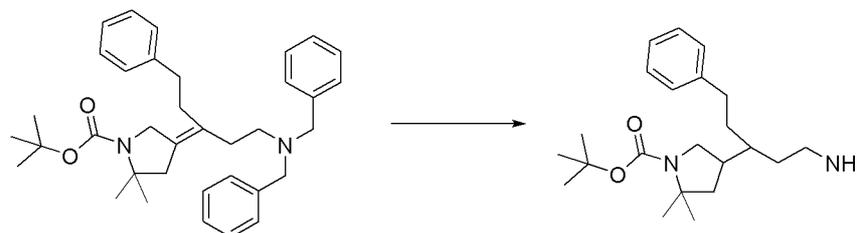
Стадия 10. трет-Бутил-4-[1-[2-(добензиламино)этил]-3-фенилпропилиден]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



смесь алкеновых изомеров

[001025] *трет*-Бутил-4-[1-[2-(добензиламино)этил]-1-гидрокси-3-фенилпропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат (2,43 г, 4,1462 ммоль) растворяли в пиридине (25 мл). Смесь охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 15 мин. По каплям добавляли SOCl₂ (4,8930 г, 3 мл, 41,128 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч. при такой же температуре. Добавляли EtOAc (80 мл) с последующим добавлением воды (30 мл) и NaHCO₃ (30 мл, насыщ. водн.). Слои разделяли. Слой EtOAc промывали дополнительным количеством NaHCO₃ (30 мл × 3, насыщ. водн.). Данный раствор затем концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка на 80 г) с применением от 0 до 30% EtOAc в гексанах с получением продукта (бледно-желтое масло). *трет*-Бутил-4-[1-[2-(добензиламино)этил]-3-фенилпропилиден]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат в виде алкеновых изомеров (1,1 г, 47%): ESI-MS *масса/заряд* расч. 538,35596, обнаруженное 539,7 (M+1)⁺; время удерживания: 3,97 минуты (способ В в соответствии с LC).

Стадия 11. трет-Бутил-4-[1-(2-аминоэтил)-3-фенилпропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



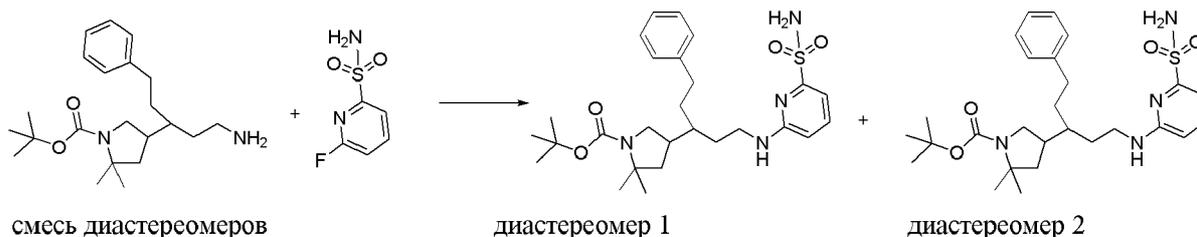
смесь алкеновых изомеров

Смесь диастереомеров

[001026] *трет*-Бутил-4-[1-[2-(добензиламино)этил]-3-фенилпропилиден]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата в виде смеси алкеновых изомеров (1,1 г, 1,9396 ммоль) растворяли в MeOH (12 мл). Добавляли Pd(OH)₂ на угле (500 мг, 0,3560 ммоль). Смесь вакуумировали и продували с помощью H₂ три раза в колбе для гидрогенизации. Данную смесь затем гидрогенизировали на шейкер Парра при давлении H₂ 60 фунтов/кв. дюйм в течение 36 ч. Смесь фильтровали через слой целита, затем промывали с помощью

MeOH (20 мл × 3). Объединенные растворы MeOH концентрировали с получением продукта. *трет*-Бутил-4-[1-(2-аминоэтил)-3-фенилпропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат в виде смеси диастереомеров: ESI-MS *масса/заряд* расч. 360,27768, обнаруженное 361,6 (M+1)⁺; время удерживания: 3,19 минуты и 3,34 минуты (способ В в соответствии с LC).

Стадия 12. *трет*-Бутил-2,2-диметил-4-[1-(2-фенилэтил)-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат; *трет*-бутил-2,2-диметил-4-[1-(2-фенилэтил)-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат

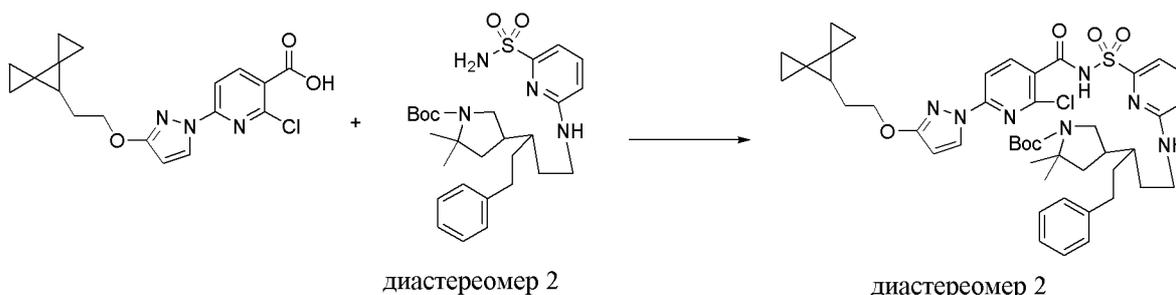


[001027] *трет*-Бутил-4-[1-(2-аминоэтил)-3-фенилпропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат в виде смеси диастереомеров (750 мг, 1,8722 ммоль) растворяли в DMSO (3 мл). Добавляли 6-фторпиридин-2-сульфонамид (495 мг, 2,8098 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (964,60 мг, 1,3 мл, 7,4635 ммоль). Смесь нагревали при 115°C в атмосфере азота в течение 24 ч. Затем данную смесь охлаждали до RT и разбавляли с помощью воды (20 мл) и EtOAc (30 мл). Слои разделяли и органический слой промывали водой (15 мл × 2) и концентрировали. Остаток очищали с помощью HPLC с применением от 50 до 100% ацетонитрила в 5 mM HCl в воде с получением двух отдельных изомеров.

[001028] Диастереомер 1, *трет*-бутил-2,2-диметил-4-[1-(2-фенилэтил)-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (179,6 мг, 18%); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,52 (t, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7,31-7,10 (m, 5H), 7,02 (s, 2H), 6,99-6,84 (m, 2H), 6,60 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3,67-3,44 (m, 1H), 3,34-3,26 (m, 2H), 2,82 (dd, J=12,2, 9,5 Гц, 1H), 2,71-2,58 (m, 1H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,24-2,07 (m, 1H), 2,00-1,80 (m, 1H), 1,72-1,30 (m, 18H), 1,23 (s, 3H). ESI-MS *масса/заряд* расч. 516,27704, обнаруженное 517,4 (M+1)⁺; время удерживания: 3,0 минуты (способ Н в соответствии с LC).

[001029] Диастереомер 2, *трет*-бутил-2,2-диметил-4-[1-(2-фенилэтил)-3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (290,2 мг, 29%); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,52 (dd, J=8,4, 7,2 Гц, 1H), 7,29-7,10 (m, 5H), 7,03 (s, 2H), 6,97 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,93 (t, J=5,4, 5,4 Гц, 1H), 6,61 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,66-3,45 (m, 1H), 3,39-3,31 (m, 2H), 2,87 (t, J=10,7, 10,7 Гц, 1H), 2,70-2,51 (m, 2H), 2,29-2,08 (m, 1H), 1,98-1,76 (m, 1H), 1,72-1,27 (m, 18H), 1,23 (s, 3H). ESI-MS *масса/заряд* расч. 516,27704, обнаруженное 517,4 (M+1)⁺; время удерживания: 3,15 минуты (способ Н в соответствии с LC).

Стадия 13. *трет*-Бутил-4-[1-({6-[(2-хлор-6-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1H-пирозол-1-ил]пиридин-3-ил}формамино)сульфонил)пиридин-2-ил}амино)-5-фенилпентан-3-ил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[001030] Во флаконе объемом 20 мл 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (230,1 мг, 0,5756 ммоль) растворяли в THF (5,0 мл), к которому добавляли CDI (150 мг, 0,9251 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. После данного времени добавляли диастереомер 2 *трет*-бутил-2,2-диметил-4-[1-(2-фенилэтил)-3-[(6-сульфоамило-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (290,2 мг, 0,5397 ммоль) и DBU (500 мкл, 3,343 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. После данного времени добавляли 1 н. HCl (5 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 3 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O (5 мл) и солевого раствора (5 мл), затем высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo* с получением ~700 мг коричневого твердого вещества. С помощью очистки с помощью хроматографии на силикагеле (24 г диоксида кремния) с применением элюента с градиентом от 0 до 70% EtOAc в гексанах получали *трет*-бутил-4-[1-((6-[(2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)-1H-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}формамидо)сульфонил)пиридин-2-ил}амино)-5-фенилпентан-3-ил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (294,6 мг, 60%); ESI-MS *масса/заряд* расч. 857,3701, обнаруженное 858,7 (M+1)⁺; время удерживания: 1,86 минуты (способ G в соответствии с LC).

Стадия 14. 8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-15-(2-фенилэтил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло [17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 428a) и 8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-15-(2-фенилэтил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло [17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 428b)



[001031] Стадия 1. Во флаконе объемом 20 мл *трет*-бутил-4-[1-((6-[(2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)-1H-пиразол-1-ил]пиридин-3-ил}формамидо)сульфонил)пиридин-2-ил}амино)-5-фенилпентан-3-ил]-2,2-

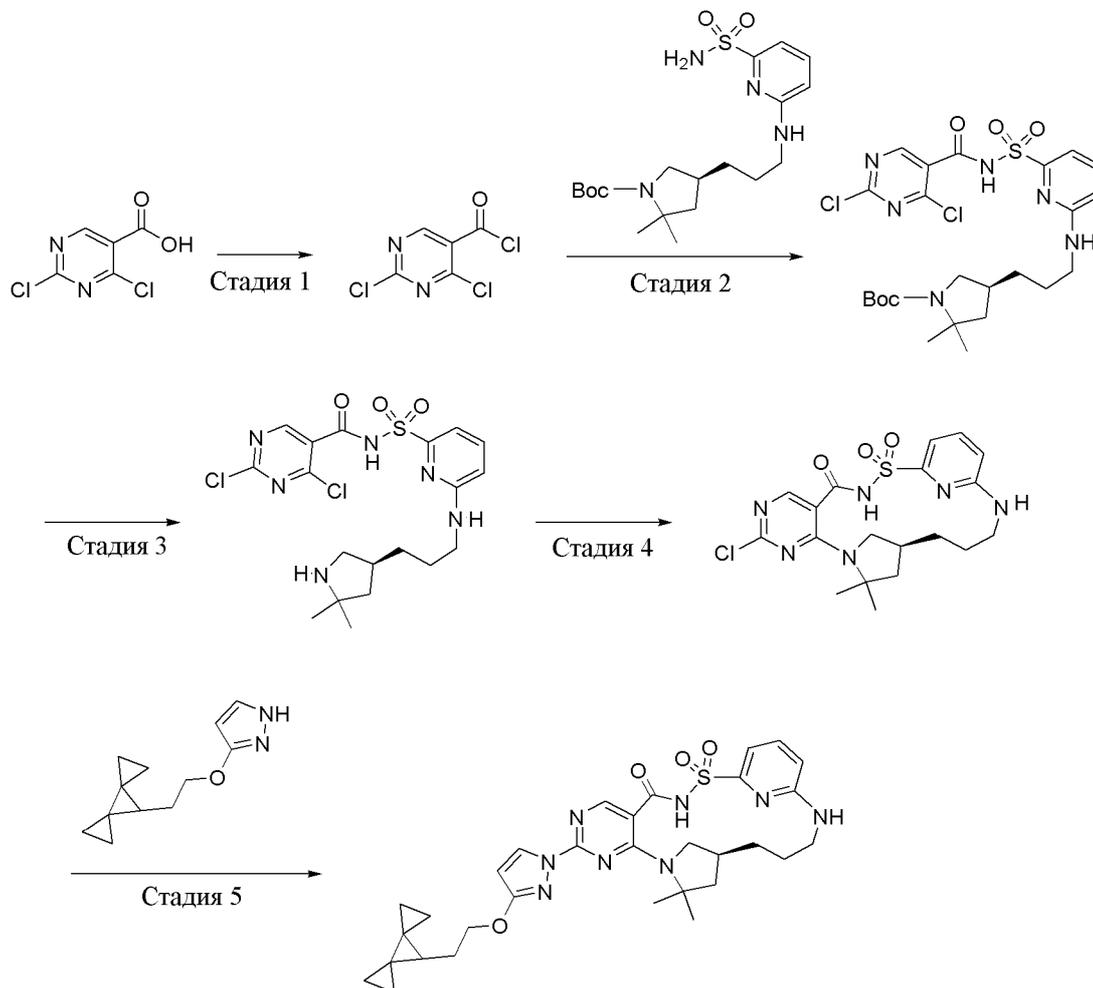
диметилпирролидин-1-карбоксилат (294,6 мг, 0,3226 ммоль) растворяли в DCM (4,0 мл). Добавляли TFA (1,0 мл, 12,98 ммоль) и полученный в результате раствор оставляли стоять при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь затем выпаривали *in vacuo*, смешивали с сухим диоксаном (3 мл) и выпаривали до сухого состояния с получением ~500 мг (>100%) оранжевого масла, 2-хлор-*N*-[(6-{[3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)-5-фенилпентил]амино} пиридин-2-ил)сульфонил]-6-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль).

[001032] Стадия 2. Во флаконе для воздействия микроволновым излучением объемом 20 мл продукт из стадии 1 растворяли в NMP (5,0 мл) и смешивали с K_2CO_3 (352,1 мг, 2,548 ммоль). Полученную в результате смесь закрывали колпачком для воздействия микроволновым излучением и перемешивали при 150°C в течение 20 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, выливали в 1 н. HCl (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O (10 мл) и солевого раствора (10 мл), затем высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. С помощью очистки с помощью хроматографии на силикагеле (24 г диоксида кремния) с применением элюента с градиентом от 0 до 60% EtOAc в гексанах получали белое твердое вещество (143,1 мг, выход: 61%). Данный продукт растворяли в MeOH (прибл. 4,5 мл) с достижением концентрации прибл. 32 мг/мл. Разделения энантиомеров достигали с помощью способа очистки с помощью SFC с применением колонки ChiralPak IG (250 × 21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой, предусматривающей 46% MeOH (+ 20 mM NH₃) + 54% CO₂, скоростью потока 70 мл/мин, объемом вводимого образца 500 мкл и давлением 177 бар. Собранные партии обозначали «диастереомер 2, пик 1» (60,3 мг, 25%) и «диастереомер 2, пик 2» (58,9 мг, 25%).

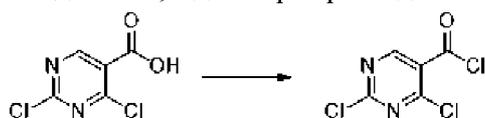
[001033] «Диастереомер 2, пик 1»: 8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-15-(2-фенилэтил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (аммониевая соль) (60,3 мг, 25%); ESI-MS *масса/заряд* расч. 721,341, обнаруженное 722,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,57 минуты; (способ A в соответствии с LC).

[001034] «Диастереомер 2, пик 2»: 8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-15-(2-фенилэтил)-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (аммониевая соль) (58,9 мг, 25%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,73-12,24 (bs, 1H), 8,19 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 7,86-7,66 (m, 1H), 7,64-7,49 (m, 1H), 7,34-7,22 (m, 4H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,15-6,99 (m, 2H), 6,94-6,82 (m, 1H), 6,77-6,61 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,27-4,15 (m, 2H), 3,84-3,61 (m, 1H), 3,16-3,02 (m, 1H), 2,98-2,75 (m, 1H), 2,73-2,52 (m, 2H), 2,22-2,09 (m, 1H), 2,05-1,88 (m, 2H), 1,81 (q, *J*=6,7 Гц, 2H), 1,76-1,62 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,50-1,42 (m, 2H), 1,43-1,33 (m, 1H), 0,89-0,77 (m, 4H), 0,69-0,61 (m, 2H), 0,54-0,45 (m, 2H). [Примечание: 2H отсутствует в общем количестве, составляющем 47, для продукта (C₄₀H₄₇N₇O₄S).] ESI-MS *масса/заряд* расч. 721,341, обнаруженное 722,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,57 минуты (способ A в соответствии с LC).

Пример 161. Получение (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,7,9,11,18,23-гексаазатетрацикло [17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 429)

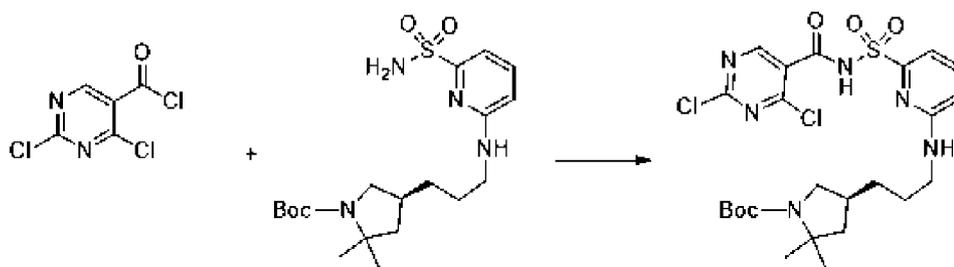


Стадия 1. 2,4-дихлорпиримидин-5-карбонилхлорид



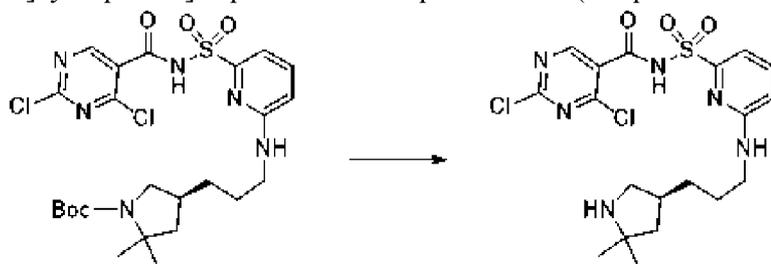
[001035] К 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоновой кислоте (1 г, 5,1817 ммоль) добавляли тионилхлорид (13,120 г, 8 мл, 110,28 ммоль) и полученную в результате суспензию нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2,4-дихлорпиримидин-5-карбонилхлорида (1,31 г, 114%); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,26 (s, 1H).

Стадия 2. трет-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(2,4-дихлорпиримидин-5-карбонил)сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



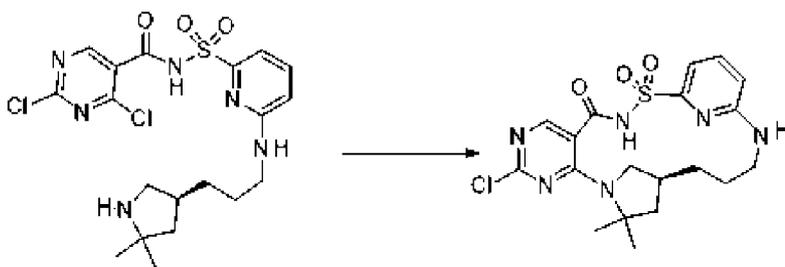
[001036] *tert*-Бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[[6-сульфамойл-2-пиридил]амино]пропил] пирролидин-1-карбоксилат (176 мг, 0,4266 ммоль) в DCM (12 мл) добавляли к 2,4-дихлорпиримидин-5-карбонилхлориду (100 мг, 0,4730 ммоль) в DCM (12 мл) по каплям, затем добавляли TEA (50,820 мг, 0,07 мл, 0,5022 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 4 ч. при комнатной температуре. Добавляли дополнительное количество TEA (50,820 мг, 0,07 мл, 0,5022 ммоль) и реакционную смесь перемешивали дополнительные 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, затем очищали на силикагеле с применением от 0 до 100% этилацетата в гептане, затем с помощью от 0 до 30% метанола в DCM с получением *tert*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(2,4-дихлорпиримидин-5-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (150 мг, 54%): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,98 (s, 1H), 7,62 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,23 (br. s., 1H), 7,17 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 6,74 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 3,54-3,51 (m, 1H), 3,24-3,19 (m, 2H), 2,81-2,74 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 1H), 1,93-1,75 (m, 1H), 1,58-1,43 (m, 2H), 1,41-1,28 (m, 15H), 1,22 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 586,1532, обнаруженное 487,0 (M-Вос+2H=M-99)⁺; время удерживания: 2,29 минуты (способ E в соответствии с LC).

Стадия 3. 2,4-дихлор-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиримидин-5-карбоксамид (хлористоводородная соль)



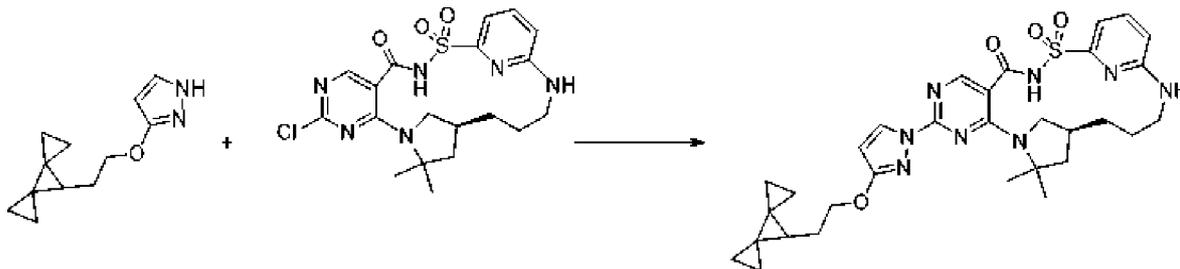
[001037] Хлористоводородную кислоту (4 М в диоксане) (7,25 мл 4 М, 29,000 ммоль) добавляли по каплям в атмосфере азота при комнатной температуре к раствору *tert*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[(2,4-дихлорпиримидин-5-карбонил)сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (145 мг, 0,2468 ммоль) в DCM (7,25 мл). После перемешивания в течение 15 мин., с помощью концентрирования при пониженном давлении получали 2,4-дихлор-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиримидин-5-карбоксамид (хлористоводородная соль) (144 мг, 104%); ESI-MS масса/заряд расч. 486,1008, обнаруженное 487,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,32 минуты (способ E в соответствии с LC).

Стадия 4. (14*S*)-8-хлор-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,7,9,11,18,23-гексаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион



[001038] В атмосфере азота во флаконе для воздействия микроволновым излучением добавляли DIPEA (20 мг, 0,0270 мл, 0,1547 ммоль) к 2,4-дихлор-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]пиримидин-5-карбоксамиду (20 мг, 0,0410 ммоль) и затем добавляли NMP (0,2 мл). Флакон закрывали и реакционную смесь нагревали до 125°C в течение 1 ч. Согласно LCMS видно превращение в необходимый продукт, (14*S*)-8-хлор-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,7,9,11,18,23-гексаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион. ESI-MS *масса/заряд* расч. 450,12408, обнаруженное 451,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,78 минуты (способ E в соответствии с LC).

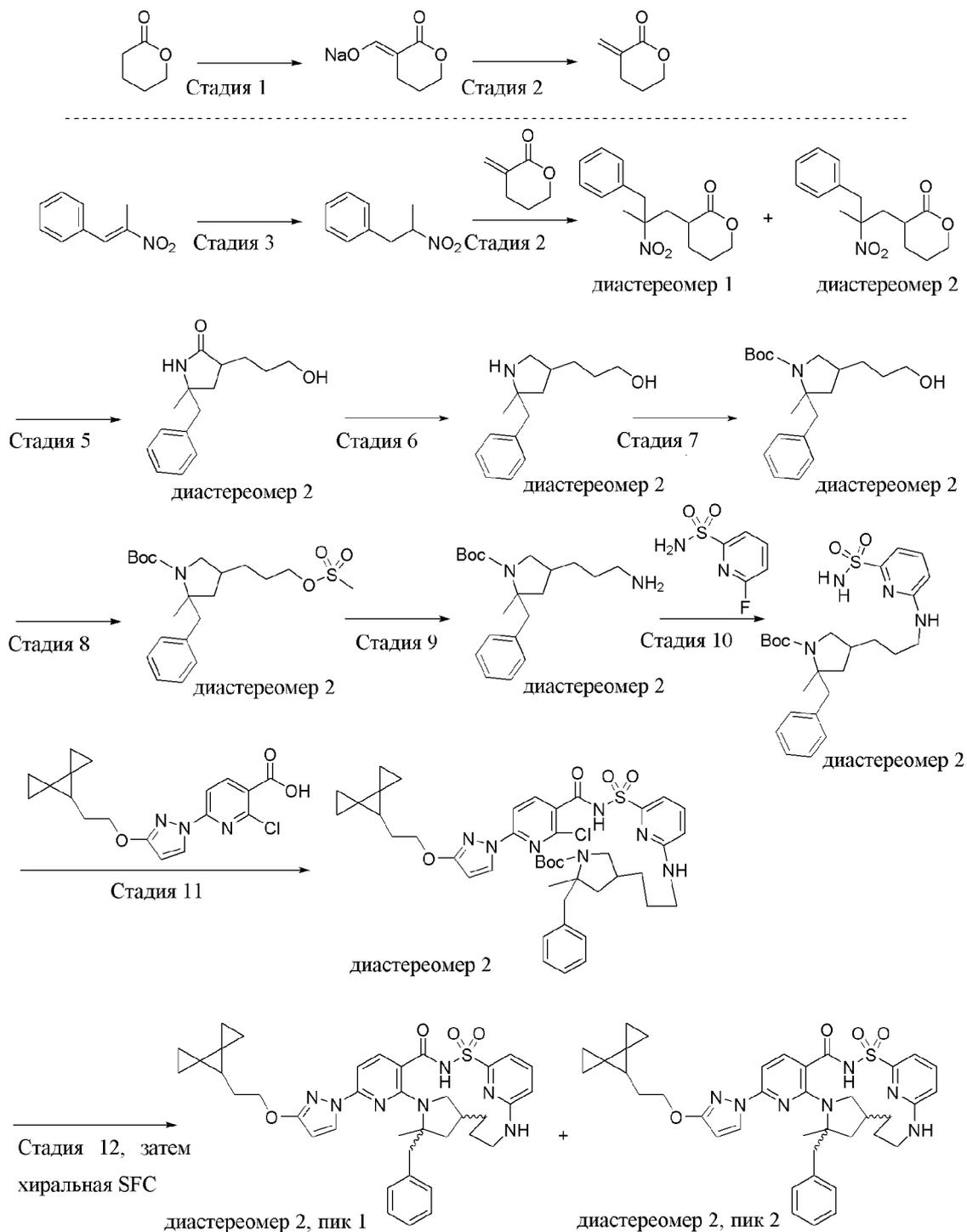
Стадия 5. (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,7,9,11,18,23-гексаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 429)



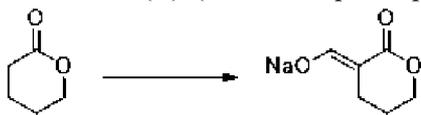
[001039] В атмосфере азота к (14*S*)-8-хлор-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,7,9,11,18,23-гексаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триону (90 мг, 0,1996 ммоль) добавляли 3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)-1*H*-пиразол (125 мг, 0,6119 ммоль), карбонат калия (58 мг, 0,4197 ммоль), карбонат цезия (201 мг, 0,6169 ммоль) и затем DMSO (0,5 мл). Реакционную смесь нагревали до 120°C на масляной бане в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до RT, фильтровали, затем очищали с помощью колонки C₁₈ для обратной фазы и градиента от 60 до 100% ацетонитрила в воде (0,1%, муравьиная кислота) с получением необходимого продукта (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тия-3,7,9,11,18,23-гексаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (33 мг, 26%): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,73 (br. s., 1H), 8,33 (d, *J*=2,4 Гц, 2H), 7,58 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,07 (d, *J*=6,8 Гц, 1H), 7,00 (br. s., 1H), 6,72 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 6,08 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 4,22 (t, *J*=6,7 Гц, 2H), 3,98-3,79 (m, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 2,96 (d, *J*=13,2 Гц, 1H), 2,75-2,61 (m, 1H), 2,14 (br. s., 1H), 1,89 (dd, *J*=11,5, 4,4 Гц, 1H), 1,82 (q, *J*=6,6 Гц, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,68-1,50 (m, 9H), 1,46 (t, *J*=6,5 Гц, 1H), 1,41-1,28 (m, 1H), 0,86-0,75 (m, 4H), 0,69-0,57 (m, 2H), 0,54-0,43 (m, 2H). ESI-MS *масса/заряд*

расч. 618,2737, обнаруженное 619,3 (M+)⁺; время удерживания: 4,91 минуты (способ F в соответствии с LC).

Пример 162. Получение 12-бензил-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12-метил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 430) и 12-бензил-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12-метил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 431)

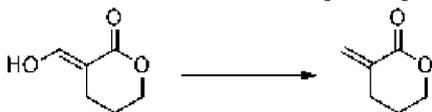


Стадия 1. (E)-(2-оксотетрагидропиран-3-илиден)метанолат



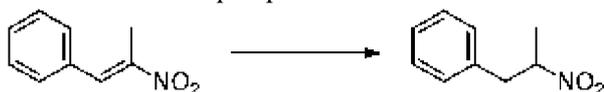
[001040] Получали взвесь 60% хлорида натрия (219,72 г, 5,4936 моль) в диэтиловом эфире (5 л), затем этанол (23,007 г, 29,160 мл, 499,42 ммоль) добавляли по каплям на протяжении 30 мин. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 15 мин., затем по каплям добавляли смесь гамма-валеролактона (500 г, 463,39 мл, 4,9942 моль) и этилформиата (443,95 г, 484,13 мл, 5,9930 моль) в течение 2,5 часа. Взвесь становилась более вязкой по мере добавления, и ее разбавляли диэтиловым эфиром (10 л), который добавляли порциями по 1 л с интервалами 15 мин. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 20 ч. при комнатной температуре, затем фильтровали. Собранное твердое вещество высушивали в вакуумной печи при 20 торр и при комнатной температуре с получением (E)-(2-оксотетрагидропиран-3-илиден)метанолата (натриевая соль) (761 г, 102%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2. 3-метилентетрагидропиран-2-он



[001041] Взвесь (E)-(2-оксотетрагидропиран-3-илиден)метанолата (натриевая соль) (508 г, 3,3842 моль), 4-*трет*-бутилкateхина (50 мг, 0,3008 ммоль) и параформальдегида (508,07 г, 466,12 мл, 16,921 моль) в THF (6 л) нагревали до 65°C в атмосфере азота в течение 21 часа. Полученную в результате белую взвесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью этилацетата (2 л), затем экстрагировали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2 л). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 л). Водную фазу отбрасывали и объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением 3-метилентетрагидропиран-2-она в виде желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (5-45% этилацетат/гексан) с получением 3-метилентетрагидропиран-2-она (187 г, 47%). ESI-MS *масса/заряд* расч. 112,05243, обнаруженное 113,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,51 минуты (способ С в соответствии с LC).

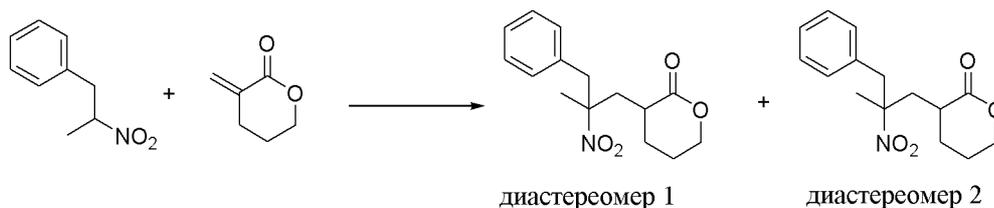
Стадия 3. 2-нитропропилбензол



[001042] Раствор [(E)-2-нитропроп-1-енил]бензола (10 г, 61,285 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли по каплям к взвеси борогидрида натрия (5,1 г, 5,3968 мл, 134,80 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (100 мл) и этанола (35 мл). Скорость добавления была такой, чтобы внутренняя температура не превышала 30°C в ходе добавления. Полученную в результате густую белую взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., затем реакцию гасили с помощью 1:1 (об/об) раствора водной уксусной кислоты (100

мл). Органические растворители удаляли *in vacuo* и остаток экстрагировали хлороформом (3 × 50 мл). Водную фазу отбрасывали и объединенные органические фазы экстрагировали соевым раствором (2 × 25 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Полученное в результате масло очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-25% хлороформ/гексан) с получением 2-нитропропилбензола (7,7 г, 73%); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,33-7,27 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 3H), 5,03-4,93 (m, 1H), 3,21-3,04 (m, 2H), 1,47 (d, J=6,6 Гц, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 165,07898, время удерживания: 2,29 минуты (способ Н в соответствии с LC).

Стадия 4. 3-(2-метил-2-нитро-3-фенилпропил)тетрагидропиран-2-он

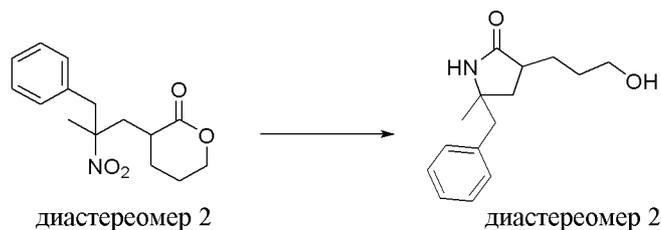


[001043] Раствор 3-метилтетрагидропиран-2-она (15,05 г, 134,22 ммоль) растворяли в ACN (150 мл) добавляли медленным потоком к смеси DBU (3,0540 г, 3 мл, 20,061 ммоль) и 2-нитропропилбензола (26,62 г, 161,15 ммоль). Реакция является экзотермической: скорость добавления была такой, чтобы внутренняя температура оставалась ниже 35°C в ходе добавления. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 6 ч. при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал (46,17 г) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (330 г SiO₂, от 0 до 30% EtOAc/гексаны). Смешанные фракции очищали с помощью HPLC с применением от 35 до 85% ацетонитрила в воде, забуференной 0,1% TFA, в течение 60 мин.

[001044] Диастереомер 1, 3-(2-метил-2-нитро-3-фенилпропил)тетрагидропиран-2-он (978 мг, 2%): ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,34-7,26 (m, 3H), 7,13-7,08 (m, 2H), 4,42-4,24 (m, 2H), 3,45 (d, J=14,1 Гц, 1H), 3,07 (d, J=14,1 Гц, 1H), 3,00 (dd, J=15,3, 5,0 Гц, 1H), 2,78-2,63 (m, 1H), 2,18-2,03 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 3H), 1,53-1,46 (m, 4H). ESI-MS масса/заряд расч. 277,1314, обнаруженное 278,1 (M+1)⁺; время удерживания: 5,01 минуты (способ С в соответствии с LC).

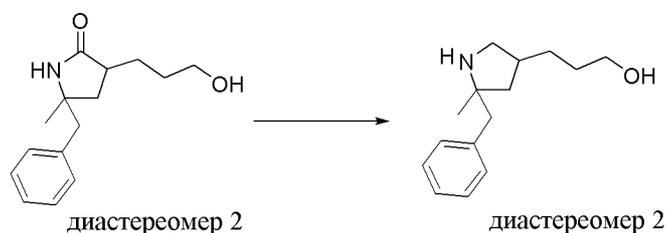
[001045] Диастереомер 2, 3-(2-метил-2-нитро-3-фенилпропил)тетрагидропиран-2-он (5,26 г, 13%): ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,34-7,26 (m, 3H), 7,12-7,00 (m, 2H), 4,33-4,25 (m, 2H), 3,33 (d, J=13,9 Гц, 1H), 3,06 (d, J=13,9 Гц, 1H), 2,65 (dd, J=14,9, 5,2 Гц, 1H), 2,45-2,34 (m, 1H), 2,28 (dd, J=15,0, 5,0 Гц, 1H), 2,11-1,99 (m, 1H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,55-1,49 (m, 4H). ESI-MS масса/заряд расч. 277,1314, обнаруженное 278,2 (M+1)⁺; время удерживания: 5,2 минуты (способ С в соответствии с LC).

Стадия 5. 5-бензил-3-(3-гидроксипропил)-5-метил-пирролидин-2-он



[001046] Диастереомер 2 3-(2-метил-2-нитро-3-фенилпропил)тетрагидропиран-2-она (6,4783 г, 22,193 ммоль), никель Ренея (1,0 г, 11,404 ммоль) и EtOH (42 мл) перемешивали вместе в реакторе Парра при 80°C в атмосфере водорода (3 бара) в течение 22 ч. Добавляли целит (10 г) и полученную в результате взвесь фильтровали. Твердые вещества промывали этанолом (3 × 50 мл) и отбрасывали. Объединенные фильтраты концентрировали под вакуумом с получением светло-коричневого масла. Данное масло растворяли в DCM (50 мл) и водн. 1 М HCl (10 мл). Слои разделяли. Водн. слой экстрагировали с помощью DCM (50 мл × 3). Объединенные слои DCM высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. 5-Бензил-3-(3-гидроксипропил)-5-метил-пирролидин-2-он (5,99 г, 104%): ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,35-7,18 (m, 3H), 7,19-7,13 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 3,65-3,56 (m, 2H), 2,74 (q, 2H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,91-1,78 (m, 1H), 1,68-1,50 (m, 3H), 1,46-1,36 (m, 1H), 1,30-1,21 (m, 3H). ESI-MS *масса/заряд* расч. 247,15723, обнаруженное 248,3 (M+1)⁺; время удерживания: 3,21 минуты (способ C в соответствии с LC).

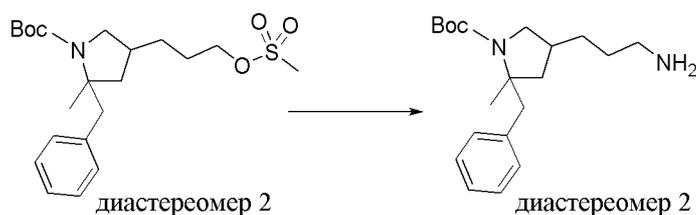
Стадия 6. 3-(5-бензил-5-метил-пирролидин-3-ил)пропан-1-ол



[001047] К раствору 5-бензил-3-(3-гидроксипропил)-5-метил-пирролидин-2-она (5,99 г, 23,007 ммоль), растворенному в THF (180 мл) при 0°C, добавляли порциями ЛАН (5,5970 г, 6,1036 мл, 140,09 ммоль). Ледяную баню удаляли и полученную в результате серую взвесь перемешивали при 60°C в течение 43 ч. После охлаждения до RT реакцию смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли H₂O (10 мл) и медленно добавляли 15% NaOH в H₂O (10 мл). Добавляли дополнительные 20 мл H₂O. Гашенную смесь разбавляли с помощью диэтилового эфира (200 мл). Ледяную баню удаляли; обеспечивали нагревание смеси до RT и перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали через маленькую колонку с целитом. Твердые вещества промывали диэтиловым эфиром (2 × 200 мл) и объединенный фильтрат концентрировали под вакуумом. 3-(5-Бензил-5-метил-пирролидин-3-ил)пропан-1-ол (6,87 г, 122%): ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,37-7,09 (m, 5H), 3,61 (t, J=6,5, 6,5 Гц, 2H), 3,23-3,08 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,18-1,94 (m, 2H), 1,86-1,83 (m, 1H), 1,69-1,47 (m, 4H), 1,45-

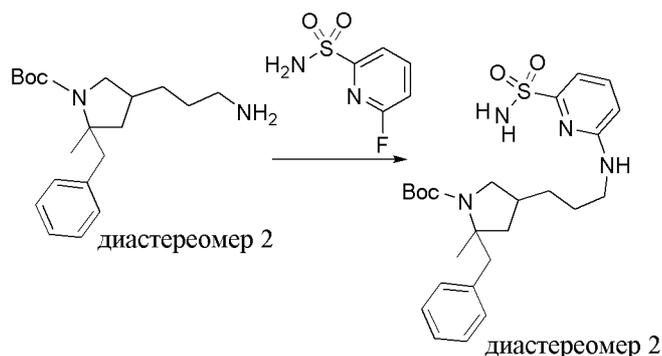
отбрасывали и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением светло-желтого масла. *трет*-Бутил-2-бензил-2-метил-4-(3-метилсульфонилоксипропил)-пирролидин-1-карбоксилат (7,22 г, 101%): ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 7,32-7,19 (m, 3H), 7,16-7,05 (m, 2H), 4,17-3,99 (m, 2H), 3,51-3,39 (m, 1H), 3,37-3,19 (m, 1H), 2,99-2,93 (m, 3H), 2,87-2,72 (m, 1H), 2,71-2,62 (m, 1H), 2,19-2,07 (m, 1H), 1,61-1,39 (m, 15H), 1,32-1,17 (m, 3H). ESI-MS *масса/заряд* расч. 411,20795, обнаруженное 412,3 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 6,63 минуты (способ С в соответствии с LC).

Стадия 9. *трет*-Бутил-4-(3-аминопропил)-2-бензил-2-метил-пирролидин-1-карбоксилат



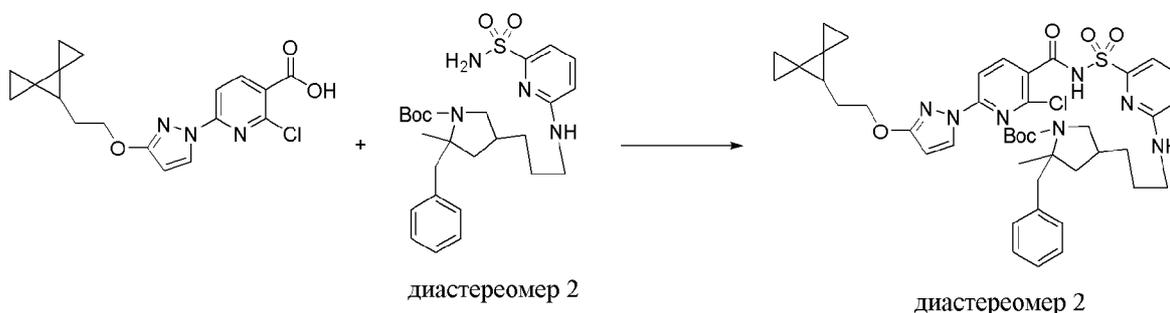
[001050] *трет*-Бутил-2-бензил-2-метил-4-(3-метилсульфонилоксипропил)пирролидин-1-карбоксилат (7,22 г, 16,666 ммоль) растворяли в диоксане (57 мл), затем добавляли гидроксид аммония (51,300 г, 57 мл 29% вес/об, 1,4638 моль). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 19 ч. Добавляли дополнительные 29 мл гидроксида аммония (29% вес/об) и обеспечивали перемешивание реакционной смеси при 45°C в течение 6 ч. Смесь разбавляли с помощью водн. NaOH (1 М, 20 мл) и экстрагировали простым эфиром (3 × 60 мл). Объединенные слои простого эфира промывали с помощью H₂O (2 × 20 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (80 г SiO₂, с элюированием с помощью от 0 до 100% EtOAc/гексаны и затем с помощью 10% MeOH/DCM, забуференных 2% водн. NH₄OH). *трет*-Бутил-4-(3-аминопропил)-2-бензил-2-метил-пирролидин-1-карбоксилат (3,13 г, 56%): ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 7,31-7,16 (m, 3H), 7,16-7,08 (m, 2H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,38 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,35-3,28 (m, 1H), 3,19 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 2,82 (t, $J=9,9$, 9,9 Гц, 1H), 2,74 (t, $J=9,8$, 9,8 Гц, 1H), 2,69 (t, $J=13,0$, 13,0 Гц, 1H), 2,54 (t, $J=6,9$, 6,9 Гц, 2H), 2,12 (dd, $J=12,5$, 5,0 Гц, 1H), 1,52-1,36 (m, 11H), 1,33-1,09 (m, 6H). ESI-MS *масса/заряд* расч. 332,24637, обнаруженное 333,4 ($M+1$) $^+$; время удерживания: 4,43 минуты (способ С в соответствии с LC).

Стадия 10. *трет*-Бутил-2-бензил-2-метил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил] пирролидин-1-карбоксилат



[001051] Взвесь *трет*-бутил-4-(3-аминопропил)-2-бензил-2-метил-пирролидин-1-карбоксилата (3,13 г, 9,4141 ммоль), 6-фторпиридин-2-сульфонамида (1,8788 г, 10,665 ммоль) и карбоната натрия (3,0279 г, 28,568 ммоль) в диоксане (20 мл) нагревали до 100°C в течение 24 ч. Смесь охлаждали до RT, разбавляли с помощью H₂O (20 мл), затем экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 20 мл). Водную фазу отбрасывали и объединенные органические фазы экстрагировали с помощью H₂O (2 × 10 мл). Водные фазы отбрасывали и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью HPLC с применением от 60 до 100% ацетонитрила в воде, забуференной 0,1% TFA. *трет*-Бутил-2-бензил-2-метил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (3,2671 г, 68%); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,55-7,47 (m, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 1H), 7,13 (d, *J*=6,8 Гц, 2H), 7,06 (s, 2H), 6,96 (d, *J*=6,7 Гц, 1H), 6,92-6,83 (m, 1H), 6,63-6,50 (m, 1H), 3,33-3,19 (m, 1H), 3,20-3,08 (m, 2H), 2,78-2,62 (m, 2H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,52-1,44 (m, 9H), 1,42 (s, 2H), 1,38 (s, 2H), 1,34-1,02 (m, 6H). ESI-MS *масса/заряд* расч. 488,24573, обнаруженное 489,4 (M+1)⁺; время удерживания: 2,81 минуты (способ В в соответствии с LC).

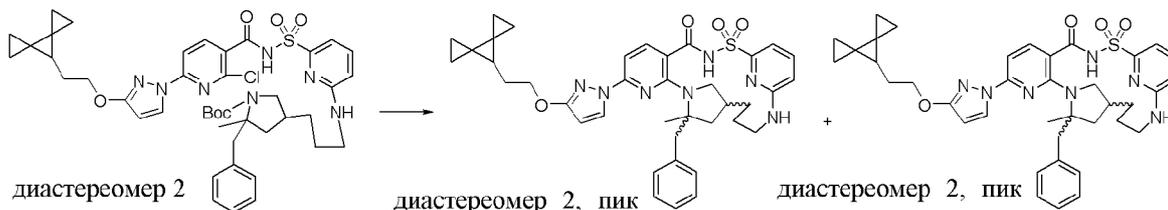
Стадия 11. *трет*-Бутил-2-бензил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2-метил-пирролидин-1-карбоксилат



[001052] Во флаконе объемом 20 мл 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (240,3 мг, 0,6011 ммоль) растворяли в THF (5,0 мл), к которому добавляли CDI (166,1 мг, 1,024 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После данного времени добавляли *трет*-бутил-2-бензил-2-метил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-

пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (295,2 мг, 0,5775 ммоль) и DBU (500 мкл, 3,343 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 28 ч. После данного времени добавляли 1 н. HCl (5 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 3 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O (5 мл) и солевого раствора (5 мл), затем высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo* с получением желтой пены. С помощью очистки с помощью хроматографии на силикагеле (24 г диоксида кремния) с применением элюента с градиентом от 0 до 70% EtOAc в гексанах получали *трет*-бутил-2-бензил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2-метил-пирролидин-1-карбоксилат (302,0 мг, 63%); ESI-MS *масса/заряд* расч. 829,3388, обнаруженное 830,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,3 минуты (способ G в соответствии с LC).

Стадия 12. 12-бензил-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12-метил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 430) (диастереомер 2, пик 1), 12-бензил-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12-метил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 431) (диастереомер 2, пик 2)



[001053] Стадия 1. Во флаконе объемом 20 мл *трет*-бутил-2-бензил-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2-метил-пирролидин-1-карбоксилат (302,0 мг, 0,3637 ммоль) растворяли в DCM (2,0 мл). Добавляли TFA (200 мкл, 2,596 ммоль) и полученному в результате раствору позволяли отстаиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество TFA (1,0 мл, 12,98 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при 40°C в течение 42 ч. (незавершенная реакция согласно UPLC). Смесь затем выпаривали *in vacuo*, растворяли в смеси 1:1 MeOH:DMSO (2 мл), фильтровали и очищали с помощью препаративной хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C₁₈ и элюента с градиентом от 30 до 99% MeCN в H₂O, содержащей 5 mM раствор HCl, с получением восстановленного исходного материала (27,8 мг, 9% восстановленного), а также грязно-белого твердого вещества, N-[[[6-[3-(5-бензил-5-метил-пирролидин-3-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (хлористоводородная соль) (111,8 мг, 40%).

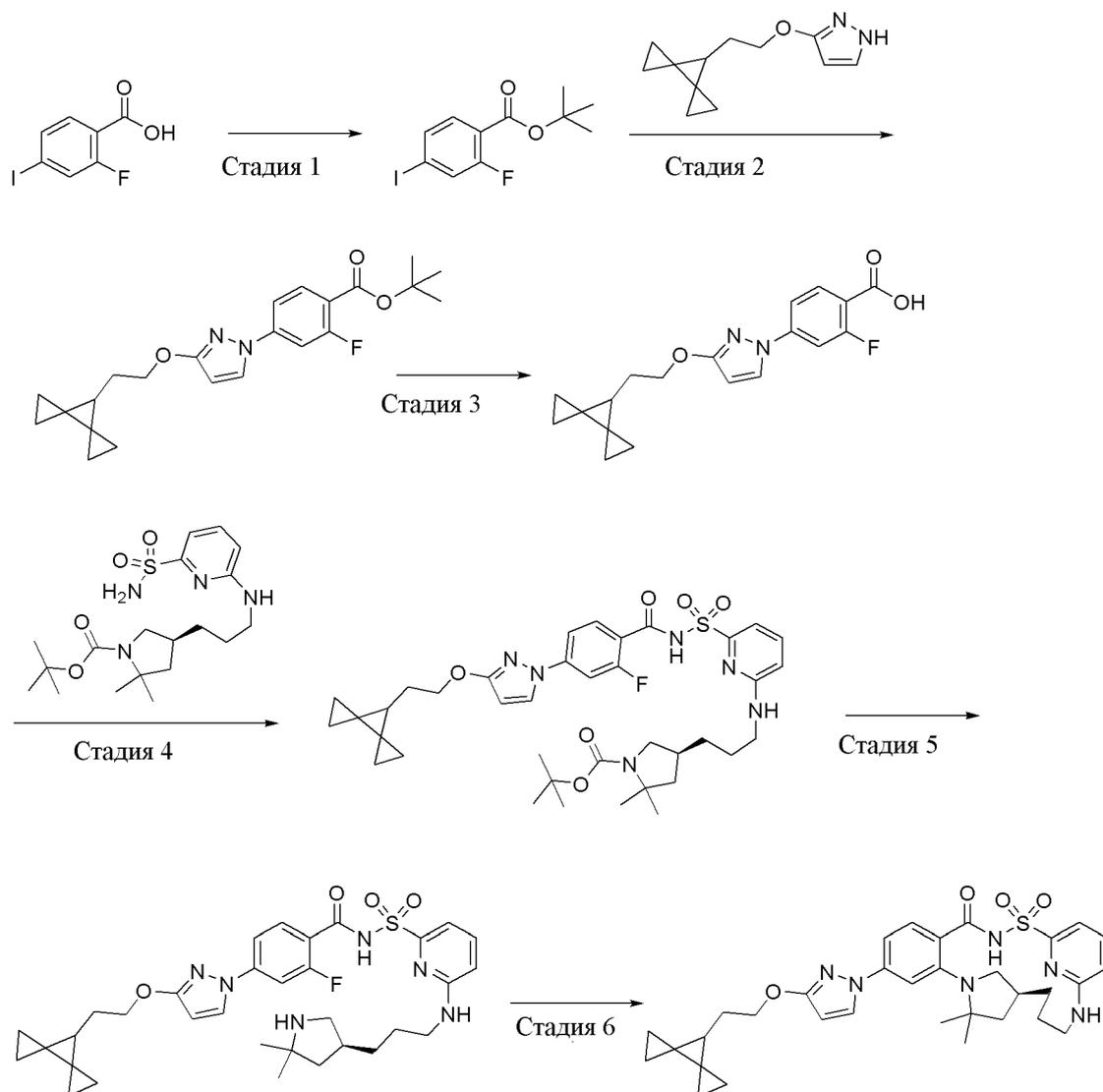
[001054] Стадия 2. Во флаконе для воздействия микроволновым излучением

объемом 20 мл N-[[6-[3-(5-бензил-5-метил-пирролидин-3-ил)пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (хлористоводородная соль) (111,8 мг, 0,1458 ммоль) растворяли в NMP (3,0 мл), к которому добавляли K_2CO_3 (302,8 мг, 2,191 ммоль). Полученную в результате смесь продували азотом, затем перемешивали при 150°C в течение 70 ч. (незавершенная реакция согласно UPLC). После охлаждения до комнатной температуры, полученную в результате смесь гасили водным раствором HCl (1 н.; 8 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H_2O (2 × 5 мл) и солевого раствора (5 мл), затем высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали *in vacuo* с получением 90 мг темно-коричневого масла. С помощью очистки с помощью хроматографии на силикагеле (24 г диоксида кремния) с применением элюента с градиентом от 0 до 50% EtOAc в гексанах получали 55 мг белого твердого вещества, которое являлось смесью 2 стереоизомеров. Разделения энантиомеров достигали с помощью способа очистки с помощью SFC с применением колонки AS-3 с подвижной фазой, предусматривающей 20-45% MeOH (+ NH_3 , модификатор) в CO_2 , и скоростью потока 60 мл/мин. Получали два пика и обозначали «пик 1» и «пик 2», на основании их значений времени удерживания (пик 1 элюируется первым, и пик 2 элюируется вторым в результате хиральной SFC).

[001055] «Диастереомер 2, пик 1»: 12-бензил-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12-метил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (14,4 мг, 6%); 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12,56 (s, 1H), 8,29 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,95-7,73 (m, 1H), 7,64-7,42 (m, 1H), 7,29-7,13 (m, 3H), 7,13-6,81 (m, 5H), 6,76-6,53 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,22 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,86-3,58 (m, 2H), 3,16-2,95 (m, 1H), 2,92-2,75 (m, 1H), 2,74-2,60 (m, 1H), 2,06 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 1,82 (q, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,71-1,56 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,47 (t, $J=6,5$ Гц, 1H), 1,44-1,26 (m, 3H), 1,25-1,03 (m, 3H), 0,90-0,79 (m, 4H), 0,70-0,59 (m, 2H), 0,55-0,43 (m, 2H). ESI-MS *масса/заряд* расч. ESI-MS *масса/заряд* расч. 693,30975, обнаруженное 694,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,46 минуты (способ А в соответствии с LC).

[001056] «Диастереомер 2, пик 2»: 12-бензил-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12-метил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5(10),6,8,19,21-гексаен-2,2,4-трион (14,7 мг, 6%); ESI-MS *масса/заряд* расч. 693,30975, обнаруженное 694,3 ($M+1$)⁺; время удерживания: 2,47 минуты (способ А в соответствии с LC).

Пример 163. Получение (1 ^{33}S)-2 55 -3-(2-(диспиро[2.0.2 44 .1 33]гептан-7-ил)этокси)-1H-пиразол-1-ил)-1 55 ,1 55 -диметил-5-тиа-4,7-диаза-6(2,6)-пиридина-1(1,3)-пирролидин-2(1,2)-бензолациклодекафан-3-она 5,5-диоксида (соединение 432)



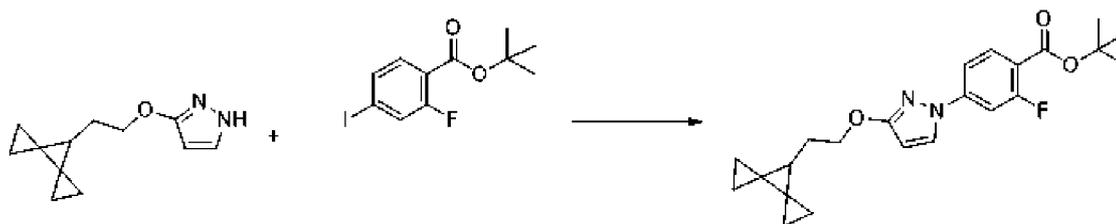
Стадия 1. трет-Бутил-2-фтор-4-йод-бензоат



[001057] К раствору 2-фтор-4-йод-бензойной кислоты (1 г, 3,6841 ммоль) в THF (6 мл) при комнатной температуре добавляли *tert*-бутоксикарбонил-*tert*-бутилкарбонат (1 г, 4,5820 ммоль), триэтиламин (580,80 мг, 0,8 мл, 5,7397 ммоль) и DMAP (135 мг, 1,1050 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой (25 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем с применением градиента от 0 до 30% EtOAc в гептанах с получением светло-желтого масла, *tert*-бутил-2-фтор-4-йод-бензоата (840 мг, 71%): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,60-7,48 (m, 3H), 1,59 (s, 9H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, CDCl_3) δ -107,75 - -107,83 (m, 1F).

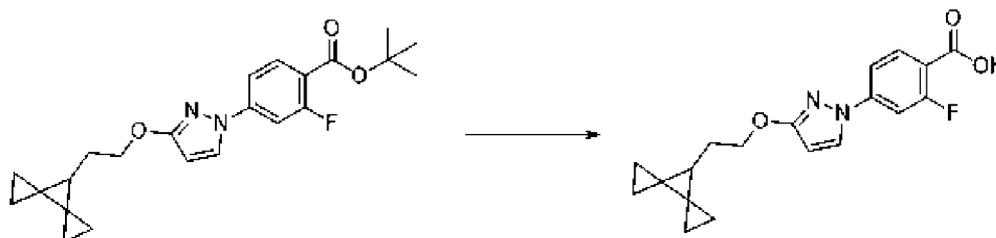
Стадия 2. трет-Бутил-4-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]-2-

фтор-бензоат



[001058] В реакционной пробирке в атмосфере азота смешивали *tert*-бутил-2-фтор-4-йод-бензоат (680 мг, 2,1110 ммоль), 3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)-1H-пиразол (520 мг, 2,5457 ммоль), (1*S*,2*S*)-(+)-1,2-диаминоциклогексан (125 мг, 1,0947 ммоль), карбонат калия (590 мг, 4,2690 ммоль) и йодид меди(I) (85 мг, 0,4463 ммоль) в диоксане (9 мл). Пробирку запечатывали и нагревали до 100°C. Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали на целите и слой промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой на C₁₈ (от 5 до 100% MeCN в воде) с получением *tert*-бутил-4-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]-2-фтор-бензоата (800 мг, 90%) в виде светлого масла, которое становилось белым твердым веществом. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,92 (t, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,76 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 7,44-7,33 (m, 2H), 5,94 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 4,26 (t, *J*=6,7 Гц, 2H), 1,91 (q, *J*=6,6 Гц, 2H), 1,61 (s, 9H), 1,27 (t, *J*=7,1 Гц, 1H), 0,90-0,82 (m, 4H), 0,71-0,61 (m, 2H), 0,56-0,46 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, CDCl₃) δ -106,82 (dd, *J*=12,3, 8,2 Гц, 1F). ESI-MS *масса/заряд* расч. 398,20056, обнаруженное 399,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,41 минуты (способ E в соответствии с LC).

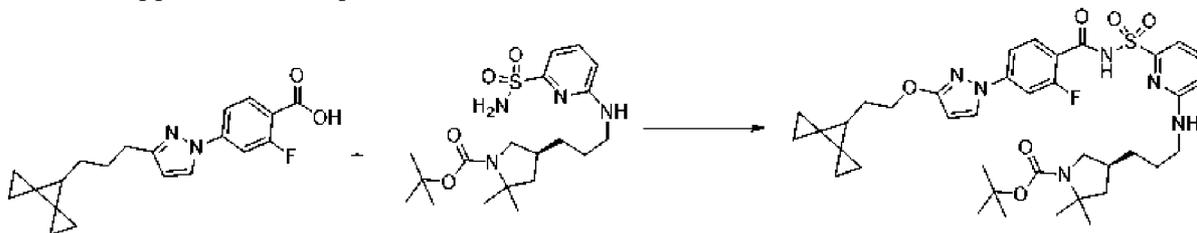
Стадия 3. 4-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]-2-фтор-бензойная кислота



[001059] *tert*-Бутил-4-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]-2-фтор-бензоат (800 мг, 1,8973 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл). Затем по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (3,4040 г, 2,3 мл, 29,854 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель выпаривали с получением 4-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]-2-фтор-бензойной кислоты (трифторацетатная соль) (810 мг, 90%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,14 (br. s., 1H), 8,49 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 7,94 (t, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,70-7,62 (m, 2H), 6,12 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 4,21 (t, *J*=6,7 Гц, 2H), 1,81 (q, *J*=6,6 Гц, 2H), 1,46 (t, *J*=6,4 Гц, 1H), 0,88-0,76 (m, 4H), 0,70-0,60 (m, 2H), 0,53-0,44 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, DMSO-d₆) δ -107,51 (dd, *J*=12,3, 8,2 Гц, 1F). ESI-MS *масса/заряд* расч. 342,13797, обнаруженное

343,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,99 минуты (способ E в соответствии с LC).

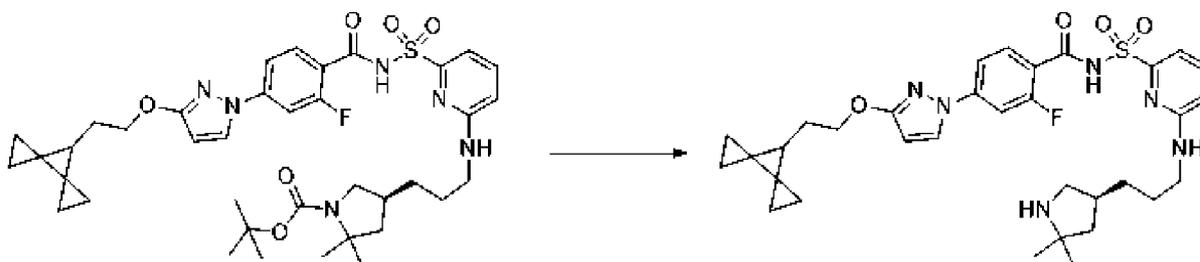
Стадия 4. трет-Бутил-(4S)-4-[3-[[6-[[4-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]-2-фтор-бензоил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[001060] В круглодонную колбу загружали в атмосфере азота 4-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]-2-фтор-бензойную кислоту (520 мг, 1,4687 ммоль) и THF (7 мл). Добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (40 мг, 0,2467 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 2 ч. В отдельной колбе получали раствор *трет*-бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[3-[[6-сульфамойл-2-пиридил]амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,2120 ммоль) в THF (5 мл) и его добавляли с помощью шприца в раствор активированной кислоты. Добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (509,0 мг, 0,5 мл, 3,3435 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 18 ч. После растворители удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с элюированием с помощью градиента MeCN в воде (содержащей 0,1% муравьиной кислоты) (от 5% до 100%) с получением

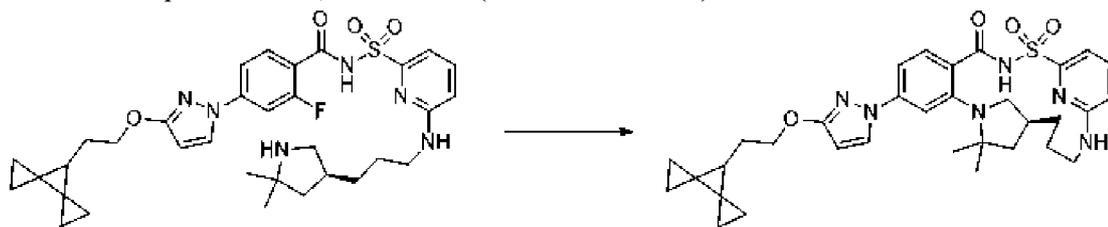
трет-бутил-(4S)-4-[3-[[6-[[4-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]-2-фтор-бензоил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (500 мг, 56%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,07-7,93 (m, 1H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,56-7,46 (m, 2H), 7,41 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,58-6,54 (m, 1H), 5,98-5,92 (m, 1H), 4,80-4,78 (m, 1H), 4,25 (t, J=6,7 Гц, 2H), 3,85-3,74 (m, 1H), 3,41-3,17 (m, 2H), 2,91-2,76 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,95-1,78 (m, 3H), 1,70-1,23 (m, 22H), 0,89-0,81 (m, 4H), 0,72-0,62 (m, 2H), 0,57-0,49 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, CDCl₃) δ -108,64 - -108,96 (m, 1F). ESI-MS масса/заряд расч. 736,34186, обнаруженное 737,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,32 минуты (способ E в соответствии с LC).

Стадия 5. N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-4-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]-2-фтор-бензамид



[001061] В круглодонной колбе *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[[4-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]-2-фтор-бензоил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат (500 мг, 0,6785 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в дихлорметане (5 мл) и 4 М HCl (в диоксане) (2,6 мл, 10,400 ммоль) в течение 2 ч. Растворитель выпаривали с получением *N*-[[[6-[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-4-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]-2-фтор-бензамида (хлористоводородная соль) (450 мг, 89%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,10 (br. s., 1H), 8,96 (br. s., 1H), 8,53 (d, *J*=2,9 Гц, 1H), 7,76-7,56 (m, 4H), 7,15 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 6,73 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 6,13 (d, *J*=2,9 Гц, 1H), 4,21 (t, *J*=6,7 Гц, 2H), 3,56 (s, 6H), 3,34-3,13 (m, 3H), 1,88-1,75 (m, 3H), 1,48-1,19 (m, 9H), 0,86-0,79 (m, 4H), 0,68-0,61 (m, 2H), 0,52-0,46 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*₆) δ -109,84 (dd, *J*=12,3, 8,2 Гц, 1F). ESI-MS *масса/заряд* расч. 636,2894, обнаруженное 637,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,62 минуты (способ E в соответствии с LC).

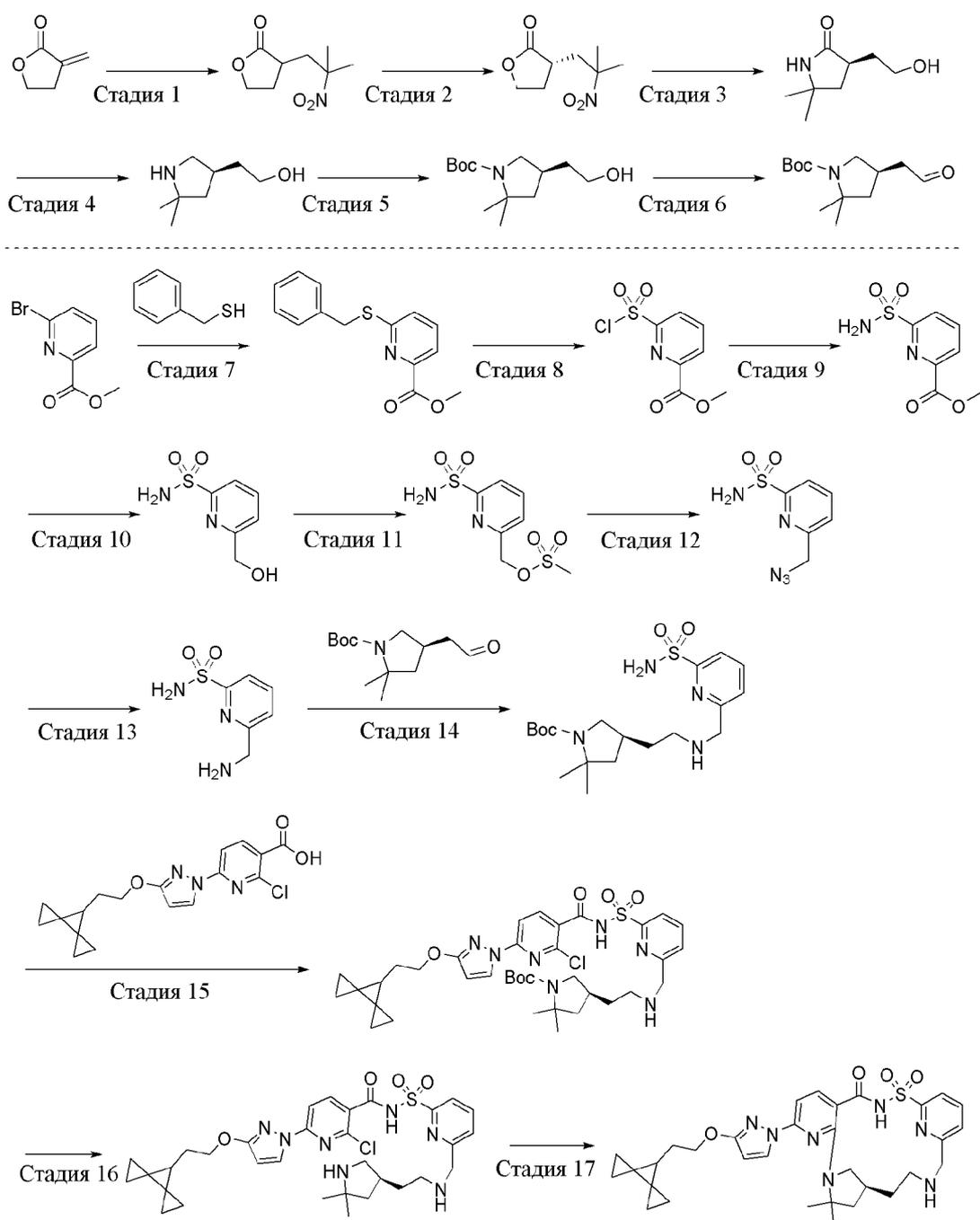
Стадия 6. (1³³S)-2⁵⁵-3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-1-ил)-1⁵⁵,1⁵⁵-диметил-5-тиа-4,7-диаза-6(2,6)-пиридина-1(1,3)-пирролидин-2(1,2)-бензолациклодекафан-3-она 5,5-диоксид (соединение 432)



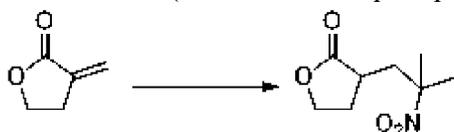
[001062] *N*-[[[6-[3-[(3*S*)-5,5-Диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-4-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]-2-фтор-бензамид (хлористоводородная соль) (160 мг, 0,2144 ммоль) растворяли в DMSO (3,2 мл). Добавляли карбонат цезия (560 мг, 1,7188 ммоль). Реакционную пробирку запечатывали и смесь нагревали при 150°C в течение 4 дней. Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой на C₁₈ с применением градиентов от 5 до 100% ацетонитрила в воде с получением (1³³S)-2⁵⁵-3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразол-1-ил)-1⁵⁵,1⁵⁵-диметил-5-тиа-4,7-диаза-6(2,6)-пиридина-1(1,3)-пирролидин-2(1,2)-бензолациклодекафан-3-она 5,5-диоксида (40 мг, 29%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,66 (br. s., 1H), 8,29 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,57 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,09-6,94 (m, 3H), 6,69 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 6,01 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 4,19 (t, *J*=6,6 Гц, 2H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,17-3,13 (m, 1H), 3,00-2,81 (m, 2H), 2,23-2,17 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 1H), 1,82 (q, *J*=6,7 Гц, 2H), 1,74-1,56 (m, 3H), 1,53 (s, 4H), 1,46 (t, *J*=6,6 Гц, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,33-1,28 (m, 1H), 0,85-0,75 (m, 4H), 0,66-0,60 (m, 2H), 0,51-0,44 (m, 2H). ESI-MS *масса/заряд* расч. 616,2832, обнаруженное 617,3 (M+1)⁺; время удерживания: 3,47 минуты; способ LCMS: XBridge C₁₈ 4,6 × 75 мм, 5 мкм, исходный градиент при 95% NH₄HCO₃/5% MeCN, прогон в течение 6 мин., уравнивание в течение 1 мин., градиент от 0 до 3 мин. при 95% MeCN и удерживание в течение 3 минут.

Поток 1,5 мл/мин.

Пример 164. Получение (1*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,17,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (соединение 433)

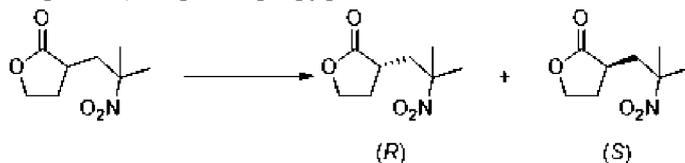


Стадия 1. 3-(2-метил-2-нитропропил)тетрагидрофуран-2-он



[001063] Раствор 3-метилтетрагидрофуран-2-она (101,11 г, 90,357 ммоль) растворяли в ацетонитриле (1,1 л) добавляли медленным потоком к смеси DBU (23,414 г, 23 ммоль) и 2-нитропропана (107,14 г, 1,2026 моль). Реакция является экзотермической: скорость добавления была такой, чтобы внутренняя температура оставалась ниже 35°C в ходе добавления. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 19 ч. при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом с получением светло-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт перемешивали в течение ночи в диэтиловом эфире (500 мл), затем фильтровали. Твердые вещества растворяли в DCM (500 мл) и промывали с помощью 3,0 М водн. HCl (2 × 500 мл), H₂O (500 мл), насыщ. водн. NaHCO₃ (500 мл) и насыщ. водн. NaCl (500 мл). Слой DCM высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением белых кристаллических твердых веществ. 3-(2-Метил-2-нитро-пропил)тетрагидрофуран-2-он (157,59 г, 82%): ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 4,27 (td, *J*=8,6, 8,6, 1,5 Гц, 1H), 4,15-4,00 (m, 1H), 2,68 (dddd, *J*=11,4, 9,7, 8,5, 2,9 Гц, 1H), 2,43 (dd, *J*=14,8, 2,9 Гц, 1H), 2,34-2,23 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,85 (qd, *J*=11,6, 11,6, 11,5, 8,6 Гц, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,58 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 187,08446, обнаруженное 188,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,39 минуты (способ В в соответствии с LC).

Стадия 2. (3R)-3-(2-метил-2-нитро-пропил)тетрагидрофуран-2-он и (3S)-3-(2-метил-2-нитро-пропил)тетрагидрофуран-2-он

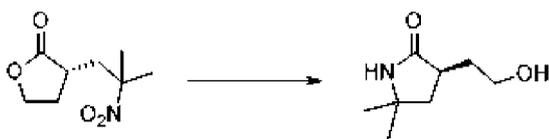


[001064] Рацемическую смесь 3-(2-метил-2-нитро-пропил)тетрагидрофуран-2-она (173,55 г, 927,1 ммоль) разделяли с помощью хиральной SFC с применением колонки AD-H (2 × 25 см) и 35% метанола в CO₂, 100 бар, в виде элюента. Расход составлял 70 мл/мин (220 нм), и объем вводимого образца составлял 3 мл раствора с концентрацией 20 мг/мл в смеси метанол:DCM. Два изомера выделяли в виде твердых веществ после высушивания на холоде с добавлением ацетонитрила для предотвращения концентрирования в метаноле.

[001065] Пик 1, (3R)-3-(2-метил-2-нитро-пропил)тетрагидрофуран-2-он (88 г, 50%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4,27 (td, *J*=8,6, 1,5 Гц, 1H), 4,09 (ddd, *J*=10,9, 8,7, 6,1 Гц, 1H), 2,76-2,63 (m, 1H), 2,43 (dd, *J*=14,8, 2,9 Гц, 1H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,04 (dd, *J*=14,8, 10,0 Гц, 1H), 1,94-1,79 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,58 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 187,08446, время удерживания: 0,71 минуты (массу не определяли) (способ А в соответствии с LC).

[001066] Пик 2, (3S)-3-(2-метил-2-нитро-пропил)тетрагидрофуран-2-он (80 г, 46%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4,27 (td, *J*=8,6, 1,5 Гц, 1H), 4,09 (ddd, *J*=10,9, 8,7, 6,1 Гц, 1H), 2,76-2,62 (m, 1H), 2,43 (dd, *J*=14,8, 2,9 Гц, 1H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,04 (dd, *J*=14,8, 10,0 Гц, 1H), 1,91-1,78 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,58 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 187,08446, время удерживания: 0,76 минуты (массу не определяли) (способ А в соответствии с LC).

Стадия 3. (3R)-3-(2-гидроксиэтил)-5,5-диметил-пирролидин-2-он



[001067] К раствору (3*R*)-3-(2-метил-2-нитро-пропил)тетрагидрофуран-2-она (37 г, 197,66 ммоль) в этаноле (370,00 мл) добавляли никель Ренея (8 г, 91,230 ммоль) в реакторе Парра. Смесь в реакторе перемешивали при 80°C в атмосфере водорода (3 бар) в течение 48 ч. Добавляли целит (10 г) и полученную в результате взвесь фильтровали. Твердые вещества промывали этанолом (2 × 150 мл) и отбрасывали. Объединенные фильтраты концентрировали под вакуумом с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество затем растирали в порошок с простым эфиром в течение ночи и полученное в результате твердое вещество собирали с получением (3*R*)-3-(2-гидроксиэтил)-5,5-диметил-пирролидин-2-она (26,9 г, 82%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,68 (s, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,30 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).

Стадия 4. 2-[(3*R*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]этанол

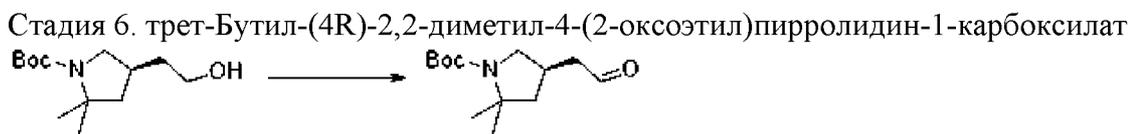


[001068] Малыми порциями добавляли ЛАН (40 г, 1,0539 моль) к охлажденному (0°C) раствору (3*R*)-3-(2-гидроксиэтил)-5,5-диметил-пирролидин-2-она (31,5 г, 200,37 ммоль) в THF (350 мл). Обеспечивали нагревание полученной в результате взвеси до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Данную смесь затем нагревали до 70°C в течение 48 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь охлаждали до 0°C с применением ледяной бани. Медленно добавляли воду (40 мл) с последующим добавлением 15% вес/об водн. раствора NaOH (40 мл). Добавляли дополнительные 120 мл воды и ледяную баню удаляли. Гашенную реакцию смесь разбавляли диэтиловым эфиром (200 мл), и обеспечивали нагревание, и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь фильтровали через целит и твердые вещества промывали диэтиловым эфиром (2 × 100 мл). Объединенные фильтраты затем высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Объединенный фильтрат выпаривали *in vacuo* с получением 2-[(3*R*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]этанола (32 г, 100%) в виде желтоватого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 4,40 (s, 1H), 3,46-3,39 (m, 2H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,44-2,32 (m, 1H), 2,19-2,00 (m, 1H), 1,71-1,62 (m, 1H), 1,49-1,35 (m, 2H), 1,09-0,97 (m, 7H). [Примечание: 1H отсутствует в общем количестве 17 протонов для продукта (C₈H₁₇NO).]

Стадия 5. трет-Бутил-(4*R*)-4-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат

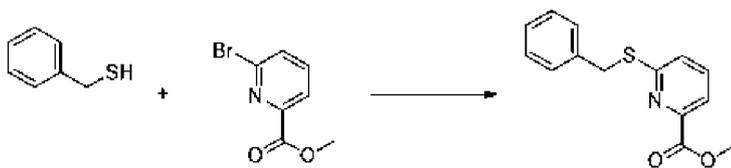


[001069] Раствор 2-[(3*R*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]этанола (32 г, 203,31 ммоль) в DCM (160,00 мл) охлаждали до 0°C, затем добавляли раствор NaOH (19 г, 475,03 ммоль) в H₂O (160 мл). Раствор *трет*-бутоксикарбонил-*трет*-бутилкарбоната (59 г, 62,105 мл, 270,34 ммоль) в DCM (160 мл) добавляли по каплям к охлажденной смеси аминов, затем ледяную водную баню удаляли и обеспечивали перемешивание реакционной смеси при комнатной температуре в течение 22 ч. Фазы затем разделяли: водную фазу экстрагировали с помощью DCM (150 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*, затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением 3% MeOH в DCM с получением *трет*-бутил-(4*R*)-4-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (30,915 г, 60%) в виде светлого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 4,42 (t, *J*=5,1, 1H), 3,56 (q, *J*=8,7 Гц, 1H), 3,42-3,36 (m, 2H), 2,79 (dt, *J*=12,8, 10,6 Гц, 1H), 2,21-2,10 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,47-1,44 (m, 2H), 1,37 (m, 13H), 1,24 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд расч. 243,18344, обнаруженное 244,5 (M+1)⁺; время удерживания: 2,17 минуты (способ H в соответствии с LC).



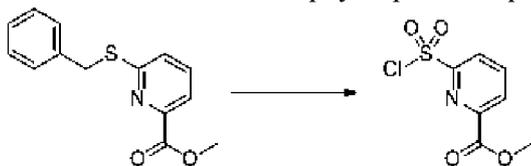
[001070] Забуференный раствор отбеливателя получали путем растворения бикарбоната натрия (9,53 г, 113,44 ммоль) в растворе водного гипохлорита натрия (136 мл 1,6 М, 217,60 ммоль) и перемешивания на ледяной бане. Этот раствор затем добавляли по каплям ко второму раствору при механическом перемешивании, который получали заранее путем добавления бромида натрия (944 мг, 9,1745 ммоль) (растворяли в воде (5 мл) и TEMPO (73 мг, 0,4672 ммоль) к *трет*-бутил-(4*R*)-4-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилату (43,68 г, 179,50 ммоль) в DCM (570 мл), поддерживаемому при -12°C. В ходе добавления забуференного раствора отбеливателя к субстратному раствору исходную температуру поддерживали ниже -10°C. После завершения добавления реакционную смесь поддерживали при -14°C в течение 10 мин. Излишний отбеливатель гасили этанолом (2,3670 г, 3 мл, 51,380 ммоль). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении при 35°C. Полученный в результате остаток разделяли между этилацетатом (200 мл) и водой (100 мл). Водную фазу отделяли и промывали этилацетатом (100 мл). Водную фазу отставляли в сторону. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (150 мл), высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(4*R*)-2,2-диметил-4-(2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилата (34,6 г, 69%); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,78 (s, 1H), 3,87-3,70 (m, 1H), 3,01-2,82 (m, 1H), 2,68-2,41 (m, 3H), 2,07-1,94 (m, 1H), 1,53-1,30 (m, 16H). ESI-MS масса/заряд расч. 241,1678, обнаруженное 186,2 (M-tBu+2H=M-55)⁺; время удерживания: 1,79 минуты (способ E в соответствии с LC).

Стадия 7. метил-6-бензилсульфанилпиридин-2-карбоксилат



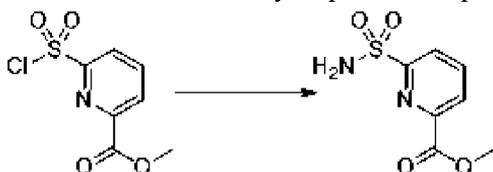
[001071] Раствор фенилметантиола (55,70 г, 52,647 ммоль) в THF (1250 мл) продували азотом. Раствор перемешивали при 0°C, к нему частями добавляли гидрид натрия (22,58 г, 564,55 ммоль) в минеральном масле. После добавления смесь нагревали до RT и перемешивали в атмосфере азота в течение 0,5 ч. Затем частями добавляли метил-6-бромпиридин-2-карбоксилат (100,82 г, 457,36 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при RT в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили с помощью H₂O (600 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 500 мл). Объединенные слои EtOAc промывали с помощью насыщ. водн. NaCl (500 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением метил-6-бензилсульфанилпиридин-2-карбоксилата (112,47 г, 90%): ESI-MS *масса/заряд* расч. 259,0667, обнаруженное 260,2 (M+)⁺; время удерживания: 2,95 минуты (способ В в соответствии с LC).

Стадия 8. метил-6-хлорсульфонилпиридин-2-карбоксилат



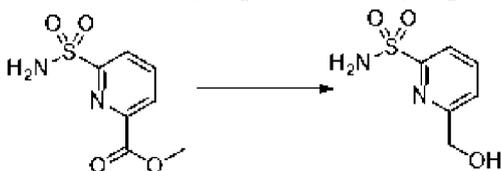
[001072] Раствор метил-6-бензилсульфанилпиридин-2-карбоксилата (112,47 г, 412,02 ммоль) в DCM (850 мл) и воде (260 мл) охлаждали до 0°C и при энергичном перемешивании по каплям добавляли сульфурилхлорид (228,14 г, 140 мл, 1,6396 моль), в то же время температуру сохраняли на уровне ниже 5°C. Органическую фазу отделяли, промывали с помощью H₂O (2 × 300 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток (117,47 г) растворяли в DCM (100 мл). Добавляли гексаны (500 мл) и выпаривали примерно 300 мл растворителя. Полученный в результате белый осадок фильтровали под вакуумом и твердые вещества промывали с помощью гексанов (2 × 300 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом и растворяли в DCM (50 мл). Добавляли гексаны (250 мл) и медленно выпаривали DCM. Выпаривали примерно 150 мл растворителя и собирали перед тем, как белый осадок фильтровали под вакуумом. Твердые вещества промывали с помощью гексанов (2 × 80 мл). Получали в результате светло-желтое твердое вещество, метил-6-хлорсульфонилпиридин-2-карбоксилат (67,70 г, 66%). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,51-8,44 (m, 1H), 8,32-8,26 (m, 1H), 8,22 (t, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H).

Стадия 9. метил-6-сульфамойлпиридин-2-карбоксилат



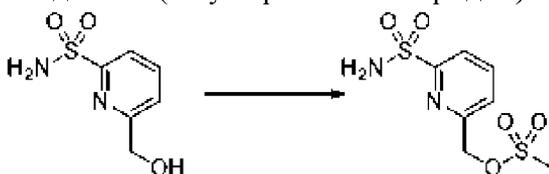
[001073] К раствору метил-6-хлорсульфонилпиридин-2-карбоксилата (67,6 г, 284,00 ммоль) в ACN (1100 мл), охлажденному до 0°C, добавляли по каплям концентрированный водн. гидроксид аммония (45 мл 12 М, 540,00 ммоль). Реакция была экзотермической, поэтому добавление по каплям поддерживали со скоростью, поддерживающей внутреннюю температуру ниже 5°C. Ближе к концу добавления внутренняя температура снижалась по мере добавления по каплям большего количества гидроксида аммония. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. После потребления исходного материала реакцию смесь разбавляли с помощью H₂O (500 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 300 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением белого твердого вещества: метил-6-сульфамоилпиридин-2-карбоксилата (60,49 г, 93%); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,30-8,22 (m, 2H), 8,19-8,13 (m, 1H), 7,63 (s, 2H), 3,92 (s, 3H). ESI-MS *масса/заряд* расч. 216,02048, обнаруженное 217,3 (M+1)⁺; время удерживания: 1,31 минуты (способ В в соответствии с LC).

Стадия 10. 6-(гидроксиметил)пиридин-2-сульфонамид



[001074] К раствору метил-6-сульфамоилпиридин-2-карбоксилата (60,5 г, 263,03 ммоль) в THF (450 мл) добавляли раствор хлорида кальция (58,3 г, 525,30 ммоль) в безводном этаноле (450 мл). Затем частями добавляли борогидрид натрия (30 г, 792,97 ммоль). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение 24 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью NaHCO₃ (200 мл) с достижением pH 8. Затем смесь фильтровали и фильтрат разделяли с помощью EtOAc (200 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (10 × 250 мл). Органические слои объединяли, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-(гидроксиметил)пиридин-2-сульфонамида (44,6 г, 86%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,04 (t, J=7,7, 7,7 Гц, 1H), 7,77 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,68 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,40 (s, 2H), 5,59 (t, J=5,8, 5,8 Гц, 1H), 4,62 (d, J=6,0 Гц, 2H). ESI-MS *масса/заряд* расч. 188,02556, обнаруженное 189,1 (M+1)⁺; время удерживания: 0,34 минуты (способ Н в соответствии с LC).

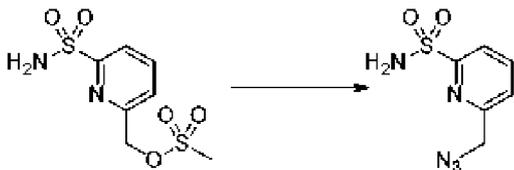
Стадия 11. (6-сульфамоил-2-пиридил)метил-метансульфонат



[001075] В суспензию 6-(гидроксиметил)пиридин-2-сульфонамида (36,5 г, 174,54 ммоль) в THF (600 мл) добавляли триэтиламин (36,300 г, 50 мл, 358,73 ммоль). Затем в реакционную смесь при 0°C по каплям добавляли метансульфонилхлорид (17,760 г, 12 мл,

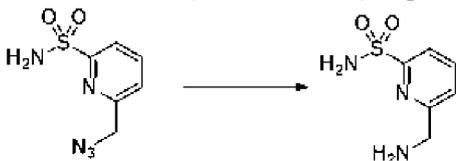
155,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью насыщ. бикарбоната натрия (200 мл), фильтровали и экстрагировали этилацетатом (3 × 150 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением от 0 до 10% метанола в DCM с обеспечением (6-сульфамойл-2-пиридил)метил-метансульфоната (19 г, 39%) в виде бежевого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд* расч. 266,0031, обнаруженное 267,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,31 минуты (способ В в соответствии с LC).

Стадия 12. диазонио-[(6-сульфамойл-2-пиридил)метил]азанид



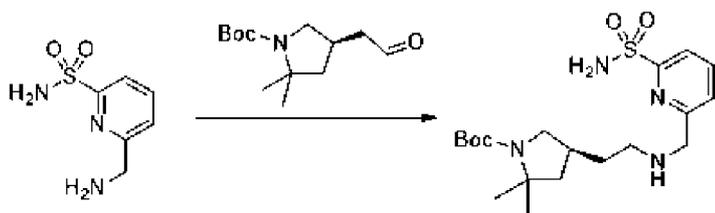
[001076] К раствору (6-сульфамойл-2-пиридил)метил-метансульфоната (19 г, 67,782 ммоль) в безводном DMF (225 мл) добавляли азид натрия (8,8 г, 135,36 ммоль). Раствор перемешивали в течение 2 ч. при RT. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью EtOAc (400 мл) и насыщенного бикарбоната натрия (200 мл). Белые твердые вещества фильтровали, затем водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 100 мл). Органические слои затем объединяли, промывали соевым раствором, высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении диазонио-[(6-сульфамойл-2-пиридил)метил]азанид (12,3 г, 80%) в виде бежевого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд* расч. 213,03204, обнаруженное 214,1 (M+1)⁺; время удерживания: 1,38 минуты (способ В в соответствии с LC).

Стадия 13. 6-(аминометил)пиридин-2-сульфонамид



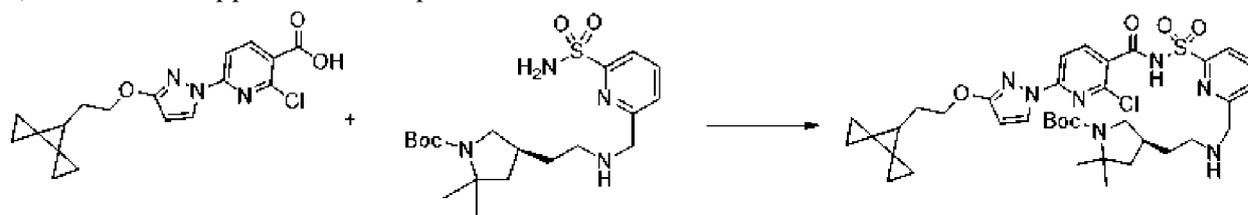
[001077] К раствору диазонио-[(6-сульфамойл-2-пиридил)метил]азанида (7,05 г, 31,081 ммоль) в MeOH (2,75 л) добавляли палладий на угле (1,5 г, 14,095 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. в атмосфере водорода. Катализатор отфильтровывали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 6-(аминометил)пиридин-2-сульфонамида (5,6 г, 77%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *масса/заряд* расч. 187,0415, обнаруженное 187,9 (M+1)⁺; время удерживания: 0,87 минуты (способ В в соответствии с LC).

Стадия 14. трет-Бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[2-[(6-сульфамойл-2-пиридил)метиламино]этил]пирролидин-1-карбоксилат



[001078] Триацетоксиборогидрид натрия (2,75 г, 12,586 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-(4R)-2,2-диметил-4-(2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилата (1,5 г, 6,2156 ммоль) и 6-(аминометил)пиридин-2-сульфонамида (хлористоводородная соль) (1,696 г, 7,2638 ммоль) в смеси дихлорметана (30 мл) и метанола (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли MeOH (20 мл) и ее выпаривали *in vacuo*. Остаток обрабатывали водным насыщенным раствором NaHCO₃ (25 мл), водой (25 мл) и с помощью EtOAc (50 мл). Слои разделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью градиента от 0% до 20% MeOH в DCM с получением белого твердого вещества, *трет*-бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[2-[(6-сульфамойл-2-пиридил)метиламино]этил]пирролидин-1-карбоксилата (1,43 г, 56%); ESI-MS *масса/заряд* расч. 412,21442, обнаруженное 413,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,35 минуты (способ E в соответствии с LC).

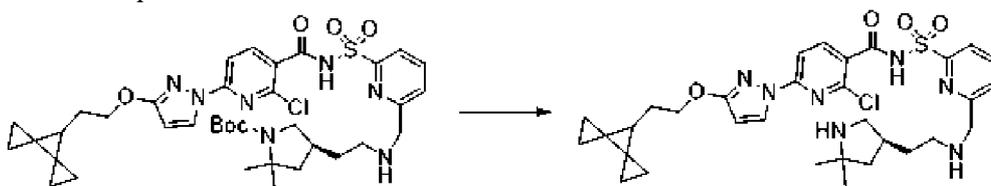
Стадия 15. *трет*-Бутил-(4S)-4-[2-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]метиламино]этил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[001079] К раствору 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (315 мг, 0,8755 ммоль) в THF (3 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (250 мг, 1,5418 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. В отдельной колбе получали раствор *трет*-бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[2-[(6-сульфамойл-2-пиридил)метиламино]этил]пирролидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,7272 ммоль) в THF (3 мл) и его впоследствии добавляли в раствор активированной кислоты. Добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (335,94 мг, 0,33 мл, 2,2067 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После растворители удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с применением колонки C₁₈, и с элюированием с помощью градиента MeCN в воде (содержащей 0,1% муравьиной

кислоты), и затем с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью градиента MeOH в дихлорметане (от 0 до 20%). С помощью данной процедуры получали желтое твердое вещество, *трет*-бутил-(4*S*)-4-[2-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]метиламино]этил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат (353,3 мг, 42%); ESI-MS *масса/заряд* расч. 753,30756, обнаруженное 754,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,92 минуты (способ E в соответствии с LC).

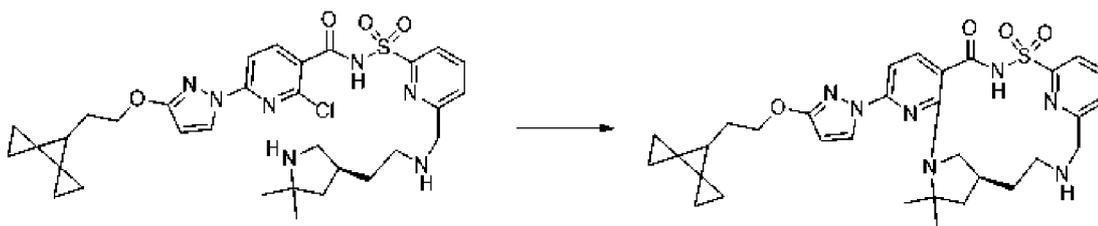
Стадия 16. 2-хлор-N-[[6-[[2-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]этиламино]метил]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



[001080] К раствору *трет*-бутил-(4*S*)-4-[2-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-

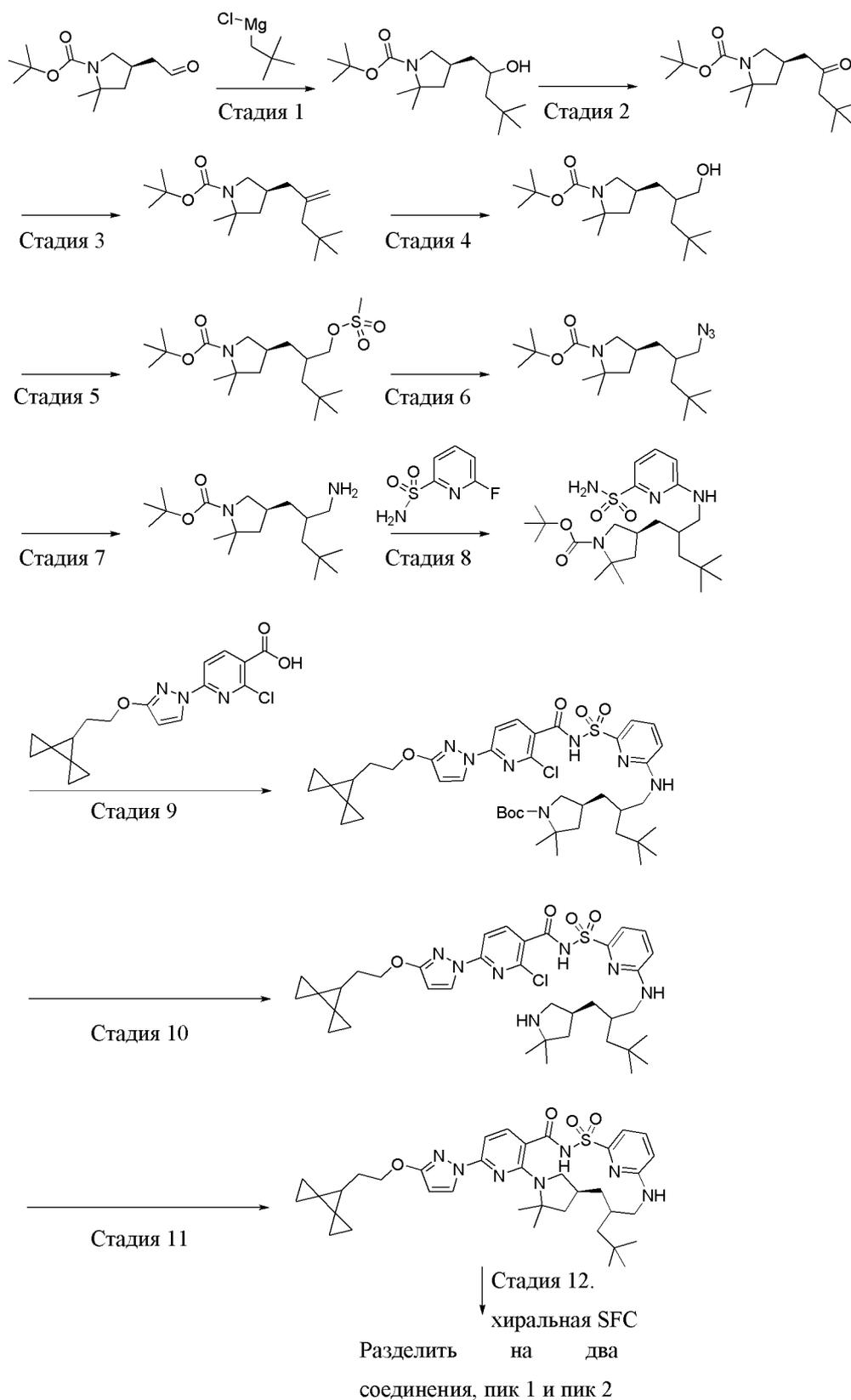
диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]метиламино]этил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (350 мг, 0,3011 ммоль) в дихлорметане (7 мл) при комнатной температуре добавляли 4 М HCl в диоксане (1,25 мл, 5,00 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Растворитель затем выпаривали и неочищенную смесь очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с элюированием с помощью градиента MeOH в воде (содержащей 0,1% муравьиной кислоты). Растворители удаляли *in vacuo* и добавляли водный раствор 1 н. NaOH (50 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 100 мл), промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 2-хлор-N-[[6-[[2-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]этиламино]метил]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (162,8 мг, 83%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,33 (d, *J*=2,9 Гц, 1H), 8,14 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,89-7,83 (m, 1H), 7,76 (d, *J*=6,8 Гц, 1H), 7,61 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,45 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,08 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 4,22 (t, *J*=6,6 Гц, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,35 (br s, 2H), 3,19-3,08 (m, 1H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,35-2,21 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 3H), 1,54-1,43 (m, 3H), 1,29-1,14 (m, 6H), 1,11 (s, 3H), 0,88-0,78 (m, 4H), 0,67-0,61 (m, 2H), 0,53-0,47 (m, 2H). [Примечание: 1H отсутствует в общем количестве 40 протонов для продукта (C₃₂H₄₀ClN₇O₄S).] ESI-MS *масса/заряд* расч. 653,2551, обнаруженное 654,2 (M+1)⁺; время удерживания: 1,49 минуты (способ E в соответствии с LC).

Стадия 17. (1*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,17,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (соединение 433)

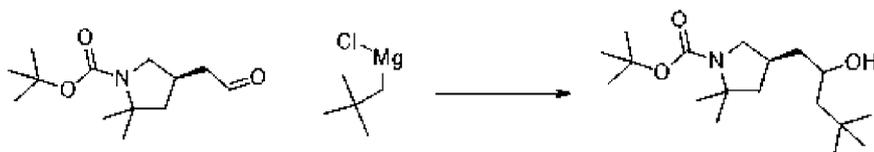


[001081] К раствору 2-хлор-*N*-[[6-[[2-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]этокси]метил]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (150 мг, 0,2293 ммоль) в DMSO (4 мл) добавляли карбонат калия (250 мг, 1,8089 ммоль) и смесь перемешивали 24 ч. при 120°C. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с элюированием с помощью градиента MeCN в воде (содержащей 0,1% муравьиной кислоты) (от 5% до 100%). С помощью данной процедуры получали (34,2 мг) продукта, смешанного с димерными побочными продуктами. Полученную в результате смесь затем повторно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (от 0% до 95% H₂O:CH₃CN с 0,1% HCO₂H, модификатор). После выпаривания добавляли 1 н. NaOH (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл). С помощью данной процедуры получали (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,17,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-трион (8,6 мг, 3%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,15 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 7,92-7,81 (m, 2H), 7,53 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,45 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 6,76 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 5,99 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 4,19 (t, *J*=6,7 Гц, 2H), 3,96-3,83 (m, 2H), 3,30-3,28 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 1H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,29-2,17 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 3H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,63-1,43 (m, 10H), 0,85-0,82 (m, 4H), 0,67-0,62 (m, 2H), 0,53-0,46 (m, 2H). [Примечание: 1H отсутствует в общем количестве 39 протонов для продукта (C₃₂H₃₉N₇O₄S).] ESI-MS *масса/заряд* расч. 617,27844, обнаруженное 618,3 (M+1)⁺; время удерживания: 3,41 минуты (способ F в соответствии с LC).

Пример 165. Получение (14*S*)-16-(2,2-диметилпропил)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 434), (14*S*)-16-(2,2-диметилпропил)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 435) и (14*S*)-16-(2,2-диметилпропил)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение 436)

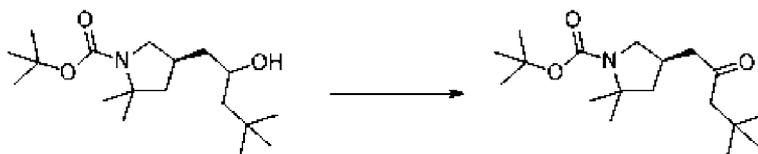


Стадия 1. трет-Бутил-(4R)-4-(2-гидрокси-4,4-диметил-пентил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



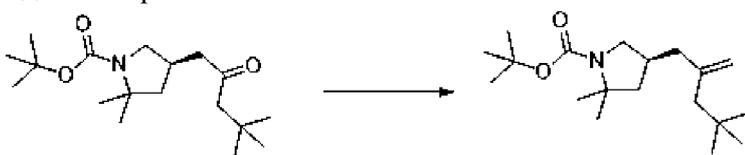
[001082] К раствору *трет*-бутил-(4*R*)-2,2-диметил-4-(2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилата (2 г, 7,5085 ммоль) в THF (32 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор хлорида неопентилмагния в THF (16,7 мл 1 М, 16,700 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч., затем гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (25 мл). Смесь разбавляли в этилацетате (100 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью от 0% до 50% этилацетата в гептанах с получением *трет*-бутил-(4*R*)-4-(2-гидрокси-4,4-диметил-пентил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (1,44 г, 61%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 313,2617, обнаруженное 258,2 (M-tBu+2H=M-55)⁺; время удерживания: 2,06 минуты (способ E в соответствии с LC).

Стадия 2. трет-Бутил-(4*R*)-4-(4,4-диметил-2-оксо-пентил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[001083] К раствору *трет*-бутил-(4*R*)-4-(2-гидрокси-4,4-диметил-пентил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (1,44 г, 4,5891 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли перйодинан Десса-Мартина (2,29 г, 5,3991 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (40 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 × 40 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и соевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с помощью от 0 до 40% этилацетата в гептане с получением *трет*-бутил-(4*R*)-4-(4,4-диметил-2-оксо-пентил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (920 мг, 61%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 311,24603, обнаруженное 334,2 (M+Na=M+23)⁺; время удерживания: 2,11 минуты (способ E в соответствии с LC).

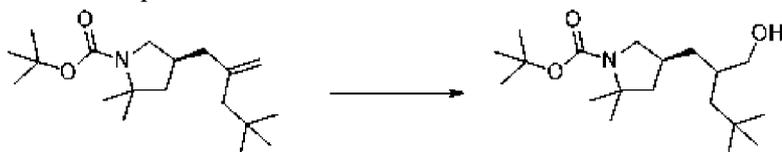
Стадия 3. трет-Бутил-(4*S*)-4-(4,4-диметил-2-метил-пентил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[001084] К раствору бромида метил(трифенил)фосфония (1,64 г, 4,5910 ммоль) в

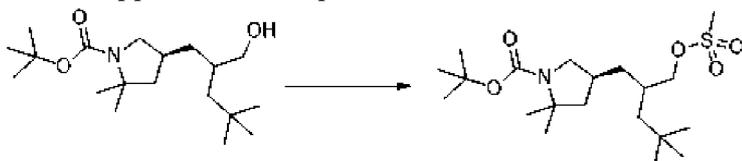
THF (8,5 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли по каплям бис(триметилсилил)амид натрия в THF (4,6 мл 1 М, 4,6000 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный в результате желтый раствор обрабатывали *трет*-бутил-(4*R*)-4-(4,4-диметил-2-оксо-пентил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилатом (580 мг, 1,8268 ммоль) в THF (8,5 мл) и перемешивали при 70°C в течение 16 ч. При охлаждении до комнатной температуры добавляли воду (30 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 × 20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный остаток очищали с помощью силикагелевой хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью от 0% до 20% этилацетата в гептанах с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-(4,4-диметил-2-метил-пентил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (444 мг, 77%) в виде бесцветного масла. ESI-MS масса/заряд расч. 309,26678, обнаруженное 254,2 (M-tBu+2H=M-55)⁺; время удерживания: 2,51 минуты (способ E в соответствии с LC).

Стадия 4. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[2-(гидроксиметил)-4,4-диметил-пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[001085] Раствор *трет*-бутил-(4*S*)-4-(4,4-диметил-2-метил-пентил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (444 мг, 1,3629 ммоль) в THF (15 мл) охлаждали до 0°C и добавляли раствор 9-борабицикло[3.3.1]нонана в THF (9,5 мл 0,5 М, 4,7500 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 16 ч. Медленно при 0°C добавляли 1 н. NaOH (6,9 мл, 6,9 ммоль) и пероксид водорода (666 мг, 0,6000 мл, 6,8529 ммоль) и смесь перемешивали в течение 24 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенное масло очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0% до 20% этилацетата в гептанах с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[2-(гидроксиметил)-4,4-диметил-пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (440 мг, 89%) в виде бесцветного масла. ESI-MS масса/заряд расч. 327,27734, обнаруженное 272,2 (M-tBu+2H=M-55)⁺; время удерживания: 2,08 минуты (способ E в соответствии с LC).

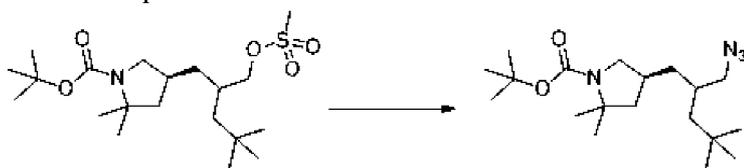
Стадия 5. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[4,4-диметил-2-(метилсульфонилметил)пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[001086] К раствору *трет*-бутил-(4*S*)-4-[2-(гидроксиметил)-4,4-диметил-пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (440 мг, 1,2092 ммоль) в DCM (6,5 мл) при 0°C

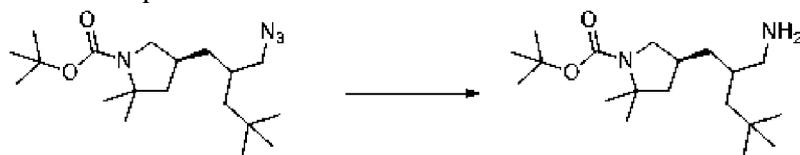
добавляли триэтиламин (159,72 мг, 0,22 мл, 1,5784 ммоль) и затем метансульфонилхлорид (165,76 мг, 0,112 мл, 1,4470 ммоль). Ледяную баню удаляли и смесь перемешивали в течение 2,5 ч. Смесь разделяли между дихлорметаном (25 мл) и водой (20 мл). Фазы разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (2 × 20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного *трет*-бутил-(4*S*)-4-[4,4-диметил-2-(метилсульфонилоксиметил)пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (540 мг, 101%) в виде бесцветного масла. ESI-MS масса/заряд расч. 405,25488, обнаруженное 350,2 (M-tBu+2H=M-55)⁺; время удерживания: 2,09 минуты (способ E в соответствии с LC).

Стадия 6. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[2-(азидометил)-4,4-диметил-пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[001087] К раствору *трет*-бутил-(4*S*)-4-[4,4-диметил-2-(метилсульфонилоксиметил)пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (540 мг, 1,2169 ммоль) в DMF (8,5 мл) добавляли азид натрия (175 мг, 2,6919 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч. при 65°C. Смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 25 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (3 × 25 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного *трет*-бутил-(4*S*)-4-[2-(азидометил)-4,4-диметил-пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (446 мг, 95%) в виде бесцветного масла. ESI-MS масса/заряд расч. 352,2838, обнаруженное 253,4 (M-Вос+2H=M-99)⁺; время удерживания: 2,41 минуты (способ E в соответствии с LC).

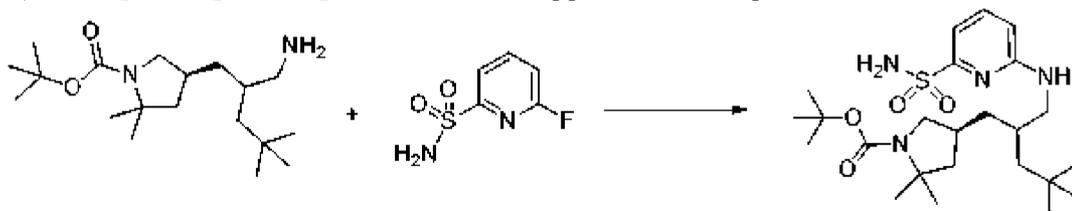
Стадия 7. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[2-(аминометил)-4,4-диметил-пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[001088] Раствор *трет*-бутил-(4*S*)-4-[2-(азидометил)-4,4-диметил-пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (446 мг, 1,1513 ммоль) в MeOH (11 мл) дегазировали путем барботирования азотом в течение 10 мин. К раствору добавляли 10% палладия на угле (50% влажн., 230 мг, 0,1081 ммоль) и смесь дегазировали с помощью азота в течение дополнительных 10 мин. Смесь барботировали водородом в течение 10 мин. и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 4 ч. Смесь фильтровали через Целит и промывали с помощью метанола (25 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного *трет*-бутил-

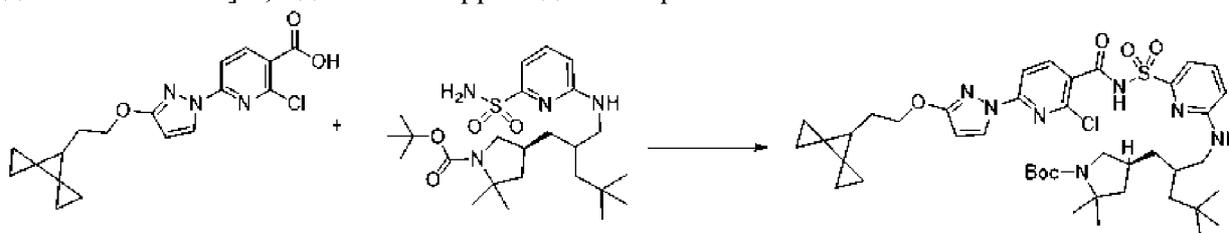
(4*S*)-4-[2-(аминометил)-4,4-диметил-пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (349 мг, 88%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,78-3,59 (m, 1H), 2,98-2,82 (m, 1H), 2,66-2,54 (m, 1H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,53-1,34 (m, 16H), 1,32-1,22 (m, 6H), 0,91-0,88 (m, 9H). ESI-MS масса/заряд расч. 326,29333, обнаруженное 327,4 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 1,51 минуты (способ E в соответствии с LC).

Стадия 8. трет-Бутил-(4*S*)-4-[4,4-диметил-2-[[6-сульфамойл-2-пиридил)амино]метил]пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[001089] К раствору *tert*-бутил-(4*S*)-4-[2-(аминометил)-4,4-диметил-пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (349 мг, 1,0079 ммоль) в MeCN (4,25 мл) добавляли DIPEA (556,50 мг, 0,75 мл, 4,3058 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамид (1,9 г, 10,785 ммоль) в инертной атмосфере. Флакон запечатывали и смесь нагревали при 120°C в течение 18 ч. Полученную в результате смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с элюированием с помощью от 5% до 100% метанола в воде с получением *tert*-бутил-(4*S*)-4-[4,4-диметил-2-[[6-сульфамойл-2-пиридил)амино]метил]пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (295 мг, 61%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд расч. 482,29266, обнаруженное 427,2 ($\text{M-tBu}+2\text{H}=\text{M}-55$)⁺; время удерживания: 4,8 минуты (способ F в соответствии с LC).

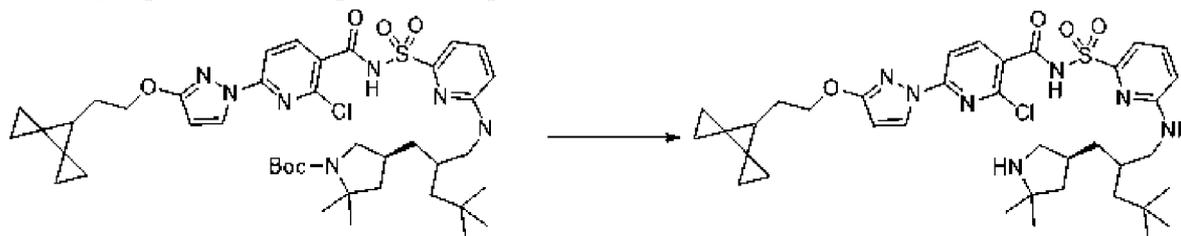
Стадия 9. трет-Бутил-(4*S*)-4-[2-[[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пирозол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил)амино]метил]-4,4-диметил-пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[001090] В круглодонную колбу загружали 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пирозол-1-ил]пиридин-3-карбоновую кислоту (130 мг, 0,3035 ммоль) и THF (1,8 мл). Добавляли карбонилдиимдазол (49 мг, 0,3022 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 2 ч. В отдельной колбе получали раствор *tert*-бутил-(4*S*)-4-[4,4-диметил-2-[[6-сульфамойл-2-пиридил)амино]метил]пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (90 мг, 0,1865 ммоль) в THF (1,2 мл) и его добавляли с помощью шприца в раствор активированной кислоты. Добавляли 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (1,7306 г, 1,7 мл, 11,368 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение

3 ч. После концентрирования *in vacuo* неочищенный материал очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с элюированием с помощью градиента от 5% до 100% метанола в воде с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[2-[[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]метил]-4,4-диметил-пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (142 мг, 88%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 12,68-11,96 (m, 1H), 8,36-8,27 (m, 1H), 7,99-7,91 (m, 1H), 7,72-7,52 (m, 3H), 6,54-6,50 (m, 1H), 5,95-5,91 (m, 1H), 4,97-4,87 (m, 1H), 4,38-4,21 (m, 3H), 4,09-3,95 (m, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,10-2,89 (m, 1H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,50-2,41 (m, 1H), 2,25-2,17 (m, 1H), 1,92-1,77 (m, 3H), 1,69-1,61 (m, 1H), 1,54-1,41 (m, 4H), 1,36-1,22 (m, 14H), 1,17-0,97 (m, 2H), 0,84-0,82 (m, 9H), 0,77-0,75 (m, 2H), 0,67-0,64 (m, 2H), 0,52-0,49 (m, 2H). [Примечание: 1H отсутствует в общем количестве 58 протонов для продукта ($\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{ClN}_7\text{O}_6\text{S}$).]

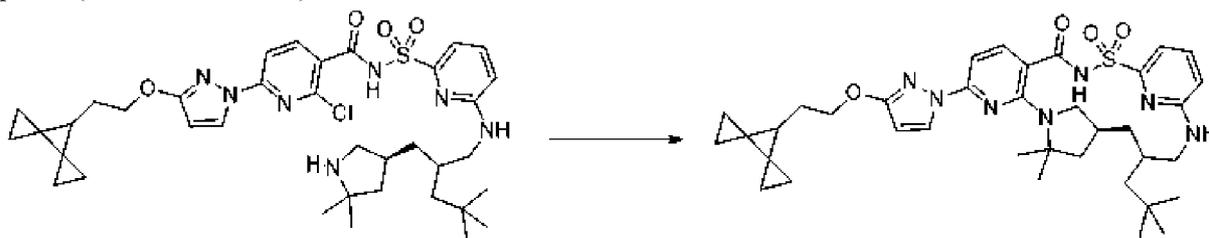
Стадия 10. 2-хлор-*N*-[[6-[[2-[[3*S*]-5,5-диметилпирролидин-3-ил]метил]-4,4-диметил-пентил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид



[001091] К раствору *трет*-бутил-(4*S*)-4-[2-[[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]метил]-4,4-диметил-пентил]-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилата (142 мг, 0,1648 ммоль) в дихлорметане (1,6 мл) добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (0,5 мл, 2,0 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-*N*-[[6-[[2-[[3*S*]-5,5-диметилпирролидин-3-ил]метил]-4,4-диметил-пентил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (хлористоводородная соль) (135 мг, 103%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,71 (br. s, 1H), 8,87-8,79 (m, 2H), 8,42-8,39 (m, 1H), 8,12-8,09 (m, 1H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,62 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,22 (br. s, 1H), 7,17 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,81-6,77 (m, 1H), 6,19-6,17 (m, 1H), 4,27-4,22 (m, 4H), 3,52-3,47 (m, 1H), 3,36-3,22 (m, 2H), 3,14-3,02 (m, 1H), 2,86-2,72 (m, 1H), 2,11-1,91 (m, 1H), 1,82 (q, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,62-1,45 (m, 3H), 1,38-1,23 (m, 8H), 1,11-1,05 (m, 2H), 0,85-0,79 (m, 11H), 0,65-0,63 (m, 2H), 0,51-0,48 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 723,3334, обнаруженное 724,4 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 1,86 минуты (изомер 1) (способ E в соответствии с LC). ESI-MS масса/заряд расч. 723,3334, обнаруженное 724,4 ($\text{M}+1$)⁺; время удерживания: 1,91 минуты (изомер 2) (способ E в соответствии с LC).

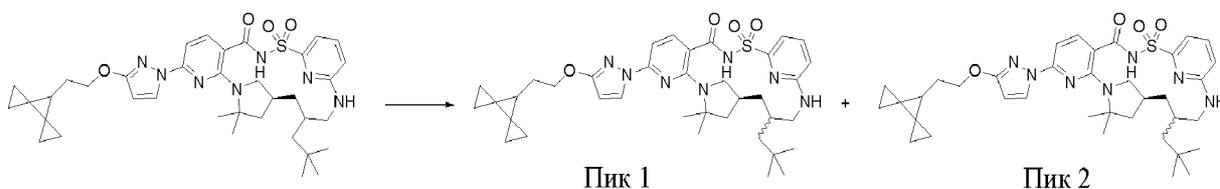
Стадия 11. (14*S*)-16-(2,2-диметилпропил)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2 λ^6 -тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-

трион (соединение 434)



[001092] К раствору 2-хлор-N-[[6-[[2-[[[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]метил]-4,4-диметил-пентил]амино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.24.13]гептан-7-илэтокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (хлористоводородная соль) (132,4 мг, 0,1692 ммоль) в DMSO (2,3 мл) добавляли карбонат калия (185 мг, 1,3386 ммоль). Реакционную пробирку запечатывали и нагревали при 120°C в течение 20 ч. Смесь фильтровали и непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с применением градиента от 5% до 100% метанола в воде с получением (14S)-16-(2,2-диметилпропил)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (51,5 мг, 44%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,15 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,70-7,54 (m, 1H), 7,43-7,31 (m, 1H), 6,93-6,81 (m, 1H), 6,74 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,65-6,52 (m, 1H), 6,45-6,31 (m, 1H), 6,02-5,90 (m, 1H), 4,19 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,96-3,81 (m, 1H), 3,57-3,46 (m, 1H), 3,07-2,93 (m, 1H), 2,78-2,65 (m, 1H), 2,35-2,05 (m, 2H), 1,92-1,71 (m, 4H), 1,62-1,42 (m, 8H), 1,38-1,12 (m, 4H), 0,96-0,79 (m, 12H), 0,70-0,57 (m, 2H), 0,55-0,42 (m, 2H). [Примечание: 1H отсутствует в общем количестве 49 протонов для продукта (C₃₇H₄₉N₇O₄S).] Главный изомер: ESI-MS масса/заряд расч. 687,3567, обнаруженное 688,3 (M+1)⁺; время удерживания: 4,53 минуты (низкая ионизация) (способ F в соответствии с LC). Второстепенный изомер: ESI-MS масса/заряд расч. 687,3567, обнаруженное 688,3 (M+1)⁺; время удерживания: 4,48 минуты (низкая ионизация) (способ F в соответствии с LC).

Стадия 12. (14S)-16-(2,2-диметилпропил)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 435) и (14S)-16-(2,2-диметилпропил)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение 436)



[001093]

(14S)-16-(2,2-Диметилпропил)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-

ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (42,1 мг, 0,06120 ммоль) (диастереомерная смесь 40:60) подвергали хиральной SFC с применением колонки ChiralPak IG (250 × 10 мм; 5 мкм) при 35°C. Подвижная фаза представляла собой 26% MeOH (с 20 mM NH₃), 74% CO₂ при потоке 10 мл/мин. Концентрация образца составляла 24 мг/мл в метаноле (без модификаторов), объем вводимого образца 70 мкл при давлении на выходе 161 бар, длина волны детектирования составляет 210 нм. С помощью выпаривания растворителей получали два изомеры. Первый элюируемый изомер был обозначен как пик 1, а второй элюируемый изомер был обозначен как пик 2.

[001094] Пик 1: (14*S*)-16-(2,2-диметилпропил)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (10,7 мг, 64%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,21 (t, *J* = 6,7 Гц, 2H), 3,84-3,65 (m, 1H), 3,17-3,02 (m, 1H), 2,78-2,61 (перекрывающийся с пиком DMSO, m, 1H), 2,29 (s, 1H), 1,96-1,72 (m, 4H), 1,69-1,42 (m, 10H), 1,41-1,29 (m, 1H), 1,15-1,04 (m, 1H), 1,00-0,73 (m, 14H), 0,70-0,58 (m, 2H), 0,56-0,37 (m, 2H). ESI-MS *масса/заряд* расч. 687,3567, обнаруженное 688,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,78 минуты (способ G в соответствии с LC).

[001095] Пик 2: (14*S*)-16-(2,2-диметилпропил)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.24.13]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5(10),6,8,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (19,7 мг, 70%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,89 (широкий s, 3H), 6,06 (s, 1H), 4,21 (t, *J* = 6,6 Гц, 2H), 3,98 (br s, 1H), 3,41-3,38 (m, 1H), 2,80 (br s, 1H), 2,22 (br s, 1H), 1,86-1,73 (m, 4H), 1,65-1,42 (m, 10H), 1,39-1,35 (br m, 1H), 1,23-1,21 (m, 1H), 1,01-0,74 (m, 14H), 0,70-0,58 (m, 2H), 0,56-0,42 (m, 2H). ESI-MS *масса/заряд* расч. 687,3567, обнаруженное 688,4 (M+1)⁺; время удерживания: 1,79 минуты (способ G в соответствии с LC).

Пример 166. Анализы биологической активности соединений от 1 до 397

Растворы

[001096] Базовая среда (ADF+++), состояла из усовершенствованной смеси DMEM/среда Хэма F12, 2 mM GlutaMax, 10 mM HEPES, 1 мкг/мл смеси пенициллин/стрептомицин.

[001097] Поддерживающая среда для энтероидов кишечника (IEMM) состояла из ADF+++; 1x добавки B27, 1x добавки N2, 1,25 mM *N*-ацетилцистеина, 10 mM никотинамида, 50 нг/мл hEGF, 10 нМ гастрин, 1 мкг/мл hR-спондина 1, 100 нг/мл h-ноггин, ингибитора TGF-β 1 типа A-83-01, 100 мкг/мл примоцина, 10 мкМ ингибитора MAPK p38 SB202190.

[001098] Буфер для бани 1 состоял из 1 mM MgCl₂, 160 mM NaCl, 4,5 mM KCl, 10 mM HEPES, 10 mM глюкозы, 2 mM CaCl₂.

[001099] Буфер, не содержащий хлоридов, состоял из 1 мМ глюконата магния, 2 мМ глюконата кальция, 4,5 мМ глюконата калия, 160 мМ глюконата натрия, 10 мМ HEPES, 10 мМ глюкозы.

[001100] Раствор красителя для бани 1 состоял из буфера для бани 1, 0,04% Pluronic F127, 20 мкМ метилового оксоноголового, 30 мкМ CaCCinh-A01, 30 мкМ Чикаго небесно-голубого.

[001101] Раствор красителя, не содержащий хлоридов, состоял из буфера, не содержащего хлоридов, 0,04% Pluronic F127, 20 мкМ метилового оксоноголового, 30 мкМ CaCCinh-A01, 30 мкМ Чикаго небесно-голубого.

[001102] Стимулирующий раствор красителя, не содержащий хлоридов, состоял из раствора красителя, не содержащего хлоридов, 10 мкМ форсколина, 100 мкМ IBMX и 300 нМ ивакафтора.

Культура клеток

[001103] Клетки эпителиальных энтероидов кишечника человека получили из Института биологии развития и исследований стволовых клеток им. Хубрехта, Утрехт, Нидерланды, и размножали в T-колбах, как описано ранее (Dekkers JF, Wiegerinck CL, de Jonge HR, Bronsveld I, Janssens HM, de Winter-de Groot KM, Brandsma AM, de Jong NWM, Bijvelds MJC, Scholte BJ, Nieuwenhuis EES, van den Brink S, Clevers H, van der Ent CK, Middendorp S and M Beekman JM. A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids. Nat Med. 2013 Jul;19(7):939-45.

Сбор и посев клеток энтероидов

[001104] Клетки извлекали с помощью раствора для извлечения клеток, собирали путем центрифугирования при 650 об./мин. в течение 5 мин. при 4°C, ресуспендировали в TрупLE и инкубировали в течение 5 мин. при 37°C. Затем клетки собирали путем центрифугирования при 650 об./мин. в течение 5 мин. при 4°C и ресуспендировали в IEMM, содержащей 10 мкМ ингибитора ROCK (RI). Суспензию клеток пропускали через клеточное сито с размером пор 40 мкм и ресуспендировали при 1×10^6 клеток/мл в IEMM, содержащей 10 мкМ RI. Клетки высевали при 5000 клеток/лунка в многолуночные планшеты и инкубировали в течение ночи при 37°C, 95% влажности и 5% CO₂ перед анализом.

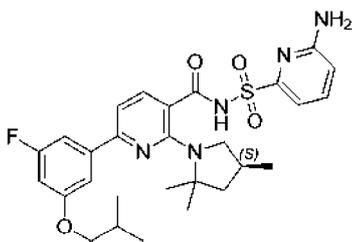
Анализ А корректора - Анализ мембранного потенциала с красителем

[001105] Клетки эпителиальных органоидов тонкого кишечника инкубировали с тестируемым соединением в IEMM в течение 18-24 часов при 37°C, 95% влажности и 5% CO₂. После инкубирования соединений использовали анализ мембранного потенциала с красителем с помощью FLIPR Tetra для прямого измерения активности и эффективности тестируемого соединения в отношении транспорта хлоридов, опосредованного CFTR, после резкого добавления 10 мкМ форсколина и 300 нМ *N*-[2,4-*бис*(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамид. Вкратце, клетки промывали 5 раз в буфере для бани 1. Добавляли раствор красителя Bath 1 и клетки инкубировали в течение 25 минут при комнатной температуре. После инкубирования с красителем клетки

промывали 3 раза раствором красителя, не содержащим хлоридов. Транспорт хлоридов инициировали путем добавления стимулирующего раствора красителя, не содержащего хлоридов, и считывали сигнал флуоресценции в течение 15 мин. Транспорт хлоридов, опосредованный CFTR, для каждого условия определяли по AUC ответа в виде флуоресценции на резкое воздействие форсколина и 300 нМ *N*-[2,4-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамид. Транспорт хлоридов затем выражали в виде процентной доли транспорта хлоридов после обработки с помощью трехкомпонентной комбинации 1 мкМ (1*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пирозол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]-тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона, 3 мкМ (*R*)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-*N*-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1*H*-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамид и 300 нМ резко добавляемого *N*-[2,4-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамид в качестве положительного контроля (% активности).

Анализ В корректора - Анализ мембранного потенциала с красителем

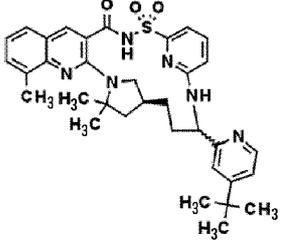
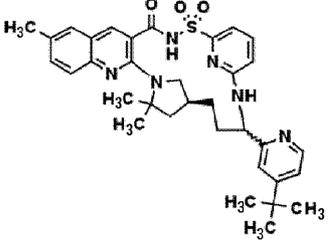
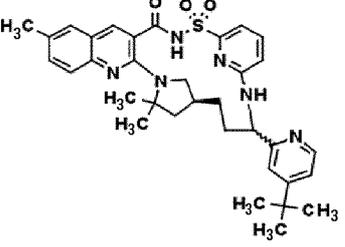
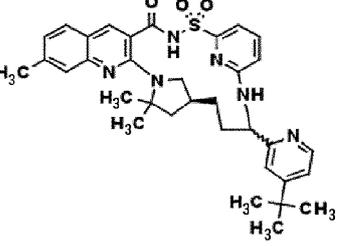
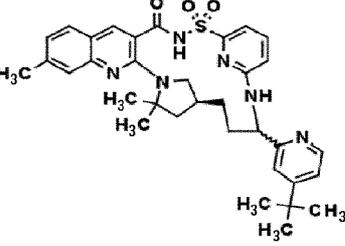
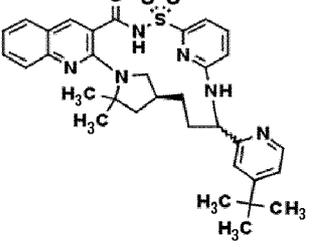
[001106] Клетки эпителиальных органоидов тонкого кишечника инкубировали с тестируемым соединением в IEMM в течение 18-24 часов при 37°C, 95% влажности и 5% CO₂. После инкубирования соединений использовали анализ мембранного потенциала с красителем с помощью FLIPR Tetra для прямого измерения активности и эффективности тестируемого соединения в отношении транспорта хлоридов, опосредованного CFTR, после резкого добавления 10 мкМ форсколина и 300 нМ *N*-[2,4-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамид. Вкратце, клетки промывали 5 раз в буфере для бани 1. Добавляли раствор красителя Bath 1 и клетки инкубировали в течение 25 минут при комнатной температуре. После инкубирования с красителем клетки промывали 3 раза раствором красителя, не содержащим хлоридов. Транспорт хлоридов инициировали путем добавления стимулирующего раствора красителя, не содержащего хлоридов, и считывали сигнал флуоресценции в течение 15 мин. Транспорт хлоридов, опосредованный CFTR, для каждого условия определяли по AUC ответа в виде флуоресценции на резкое воздействие форсколина и 300 нМ *N*-[2,4-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамид. Транспорт хлоридов затем выражали в виде процентной доли транспорта хлоридов после обработки с помощью трехкомпонентной комбинации 3 мкМ соединения А, 3 мкМ (*R*)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-*N*-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1*H*-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамид и 300 нМ резко добавляемого *N*-[2,4-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксамид в качестве положительного контроля (% активности). Соединение А представляет собой:

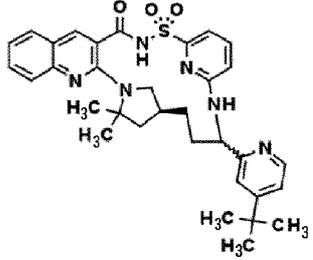
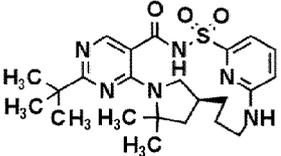
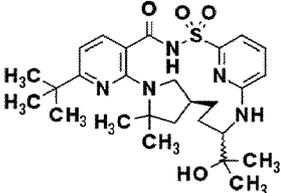
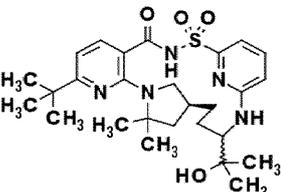
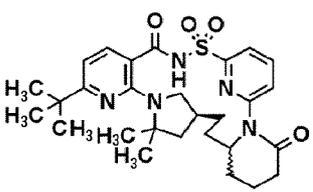
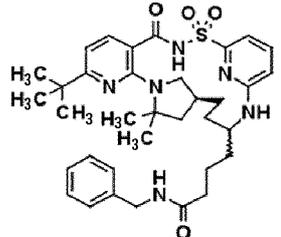


[001107] В следующих таблицах представлена активность модулирования CFTR для репрезентативных соединений по настоящему изобретению, полученная с помощью одного или более анализов, раскрытых в данном документе (EC₅₀: +++ составляет <1 мкМ; ++ составляет 1-3 мкМ; + составляет >3 мкМ; и ND обозначает «не обнаружено в данном анализе». % Активности: +++ составляет >60%; ++ составляет 30-60%; + составляет <30%).

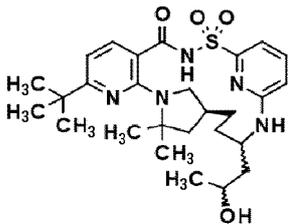
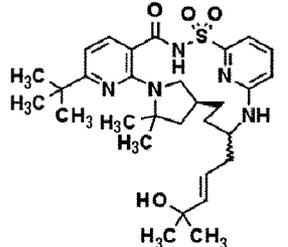
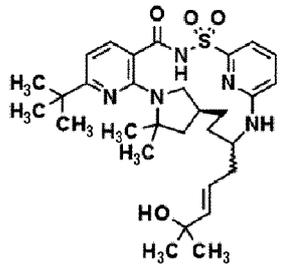
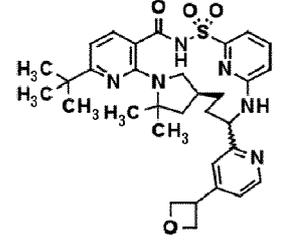
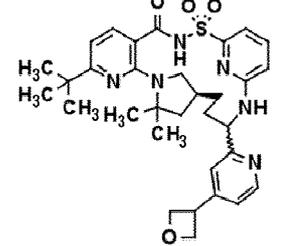
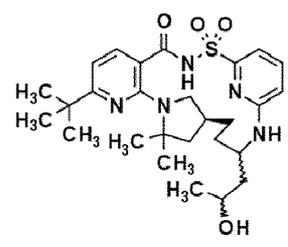
Таблица 3А. Биологическая активность для соединений 1-298

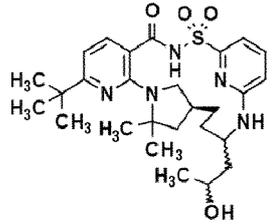
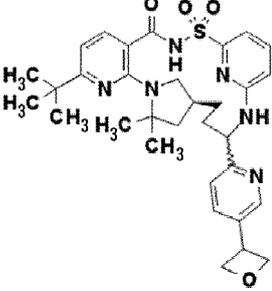
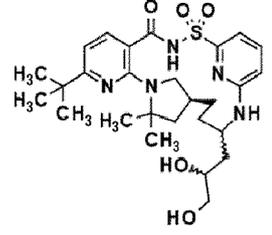
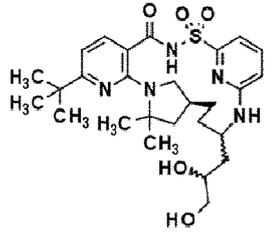
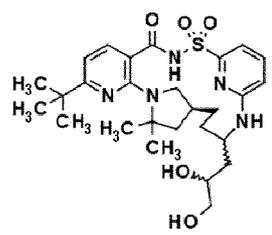
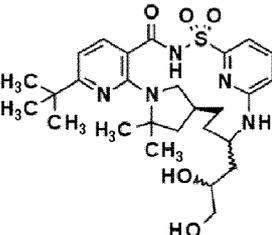
Номер соединения	Структура	Анализ А корректора, EC ₅₀ (мкМ)	Анализ А корректора, % активности	Анализ В корректора, EC ₅₀ (мкМ)	Анализ В корректора, % активности
1		ND	+		
2		+++	+++		
3		+++	+++		

4		+++	++		
5		+++	+++		
6		+++	++		
7		+++	+++		
8		+++	++		
9		+++	+++		

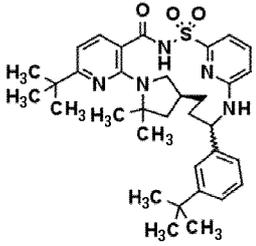
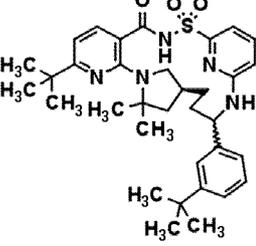
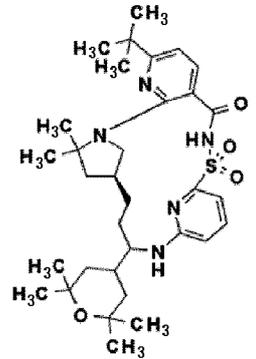
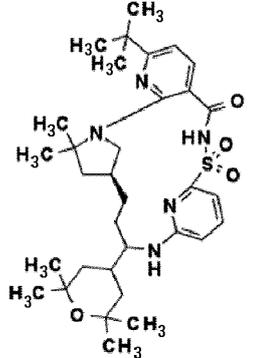
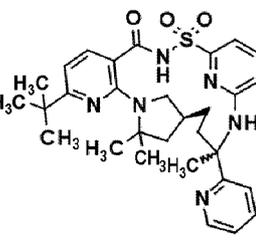
10		+++	++		
11		++	++		
12		+++	+++		
13		+++	++		
14		+++	++		
15		+++	+++		

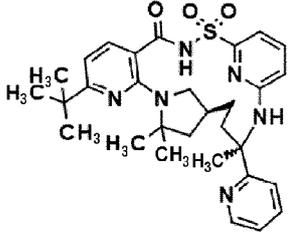
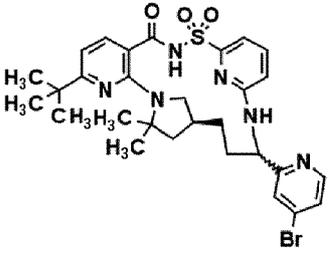
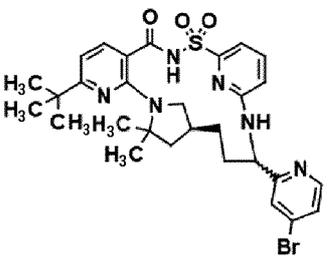
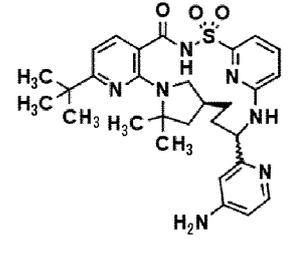
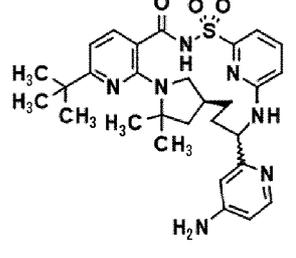
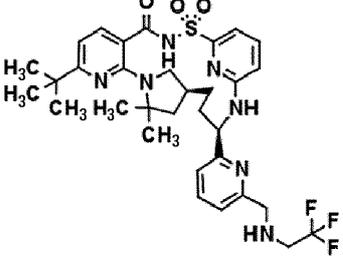
16		+++	+++		
17		+++	+++		
18		+++	+++		
19		++	+++		
20		+++	++		
21		+++	+++		

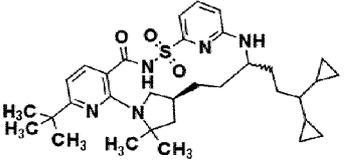
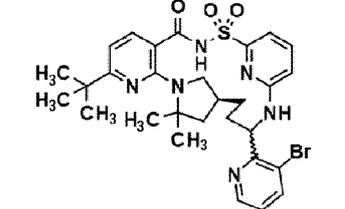
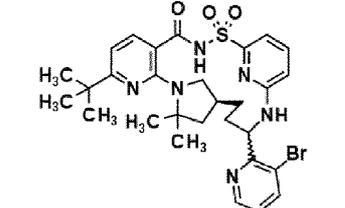
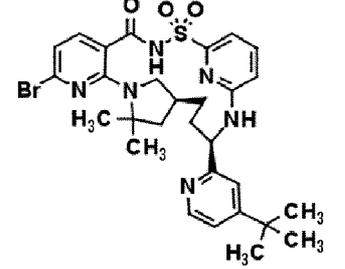
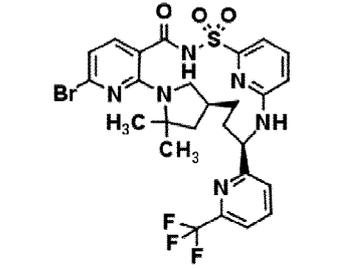
22		+++	++		
23		+++	+++		
24		+++	++		
25		+++	+++		
26		+++	+++		
27		+++	++		

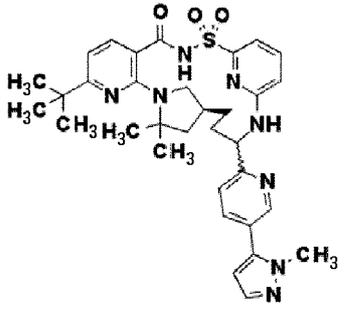
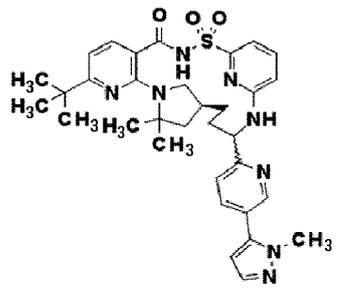
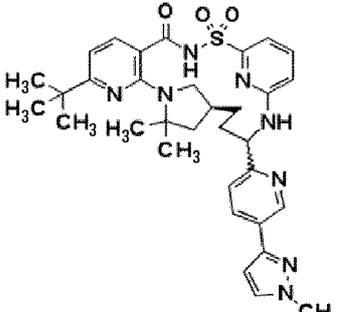
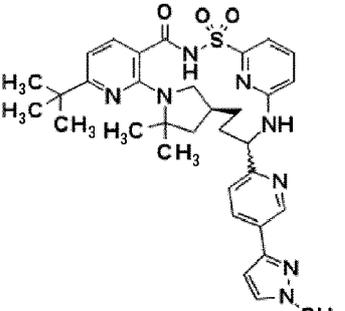
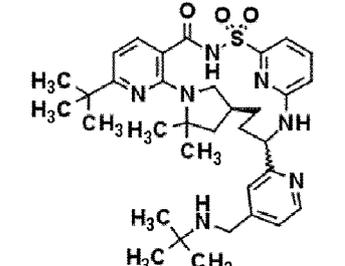
28		+++	+++		
29		+++	+++		
30		+++	++		
31		+++	++		
32		+++	+++		
33		+++	+++		

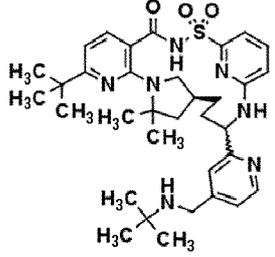
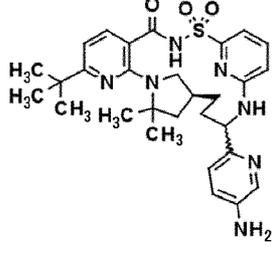
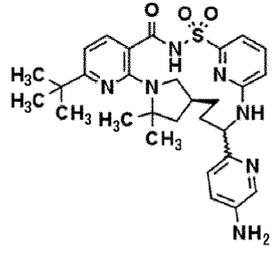
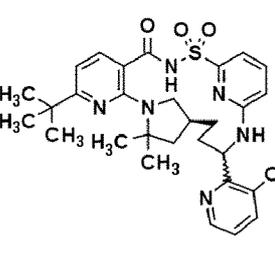
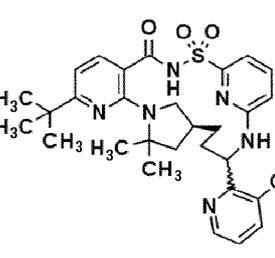
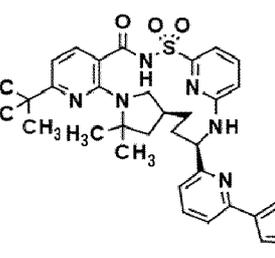
34		+++	+++		
35		+++	++		
36		+++	+++		
37		+++	++		
38		+++	+++		
39		+++	+++		

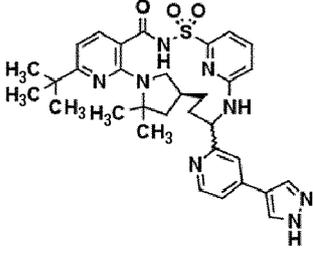
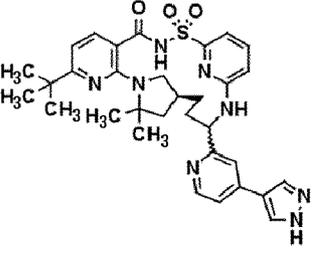
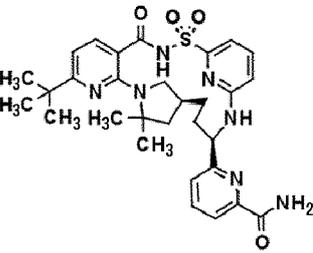
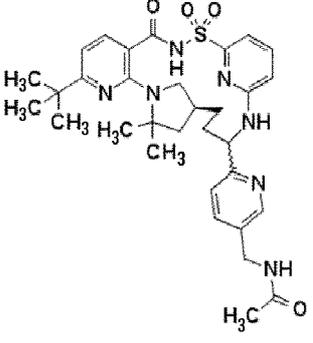
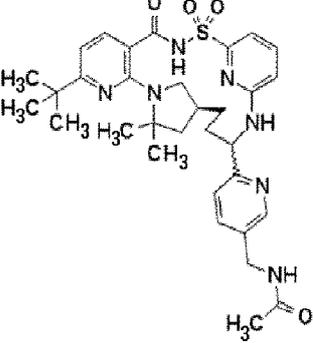
40		+++	++		
41		+++	+++		
42		+++	++		
43		ND	+		
44		+++	++		

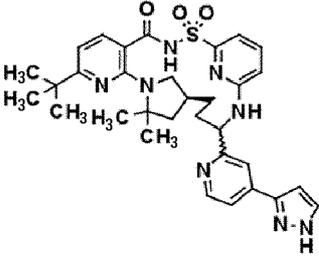
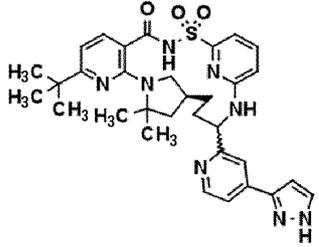
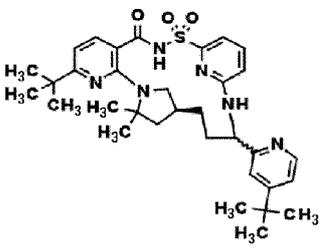
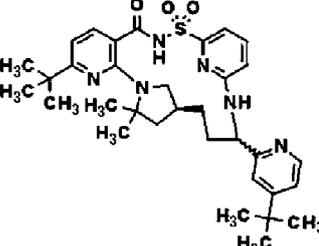
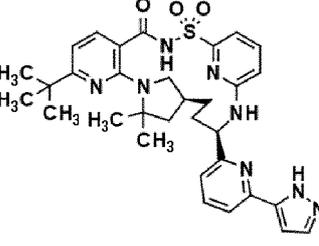
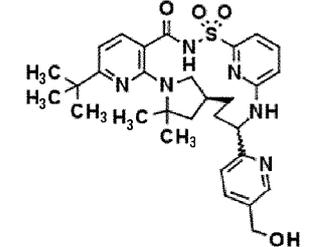
45		+++	++		
46		+++	+++		
47		+++	++		
48		++	++		
49		+++	++		
50		++	+++		

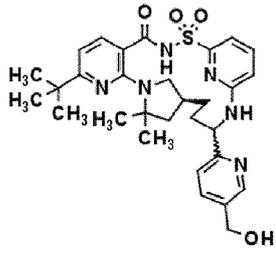
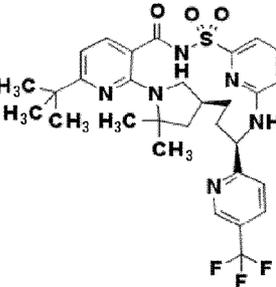
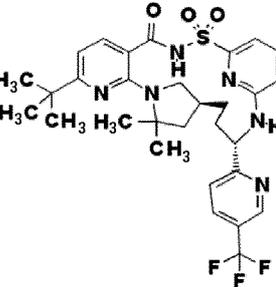
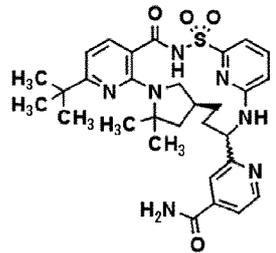
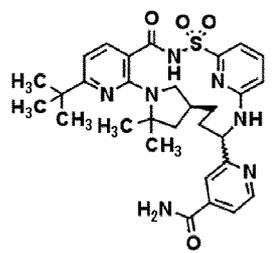
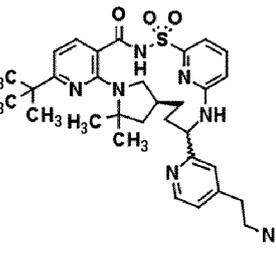
51		+	+		
52		+++	++		
53		+++	+++		
54		+	+		
55		+++	++		
56		+	+		

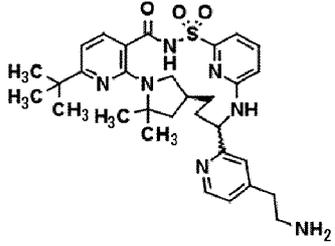
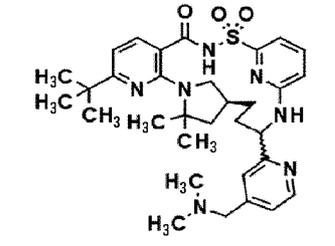
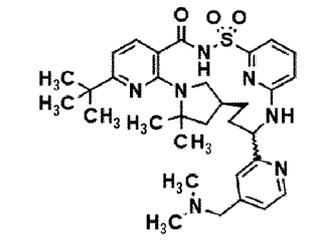
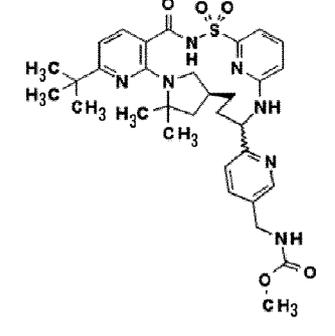
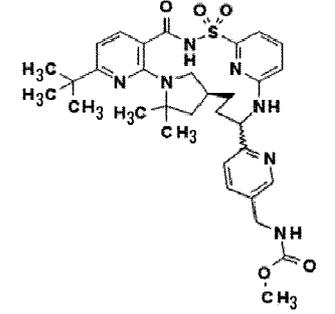
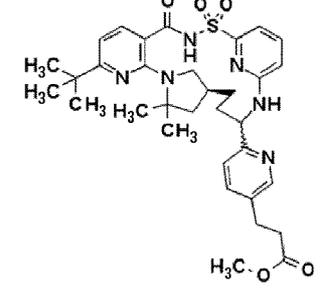
57		+++	++		
58		+++	+++		
59		+++	+		
60		+++	+++		
61		+++	+++		

62		++	++		
63		+++	+++		
64		+++	++		
65		+++	++		
66		+	+		
67		+++	+++		

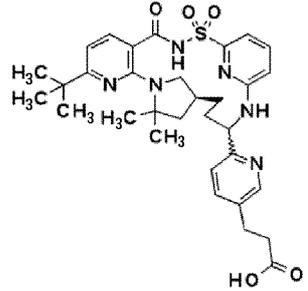
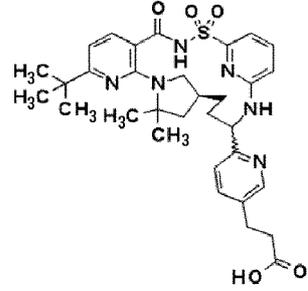
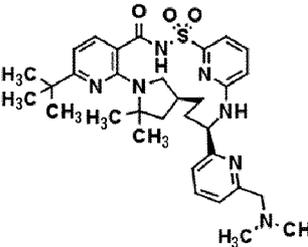
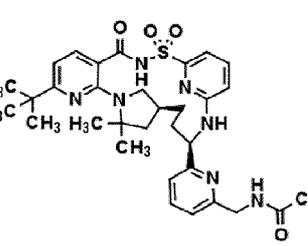
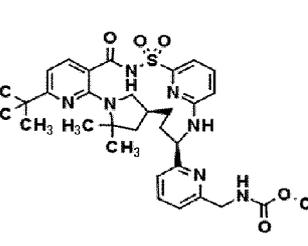
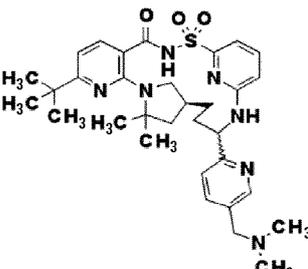
68		+++	+++		
69		+++	++		
70		+++	++		
71		+++	++		
72		+++	++		

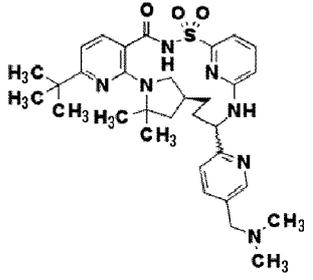
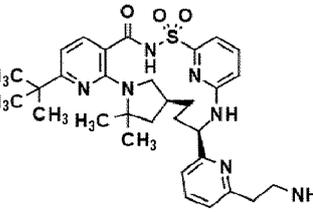
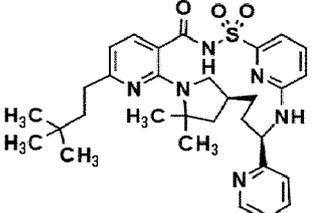
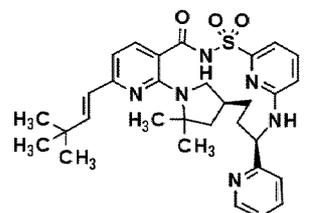
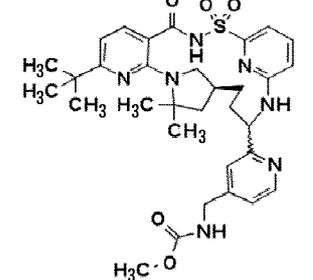
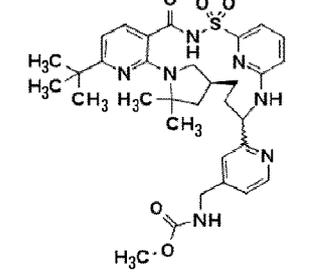
73		+++	+++		
74		+++	++		
75		+++	+++		
76		+++	++		
77		+++	++		
78		+++	+++		

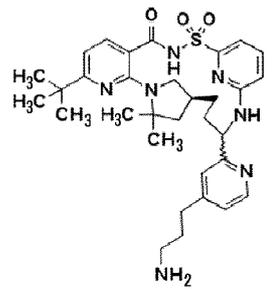
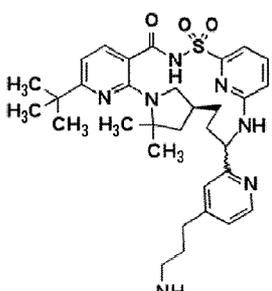
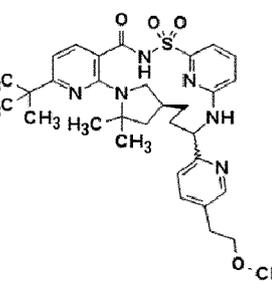
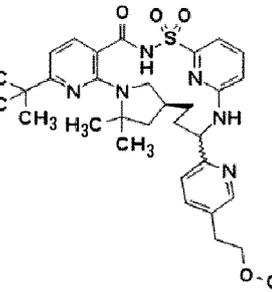
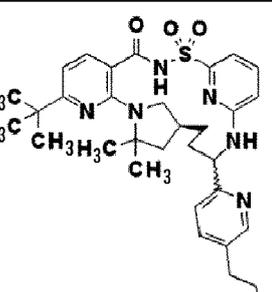
79		+++	+++		
80		+++	++		
81		+++	+		
82		+++	++		
83		+++	++		
84		+++	+++		

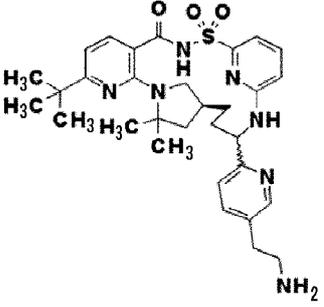
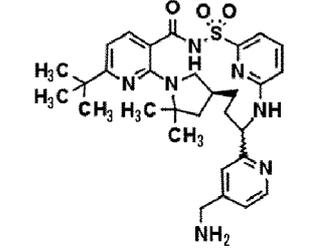
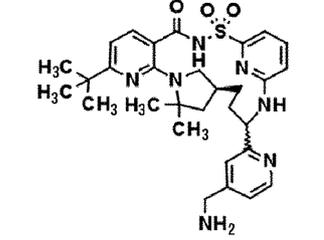
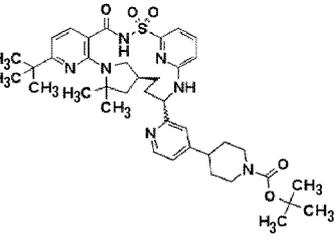
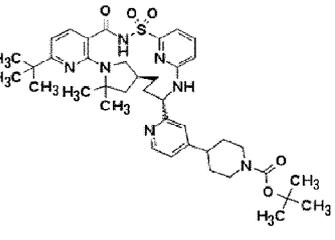
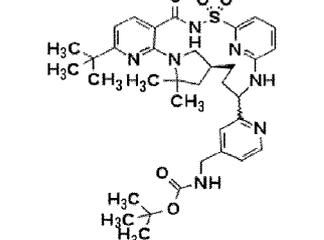
85		+++	++		
86		+++	++		
87		+++	+		
88		+++	+++		
89		+++	++		
90		+++	++		

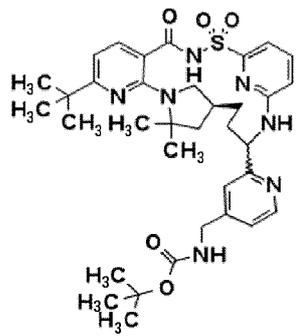
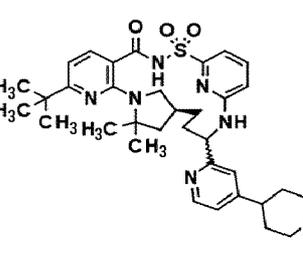
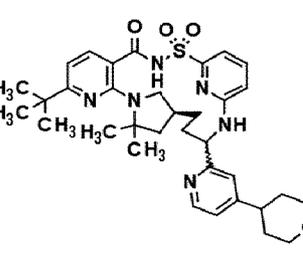
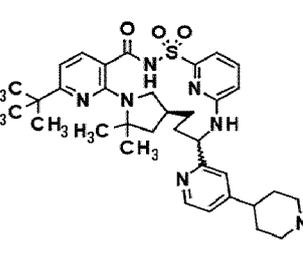
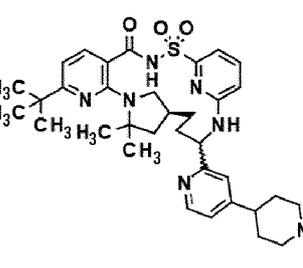
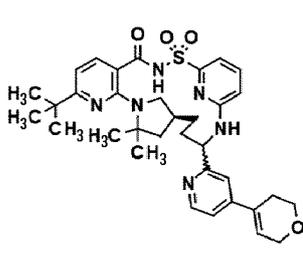
91		+	++		
92		+++	52.5		
93		+++	+++		
94		+++	++		
95		+++	++		
96		+++	+++		

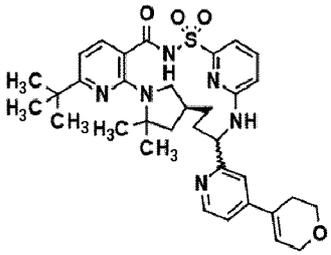
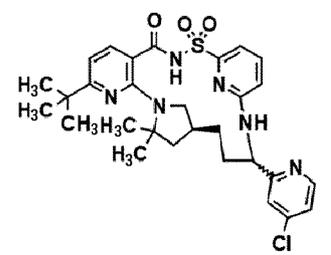
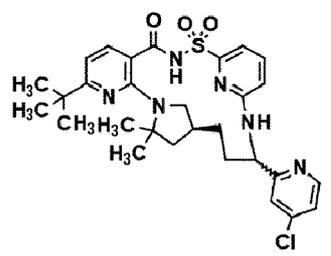
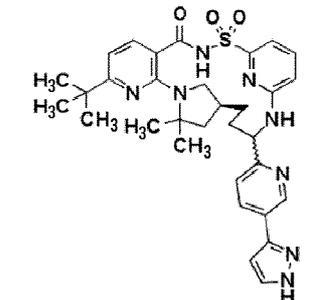
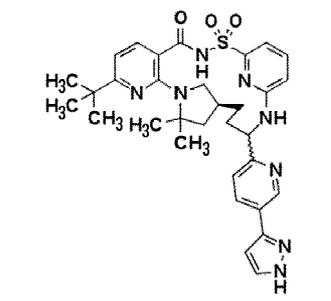
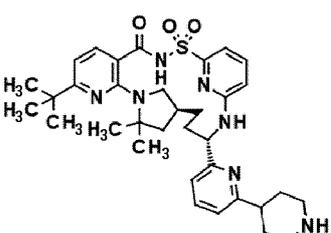
97		++	++		
98		++	+		
99		+++	++		
100		+++	+++		
101		+++	++		
102		+++	+++		

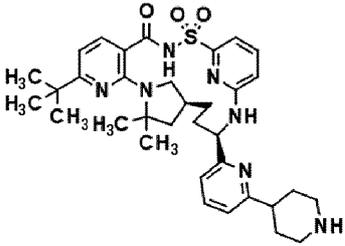
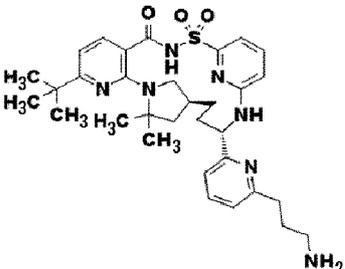
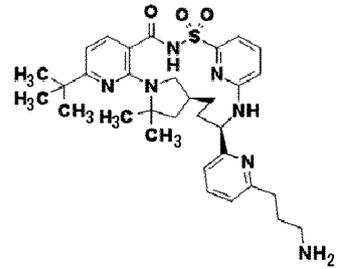
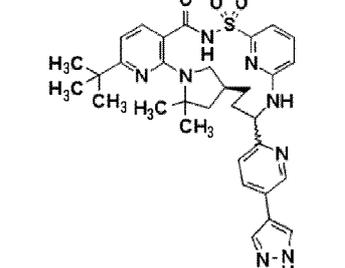
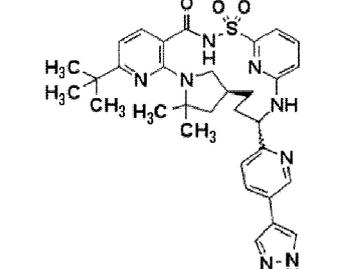
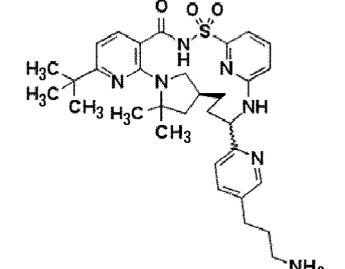
103		+++	++		
104		+++	++		
105		+++	+++		
106		+++	+++		
107		+++	++		
108		+++	++		

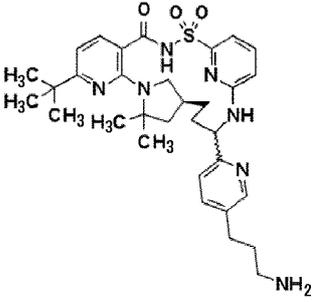
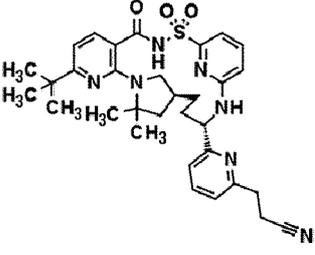
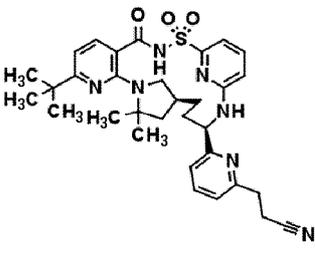
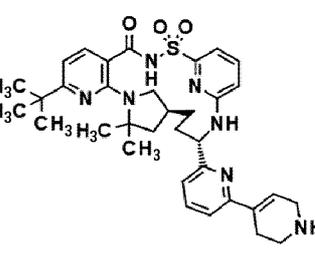
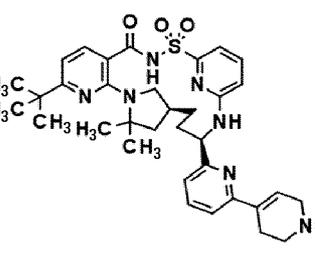
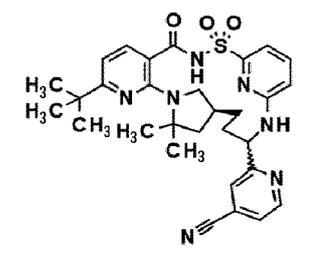
109		+++	+++		
110		+	+		
111		+++	++		
112		+++	++		
113		+++	++		

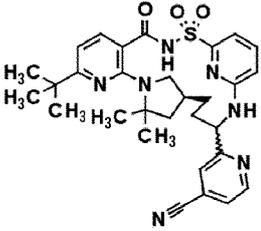
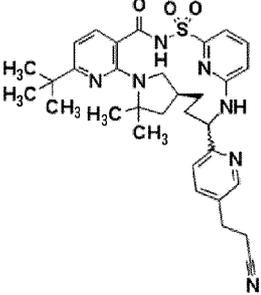
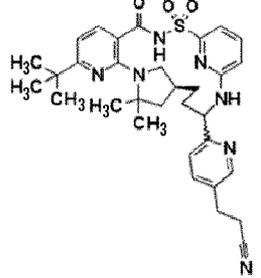
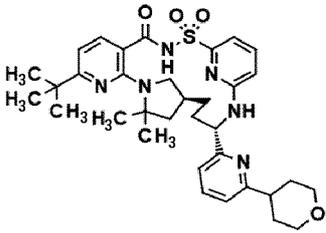
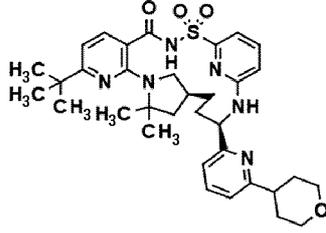
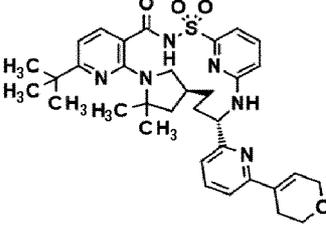
114		+++	++		
115		+++	+++		
116		+++	+++		
117		+++	+++		
118		+++	++		
119		+++	+++		

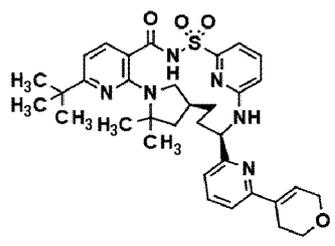
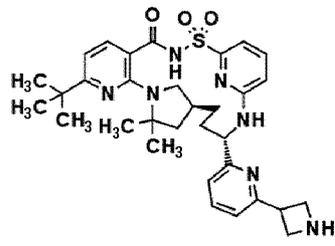
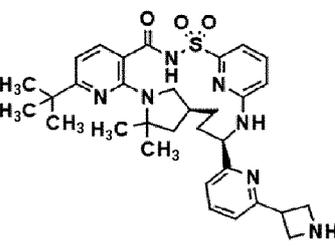
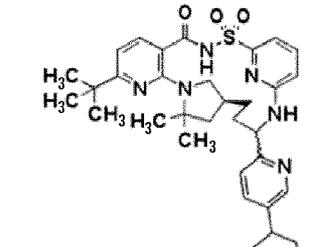
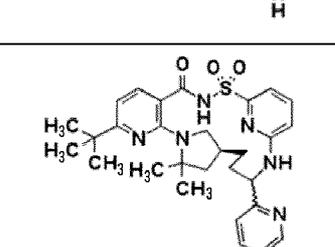
120		+++	+++		
121		+++	+++		
122		+++	++		
123		+++	+++		
124		+++	++		
125		+++	+++		

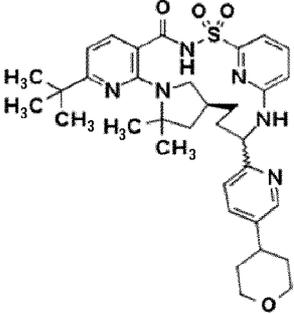
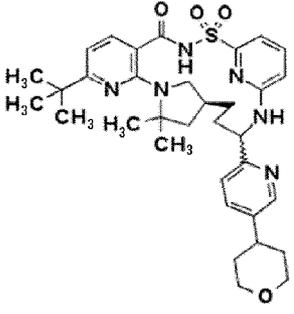
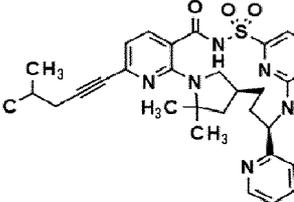
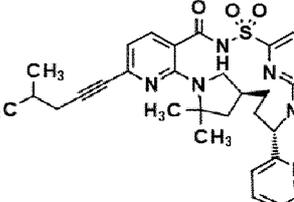
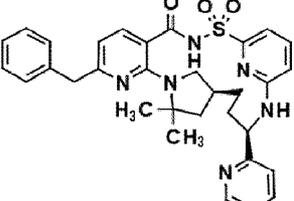
126		+++	+++		
127		+++	+++		
128		+++	+++		
129		+++	+++		
130		+++	+++		
131		+	+		

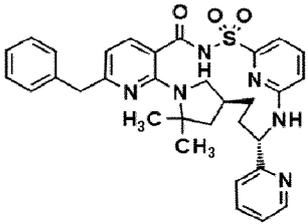
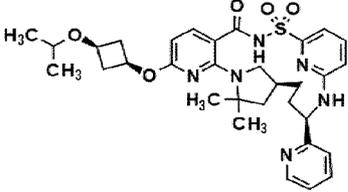
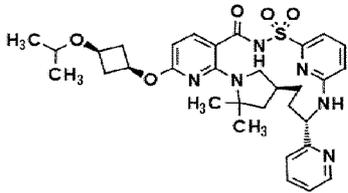
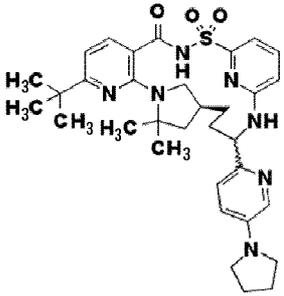
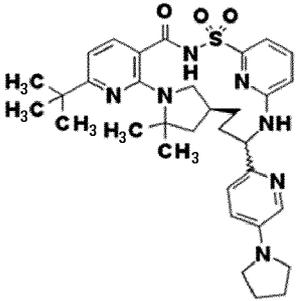
132		+++	++		
133		+++	+		
134		+++	+++		
135		+++	++		
136		+++	+++		
137		+++	++		

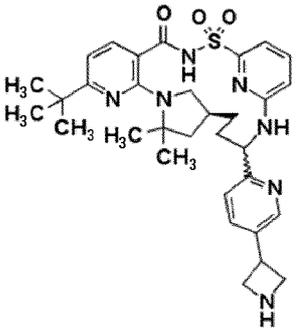
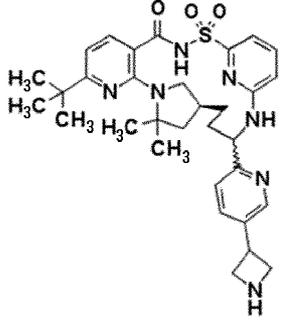
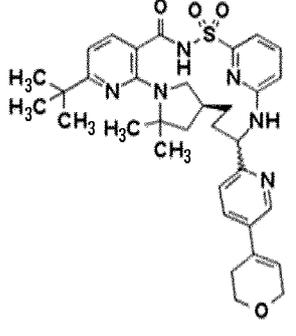
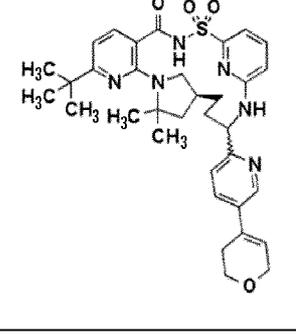
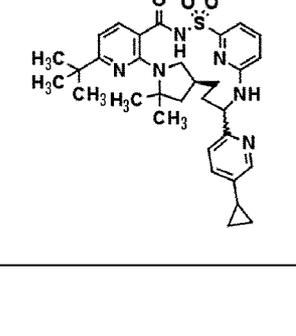
138		+++	++		
139		+	+		
140		+++	++		
141		++	++		
142		+++	+++		
143		+++	++		

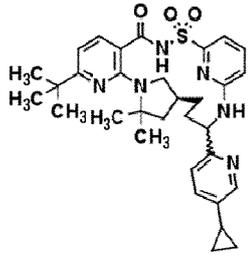
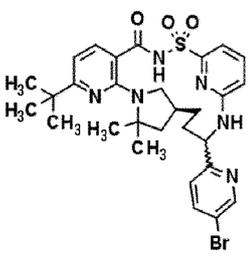
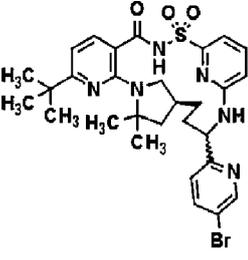
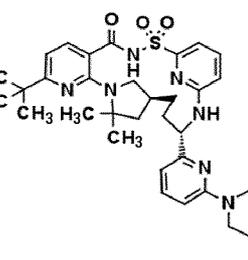
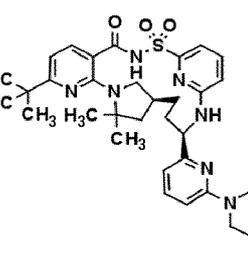
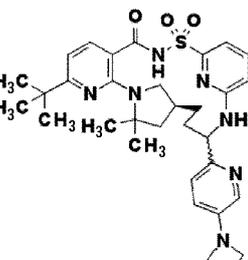
144		+++	+++		
145		+++	++		
146		+++	+++		
147		+	+		
148		+++	+++		
149		+++	+		

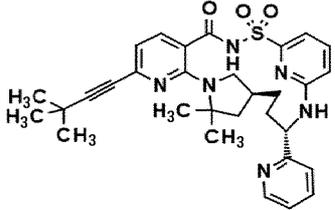
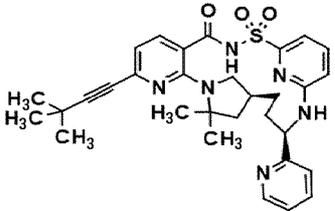
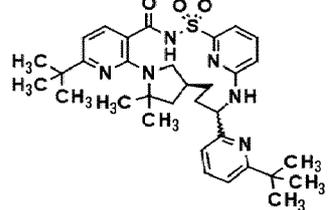
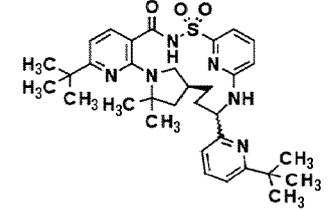
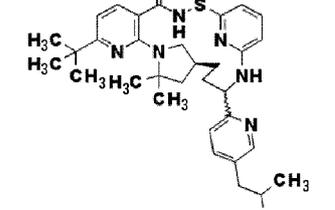
150		+++	+++		
151		+++	++		
152		+++	+++		
153		+++	++		
154		+++	+++		

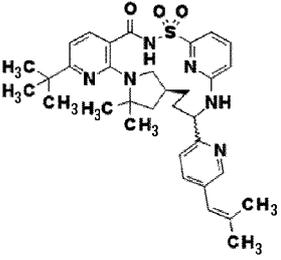
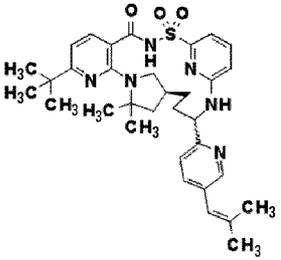
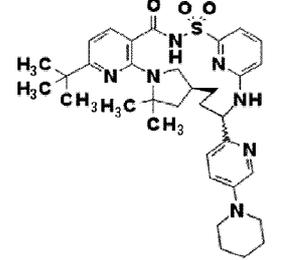
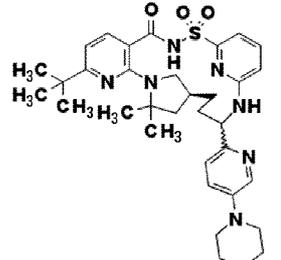
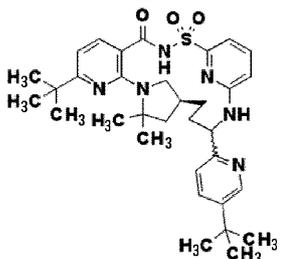
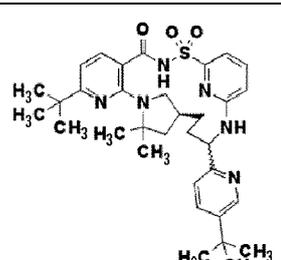
155		+++	+++		
156		+++	++		
157		+++	+++		
158		+++	++		
159		+++	+++		

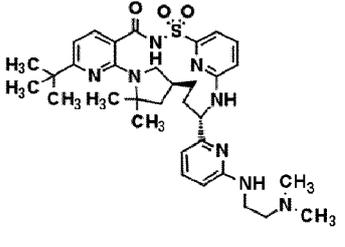
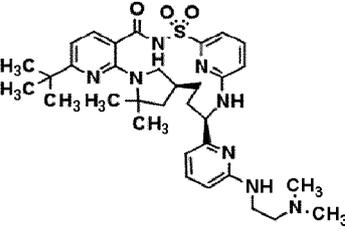
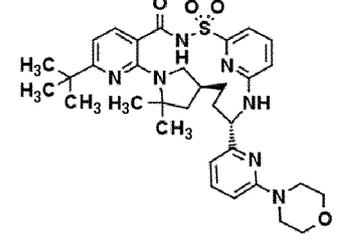
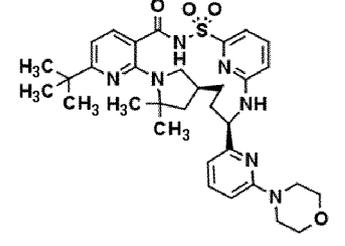
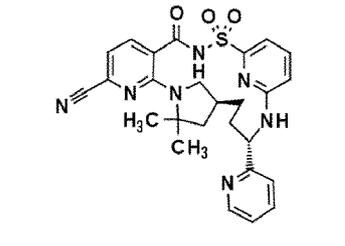
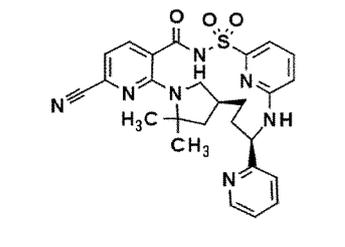
160		+++	++		
161		+++	+++		
162		+++	++		
163		+++	++		
164		+++	+++		

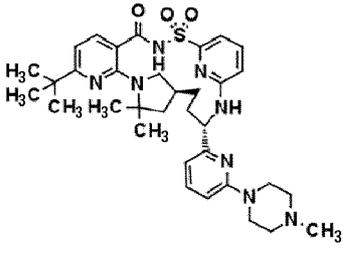
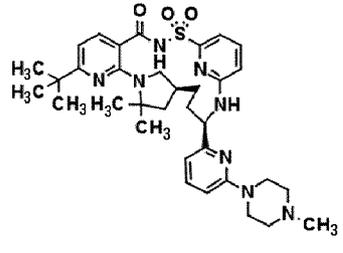
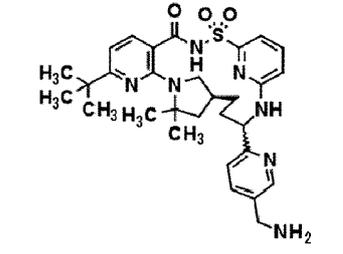
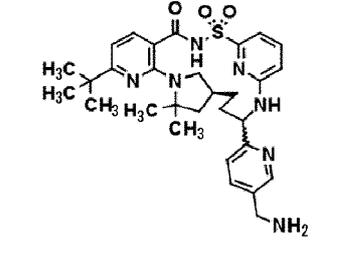
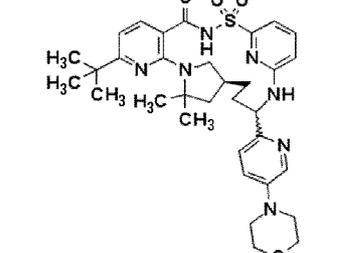
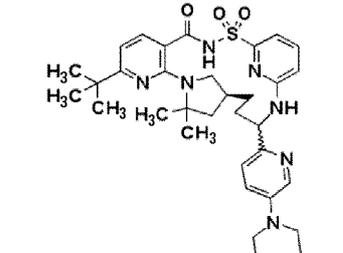
165		+++	++		
166		+++	+++		
167		+++	++		
168		+++	+++		
169		+++	++		

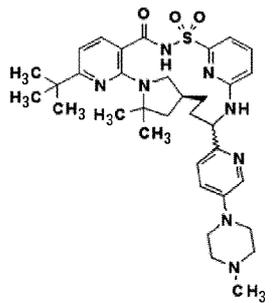
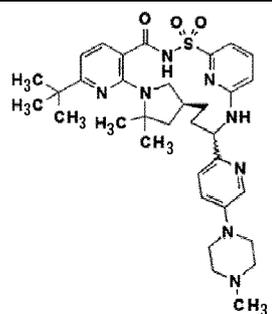
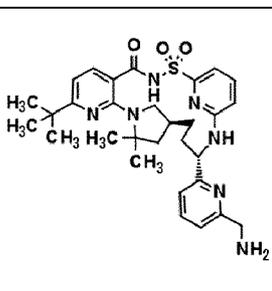
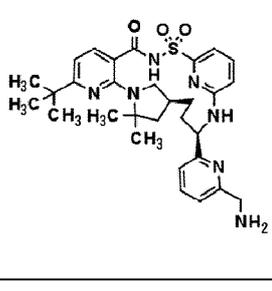
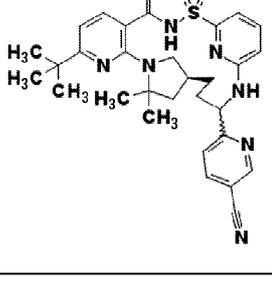
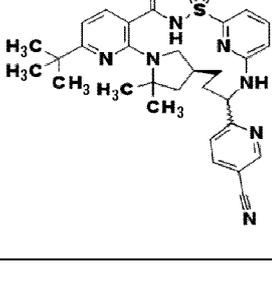
170		+++	+++		
171		+++	++		
172		+++	+++		
173		+++	+		
174		+++	+++		
175		+++	+++		

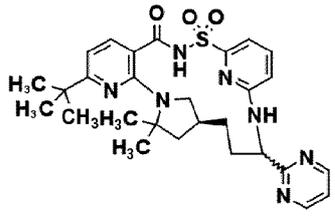
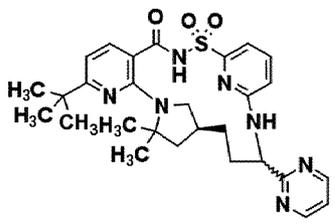
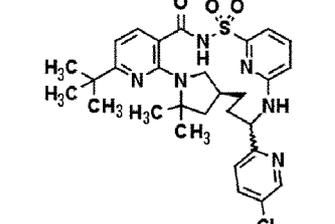
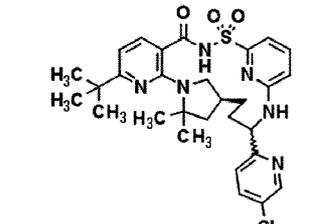
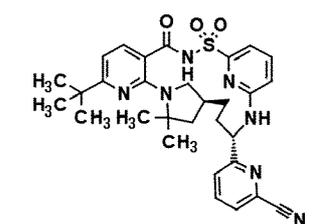
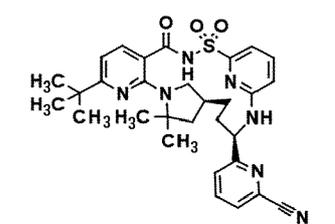
176		+++	++		
177		+++	+++		
178		+++	+		
179		+++	++		
180		+++	+++		
181		+++	++		

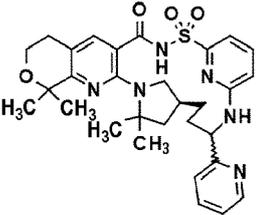
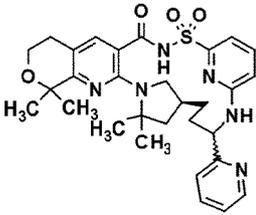
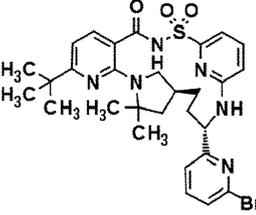
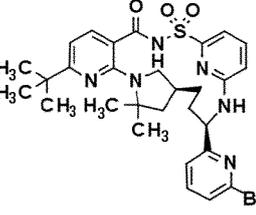
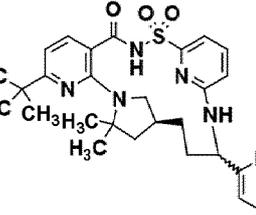
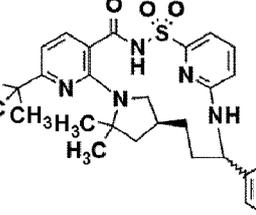
182		+++	+++		
183		+++	++		
184		+++	+++		
185		+++	++		
186		+++	+++		
187		+++	++		

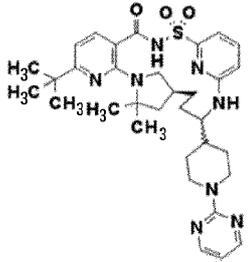
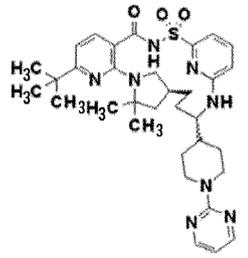
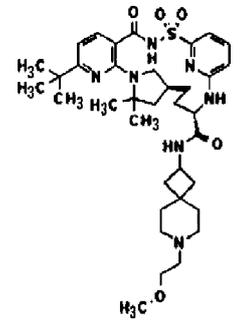
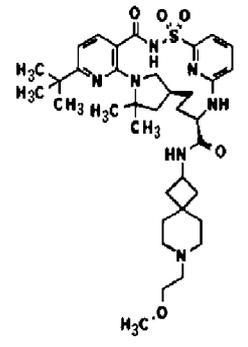
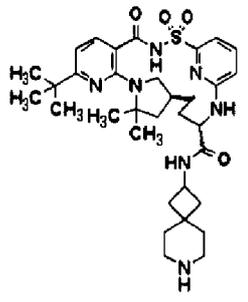
188		+++	++		
189		+++	++		
190		+++	++		
191		+++	+++		
192		++	+		
193		+	+++		

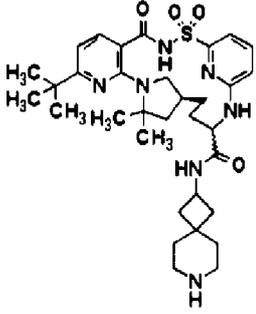
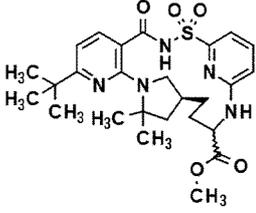
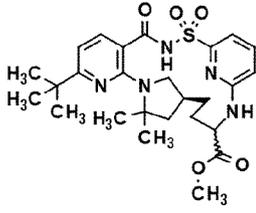
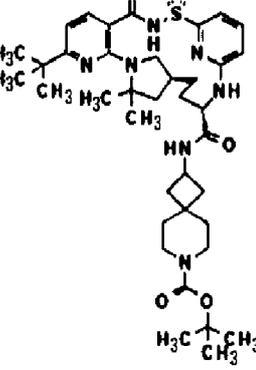
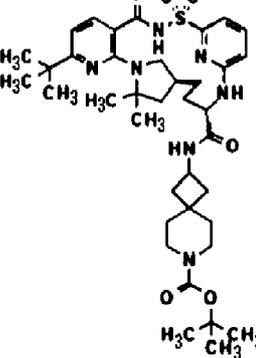
194		+++	++		
195		+++	+++		
196		+++	+++		
197		+++	++		
198		+++	+++		
199		+++	+++		

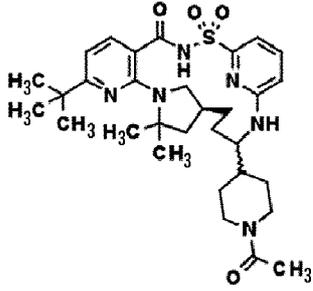
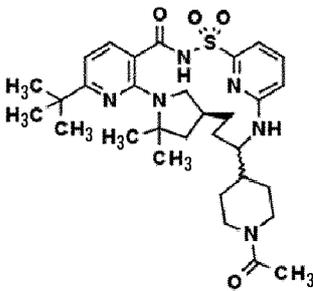
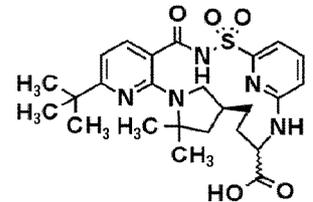
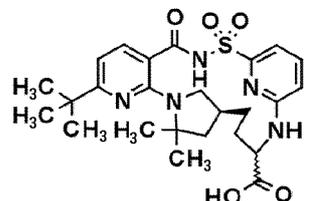
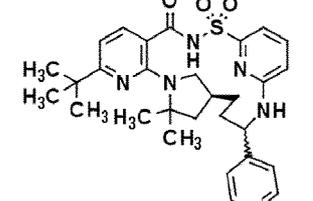
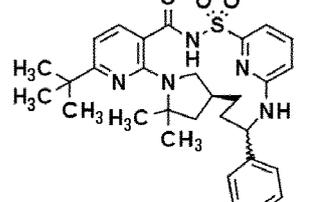
200		+++	+++		
201		+++	+++		
202		+++	++		
203		+++	+++		
204		+++	+++		
205		+++	+++		

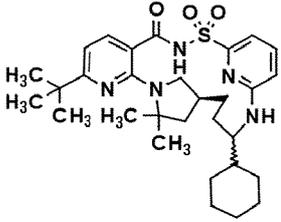
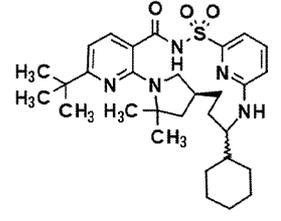
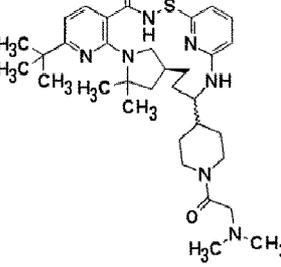
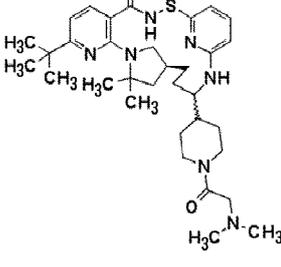
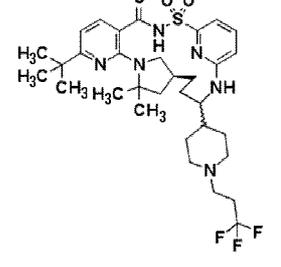
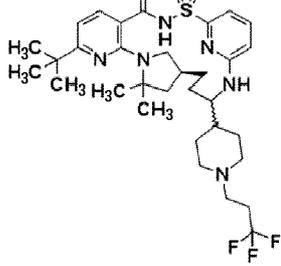
206		++	+++		
207		+++	+++		
208		+++	+++		
209		+++	++		
210		+++	++		
211		+++	+++		

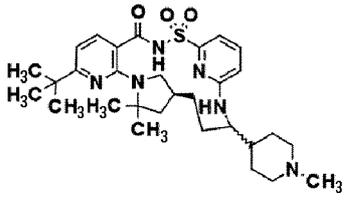
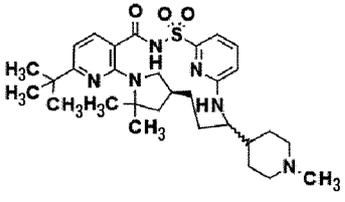
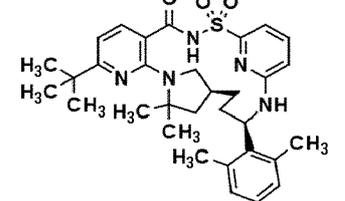
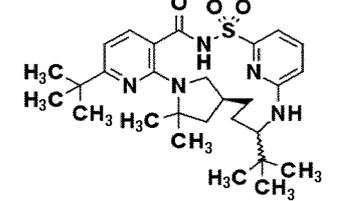
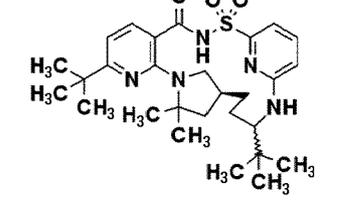
212		+++	+++		
213		++	++		
214		+++	++		
215		+++	+++		
216		ND	+		
217		+++	++		

218		+++	++		
219		+++	++		
220		++	+++		
221		+	+		
222		+	++		

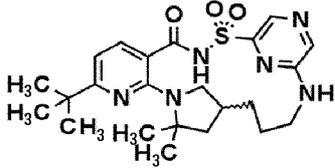
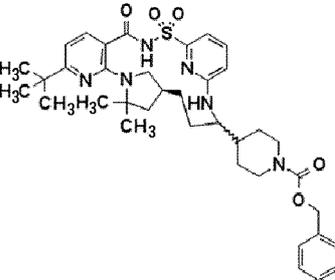
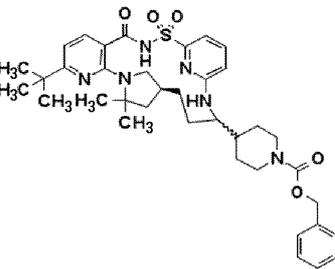
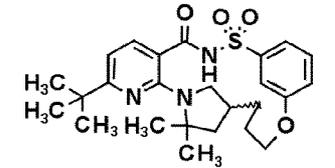
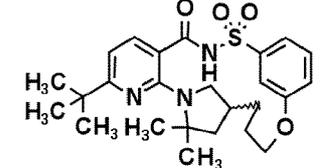
223		ND	+		
224		+++	+++		
225		+++	++		
226		+++	+++		
227		++	+		

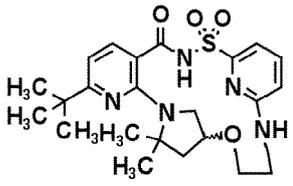
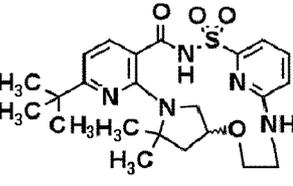
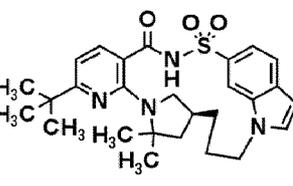
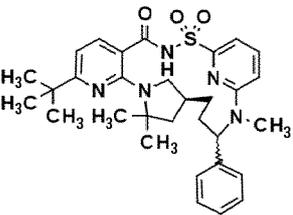
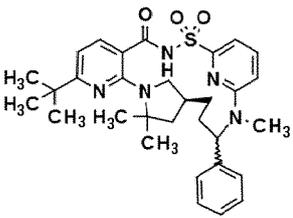
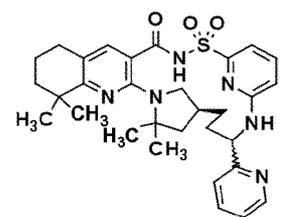
228		+++	++		
229		+++	++		
230		+	+++		
231		+	+		
232		+++	+++		
233		+++	++		

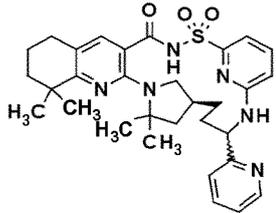
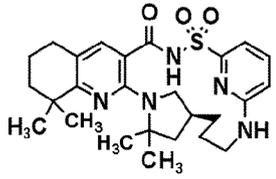
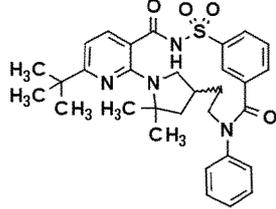
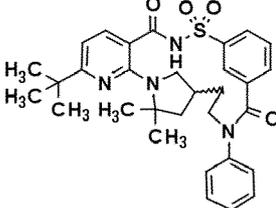
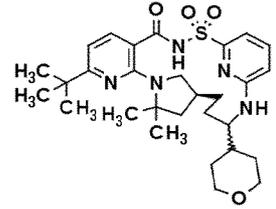
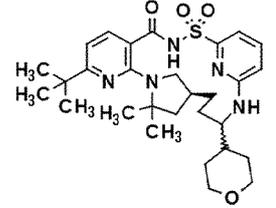
234		+++	++		
235		+++	++		
236		++	++		
237		++	++		
238		+++	++		
239		+	+		

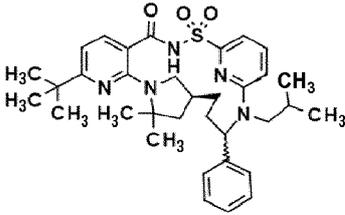
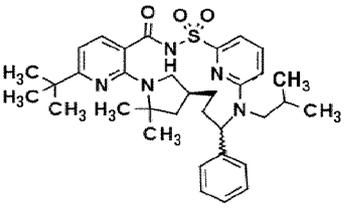
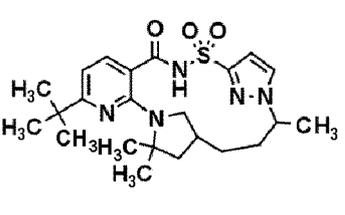
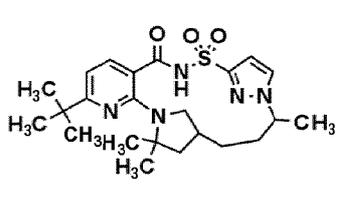
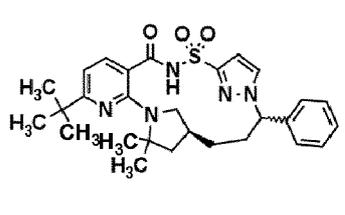
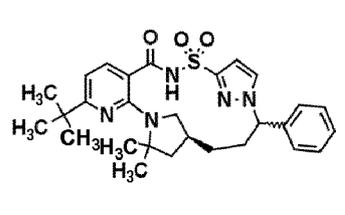
240		++	+++		
241		+++	++		
242		ND	+		
243		+++	+++		
244		+++	+++		
245		+++	++		

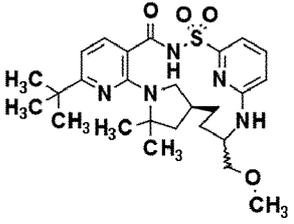
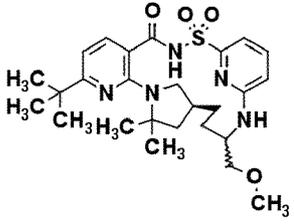
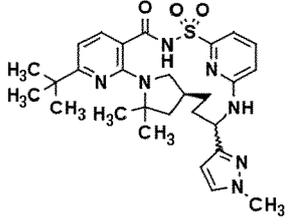
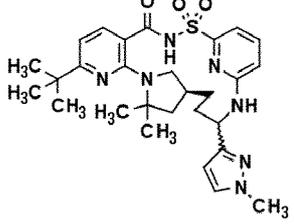
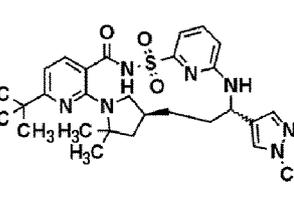
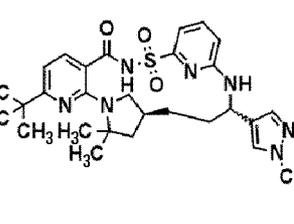
246		+++	++		
247		+++	+		
248		+	++		
249		+	++		
250		+++	++		
251		ND	+		

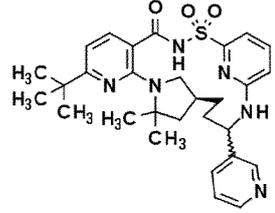
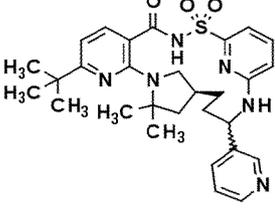
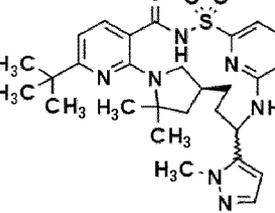
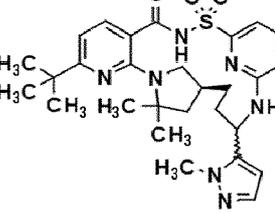
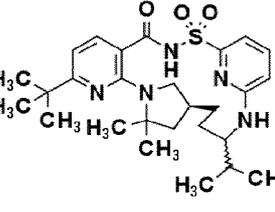
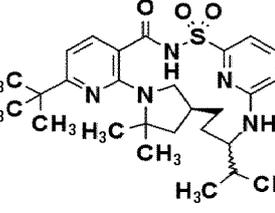
252		+++	++		
253		+	+		
254		+++	+		
255		+++	+++		
256		+++	++		
257		ND	+		

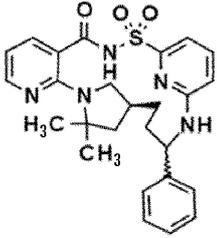
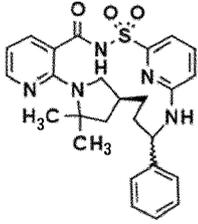
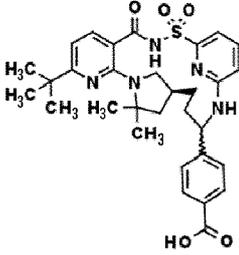
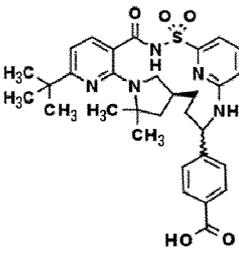
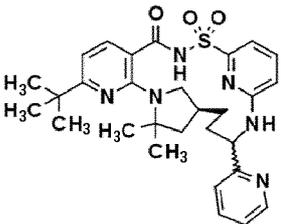
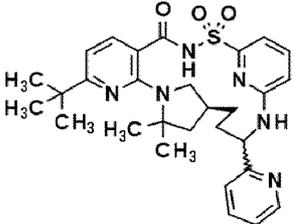
258		ND	+		
259		+++	++		
260		+++	+		
261		+++	+		
262		+++	+++		
263		+++	+++		

264		+++	++		
265		+++	++		
266		ND	+		
267		+	+		
268		+++	+++		
269		+++	++		

270		ND	+		
271		ND	+		
272		+++	+++		
273		++	++		
274		+++	++		
275		+++	++		

276		+++	++		
277		+++	+++		
278		+++	++		
279		+++	+++		
280		+++	+++		
281		+++	+++		

282		+++	+++		
283		+++	+++		
284		+++	++		
285		+++	+++		
286		+++	+++		
287		+++	+++		

288				++	+++
289				+++	+++
290				++	++
291				++	++
292		+++	+++	+++	+++
293		+++	++	+++	+++

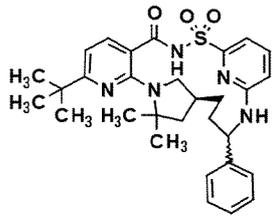
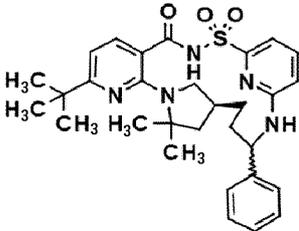
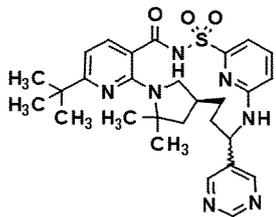
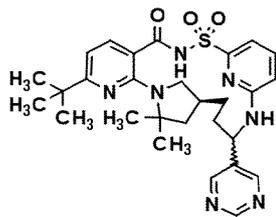
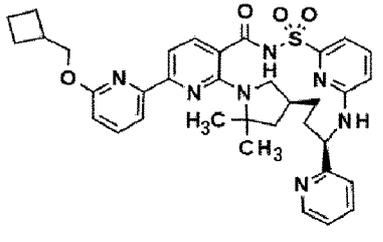
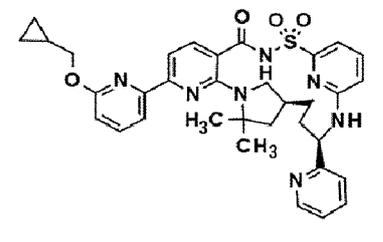
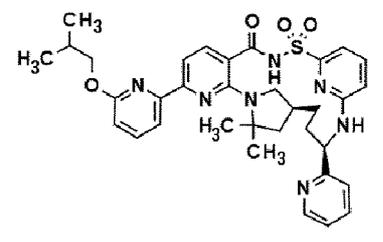
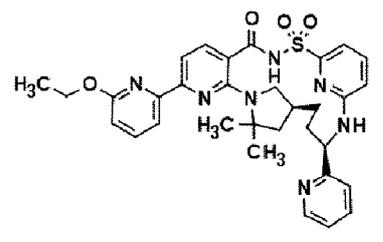
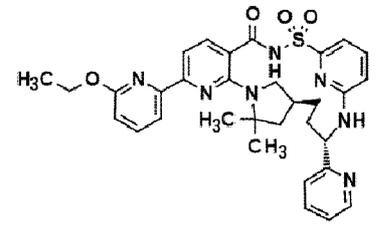
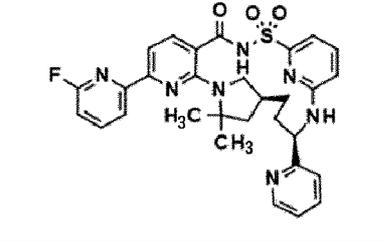
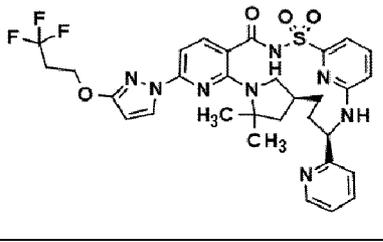
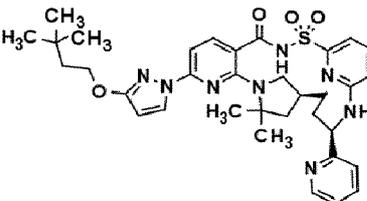
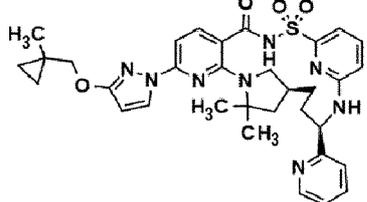
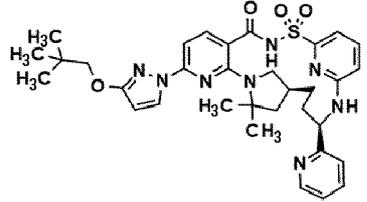
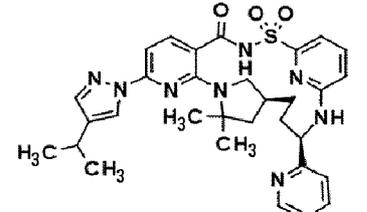
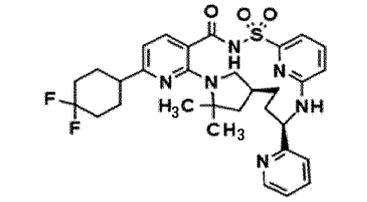
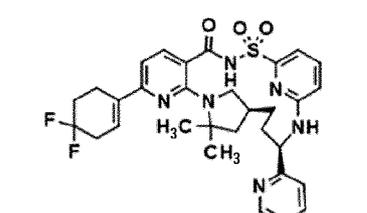
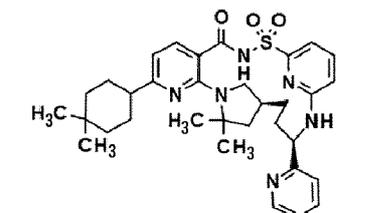
294		+++	+++	+++	+++
295		+++	++	+++	+++
296		+++	+++	+++	+++
297		+++	+++	+++	+++
298				+++	+++

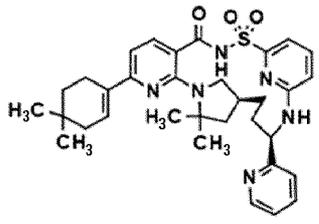
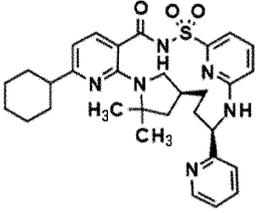
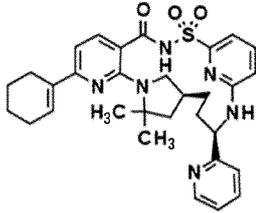
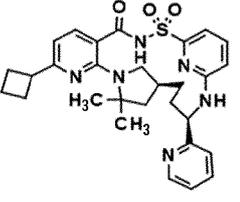
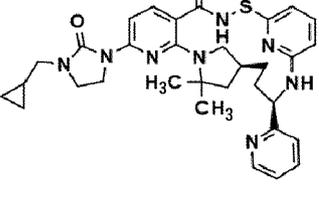
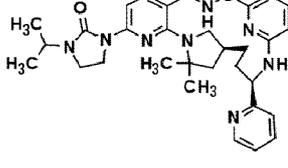
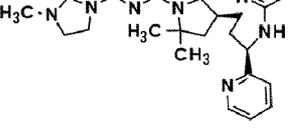
Таблица 3В. Биологическая активность для соединений 299-397

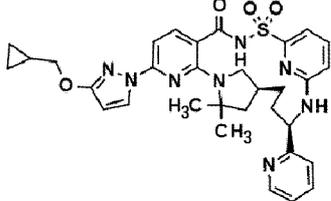
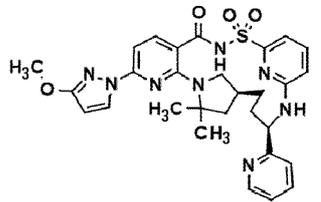
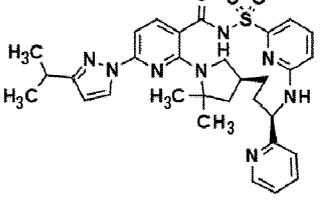
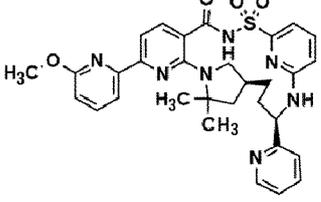
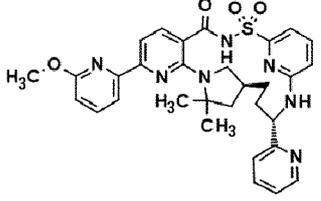
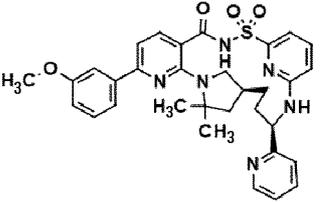
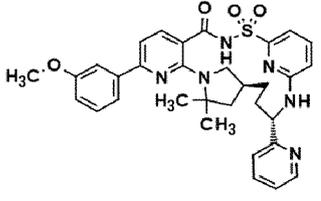
Номер соединения	Структура	Анализ А корректора, EC ₅₀ (мкм)	Анализ А корректора, % активности	Анализ В корректора, EC ₅₀ (мкм)	Анализ В корректора, % активности
299					
300					
301		+++	+++		
302		+++	+++		
303		+++	+++		
304		+++	++		

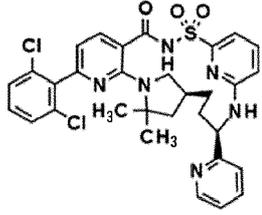
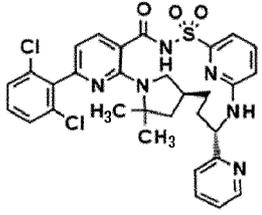
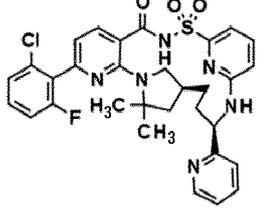
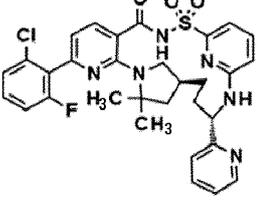
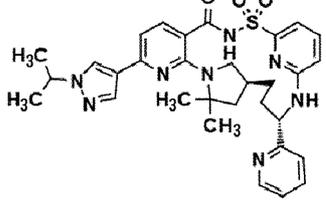
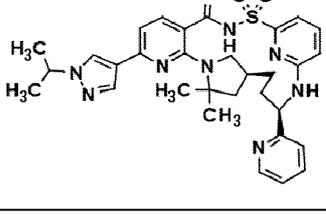
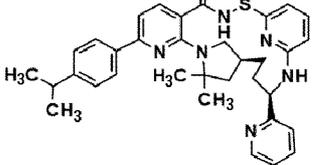
305		+++	+++		
306		+++	++		
307		+++	+++		
308		+++	++		
309		+++	++		
310		+++	++		
311		+++	+++		
312		+++	+++		

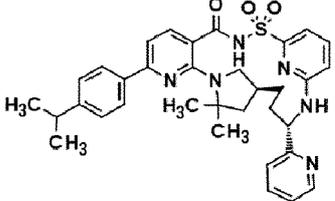
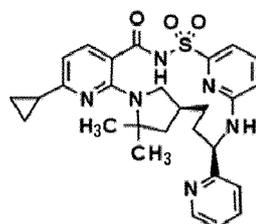
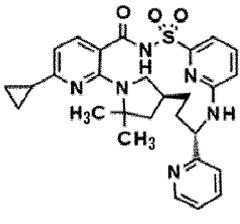
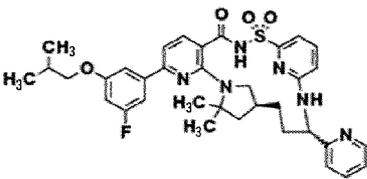
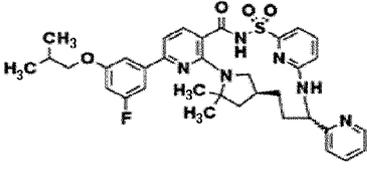
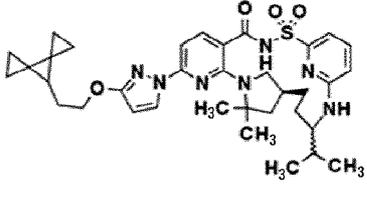
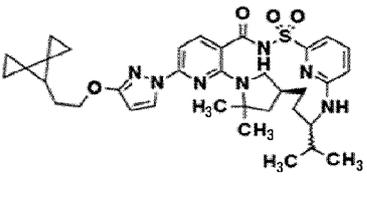
313		+++	+++		
314		+++	+++		
315		+++	+++		
316		+++	+++		
317		+++	++		
318		+++	+++		
319		+++	+++		

320		+++	+++		
321		+++	+++		
322		+++	++		
323		+++	++		
324		+++	+++		
325		+++	+++		
326		+++	+++		

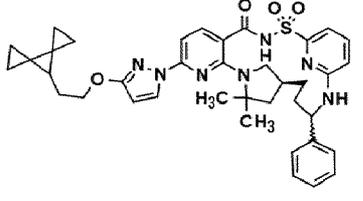
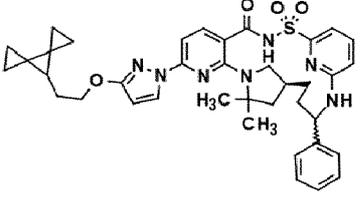
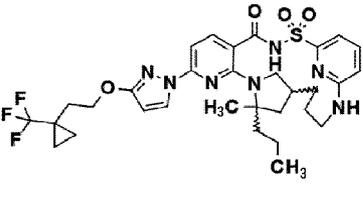
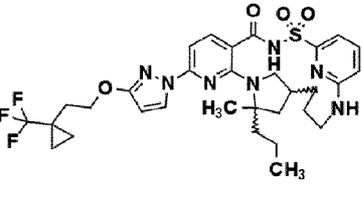
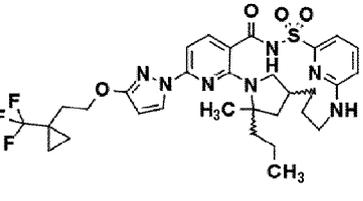
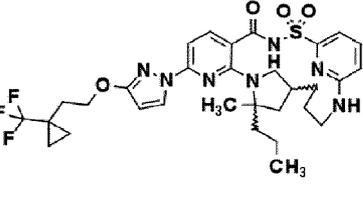
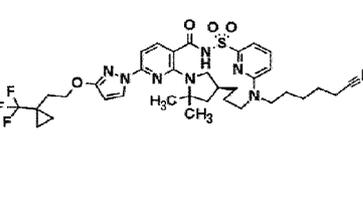
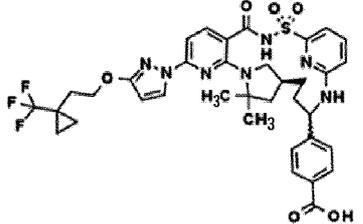
327		+++	+++		
328		+++	+++		
329		+++	+++		
330		+++	+++		
331		+++	+++		
332		++	+++		
333		++	+++		

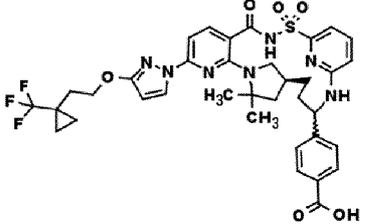
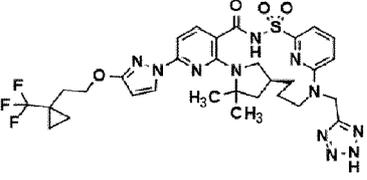
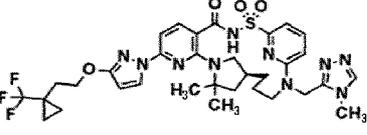
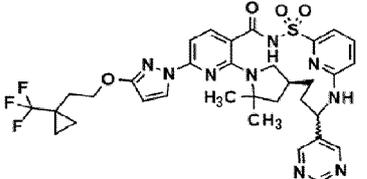
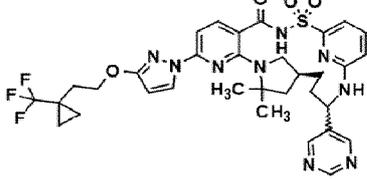
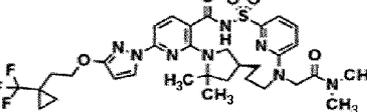
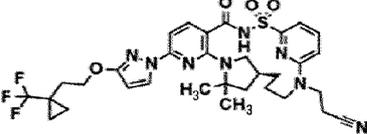
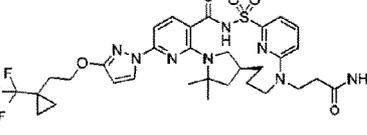
334		+++	+++		
335		+++	+++		
336		+++	+++		
337		+++	+++		
338		+++	+++		
339		+++	+++		
340		++	++		

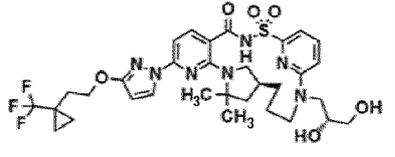
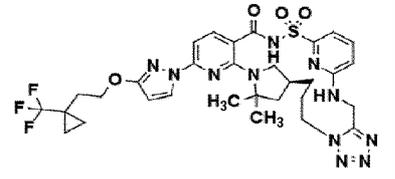
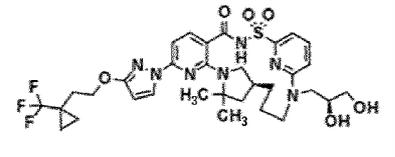
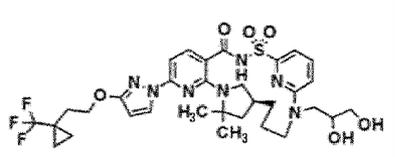
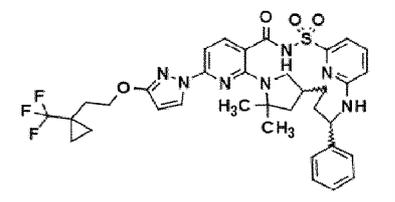
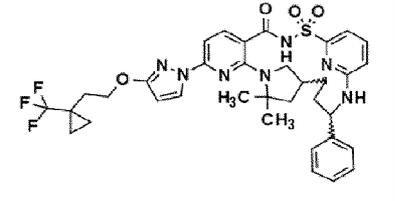
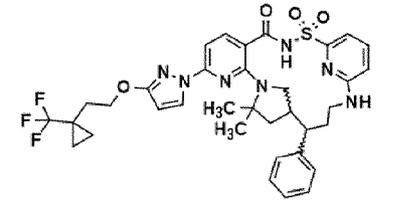
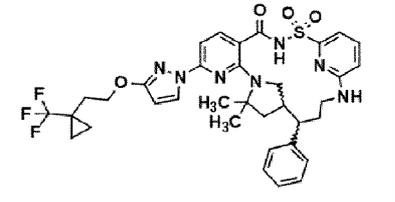
341		+++	+++		
342		+++	++		
343		+++	+++		
344		+++	++		
345		+++	++		
346		+++	++		
347		+++	+++		

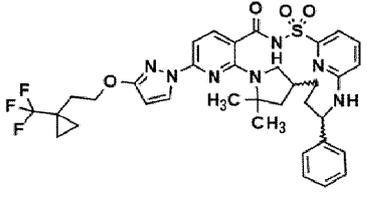
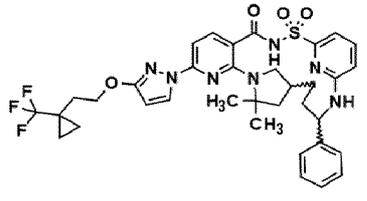
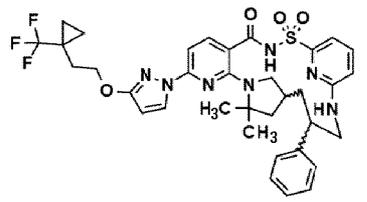
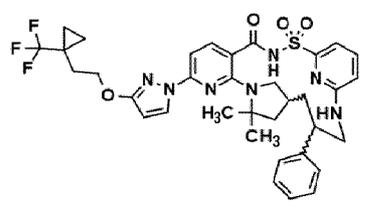
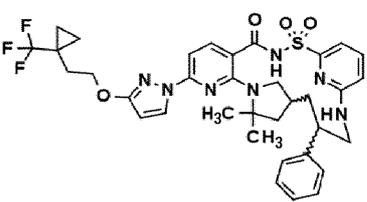
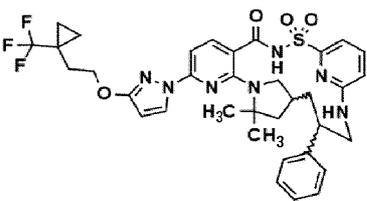
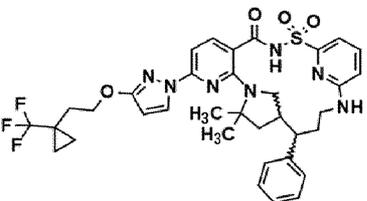
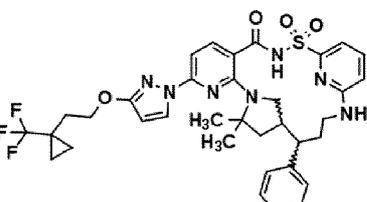
348		+++	++		
349		+++	+++		
350		+++	+++		
351		+++	+++		
352		+++	++		
353		+++	+++		
354		+++	+++		

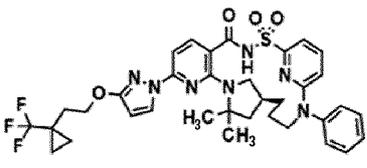
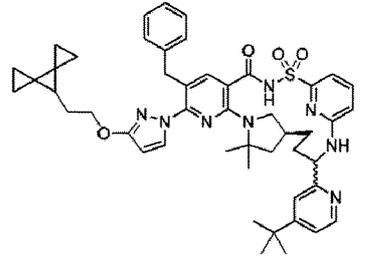
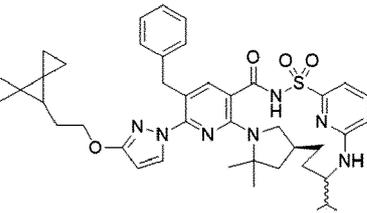
355		+++	+++		
356		+++	+++		
357		+++	+++	ND	
358		+++	+++	+++	+++
359				+++	+++
360				ND	+
361		+++	+++	+++	+++
362		+++	+++	+++	+++

363		+++	+++	+++	+++
364		+++	+++	+++	+++
365				ND	+
366				ND	+
367		+++	+++	+++	++
368				+++	+++
369				+++	++
370				++	+++

371				+++	+++
372				++	+++
373				+++	++
374				+++	+++
375				+++	+++
376				+++	++
377				+++	+++
378				+++	+++

379				+++	+++
380				+++	+++
381				+++	+++
382				+++	+++
383		+++	++	+++	+++
384		+++	+	+++	++
385		+++	++	+++	++
386				+++	++

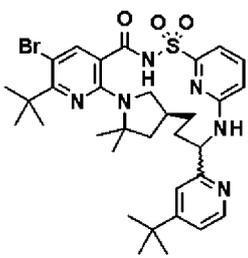
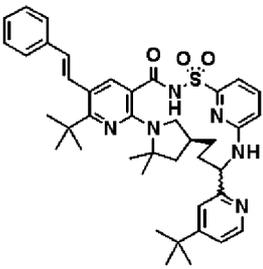
387		+++	+++	+++	+++
388		ND	ND	ND	ND
389		+++	+++	+++	+++
390				+++	+++
391		+++	+++	+++	+++
392				+++	++
393		+++	+++	+++	+++
394				ND	ND

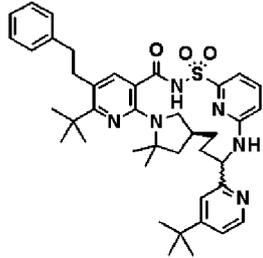
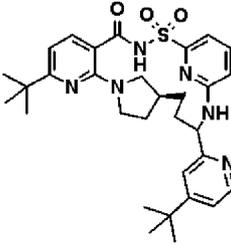
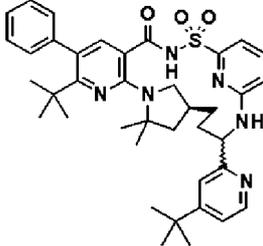
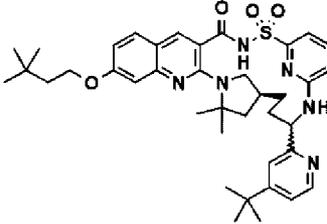
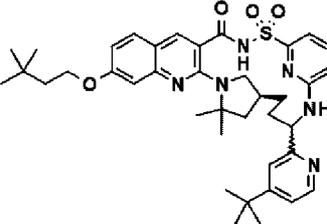
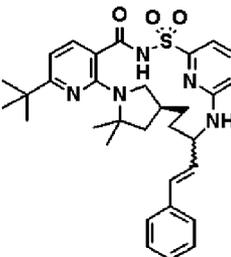
395				+++	++
396					
397					

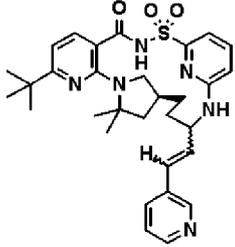
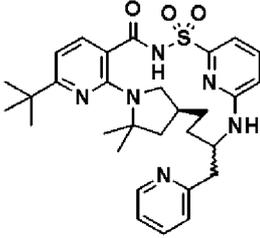
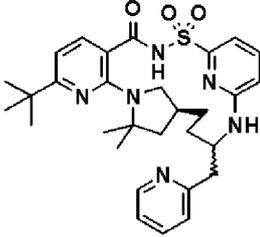
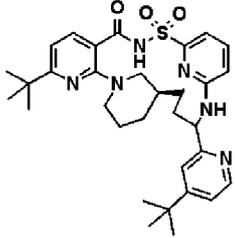
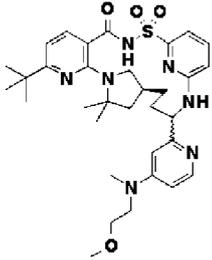
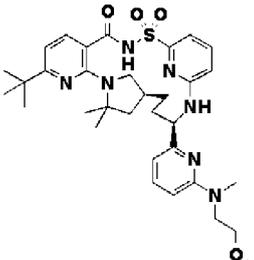
Пример 167. Соединения с 398 по 436

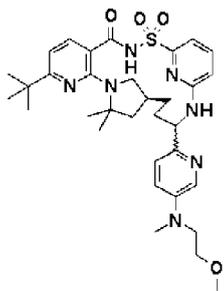
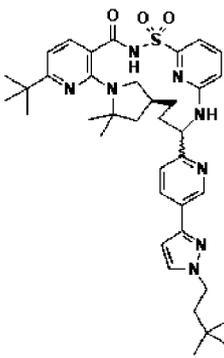
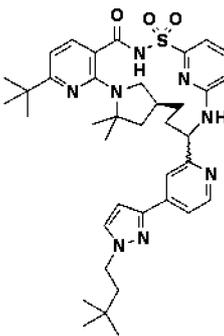
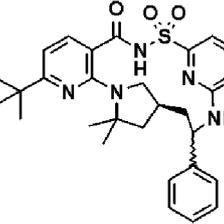
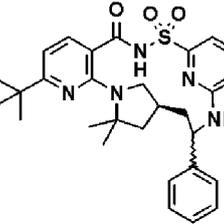
[001108] Как было показано, все соединения с 398 по 436, представленные в таблице 4, обладают корректирующей CFTR активностью.

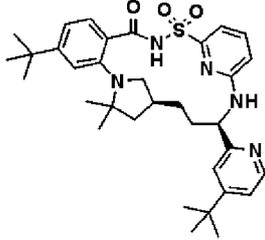
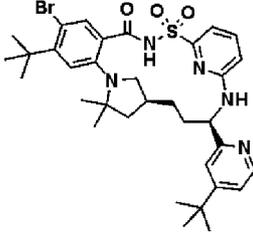
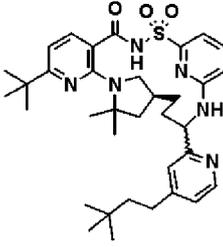
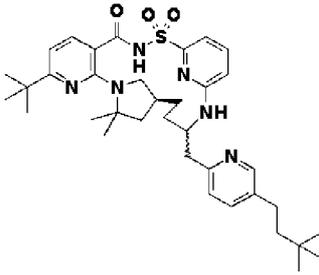
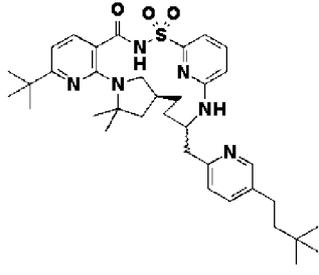
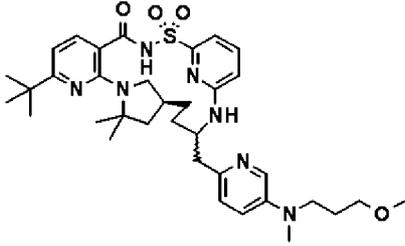
Таблица 4. Соединения 398-436

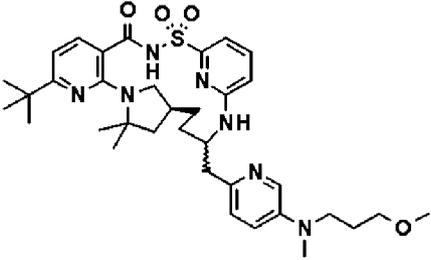
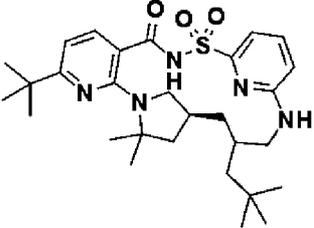
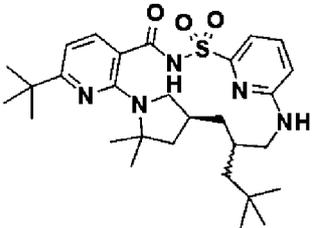
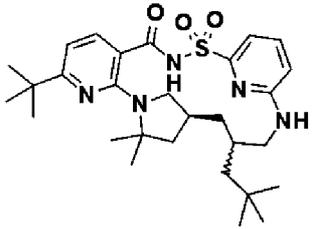
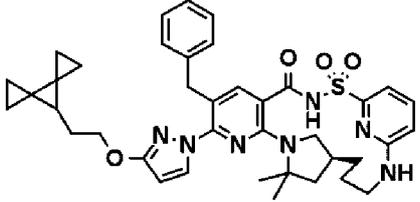
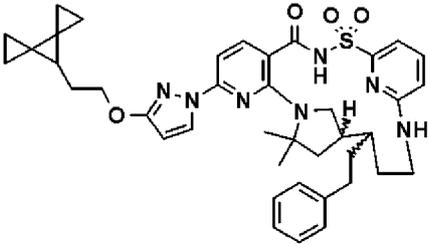
Номер соединения	Структура
Соединение 398	
Соединение 399	

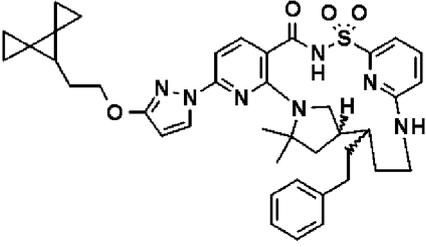
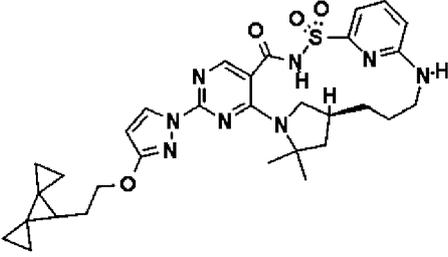
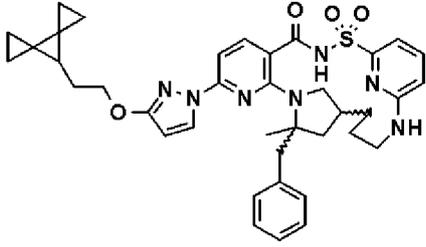
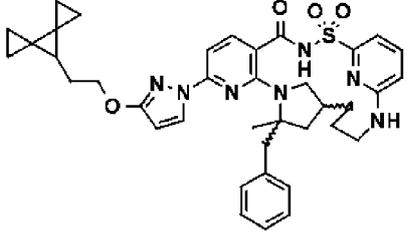
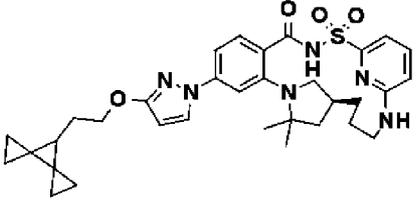
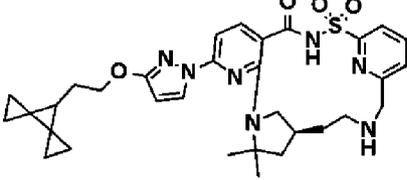
Соединение 400	 <p>Chemical structure of Compound 400: A complex heterocyclic molecule featuring a central bicyclic core with a sulfonamide group (SO₂NH) and a carbonyl group (C=O). It is substituted with a benzyl group, a tert-butyl group, and a 4-tert-butylpyridin-2-yl group.</p>
Соединение 401	 <p>Chemical structure of Compound 401: A complex heterocyclic molecule featuring a central bicyclic core with a sulfonamide group (SO₂NH) and a carbonyl group (C=O). It is substituted with a tert-butyl group and a 4-tert-butylpyridin-2-yl group.</p>
Соединение 402	 <p>Chemical structure of Compound 402: A complex heterocyclic molecule featuring a central bicyclic core with a sulfonamide group (SO₂NH) and a carbonyl group (C=O). It is substituted with a phenyl group, a tert-butyl group, and a 4-tert-butylpyridin-2-yl group.</p>
Соединение 403	 <p>Chemical structure of Compound 403: A complex heterocyclic molecule featuring a central bicyclic core with a sulfonamide group (SO₂NH) and a carbonyl group (C=O). It is substituted with a tert-butyl group, a tert-butylpropoxy group, and a 4-tert-butylpyridin-2-yl group.</p>
Соединение 404	 <p>Chemical structure of Compound 404: A complex heterocyclic molecule featuring a central bicyclic core with a sulfonamide group (SO₂NH) and a carbonyl group (C=O). It is substituted with a tert-butyl group, a tert-butylpropoxy group, and a 4-tert-butylpyridin-2-yl group.</p>
Соединение 405	 <p>Chemical structure of Compound 405: A complex heterocyclic molecule featuring a central bicyclic core with a sulfonamide group (SO₂NH) and a carbonyl group (C=O). It is substituted with a tert-butyl group and a (E)-3-phenylprop-1-en-1-yl group.</p>

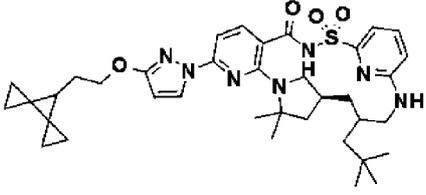
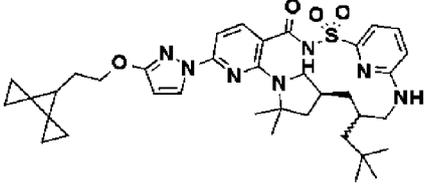
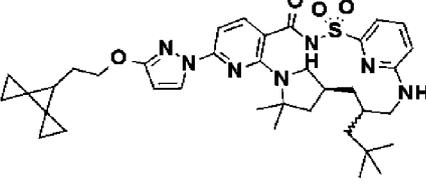
Соединение 406	
Соединение 407	
Соединение 408	
Соединение 409	
Соединение 410	
Соединение 411	

Соединение 412	 <p>Chemical structure of Compound 412: A complex molecule featuring a central bicyclic core with a sulfonamide group (SO₂NH) and a pyridine ring. The core is substituted with a tert-butyl group and a methyl group. A side chain is attached to the core, consisting of a pyridine ring linked to a methylene group, which is further connected to a nitrogen atom substituted with a methyl group and a propyl chain ending in a methoxy group (-OCH₃).</p>
Соединение 413	 <p>Chemical structure of Compound 413: Similar to Compound 412, but the side chain is modified. The pyridine ring is linked to a methylene group, which is connected to a nitrogen atom substituted with a methyl group and a propyl chain ending in a tert-butyl group.</p>
Соединение 414	 <p>Chemical structure of Compound 414: Similar to Compound 413, but the side chain is further modified. The pyridine ring is linked to a methylene group, which is connected to a nitrogen atom substituted with a methyl group and a propyl chain ending in a tert-butyl group. The pyridine ring is also substituted with a methyl group.</p>
Соединение 415	 <p>Chemical structure of Compound 415: Similar to Compound 412, but the side chain is modified. The pyridine ring is linked to a methylene group, which is connected to a nitrogen atom substituted with a methyl group and a phenyl ring.</p>
Соединение 416	 <p>Chemical structure of Compound 416: Similar to Compound 415, but the side chain is further modified. The pyridine ring is linked to a methylene group, which is connected to a nitrogen atom substituted with a methyl group and a phenyl ring. The pyridine ring is also substituted with a methyl group.</p>

Соединение 417	
Соединение 418	
Соединение 419	
Соединение 420	
Соединение 421	
Соединение 422	

Соединение 423	 <p>Chemical structure of Compound 423: A complex molecule featuring a central bicyclic core with a sulfonamide group (SO₂NH) and a pyridine ring. It is substituted with a tert-butyl group and a side chain containing a pyridine ring and a propyl chain ending in a methoxy group.</p>
Соединение 424	 <p>Chemical structure of Compound 424: A complex molecule featuring a central bicyclic core with a sulfonamide group (SO₂NH) and a pyridine ring. It is substituted with a tert-butyl group and a side chain containing a pyridine ring and a tert-butyl group.</p>
Соединение 425	 <p>Chemical structure of Compound 425: A complex molecule featuring a central bicyclic core with a sulfonamide group (SO₂NH) and a pyridine ring. It is substituted with a tert-butyl group and a side chain containing a pyridine ring and a tert-butyl group.</p>
Соединение 426	 <p>Chemical structure of Compound 426: A complex molecule featuring a central bicyclic core with a sulfonamide group (SO₂NH) and a pyridine ring. It is substituted with a tert-butyl group and a side chain containing a pyridine ring and a tert-butyl group.</p>
Соединение 427	 <p>Chemical structure of Compound 427: A complex molecule featuring a central bicyclic core with a sulfonamide group (SO₂NH) and a pyridine ring. It is substituted with a tert-butyl group, a benzyl group, and a side chain containing a pyridine ring and a propyl chain ending in a methoxy group.</p>
Соединение 428a	 <p>Chemical structure of Compound 428a: A complex molecule featuring a central bicyclic core with a sulfonamide group (SO₂NH) and a pyridine ring. It is substituted with a tert-butyl group, a benzyl group, and a side chain containing a pyridine ring and a propyl chain ending in a methoxy group.</p>

Соединение 428b	 <p>Chemical structure of compound 428b, featuring a complex fused ring system including a bicyclic core, a pyridine ring, a sulfonamide group, and a benzyl group.</p>
Соединение 429	 <p>Chemical structure of compound 429, featuring a complex fused ring system including a bicyclic core, a pyridine ring, a sulfonamide group, and a benzyl group.</p>
Соединение 430	 <p>Chemical structure of compound 430, featuring a complex fused ring system including a bicyclic core, a pyridine ring, a sulfonamide group, and a benzyl group.</p>
Соединение 431	 <p>Chemical structure of compound 431, featuring a complex fused ring system including a bicyclic core, a pyridine ring, a sulfonamide group, and a benzyl group.</p>
Соединение 432	 <p>Chemical structure of compound 432, featuring a complex fused ring system including a bicyclic core, a pyridine ring, a sulfonamide group, and a benzyl group.</p>
Соединение 433	 <p>Chemical structure of compound 433, featuring a complex fused ring system including a bicyclic core, a pyridine ring, a sulfonamide group, and a benzyl group.</p>

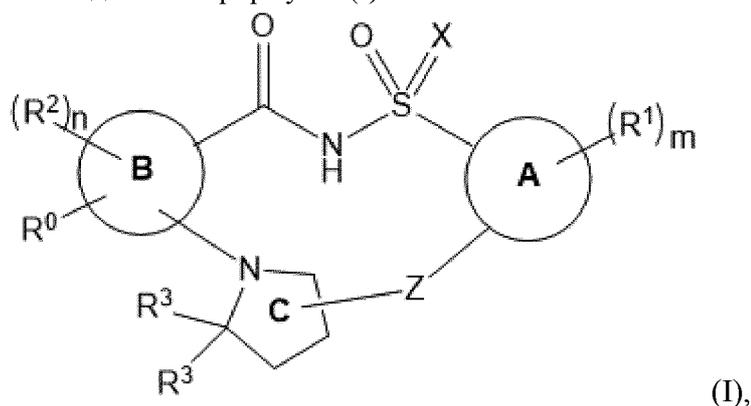
Соединение 434	 <p>The chemical structure of Compound 434 is a complex polycyclic molecule. It features a central bicyclic core consisting of a benzimidazole ring system fused to a pyridine ring. This core is substituted with a sulfonamide group (-SO₂NH-) and a piperidine ring. A side chain containing a cyclopropylmethyl group is attached to the piperidine ring via an ether linkage (-O-). The structure is highly symmetrical and contains multiple nitrogen and sulfur atoms.</p>
Соединение 435	 <p>The chemical structure of Compound 435 is identical to that of Compound 434, showing the same complex polycyclic core with a sulfonamide group, a piperidine ring, and a cyclopropylmethyl ether side chain.</p>
Соединение 436	 <p>The chemical structure of Compound 436 is identical to that of Compound 434, showing the same complex polycyclic core with a sulfonamide group, a piperidine ring, and a cyclopropylmethyl ether side chain.</p>

Другие варианты осуществления

[001109] В вышеизложенном обсуждении раскрыты и описаны только типичные варианты осуществления настоящего изобретения. Специалисту в данной области техники будет понятно из такого обсуждения и из прилагаемых графических материалов и формулы изобретения, что в них могут быть внесены различные изменения, модификации и вариации, не выходящие за рамки сущности и объема этого изобретения, как определено в следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанного, где:

- кольцо А представляет собой фенил, индол, 5-членное гетероарильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо;

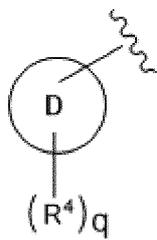
- кольцо В представляет собой фенильное, пиридицильное или пиримидинильное кольцо;

- X представляет собой O, NH или N(C₁-C₆алкил);

- каждая R¹ независимо выбрана из C₁-C₆алкильных групп, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп, атомов галогена, цианогруппы и гидроксильной группы, или две группы R¹ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное или 6-членное арильное кольцо;

- m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

- каждая R² независимо выбрана из C₁-C₆алкильных групп, необязательно замещенных фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, C₁-C₆алкоксильными группами, C₁-C₆галогеналкильными группами, C₁-C₆галогеналкоксильными группами, атомами галогена, цианогруппой и гидроксильной группой;



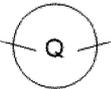
- R⁰ представляет собой R¹¹ или

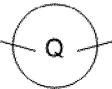
- кольцо D представляет собой фенильное кольцо, 5-членное гетероциклильное кольцо, 6-членное гетероциклильное кольцо, 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо, 3-8-членное циклоалкильное кольцо или 3-8-членный циклоалкенил;

- каждый R⁴ независимо выбран из атомов галогена, оксогруппы, гидроксильной группы, цианогруппы и групп -(Y)_k-R⁷, или необязательно два R⁴ вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, образуют 5-6-членное циклоалкильное или гетероциклильное кольцо, которое необязательно и независимо замещено одной или более

группами, выбранными из атомов галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп и C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп; где:

- k равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;
- каждый Y независимо выбран из групп $C(R^5)(R^6)$, $-O-$ и групп $-NR^a$, где гетероатом в $-(Y)_k-R^7$ не связан с другим гетероатомом в $-(Y)_k-R^7$, где:
 - каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из водорода, атомов галогена, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкильных групп и C_3 - C_{10} циклоалкильных групп, или R^5 и R^6 при одном и том же атоме углерода вместе образуют C_3 - C_{10} циклоалкильную группу или оксо;
 - каждый из R^5 и R^6 необязательно независимо замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, атомов галогена, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп и C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп; и
 - каждый R^a независимо выбран из водорода и C_1 - C_6 алкильных групп; и
 - R^7 выбран из водорода, атомов галогена, цианогруппы и C_3 - C_{10} циклоалкильных групп, необязательно замещенных одной или более группами, выбранными из C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп и атомов галогена;
- q равняется 1, 2, 3 или 4;
- R^{11} выбран из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкильных групп, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп, C_2 - C_6 алкильных групп, C_2 - C_6 алкинильных групп, бензила, $-O-(C_3-C_6$ циклоалкила) и цианогруппы, каждое из которых замещено 0, 1, 2 или 3 группами R^{12} , или необязательно один из R^2 и R^{11} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный циклоалкил, 5-6-членный гетероциклил или 6-членное арильное кольцо, которое замещено фенильным кольцом, 5-членным гетероциклильным кольцом, 6-членным гетероциклильным кольцом, 5-членным гетероарильным кольцом, 6-членным гетероарильным кольцом, 3-8-членным циклоалкильным кольцом, 3-8-членным циклоалкенилом или 0, 1, 2, 3 или 4 группами R^2 ;
 - каждая R^{12} независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, $-(C_1-C_6$ алкил)- $O(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-(C_1-C_6$ алкил)- $N(R^x)(R^y)$, $-(C_1-C_6$ алкил)- CO_2H , C_1 - C_6 алкоксила, $-N(R^x)(R^y)$, $-CO-N(R^x)(R^y)$, CO_2H , $-CO_2(C_1-C_6$ алкил), $-CO_2Vn$, $-CO(C_1-C_6$ алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C_3 - C_{10} циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C_1 - C_6 алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкоксильных групп, C_1 - C_6 галогеналкоксильных групп и $-CO_2(C_1-C_6$ алкил);
- n равняется 0, 1 или 2;
- каждый R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 3-8-членными циклоалкильными кольцами или 5- или 6-членными арильными группами, или два R^3 соединены с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного кольца;
- Z представляет собой двухвалентный линкер формулы $(L)_r$, где:
- r равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

- каждый L независимо выбран из групп C(R⁸)(R⁹), -O-,  и групп -NR^b-, где

гетероатом в Z не связан с другим гетероатомом в Z, и где  представляет собой 5- или 6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых замещен 0, 1, 2, 3 или 4 группами R¹⁰; и где:

- каждый из R⁸ и R⁹ независимо выбран из водорода, атомов галогена, C₁-C₆галогеналкильных групп, C₁-C₆алкильных групп, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп, CO₂H, C(O)N(R^x)(R^y), фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R¹⁰;

- каждая R¹⁰ независимо выбрана из галогена, гидроксила, циано, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, -(C₁-C₆алкил)-O(C₁-C₆алкил), -(C₁-C₆алкил)-CO₂(C₁-C₆алкил), -(C₁-C₆алкил)-N(R^x)(R^y), -(C₁-C₆алкил)-CO₂H, C₁-C₆алкоксила, -N(R^x)(R^y), -CO-N(R^x)(R^y), CO₂H, -CO₂(C₁-C₆алкил), -CO₂Вп, -CO(C₁-C₆алкил), фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклила и C₃-C₁₀циклоалкила, каждый из которых необязательно и независимо замещен одной или более группами, выбранными из атомов галогена, циано, C₁-C₆алкильных групп, галогеналкильных групп, гидроксильной группы, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп и -CO₂(C₁-C₆алкил),

или R⁸ и R⁹ при одном и том же атоме углерода вместе образуют оксо;

- каждый R^b независимо выбран из водорода, атомов галогена, C₁-C₆галогеналкильных групп, C₁-C₆алкильных групп, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, гидроксильных групп, C₁-C₆алкоксильных групп, C₁-C₆галогеналкоксильных групп, -CO₂H, -C(O)N(R^x)(R^y), фенила, 3-8-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп и 5-6-членных гетероциклильных групп, каждая из которых замещена 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R¹⁰, или необязательно один R¹ и один R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых замещено 0, 1, 2, 3 или 4 группами R¹⁰; и

- каждый из R^x и R^y независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₄-C₉гетероциклила, 3-6-членных циклоалкильных групп, 5-6-членных гетероарильных групп, бензила, -CO₂(C₁-C₆алкил), -CO(C₁-C₆алкил), где C₁-C₆алкил необязательно замещен -NMe₂, и где C₄-C₉гетероцикл необязательно замещен -(C₁-C₆алкил)-O(C₁-C₆алкил) или -CO₂(C₁-C₆алкил).

2. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, выбранные из соединений формул (II), (II-Ai), (II-Aii), (II-Aiii), (II-Aiv), (II-Av), (II-Avi), (II-Bi), (II-Bii), (II-Biii), (II-Biv), (II-Bv), (II-Bvi), (II-Ci), (II-Cii), (II-Ciii), (II-Civ), (II-Cv) и (II-Cvi), (III), (III-Ai), (III-Aii), (III-Aiii), (III-Aiv), (III-Av), (III-Avi), (III-Avii), (III-Aviii), (III-Bi), (III-Bii), (III-Biii), (III-Biv), (III-Bv), (III-Bvi), (III-Ci), (III-Cii),

(Ш-Ciii), (Ш-Civ), (Ш-Cv) и (Ш-Cvi), их фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных любого из вышеуказанного.

3. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или п. 2, выбранные из соединений 1-298 (таблица 3А), соединений 299-397 (таблица 3В), соединений 398-436 (таблица 4), их фармацевтически приемлемых солей и дейтерированных производных любого из вышеуказанного.

4. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-3 и фармацевтически приемлемый носитель.

5. Фармацевтическая композиция по п. 4, дополнительно содержащая одно или более дополнительных терапевтических средств.

6. Фармацевтическая композиция по п. 5, где одно или более дополнительных терапевтических средств выбраны из тезакафтора, ивакафтора, D-ивакафтора, лумакафтора и их фармацевтически приемлемых солей.

7. Фармацевтическая композиция по п. 6, где композиция содержит тезакафтор и ивакафтор.

8. Фармацевтическая композиция по п. 6, где композиция содержит тезакафтор и D-ивакафтор.

9. Способ лечения муковисцидоза, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-3 или фармацевтической композиции по любому из пп. 4-8.

10. Способ по п. 9, дополнительно предусматривающий введение пациенту одного или более дополнительных терапевтических средств перед соединением, таутомером, дейтерированным производным или фармацевтически приемлемой солью по любому из пп. 1-3, или фармацевтической композицией по любому из пп. 4-8, одновременно с ними или после них.

11. Способ по п. 10, где одно или более дополнительных терапевтических средств представляют собой соединение, выбранное из тезакафтора, ивакафтора, D-ивакафтора, лумакафтора и их фармацевтически приемлемых солей.

12. Способ по п. 11, где одно или более дополнительных терапевтических средств представляют собой тезакафтор и ивакафтор.

13. Способ по п. 11, где одно или более дополнительных терапевтических средств представляют собой тезакафтор и D-ивакафтор.

14. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3 или фармацевтическая композиция по любому из пп. 4-8 для применения в лечении муковисцидоза.

15. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3 или фармацевтическая композиция по любому из пп. 4-8 для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

