

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292227** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.12.29

(51) Int. Cl. *C07D 498/22* (2006.01)
A61K 31/529 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.02.01

(54) **МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ RIP2-КИНАЗЫ**

(31) 20154852.6

(32) 2020.01.31

(33) EP

(86) PCT/EP2021/052255

(87) WO 2021/152165 2021.08.05

(71) Заявитель:
ОНКОДИЗАЙН С.А. (FR)

(72) Изобретатель:

Ламот Ян, Додич Нерина, Тап
Орельен, Денис Алексис, Брюск Жан-
Мари (FR), Дауби Хамличи Мурад
(ES), Бендеритгер Паскаль Андре
Рене (FR)

(74) Представитель:
Кузнецова С.А. (RU)

(57) Изобретение относится к макроциклическим соединениям и композициям, содержащим указанные соединения, действующие в качестве ингибиторов киназ, в частности в качестве ингибиторов RIP2-киназы и/или ее мутантов, для применения при диагностике, предупреждении и/или лечении ассоциированных с RIP2-киназой заболеваний. Более того, в настоящем изобретении предусмотрены способы применения указанных соединений, например, в качестве лекарственного препарата или диагностического средства.

A1

202292227

202292227

A1

МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ RIP2-КИНАЗЫ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к макроциклическим соединениям и композициям, содержащим указанные соединения, действующие в качестве ингибиторов киназ, в частности, в качестве ингибиторов RIP2-киназы и/или ее мутантов, для применения при диагностике, предупреждении и/или лечении ассоциированных с RIP2-киназой заболеваний. Более того, в настоящем изобретении предусмотрены способы применения указанных соединений, например, в качестве лекарственного препарата или диагностического средства.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Протеинкиназы составляют большое семейство структурно родственных ферментов, которые ответственны за контроль широкого спектра процессов, связанных с сигнальной трансдукцией в клетке. Было показано, что они являются ключевыми регуляторами большинства клеточных функций, включая пролиферацию, клеточный метаболизм, выживание клеток, апоптоз, репарацию повреждения ДНК, подвижность клеток и т. д. Неконтролируемая передача сигнала вследствие дефектного контроля фосфорилирования белков наблюдается в ряде заболеваний, включая, например, рак, воспаление, виды аллергии, иммунные заболевания, нарушения ЦНС, ангиогенез и т. д.

Среди семейств протеинкиназ одним конкретным примером являются взаимодействующие с рецепторами серин/треониновые киназы, в том числе RIP2. RIP2 (взаимодействующий с рецептором белок 2), также известный как CARD-содержащая, ассоциированная с ICE киназа (CARDIAK), CARD3 (С-концевой каспаза-рекрутирующий домен 3), взаимодействующая с рецептором протеинкиназа 2 (RIPK2) или взаимодействующая подобно белкам RIP киназа белка CLARP (RICK). RIP2-киназа состоит из N-концевого киназного домена и С-концевого каспаза-рекрутирующего домена (CARD), соединенных при помощи промежуточного (IM) участка (Chin *et al.*, Curr. Med. Chem. **2005** 4 1:35-42). Домен CARD RIP2-киназы опосредует взаимодействие с другими CARD-содержащими белками, такими как белки с доменами

олигомеризации нуклеотидов, NOD1 и NOD2 (Inohara *et al.*, J. Biol. Chem. **2000** 36:27823-31 и Girardin *et al.*, EMBO Rep. **2001** 2:736-742). NOD1 и NOD2 представляют собой цитоплазматические рецепторы, которые активируются специфическими бактериальными пептидогликановыми мотивами и играют ключевую роль во врожденном иммунном надзоре. При внутриклеточном бактериальном воздействии NOD1 или NOD2 связываются с протеинкиназой RIP2, координируя NF-κB (ядерный фактор κB)-опосредованные цитокиновые ответы. После связывания с NOD1/2 RIP2 подвергается аутофосфорилированию по Туг 474 (Y474) и выступает в качестве молекулярного каркаса, чтобы собрать вместе другие киназы (TAK1, IKKβ), вовлеченные в активацию NF-κB и MAPK (Strober *et al.*, Nat. Rev. Immunol. **2006** 1:9-20).

Как NOD1/2, так и RIP2 являются NF-κB-регулируемыми генами, и, таким образом, их активация приводит к положительной обратной связи, в которой активация NOD1/2:RIP2 стимулирует дальнейшую активацию и дальнейшее воспаление. Кроме того, экспрессия NOD1/2 и RIP2 стимулируется рядом медиаторов воспаления, в том числе TNF (фактором некроза опухоли) и IFN (интерфероном). Помимо активации каскада с участием NF-κB комплекс NOD1/2:RIP2 стимулирует аутофагию, бактериоцидную активность, презентацию МНС класса II и активацию MAPK (митоген-активируемой протеинкиназы). В целом этот каскад модулирует врожденную иммунную систему для облегчения подстройки адаптивного иммунного ответа с целью устранения причинного патогена.

Дисрегуляция RIP2-зависимого сигнального пути связана с аутовоспалительными заболеваниями. Пациенты с мутацией потери функции аллелей NOD2 предрасположены к развитию болезни Крона, воспалительному нарушению желудочно-кишечного тракта (Lesage *et al.*, Am. J. Hum. Genet. **2002** 70:845-857 и Yamamoto *et al.*, Microbes & Infections **2009** 12:912-918). Несколько групп продемонстрировали, что путь NOD2/RIPK2 вовлечен в патогенез IBD (Negroni *et al.*, Inflamm. Bowel. Dis. **2009** 8:1145-1154; Stronati *et al.*, Digestive and Liver Disease **2010** 12:848-853; Haile *et al.*, J. Med. Chem. **2019** 14:6482-6494; Chen *et al.*, J. Pathol. **2020** 250 2:170-182). Negroni впервые продемонстрировали положительную регуляцию как для NOD2, так и для RIPK в биопсийных материалах толстой кишки пациентов с CD (Negroni *et al.*, Inflamm. Bowel Dis. **2009** 8:1145-1154). Stronati подтвердили эти

полученные данные у пациентов детского возраста с UC. Интересно, что помимо положительных регуляций RIPK2 и NOD2 и последующего увеличения количества цитокинов данная группа также предположила, что положительную регуляцию HD5 и HD6 (два дефензина человека, действующие как основной компонент эпителиальной врожденной иммунной системы) могут предписывать NOD2/RIPK2 (Stronati *et al.*, *Digestive and Liver Disease* **2010** 12:848-853). Наконец, Haile *et al.* продемонстрировали, что селективный ингибитор RIPK2 может блокировать спонтанную секрецию провоспалительных цитокинов из биопсийных материалов пациентов с UC/CD. Данный результат подчеркивает, что активация RIPK2 в слизистой оболочке пациента с UC/CD приводит к провоспалительному статусу таких биопсийных материалов (Haile *et al.*, *J. Med. Chem.* **2019** 14:6482-6494). Также, исследования Chen *et al.* связей между *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) и язвенным колитом пролили новый свет на роль RIPK2 в эпителиальном повреждении. В данной статье авторы пришли к выводу, что *F. nucleatum* нацеливался на CARD3 через NOD2, чтобы активировать путь IL-17F/NF-κB *in-vivo*. Таким образом, *F. nucleatum* организует молекулярную сеть, включающую CARD3 и IL-17F, для контроля процесса UC (Chen *et al.*, *J. Pathol.* **2020** 250 2:170-182). Другую причину IBD называют ИМС (для иммунно-опосредованного колита). ИМС представляет собой побочный эффект ингибирования иммунных контрольных точек (ICI). Все ингибиторы иммунных контрольных точек (антитела к CTLA-4, антитела к PD-1 и антитела к PD-L1) подвержены риску побочных явлений, связанных с иммунитетом. Частота ИМС находится в диапазоне от 0,3% до 7% и возникает через 5-10 недель после 2-й или 3-й дозы ICI (Som *et al.*, *World J. Clin. Cases* **2019** 4:405-418). Современный способ лечения подразумевает применение пероральных кортикостероидов (от легких до умеренных стадий) и системных кортикостероидов для тяжелой степени. Однако у приблизительно половины пациентов с ИМС имеется резистентный к кортикостероидам колит. Тогда вариантом является лечение посредством ингибиторов антитела к TNFα. Ингибирование RIPK2 может представлять собой дополнительный вариант лечения с новым механизмом действия.

Viera *et al.* (Vieira *et al.*, *J. Immunol.* **2012** 10:5116-5122) впервые описали другое показание, когда они выделили роль NOD2/RIPK2 в развитии экспериментального артрита.

Franca *et al.* (Franca *et al.*, *Scand. J. Rheumatol.* **2016** 45:8–12) подтвердили эти полученные данные у пациентов с ревматоидным артритом (РА). Они продемонстрировали, что путь NOD2/RIPK2 положительно отрегулирован в иммунных клетках пациентов с РА, что позволяет предположить, что ингибирование RIPK2 может быть полезным в этой популяции.

Мутации приобретения функции NOD2 генетически связаны с другими воспалительными заболеваниями, такими как синдром Блау/саркоидоз с ранним началом (EOS), гранулематозное заболевание у детей, характеризующееся увеитом, дерматитом и артритом (Miceli-Richard *et al.*, *Nature Genetics* **2001** 29:19-20 и Becker *et al.*, *Curr. Rheum. Reports* **2005** 7:427-433). Обширное генотипирование молодых пациентов, страдающих аллергическим ринитом и атопическим дерматитом, выявило общий полиморфизм NOD2 с болезнью Крона (Kabesh *et al.*, *J. Allergy Clin. Immunol.* **2003** 4:813-7) как вероятную основную причину наблюдаемого избыточного иммунного ответа на ткани кожи.

Мутации в NOD1 ассоциированы с астмой (Hysi *et al.*, *Hum. Mol. Genet.* **2005** 14:935-941) и воспалительным заболеванием кишечника с внекишечными проявлениями и с ранним началом (McGovern *et al.*, *Hum. Mol. Genet.* **2005** 14:1245-1250). Генетические и функциональные исследования также предполагают роль RIP2-зависимого сигнального пути в ряде других гранулематозных нарушений, таких как саркоидоз (Wiken *et al.*, *J. Clin. Immunol.* **2009** 29:78-89) и гранулематоз Вегенера (Uehara *et al.*, *Diag. Path.* **2009** 4:23).

Метаболический синдром – патология, тесно связанная с ожирением и избыточной массой тела – возникает в результате хронического воспаления и характеризуется гипертензией, гипергликемией и дисфункцией липолиза. Активацию иммунной системы через путь NOD1 наблюдали у пациентов, страдающий метаболическим синдромом (Zhou *et al.*, *Obesity* **2015** 7:1394-1400). Недавнее функциональное исследование, подчеркивающее влияние ингибиторов RIPK2 на липолиз, позволило предположить роль для RIP2-зависимого сигнального пути в дисгликемии и липолизе (Duggan *et al.*, *Scientific reports* **2017** 7:1578).

При сердечной гипертрофии, сложной и многофакторной патологии, воспаление было показано как важный признак заболевания, в частности, посредством активации

сигнального пути NF- κ B (Yang *et al.*, PLoS One **2012** 8:e40196). Нокаутные исследования воздействия RIPK2 на мышинных моделях с сердцем, подверженным гипертрофии, позволили предположить роль регуляции воспаления и последующего фиброза и гипертрофии тканей (Zhao *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun. **2017** 2:1151-1158).

Помимо иммуновоспалительных заболеваний, модуляция RIPK2 также была описана при нескольких видах рака. При трижды негативном раке молочной железы (TNBC) высокий уровень экспрессии RIPK2 был связан с худшей выживаемостью без прогрессирования (Singel *et al.*, Breast Cancer Res. **2014** 16:R28), а также с худшей общей выживаемостью (Jaafar *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun. **2018** 1:115-121). В первом исследовании авторы продемонстрировали, что нокдаун RIPK2 увеличивает чувствительность к доцетакселу и ослабляет метастазирование опухоли и легких. Другая группа изучала новую каскету генов рака на хромосоме 8 пациентов с раком молочной железы (Inaki *et al.*, Genome Research **2014** 24: 1559). Они обнаружили коамплификацию RIPK2 с другими исследованными онкогенами (такими как MYC). В 2016 Mertins *et al.* изучали биопсийные материалы TNBC с целью нахождения лекарственно-ориентированных киназ помимо HER2. Оказалось, что RIPK2 была гиперфосфорилирована в биопсийных материалах базальноподобного и люминального В рака молочной железы, что позволяет предположить, что этот путь может быть активирован в таких типах TNBC (Mertins *et al.*, Nature **2016** 7605:55-62).

Относительно недавно уровни фосфо-RIPK2, а также активность NF- κ B были показаны повышенными в биопсийных материалах воспалительного рака молочной железы (Zare *et al.*, Cancers **2018** 10:184). Используя 34 клеточных линии плоскоклеточного рака головы и шеи, Wu *et al.* продемонстрировали, что нокдаун RIPK2 привел к гибели клеток, что указывает на центральную роль белка в выживании клеток (Wu *et al.*, Mol. Cell. Proteomics **2011** 10: 1–14). В то время как другие заявляли, что RIPK2 способствует росту клеток глиомы посредством регулирования TRAF3 и активации пути NF- κ B и сигнального пути p38 (Cai *et al.*, Oncology Reports **2018** 39:2915-2923).

В совокупности эти данные всецело поддерживают развитие ингибиторов RIPK2 в онкологии. В 2017 Maloney *et al.* описали новую роль для RIPK2 в инвазии остеогенной саркомы, продемонстрировав, что гефитиниб предотвратил прогрессирование пульмонального метастазирования посредством ингибирования RIPK2 (Maloney *et al.*,

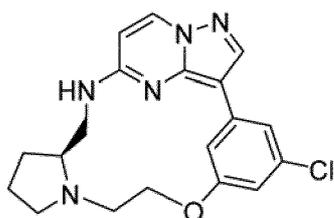
J. Am. Col. Surg. **2017** 4(S1):S150). Более того Liu *et al.* обнаружили, что неканоничный NF-κB играет ключевую роль для неходжкинской лимфомы (Liu *et al.*, Cell. Biochem. Biophys. **2015** 72 3:681-5). Наконец, используя трехмерное образование трубочек лимфатической эндотелиальной клетки, Gambino *et al.* идентифицировали RIPK2 как киназу, вовлеченную в ремоделирование лимфатических сосудов, что является ключевым фактором для метастатического распространения рака (Gambino *et al.*, Assay Drug. Dev. Technol. **2017** 15 1:30-43).

Тот факт, что как полиморфизмы потери функции, так и мутации приобретения функции обуславливают развитие воспалительных заболеваний, вероятно связан с тем фактом, что NOD2 выполняет возможную функцию NOD2 в качестве «реостата» для помощи в поддержке нормального иммунологического гомеостаза. Отсутствие координации между сигнальными путями, вовлеченными в воспаление, влияет на развитие воспалительных нарушений, а равновесие активации NOD1/2:RIP2 является центральным в такой координации. Варианты лечения болезни Крона и саркоидоза в настоящее время основываются на широком неспецифичном иммунологическом ингибировании (например, кортикостероиды) или на специфичном ингибировании цитокинов (например, варианты терапии против TNF) со значительными затратами и побочными эффектами. Однако лечение не особо идеально, поскольку не все средства одинаково эффективны, заболевания наблюдаются на протяжении длительных периодов времени, и не все средства остаются эффективными для одного и того же пациента. Было показано, что аутофосфорилирование Y474 RIP2 необходимо для эффективного проведения сигнала NOD2 и не происходит в присутствии самого распространенного аллеля потери функции NOD2, ассоциированного с болезнью Крона. Такое аутофосфорилирование ингибируется ингибиторами киназ, которые не являются высокоселективными, гефитинибом и эрлотинибом, что позволяет предположить, что на тирозинкиназную активность RIP2 можно целенаправленно специфично воздействовать при лечении воспалительных заболеваний (Tigno-Aranjuez *et al.*, Genes Dev **2010** 1:2666-77). Сообщалось о нескольких клинических случаях, в которых лечение гефитинибом или эрлотинибом является эффективным для устранения псориаза или уменьшения тяжести симптомов артрита или инсулинорезистентного диабета 2 типа, ассоциированного с метаболическим синдромом (Brooks, The Oncologist **2013** 1:e3-e5). В общепринятых мышинных моделях хронических воспалительных заболеваний кишечника ингибирование активности RIP2

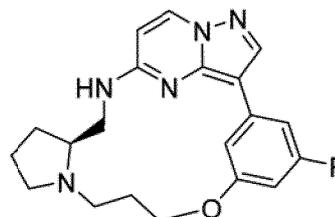
малой молекулой SB203580 является эффективным для уменьшения тяжести индуцированного колита (Hollenbach *et al.*, JBC, **2005**, 280: 14981-8). Тем не менее, ни одна из таких малых молекул не оказывает преимущественное и селективное целенаправленное воздействие на RIP2. Таким образом, целью настоящего изобретения является получение сильнодействующего, селективного низкомолекулярного ингибитора с RIP2-киназной активностью, который может специфично блокировать RIP2-зависимый провоспалительный сигнальный путь и, тем самым, обеспечивать терапевтический эффект при аутовоспалительных заболеваниях, характеризующихся повышенной и/или подвергшейся дисрегуляции RIP2-киназной активностью.

Авторами настоящего изобретения было обнаружено, что макроциклические соединения и фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению пригодны для лечения воспалительных нарушений, в частности, болезни Крона, заболевания кишечника, саркоидоза, псориаза, атопического дерматита, аллергического ринита, ревматоидного артрита, астмы, инсулинорезистентного диабета 2 типа, метаболического синдрома, вызванного ожирением, сердечной гипертрофии, язвенного колита, волчанки, увеита, синдрома Блау, гранулематозного воспаления, в частности, болезни Бехчета, иммунно-опосредованного колита, рассеянного склероза и заболеваний, связанных с RIP2-киназной активностью (т. е. ассоциированных с RIP2-киназой заболеваний). Эти макроциклические соединения и фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению также применимы в онкологии, в частности, в лечении видов рака молочной железы (включающих воспалительный рак молочной железы), видов рака головы и шеи и видов глиом.

В ранее опубликованной заявке на патент WO2016/042087 была раскрыта серия макроциклических пиразолопиримидинов с наномолярным ингибированием RIPK2, определяемым посредством биохимического анализа. Представителями серии являются два примера O4 и O11.



Пример O4

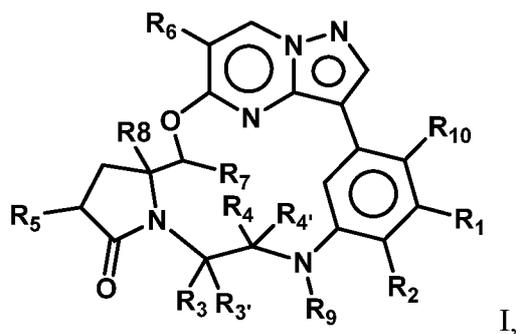


Пример O11

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Авторами настоящего изобретения было неожиданно обнаружена конкретная комбинация нескольких структурных модификаций макроциклических соединений, описанных в данном документе, таких как введение замещений во фрагмент пирролидина и замена $X1=-NH-C_{1-6}$ алкила и $X2=O-C_{1-6}$ алкила на $X1=O-C_{1-6}$ алкил и $X2=-NH-C_{1-6}$ алкил ($X1$ и $X2$ ссылаются на формулу Маркуша, описанную в патенте WO2016/042087), которые привели к резкому улучшению ключевых параметров способности к разработке и безопасности, таких как связывание белка человека, микросомальная метаболическая стабильность человека и ингибирование канала hERG. Более подробно, как показано в сравнительной таблице, между некоторыми иллюстративными соединениями, представленными в документе WO2016/042087, и соединениями по настоящему изобретению (см. конец экспериментальной части), соединения, описанные в настоящем изобретении, демонстрируют улучшенную свободную фракцию, связывающую белок человека (анализ А), и более высокую метаболическую стабильность (анализ В) и более низкую склонность к ингибированию hERG (Анализ С). Связывание белка плазмы крови, метаболическая стабильность и склонность к hERG были признаны за последние 15 лет в качестве ключевых параметров способности к разработке для оптимизации в дополнение к эффективности и специфичности (*Towards Drugs of the Future*, IOS Press, 2009, 9:53-74). Например, связь hERG с кардиотоксичностью была признана ключевым параметром способности к разработке, подлежащим рассмотрению, согласно публикации Danker *et al* (Danker *et al*, *Front. Pharmacol.* 2014, 5:203).

Соответственно, в первом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы I или его стереоизомер, таутомер, рацемическую форму, соль, гидрат, N-оксидную форму или сольват,



где

R_1 выбран из –галогена, – $O-C_{1-6}$ алкила, –алкинила, – C_{1-6} алкила, – C_{3-6} -циклоалкила, – $C(O)-C_{1-6}$ -алкила, – $C(O)-C_{1-6}$ циклоалкила, – $C(O)-Het_2$, – $C(O)-NR_aR_b$, – Het_1 и –CN; каждый указанный – C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из –D, –галогена, – $O-C_{1-3}$ алкила, – C_{3-6} -циклоалкила, –Ph, – Het_1 , – Het_2 и –OH; каждый указанный –алкинил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из – C_{1-6} алкила и – CH_2-O-C_{1-6} алкила;

каждый из R_2 и R_{10} независимо выбран из –H и –галогена;

каждый из R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_7 и R_8 независимо выбран из –H и – C_{1-6} алкила; где каждый указанный – C_{1-6} алкил может необязательно быть замещен одним или более – $O-C_{1-6}$ алкилами;

где, когда R_3 и/или R_3' представляют собой – C_{1-6} алкил, то каждый из R_4 и R_4' представляет собой –H;

где, когда R_4 и/или R_4' представляют собой – C_{1-6} алкил, то каждый из R_3 и R_3' представляет собой –H;

R_5 выбран из –OH, – NR_cR_c' , – $NHC(O)R_c$, – $NC(O)R_cR_c'$, – $NC(O)OR_c$, – $NHS(O_2)R_c$, –галогена, – $O-C_{1-6}$ алкила, – $O-C_{3-5}$ -циклоалкила, – $O-Het_2$, – C_{1-6} алкила и –CN; каждый указанный – C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из –D, –OH, – C_{1-6} алкила, – C_{3-5} -циклоалкила, – $O-C_{1-6}$ алкила и – Het_2 ;

R_6 выбран из –H, –галогена, – C_{1-6} алкила, – $O-C_{1-6}$ алкила и – Het_3 ; каждый указанный – C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из –D и – $O-C_{1-6}$ алкила;

R_9 выбран из –H, – C_{1-6} алкила, – $C(O)-C_{1-6}$ алкила и – $C(O)-O-C_{1-6}$ алкила;

R_a выбран из –H и – C_{1-6} алкила; каждый указанный – C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из –D и – C_{1-6} алкила;

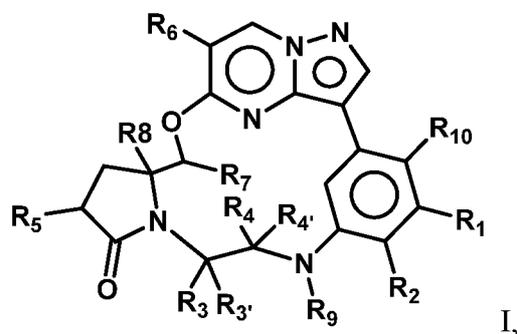
R_b выбран из –H, – C_{1-6} алкила и – $O-C_{1-6}$ алкила; каждый указанный – C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из –D, – C_{1-6} алкила и – C_{3-5} -циклоалкила;

каждый из R_c и $R_{c'}$ независимо выбран из $-H$ и $-C_{1-6}$ алкила; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$ и $-C_{1-6}$ алкила;

каждый из Het_1 и Het_3 независимо выбран из 5- или 6-членного ароматического гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O , N и S , где каждый из указанных Het_1 или Het_3 необязательно замещен 1-3 $-C_{1-6}$ алкилами; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$, -галогена, $-O-C_{1-3}$ алкила и $-OH$;

Het_2 выбран из 4–6-членного насыщенного гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N ; где каждый указанный Het_2 необязательно замещен 1-3 $-C_{1-6}$ алкилами; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$, -галогена, $-O-C_{1-3}$ алкила и $-OH$.

Альтернативно в первом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы I или его стереоизомер, таутомер, рацемическую форму, соль, гидрат, N-оксидную форму или сольват,



где

R_1 выбран из $-галогена$, $-O-C_{1-6}$ алкила, -алкинила, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, $-C(O)-C_{1-6}$ алкила, $-C(O)-C_{1-6}$ циклоалкила, $-C(O)-Het_2$, $-C(O)-NR_aR_b$, $-Het_1$ и $-CN$; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$, -галогена, $-O-C_{1-3}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, $-Ph$, $-Het_1$, $-Het_2$ и $-OH$; каждый указанный -алкинил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из $-C_{1-6}$ алкила и $-CH_2-O-C_{1-6}$ алкила;

каждый из R_2 и R_{10} независимо выбран из $-H$ и -галогена;

каждый из R_3 , $R_{3'}$, R_4 , $R_{4'}$, R_7 и R_8 независимо выбран из $-H$ и $-C_{1-6}$ алкила; где каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил может необязательно быть замещен одним или более $-O-C_{1-6}$ алкилами;

где, когда R_3 и/или $R_{3'}$ представляют собой $-C_{1-6}$ алкил, то каждый из R_4 и $R_{4'}$ представляет собой $-H$;

где, когда R_4 и/или $R_{4'}$ представляют собой $-C_{1-6}$ алкил, то каждый из R_3 и $R_{3'}$ представляет собой $-H$;

R_5 выбран из $-OH$, $-NR_cR_{c'}$, $-NHC(O)R_c$, $-NC(O)R_cR_{c'}$, $-NC(O)OR_c$, $-NHS(O_2)R_c$, $-галогена$, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{3-5}$ -циклоалкила, $-O-Het_2$, $-C_{1-6}$ алкила и $-CN$; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$, $-OH$, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-5}$ -циклоалкила, $-O-C_{1-6}$ алкила и $-Het_2$;

R_6 выбран из $-H$, $-галогена$, $-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-O-Het_4$ и $-Het_3$; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$ и $-O-C_{1-6}$ алкила;

R_9 выбран из $-H$, $-C_{1-6}$ алкила, $-C(O)-C_{1-6}$ алкила и $-C(O)-O-C_{1-6}$ алкила;

R_a выбран из $-H$ и $-C_{1-6}$ алкила; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$ и $-C_{1-6}$ алкила;

R_b выбран из $-H$, $-C_{1-6}$ алкила и $-O-C_{1-6}$ алкила; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$, $-C_{1-6}$ алкила и $-C_{3-5}$ -циклоалкила;

каждый из R_c и $R_{c'}$ независимо выбран из $-H$ и $-C_{1-6}$ алкила; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$ и $-C_{1-6}$ алкила;

каждый из Het_1 и Het_3 независимо выбран из 5- или 6-членного ароматического гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O , N и S , где каждый из указанных Het_1 или Het_3 необязательно замещен 1-3 $-C_{1-6}$ алкилами; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$, $-галогена$, $-O-C_{1-3}$ алкила и $-OH$;

Het₂ выбран из 4–6-членного насыщенного гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N; где каждый указанный Het₂ необязательно замещен 1-3 -C₁₋₆-алкилами; каждый указанный -C₁₋₆-алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из -D, -галогена, -O-C₁₋₃-алкила и -ОН

Het₄ выбран из 4–10-членного насыщенного гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N; где каждый указанный Het₄ необязательно замещен 1-3 -C₁₋₆-алкилами; каждый указанный -C₁₋₆-алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из -D, -галогена, -O-C₁₋₃-алкила и -ОН.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы I или его стереоизомер, таутомер, рацемическую форму, соль, гидрат, N-оксидную форму или сольват, где

R₁ выбран из -галогена, -O-C₁₋₆-алкила, -алкинила, -C₁₋₆-алкила, -C₃₋₆-циклоалкила, -C(O)-C₁₋₆-алкила, -C(O)-C₁₋₆-циклоалкила, -C(O)-Het₂, -C(O)-NR_aR_b, -Het₁ и -CN; каждый указанный -C₁₋₆-алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из -D, -галогена, -O-C₁₋₃-алкила, -C₃₋₆-циклоалкила, -Ph, -Het₁, -Het₂ и -ОН;

каждый из R₂ и R₁₀ независимо выбран из -H и -галогена;

каждый из R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, R₇ и R₈ независимо выбран из -H и -C₁₋₆-алкила; где каждый указанный -C₁₋₆-алкил может необязательно быть замещен одним или более -O-C₁₋₆-алкилами;

где, когда R₃ и/или R_{3'} представляют собой -C₁₋₆-алкил, то каждый из R₄ и R_{4'} представляет собой -H;

где, когда R₄ и/или R_{4'} представляют собой -C₁₋₆-алкил, то каждый из R₃ и R_{3'} представляет собой -H;

R₅ выбран из -ОН, -NR_cR_{c'}, -NHC(O)R_c, -галогена, -O-C₁₋₆-алкила, -O-C₃₋₅-циклоалкила, -O-Het₂, -C₁₋₆-алкила и -CN; каждый указанный -C₁₋₆-алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из -D, -ОН, -C₁₋₆-алкила, -C₃₋₅-циклоалкила, -O-C₁₋₆-алкила и -Het₂;

R₆ выбран из -H, -галогена, -C₁₋₆-алкила, -O-C₁₋₆-алкила, -O-Het₄ и -Het₃; каждый

указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$ и $-O-C_{1-6}$ алкила;

R_9 выбран из $-H$, $-C_{1-6}$ алкила, $-C(O)-C_{1-6}$ алкила и $-C(O)-O-C_{1-6}$ алкила;

R_a выбран из $-H$ и $-C_{1-6}$ алкила;

R_b выбран из $-H$, $-C_{1-6}$ алкила и $-O-C_{1-6}$ алкила;

каждый из R_c и R_c' независимо выбран из $-H$ и $-C_{1-6}$ алкила;

каждый из Het_1 и Het_3 независимо выбран из 5- или 6-членного ароматического гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N , где каждый из указанных Het_1 и Het_3 необязательно замещен 1-3 $-C_{1-6}$ алкилами;

Het_2 выбран из 4–6-членного насыщенного гетероцикла, имеющего от 1 до 3 атомов O ;

Het_4 выбран из 4–10-членного насыщенного гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N ; где каждый указанный Het_4 необязательно замещен 1-3 $-C_{1-6}$ алкилами; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$, галогена, $-O-C_{1-3}$ алкила и $-OH$.

В другом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы I или его стереоизомер, таутомер, рацемическую форму, соль, гидрат, N-оксидную форму или сольват, где

R_1 выбран из галогена, $-O-C_{1-6}$ алкила, алкинила, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ -циклоалкила, $-C(O)-C_{1-6}$ -алкила, $-C(O)-C_{1-6}$ циклоалкила, $-C(O)-Het_2$, $-C(O)-NR_aR_b$, $-Het_1$ и $-CN$; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$, галогена, $-O-C_{1-3}$ алкила, $-C_{3-6}$ -циклоалкила, $-Ph$, $-Het_1$, $-Het_2$ и $-OH$;

каждый из R_2 и R_{10} независимо выбран из $-H$ и галогена;

каждый из R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_7 и R_8 представляет собой $-H$;

R_5 выбран из $-OH$, галогена, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{3-5}$ -циклоалкила и $-C_{1-6}$ алкила; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$, $-OH$, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-5}$ -циклоалкила и $-O-C_{1-6}$ алкила;

R₆ выбран из –H, -галогена, -C₁₋₆алкила, -O-C₁₋₆алкила, -O-Het₄ и -Het₃; каждый указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более -O-C₁₋₆алкилами;

R₉ выбран из –H, -C₁₋₆алкила, -C(O)-C₁₋₆алкила и -C(O)-O-C₁₋₆алкила;

R_a выбран из –H и -C₁₋₆алкила;

R_b выбран из –H, -C₁₋₆алкила и -O-C₁₋₆алкила; каждый указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более;

каждый из Het₁ и Het₃ независимо выбран из 5- или 6-членного ароматического гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N, где каждый из указанных Het₁ и Het₃ необязательно замещен 1-3 -C₁₋₆алкилами;

Het₂ выбран из 4–6-членного насыщенного гетероцикла, имеющего от 1 до 3 атомов O;

Het₄ выбран из 4–10-членного насыщенного гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N; где каждый указанный Het₄ необязательно замещен 1-3 -C₁₋₆алкилами; каждый указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из –D, -галогена, -O-C₁₋₃алкила и -OH.

В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы I или его стереоизомер, таутомер, рацемическую форму, соль, гидрат, N-оксидную форму или сольват, где

R₁ выбран из –галогена, -O-C₁₋₆алкила, -алкинила, -C₁₋₆алкила, -C₃₋₆-циклоалкила, -C(O)-C₁₋₆-алкила, -C(O)-NR_aR_b, -Het₁ и –CN; каждый указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из –D, -галогена и -O-C₁₋₃алкила;

R₂ выбран из –H и -галогена;

R₁₀ представляет собой –H;

каждый из R₃, R₃', R₄, R₄', R₇ и R₈ представляет собой –H;

R₅ выбран из –OH, –галогена, -O-C₁₋₆алкила, -O-C₃₋₅-циклоалкила и -C₁₋₆алкила; каждый указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из –D, -OH, -C₁₋₆алкила, -C₃₋₅-циклоалкила и -O-C₁₋₆алкила;

R₆ выбран из -H, -галогена, -C₁₋₆алкила, -O-C₁₋₆алкила, -O-Het₄ и -Het₃; каждый указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более -O-C₁₋₆алкилами;

R₉ представляет собой -H;

R_a выбран из -H и -C₁₋₆алкила;

R_b выбран из -H, -C₁₋₆алкила и -O-C₁₋₆алкила;

Het₁ представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный Het₁ необязательно замещен 1-3 -C₁₋₆алкилами;

Het₄ выбран из 4–10-членного насыщенного гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N; где каждый указанный Het₄ необязательно замещен 1-3 -C₁₋₆алкилами; каждый указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из -D, -галогена, -O-C₁₋₃алкила и -ОН.

В более конкретном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает выбранное из любой из таблиц, раскрытых в данном документе.

В другом конкретном варианте осуществления в соединениях по настоящему изобретению атом углерода, несущий заместитель R₈, может находиться в конфигурации S.

В другом конкретном варианте осуществления в соединениях по настоящему изобретению атом углерода, несущий заместитель R₅, может находиться в конфигурации R.

Настоящее изобретение дополнительно предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение согласно настоящему изобретению.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение или композицию согласно настоящему изобретению для применения в качестве лекарственного препарата.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение или композицию согласно настоящему изобретению для применения при

диагностике, предупреждении и/или лечении ассоциированного с RIP2-киназой заболевания. Указанное ассоциированное с RIP2-киназой заболевание может, в частности, являться воспалительным нарушением, более конкретно выбранным из перечня, включающего: болезнь Крона, заболевание кишечника, саркоидоз, псориаз, атопический дерматит, аллергический ринит, ревматоидный артрит, астму, инсулинорезистентный диабет 2 типа, метаболический синдром, вызванный ожирением, сердечную гипертрофию, язвенный колит, волчанку, увеит, синдром Блау, гранулематозное воспаление, болезнь Бехчета, иммунно-опосредованный колит и рассеянный склероз. Альтернативно указанное ассоциированное с RIP2-киназой заболевание может являться раком, более конкретно выбранным из видов рака молочной железы (включающих воспалительный рак молочной железы), видов рака головы и шеи и видов глиом.

Кроме того, настоящее изобретение предусматривает применение соединения или композиции по настоящему изобретению, пригодных для ингибирования активности киназы, в частности RIP2-киназы; или для диагностики, предупреждения и/или лечения ассоциированного с RIP2-киназой заболевания.

Наконец, настоящее изобретение предусматривает способ предупреждения и/или лечения ассоциированного с RIP2-киназой заболевания; при этом указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту соединения или композиции согласно настоящему изобретению.

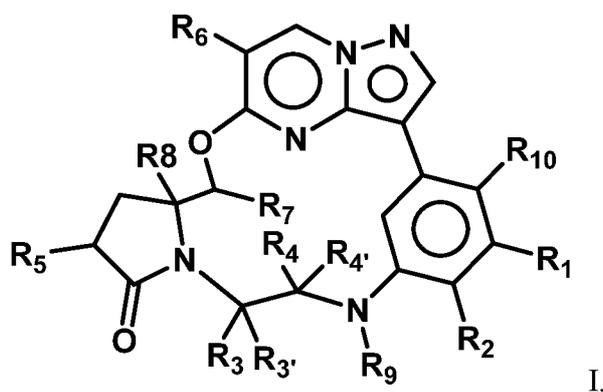
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение будет дополнительно описано далее. Различные аспекты настоящего изобретения более подробно определены в следующих параграфах. Каждый аспект определен таким образом, что может быть объединен с любым другим аспектом или аспектами, если четко не указано обратное. В частности, любой признак, указанный как предпочтительный или преимущественный, может быть объединен с любым другим признаком или признаками, указанным (указанными) как предпочтительный (предпочтительные) или преимущественный (преимущественные).

Если в контексте не указано иное, то используемые в данном документе пометки-звездочки означают точку, в которой изображенный одно- или двухвалентный радикал

присоединен к структуре, к которой он относится, и часть которой этот радикал образует.

Как уже упоминалось в данном документе выше, в первом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы I или его стереоизомер, таутомер, рацемическую форму, соль, гидрат, N-оксидную форму или сольват,



где

R_1 выбран из –галогена, $-O-C_{1-6}$ алкила, –алкинила, $-C_{1-6}$ алкила, $-C(O)-C_{1-6}$ алкила, $-C(O)-C_{1-6}$ циклоалкила, $-C(O)-Het_2$, $-C(O)-NR_aR_b$, $-Het_1$ и $-CN$; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$, –галогена, $-O-C_{1-3}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, $-Ph$, $-Het_1$, $-Het_2$ и $-OH$; каждый указанный –алкинил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из $-C_{1-6}$ алкила и $-CH_2-O-C_{1-6}$ алкила;

каждый из R_2 и R_{10} независимо выбран из $-H$ и –галогена;

каждый из R_3 , $R_{3'}$, R_4 , $R_{4'}$, R_7 и R_8 независимо выбран из $-H$ и $-C_{1-6}$ алкила; где каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил может необязательно быть замещен одним или более $-O-C_{1-6}$ алкилами;

где, когда R_3 и/или $R_{3'}$ представляют собой $-C_{1-6}$ алкил, то каждый из R_4 и $R_{4'}$ представляет собой $-H$;

где, когда R_4 и/или $R_{4'}$ представляют собой $-C_{1-6}$ алкил, то каждый из R_3 и $R_{3'}$ представляет собой $-H$;

R_5 выбран из $-OH$, $-NR_cR_{c'}$, $-NHC(O)R_c$, $-NC(O)R_cR_{c'}$, $-NC(O)OR_c$, $-NHS(O_2)R_c$, –

галогена, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{3-5}$ -циклоалкила, $-O-Het_2$, $-C_{1-6}$ алкила и $-CN$; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$, $-OH$, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-5}$ -циклоалкила, $-O-C_{1-6}$ алкила и $-Het_2$;

R_6 выбран из $-H$, галогена, $-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-O-Het_4$ и $-Het_3$; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$ и $-O-C_{1-6}$ алкила;

R_9 выбран из $-H$, $-C_{1-6}$ алкила, $-C(O)-C_{1-6}$ алкила и $-C(O)-O-C_{1-6}$ алкила;

R_a выбран из $-H$ и $-C_{1-6}$ алкила; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$ и $-C_{1-6}$ алкила;

R_b выбран из $-H$, $-C_{1-6}$ алкила и $-O-C_{1-6}$ алкила; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$, $-C_{1-6}$ алкила и $-C_{3-5}$ -циклоалкила;

каждый из R_c и R_c' независимо выбран из $-H$ и $-C_{1-6}$ алкила; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$ и $-C_{1-6}$ алкила;

каждый из Het_1 и Het_3 независимо выбран из 5- или 6-членного ароматического гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O , N и S , где каждый из указанных Het_1 или Het_3 необязательно замещен 1-3 $-C_{1-6}$ алкилами; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$, галогена, $-O-C_{1-3}$ алкила и $-OH$;

Het_2 выбран из 4–6-членного насыщенного гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N ; где каждый указанный Het_2 необязательно замещен 1-3 $-C_{1-6}$ алкилами; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$, галогена, $-O-C_{1-3}$ алкила и $-OH$;

Het_4 выбран из 4–10-членного насыщенного гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N ; где каждый указанный Het_4 необязательно замещен 1-3 $-C_{1-6}$ алкилами; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$, галогена, $-O-C_{1-3}$ алкила и $-OH$.

В любом из вариантов осуществления, раскрытых в данном документе, R_6 альтернативно может быть выбран из $-H$, $-галогена$, $-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила и $-Het_3$; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$ и $-O-C_{1-6}$ алкила; в этом случае Het_4 отсутствует.

Термин «алкил» сам по себе или как часть другого заместителя относится к полностью насыщенным углеводородным радикалам. В основном, алкильные группы по настоящему изобретению содержат от 1 до 6 атомов углерода. Алкильные группы могут быть линейными или разветвленными, а также могут быть замещенными, как указано в данном документе. Если в данном документе после атома углерода используется нижний индекс, то нижний индекс относится к числу атомов углерода, которое может содержать указанная группа. Таким образом, например, C_{1-6} алкил означает алкил с одним-шестью атомами углерода. Примерами алкильных групп являются метил, этил, *n*-пропил, изо-пропил, бутил и его изомеры (например, *n*-бутил, изо-бутил и трет-бутил); пентил и его изомеры, гексил и его изомеры. C_1-C_6 алкил включает все линейные или разветвленные алкильные группы с количеством атомов углерода от 1 до 6, и, таким образом, включает метил, этил, *n*-пропил, изо-пропил, бутил и его изомеры (например, *n*-бутил, изо-бутил и трет-бутил), пентил и его изомеры, гексил и его изомеры.

Термин «необязательно замещенный алкил» относится к алкильной группе, необязательно замещенной одним или более заместителями (например, 1–3 заместителями, например 1, 2 или 3 заместителями или 1–2 заместителями) в любой доступной точке присоединения. Неограничивающие примеры таких заместителей включают $-D$, $-галоген$, $-ОН$, первичные и вторичные амиды, $-O-C_{1-6}$ алкил, гетероарил, арил, циклоалкил, гетероциклил и т. п.

Термин «алкенил», применяемый в данном документе, если не указано иное, обозначает углеводородные радикалы с прямой цепью, циклические углеводородные радикалы или углеводородные радикалы с разветвленной цепью, содержащие по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Примеры алкенильных радикалов включают этенил, *E*- и *Z*-пропенил, изопропенил, *E*- и *Z*-бутенил, *E*- и *Z*-

изобутенил, E- и Z-пентенил, E- и Z-гексенил, E,E-, E,Z-, Z,E-, Z,Z-гексадиенил и т. п. Необязательно замещенный алкенил относится к алкенилу, имеющему необязательно один или более заместителей (например 1, 2, 3 или 4), выбранных из тех, которые определены выше для замещенного алкила.

Термин «алкинил», применяемый в данном документе, если не указано иное, обозначает углеводородные радикалы с прямой цепью или с разветвленной цепью, содержащие по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Примеры алкинильных радикалов включают этинил, E- и Z-пропинил, изопропинил, E- и Z-бутинил, E- и Z-изобутинил, E- и Z-пентинил, E, Z-гексинил и т. п. Необязательно замещенный алкинил относится к алкинилу, имеющему необязательно один или более заместителей (например 1, 2, 3 или 4), выбранных из тех, которые определены выше для замещенного алкила.

Термин «циклоалкил» сам по себе или как часть другого заместителя представляет собой циклическую алкильную группу, то есть одновалентную, насыщенную или ненасыщенную гидрокарбильную группу с циклической структурой. Циклоалкил включает все насыщенные или частично насыщенные (содержащие 1 или 2 двойных связи) углеводородные группы с циклической структурой. Циклоалкильные группы могут содержать в кольце 3 или больше атомов углерода и согласно настоящему изобретению, как правило, содержат от 3 до 6 атомов. Примеры циклоалкильных групп включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексан.

Если рассмотренные алкильные группы являются двухвалентными, т. е. с двумя одинарными связями для присоединения к двум другим группам, то их называют «алкиленовыми» группами. Неограничивающие примеры алкиленовых групп включают метилен, этилен, метилметилен, триметилен, пропилен, тетраметилен, этилэтилен, 1,2-диметилэтилен, пентаметилен и гексаметилен.

Как правило, алкиленовые группы по настоящему изобретению предпочтительно содержат то же количество атомов углерода, что и их алкильные аналоги. При наличии алкиленовых или циклоалкиленовых бирадикалов связь с молекулярной структурой, часть которой они образуют, может осуществляться через общий атом углерода или разные атомы углерода. Для иллюстрации применения обозначений с пометками-звездочками по настоящему изобретению C_3 алкиленовая группа может представлять

собой, например, $^*-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-^*$, $^*-\text{CH}(-\text{CH}_2\text{CH}_3)-^*$ или $^*-\text{CH}_2\text{CH}(-\text{CH}_3)-^*$.

Используемый в данном документе термин «гетероцикл» сам по себе или как часть другой группы относится к ароматическим, неароматическим, полностью насыщенным или частично ненасыщенным циклическим группам (например, 3–6-членным моноциклическим кольцевым системам или 8–10-членным бициклическим кольцам), которые имеют по меньшей мере один гетероатом по меньшей мере в одном углеродсодержащем кольце. Каждое кольцо содержащей гетероатом гетероциклической группы может иметь 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из атомов азота, атомов кислорода и/или атомов серы. Необязательно замещенное гетероциклическое соединение относится к гетероциклическому соединению, необязательно имеющему один или более заместителей (например, 1-4 заместителя или, например, 1, 2, 3 или 4), выбранных из выше определенных для замещенного алкила.

Примерные неароматические гетероциклические группы включают пиперидинил, азетидинил, имидазолинил, имидазолидинил, изоксазолинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, пиперидил, сукцинимидил, 3Н-индолил, изоиндолинил, 2Н-пирролил, 1-пирролинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, пирролидинил, 4Н-хинолизинил, 4аН-карбазолил, 2-оксопиперазинил, пиперазинил, гомопиперазинил, 2-пиразолинил, 3-пиразолинил, пиранил, дигидро-2Н-пиранил, 4Н-пиранил, 3,4-дигидро-2Н-пиранил, оксетанил, 3-диоксоланил, 1,3-диоксанил, 2,5-диоксимидазолидинил, 2,2,4-пиперидонил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролодинил, 2-оксоазепинил, индолинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинилсульфоксид, тиоморфолинилсульфон, 1,3-диоксоланил, 1,4-оксатианил, 1,4-дитианил, 1,3,5-триоксанил, 6Н-1,2,5-тиадиазинил, 2Н-1,5,2-дитиазинил, 2Н-оксоцинил, 1Н-пирролизинил, тетрагидро-1,1-диоксотииенил, N-формилпиперазинил и морфолинил; в частности пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперидинил, диоксоланил, диоксанил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, тиазолидинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил,

7–10-членные гетероциклические группы также включают спирогруппы, представляющие собой бициклические соединения, в которых оба кольца соединены посредством одного атома, такие как, например, спиро[4.5]декан, который

представляет собой спиросоединение, содержащее циклогексановое кольцо и циклопентановое кольцо. Другие примеры включают оксаспиро[3.3]гептан, который представляет собой спиросоединение, состоящее из C₄-циклоалкила и оксетанового кольца.

Используемый в данном документе термин «арил» относится к полиненасыщенной, ароматической гидрокарбильной группе, имеющей от 5 до 10 атомов. Также предполагается, что арил включает частично гидрогенизированные производные карбоциклических систем, перечисленных в данном документе. Неограничивающие примеры арила включают фенил, бифенилил, бифениленил, 1- или 2-нафтил, 1-, 2-, или 3-инденил, 1- 2-, 3-, 4-, или 5-аценафтиленил, 1- или 2-пенталенил, 4- или 5-инданил, 5-, 6-, 7-, или 8-тетрагидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, 1,4-дигидронафтил и 1-, 2-, 3-, 4- или 5-пиренил; в частности фенил.

Арильное кольцо необязательно может быть замещено одним или более заместителями. «Необязательно замещенный арил» означает арил, необязательно имеющий один или более заместителей (например, 1-5 заместителей, например, 1, 2, 3 или 4) в любой доступной точке присоединения, выбранных из определенных выше для замещенного алкила.

При замене атома углерода в арильной группе на гетероатом полученное в результате кольцо называется в данном документе гетероарильным кольцом, при этом, альтернативно, такую кольцевую структуру также называют ароматическим гетероциклом.

Термин «гетероарил» или «ароматический гетероцикл» применяемый в данном документе, сам по себе или как часть другой группы, означает без ограничения ароматические кольца с 5–10 атомами углерода, в которых один или более атомов углерода могут быть замещены атомами кислорода, азота или серы. Неограничивающие примеры такого гетероарила включают: пирролил, фуранил, тиофенил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, оксатриазолил, пиридинил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил, оксазинил, диоксинил, тиазинил, триазинил, имидазо[2,1-b][1,3]тиазолил, тиено[3,2-b]фуранил, тиено[2,3-d]имидазолил, тетразоло[1,5-a]пиридинил, индолил, индолизинил, изоиндолил, бензофуранил,

изобензофуранил, индазолил, бензимидазолил, 1,3-бензоксазолил, 1,2-бензизоксазолил, 2,1-бензизоксазолил, 1,3-бензотиазолил, бензотриазолил, 1,3-бензодиоксолил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиназолинил, хиноксалинил, 7-азаиндолил, 6-азаиндолил, 5-азаиндолил, 4-азаиндолил.

«Необязательно замещенный гетероарил» означает гетероарил, необязательно имеющий один или более заместителей (например 1-4 заместителя, например, 1, 2, 3 или 4), выбранных из тех, которые определены выше для замещенного алкила.

Термин «галоген» или «галогенид» в качестве группы или части группы является обобщающим для фтора, хлора, брома или йода, а также любых их пригодных изотопов.

Термин «оксо», применяемый в данном документе, относится к группе =O.

Термин «алкокси» или «алкилокси», применяемый в данном документе, относится к радикалу, имеющему формулу $-OR^b$, где R^b представляет собой алкил. Предпочтительно алкокси представляет собой C_1 - C_{10} алкокси, C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_4 алкокси. Неограничивающие примеры подходящих алкокси включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентилокси и гексилокси. При замене атома кислорода в алкоксигруппе серой, полученный в результате радикал называют тиоалкокси. «Галогеналкокси» представляет собой алкоксигруппу, где один или более атомов водорода в алкильной группе замещены галогеном.

Во всех случаях использования в настоящем изобретении термин «замещенный» означает, что один или более атомов водорода, указанных в выражении с использованием термина «замещенный», выборочно заменены на выбранное из указанной группы, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышена, и что результатом замещения является химически стабильное соединение, т. е. соединение достаточно устойчивое, чтобы выдержать выделение с пригодной степенью чистоты из реакционной смеси и для приготовления терапевтического и/или диагностического средства.

Если группы необязательно могут быть замещены, то такие группы могут быть замещены один или более раз, и предпочтительно один, два или три раза. Заместители

могут быть выбраны из тех, которые определены выше для замещенного алкила.

Используемые в данном документе термины, такие как «алкил, арил или циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен» или «алкил, арил или циклоалкил, необязательно замещенный», означают необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил и необязательно замещенный циклоалкил.

В общем, специалисту в данной области будет понятно из вышесказанного, что соединения по настоящему изобретению могут существовать в форме различных изомеров и/или таутомеров, в том числе без ограничения геометрических изомеров, конформационных изомеров, E/Z-изомеров, стереохимических изомеров (т. е. энантиомеров и диастереоизомеров) и изомеров, которые соответствуют наличию таких же заместителей в различных положениях колец, находящихся в соединениях по настоящему изобретению. Все такие возможные изомеры, таутомеры и их смеси включены в объем настоящего изобретения.

Кроме того, настоящее изобретение включает изотопно-меченные соединения и соли, которые идентичны соединениям формулы (I), за исключением того, что один или более атомов заменены атомом с атомной массой или массовым числом, отличными от атомной массы или массового числа, наиболее часто встречающихся в природе. Примерами изотопов, которые могут быть включены в соединения формулы (I), являются изотопы водорода, углерода, азота, фтора, такие как ^2H (дейтерий), ^3H , ^{11}C , ^{13}N , ^{14}C , ^{15}O и ^{18}F . Такие изотопно-меченные соединения формулы (I) являются пригодными для анализов распределения в тканях лекарственного средства и/или субстрата. Например, ^2H (дейтерий) является в частности применимым, когда он хорошо расположен в химической структуре, для снижения метаболизма, следовательно улучшая фармакокинетический профиль дейтерированного аналога у животных и людей (Uttamsingh *et al.*, CTR-656 Phase 1 study results). Например, изотопы ^{11}C и ^{18}F особенно пригодны в ПЕТ (позитронно-эмиссионной томографии). ПЕТ является пригодным инструментом для диагностики или наблюдения после лечения, который можно применять последовательно в предклинических и клинических условиях. Метод также применяется для определения фармакокинетики соединений, в том числе биораспределения. Изотопно-меченные соединения формулы (I), как правило, могут быть получены путем осуществления способов, раскрытых ниже, путем замещения легкодоступного неизотопно-меченного реагента на изотопно-меченный

реагент.

Во всех случаях использования в настоящем изобретении термин «соединения по настоящему изобретению» или похожие термины понимают как включающие соединения общей формулы I и их любые подгруппы. Этот термин также означает соединения, отображенные в таблице 1, их производные, *N*-оксиды, соли, сольваты, гидраты, стереоизомерные формы, рацемические смеси, таутомерные формы, оптические изомеры, аналоги, а также их аналоги с кватернизованными атомами азота. Подразумевается, что *N*-оксидные формы указанных соединений включают соединения, где один или более атомов азота окислены до так называемого *N*-оксида.

Используемые в данном описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа также включают ссылки на множественное число, если в контексте четко не указано иное. В качестве примера «соединение» означает одно соединение или более одного соединения.

Описанные выше и другие термины, используемые в данном описании, хорошо известны специалистам в данной области.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы I или его стереоизомер, таутомер, рацемическую форму, соль, гидрат, *N*-оксидную форму или сольват; где используют одно или более из следующего:

R_1 выбран из –галогена, – $O-C_{1-6}$ алкила, –алкинила, – C_{1-6} алкила, – $C(O)-C_{1-6}$ -алкила, – $C(O)-C_{1-6}$ циклоалкила, – $C(O)-Het_2$, – $C(O)-NR_aR_b$, – Het_1 и –CN; каждый указанный – C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из –D, –галогена, – $O-C_{1-3}$ алкила, – C_{3-6} циклоалкила, –Ph, – Het_1 , – Het_2 и –OH; каждый указанный –алкинил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из – C_{1-6} алкила и – CH_2-O-C_{1-6} алкила;

каждый из R_2 и R_{10} независимо выбран из –H и –галогена;

каждый из R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_7 и R_8 независимо выбран из –H и – C_{1-6} алкила; где каждый указанный – C_{1-6} алкил может необязательно быть замещен одним или более – $O-C_{1-6}$

алкилами;

где, когда R_3 и/или $R_{3'}$ представляют собой $-C_{1-6}$ алкил, то каждый из R_4 и $R_{4'}$ представляет собой $-H$;

где, когда R_4 и/или $R_{4'}$ представляют собой $-C_{1-6}$ алкил, то каждый из R_3 и $R_{3'}$ представляет собой $-H$;

R_5 выбран из $-OH$, $-NR_cR_{c'}$, $-NHC(O)R_c$, $-NC(O)R_cR_{c'}$, $-NC(O)OR_c$, $-NHS(O_2)R_c$, галогена, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{3-5}$ -циклоалкила, $-O-Het_2$, $-C_{1-6}$ алкила и $-CN$; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$, $-OH$, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-5}$ -циклоалкила, $-O-C_{1-6}$ алкила и $-Het_2$;

R_6 выбран из $-H$, галогена, $-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-O-Het_4$ и $-Het_3$; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$ и $-O-C_{1-6}$ алкила;

R_9 выбран из $-H$, $-C_{1-6}$ алкила, $-C(O)-C_{1-6}$ алкила и $-C(O)-O-C_{1-6}$ алкила;

R_a выбран из $-H$ и $-C_{1-6}$ алкила; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$ и $-C_{1-6}$ алкила;

R_b выбран из $-H$, $-C_{1-6}$ алкила и $-O-C_{1-6}$ алкила; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$, $-C_{1-6}$ алкила и $-C_{3-5}$ -циклоалкила;

каждый из R_c и $R_{c'}$ независимо выбран из $-H$ и $-C_{1-6}$ алкила; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$ и $-C_{1-6}$ алкила;

каждый из Het_1 и Het_3 независимо выбран из 5- или 6-членного ароматического гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O , N и S , где каждый из указанных Het_1 или Het_3 необязательно замещен 1-3 $-C_{1-6}$ алкилами; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$, галогена, $-O-C_{1-3}$ алкила и $-OH$;

Het_2 выбран из 4–6-членного насыщенного гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N ; где каждый указанный Het_2 необязательно замещен

1-3 -C₁₋₆алкилами; каждый указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из -D, -галогена, -O-C₁₋₃алкила и -ОН;

Het₄ выбран из 4–10-членного насыщенного гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N; где каждый указанный Het₄ необязательно замещен 1-3 -C₁₋₆алкилами; каждый указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из -D, -галогена, -O-C₁₋₃алкила и -ОН.

В конкретном варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает соединение формулы I или его стереоизомер, таутомер, рацемическую форму, соль, гидрат, N-оксидную форму или сольват, где

R₁ выбран из -галогена, -O-C₁₋₆алкила, -алкинила, -C₁₋₆алкила, -C(O)-C₁₋₆-алкила, -C(O)-C₁₋₆циклоалкила, -C(O)-Het₂, -C(O)-NR_aR_b, -Het₁ и -CN; каждый указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из -D, -галогена, -O-C₁₋₃алкила, -C₃₋₆-циклоалкила, -Ph, -Het₁, -Het₂ и -ОН;

каждый из R₂ и R₁₀ независимо выбран из -H и -галогена;

каждый из R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, R₇ и R₈ независимо выбран из -H и -C₁₋₆алкила; где каждый указанный -C₁₋₆алкил может необязательно быть замещен одним или более -O-C₁₋₆алкилами;

где, когда R₃ и/или R_{3'} представляют собой -C₁₋₆алкил, то каждый из R₄ и R_{4'} представляет собой -H;

где, когда R₄ и/или R_{4'} представляют собой -C₁₋₆алкил, то каждый из R₃ и R_{3'} представляет собой -H;

R₅ выбран из -ОН, -NR_cR_{c'}, -NHC(O)R_c, -галогена, -O-C₁₋₆алкила, -O-C₃₋₅-циклоалкила, -O-Het₂, -C₁₋₆алкила и -CN; каждый указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из -D, -ОН, -C₁₋₆алкила, -C₃₋₅-циклоалкила, -O-C₁₋₆алкила и -Het₂;

R₆ выбран из -H, -галогена, -C₁₋₆алкила, -O-C₁₋₆алкила, -O-Het₄ и -Het₃; каждый указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из -D и -O-C₁₋₆алкила;

R₉ выбран из -H, -C₁₋₆алкила, -C(O)-C₁₋₆алкила и -C(O)-O-C₁₋₆алкила;

R_a выбран из -H и -C₁₋₆алкила;

R_b выбран из -H, -C₁₋₆алкила и -O-C₁₋₆алкила;

каждый из R_c и R_{c'} независимо выбран из -H и -C₁₋₆алкила;

каждый из Het₁ и Het₃ независимо выбран из 5- или 6-членного ароматического гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N, где каждый из указанных Het₁ и Het₃ необязательно замещен 1-3 -C₁₋₆алкилами;

Het₂ выбран из 4-6-членного насыщенного гетероцикла, имеющего от 1 до 3 атомов O;

Het₄ выбран из 4-10-членного насыщенного гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N; где каждый указанный Het₄ необязательно замещен 1-3 -C₁₋₆алкилами; каждый указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из -D, -галогена, -O-C₁₋₃алкила и -ОН.

В другом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы I или его стереоизомер, таутомер, рацемическую форму, соль, гидрат, N-оксидную форму или сольват, где

R₁ выбран из -галогена, -O-C₁₋₆алкила, -алкинила, -C₁₋₆алкила, -C(O)-C₁₋₆-алкила, -C(O)-C₁₋₆циклоалкила, -C(O)-Het₂, -C(O)-NR_aR_b, -Het₁ и -CN; каждый указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из -D, -галогена, -O-C₁₋₃алкила, -C₃₋₆-циклоалкила, -Ph, -Het₁, -Het₂ и -ОН;

каждый из R₂ и R₁₀ независимо выбран из -H и -галогена;

каждый из R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, R₇ и R₈ представляет собой -H;

R₅ выбран из -ОН, -галогена, -O-C₁₋₆алкила, -O-C₃₋₅-циклоалкила и -C₁₋₆алкила; каждый указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из -D, -ОН, -C₁₋₆алкила, -C₃₋₅-циклоалкила и -O-C₁₋₆алкила;

R₆ выбран из -H, -галогена, -C₁₋₆алкила, -O-C₁₋₆алкила, -O-Het₄ и -Het₃; каждый указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более -O-C₁₋₆алкилами;

R₉ выбран из -H, -C₁₋₆алкила, -C(O)-C₁₋₆алкила и -C(O)-O-C₁₋₆алкила;

R_a выбран из -H и -C₁₋₆алкила;

R_b выбран из -H, -C₁₋₆алкила и -O-C₁₋₆алкила; каждый указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более;

каждый из Het₁ и Het₃ независимо выбран из 5- или 6-членного ароматического гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N, где каждый из указанных Het₁ и Het₃ необязательно замещен 1-3 -C₁₋₆алкилами;

Het₂ выбран из 4–6-членного насыщенного гетероцикла, имеющего от 1 до 3 атомов O;

Het₄ выбран из 4–10-членного насыщенного гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N; где каждый указанный Het₄ необязательно замещен 1-3 -C₁₋₆алкилами; каждый указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из -D, -галогена, -O-C₁₋₃алкила и -OH.

В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы I или его стереоизомер, таутомер, рацемическую форму, соль, гидрат, N-оксидную форму или сольват, где

R₁ выбран из -галогена, -O-C₁₋₆алкила, -алкинила, -C₁₋₆алкила, -C(O)-C₁₋₆-алкила, -C(O)-NR_aR_b, -Het₁ и -CN; каждый указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из -D, -галогена и -O-C₁₋₃алкила;

R₂ выбран из -H и -галогена;

R₁₀ представляет собой -H;

каждый из R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, R₇ и R₈ представляет собой -H;

R₅ выбран из -OH, -галогена, -O-C₁₋₆алкила, -O-C₃₋₅-циклоалкила и -C₁₋₆алкила; каждый указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из -D, -OH, -C₁₋₆алкила, -C₃₋₅-циклоалкила и -O-C₁₋₆алкила;

R₆ выбран из -H, -галогена, -C₁₋₆алкила, -O-C₁₋₆алкила, -O-Het₄ и -Het₃; каждый указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более -O-C₁₋₆алкилами;

R₉ представляет собой –H;

R_a выбран из –H и –C₁₋₆алкила;

R_b выбран из –H, –C₁₋₆алкила и –O–C₁₋₆алкила;

Het₁ представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный Het₁ необязательно замещен 1-3 –C₁₋₆алкилами;

Het₄ выбран из 4–10-членного насыщенного гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N; где каждый указанный Het₄ необязательно замещен 1-3 –C₁₋₆алкилами; каждый указанный –C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из –D, –галогена, –O–C₁₋₃алкила и –ОН.

В еще одном дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы I или его стереоизомер, таутомер, рацемическую форму, соль, гидрат, N-оксидную форму или сольват; где используют одно или более из следующего:

R₁ выбран из –галогена, –O–C₁₋₆алкила, –алкинила, –C₁₋₆алкила, –C(O)–C₁₋₆алкила, –C(O)–NR_aR_b, –Het₁ и –CN; каждый указанный –C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из –D, –галогена, и –O–C₁₋₃алкила;

R₂ выбран из –H и –галогена;

R₁₀ представляет собой –H;

каждый из R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, R₇ и R₈ представляет собой –H;

R₅ выбран из –ОН, –галогена, –O–C₁₋₆алкила, –O–C₃₋₅циклоалкила и –C₁₋₆алкила; каждый указанный –C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из –D, –ОН, –C₁₋₆алкила, –C₃₋₅циклоалкила и –O–C₁₋₆алкила;

R₆ выбран из –H, –галогена, –C₁₋₆алкила, –O–C₁₋₆алкила, –O–Het₄ и –Het₃; каждый указанный –C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более –O–C₁₋₆алкилами;

R₉ представляет собой –H;

R_a выбран из –H и –C₁₋₆алкила;

R_b выбран из –H, –C₁₋₆алкила и –O–C₁₋₆алкила;

Net₁ представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный Net₁ необязательно замещен 1-3 –C₁₋₆алкилами;

Net₄ выбран из 4–10-членного насыщенного гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N; где каждый указанный Net₄ необязательно замещен 1-3 –C₁₋₆алкилами; каждый указанный –C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из –D, –галогена, –O–C₁₋₃алкила и –ОН.

В более конкретном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение, выбранное из любой из таблиц, раскрытых в данном документе.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со схемами реакций, предусмотренными в примерах далее в данном документе, но специалист в данной области поймет, что эти примеры являются исключительно иллюстративными для настоящего изобретения, и что соединения по настоящему изобретению могут быть получены любым из нескольких общепринятых способов синтеза, широко применяемых специалистами в области органической химии.

Настоящее изобретение дополнительно предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение согласно настоящему изобретению.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение или композицию согласно настоящему изобретению для применения в медицине или ветеринарии.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение или композицию согласно настоящему изобретению для применения при диагностике, предупреждении и/или лечении ассоциированного с RIP2-киназой заболевания.

Указанное ассоциированное с RIP2-киназой заболевание может, в частности, представлять собой воспалительные нарушения, в частности болезнь Крона,

заболевание кишечника, саркоидоз, псориаз, атопический дерматит, аллергический ринит, ревматоидный артрит, астму, инсулинорезистентный диабет 2 типа, метаболический синдром, вызванный ожирением, сердечную гипертрофию, язвенный колит, волчанку, увеит, синдром Блау, гранулематозное воспаление, болезнь Бехчета, иммунный-опосредованный колит, рассеянный склероз.

Альтернативно указанное ассоциированное с RIP2-киназой заболевание может являться раком, более конкретно выбранным из видов рака молочной железы (включающих воспалительный рак молочной железы), видов рака головы и шеи и видов глиом.

Кроме того, настоящее изобретение предусматривает применение соединения или композиции по настоящему изобретению, пригодных для ингибирования активности киназы, в частности RIP2-киназы; или для диагностики, предупреждения и/или лечения ассоциированного с RIP2-киназой заболевания.

Наконец, настоящее изобретение предусматривает способ предупреждения и/или лечения ассоциированного с RIP2-киназой заболевания; при этом указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту соединения или композиции согласно настоящему изобретению.

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ

Соединения формулы (I) или (Ia) и их стереоизомер, таутомер, рацемический, метаболит, пролекарственное средство или предшественник лекарственного средства, соль, гидрат, N-оксидная форма или сольват являются ингибиторами активности RIP2-киназы и, таким образом, считаются потенциально применимыми при диагностике, предупреждении и/или лечении воспалительных нарушений или рака.

Используемые в данном документе термины «воспалительное нарушение» или «воспалительное заболевание» могут относиться к нарушению или заболеванию, которые характеризуются аномальной активацией иммунной системы, приводящей к патогенезу нескольких острых и хронических состояний, в том числе, например, болезни Крона, заболеванию кишечника, саркоидозу, псориазу, ревматоидному артриту, астме, язвенному колиту, волчанке, увеиту, синдрому Блау, гранулематозному воспалению, в частности, болезни Бехчета, рассеянному склерозу и

инсулинорезистентному диабету 2 типа. Воспалительное заболевание может включать состояние, которое является ответом на повреждение ткани, клеточное повреждение, антиген, инфекционное заболевание, и/или другие неизвестные причины. Симптомы воспаления могут включать без ограничения клеточную инфильтрацию и отек ткани.

Используемый в данном документе термин «рак» может относиться к нарушению или заболеванию, которые характеризуются аномальным ростом клеток с потенциалом проникновения или распространения в различных частях тела; таким как, например, виды рака молочной железы (включающие воспалительный рак молочной железы), виды рака головы и шеи и виды глиомы.

В настоящем изобретении особое предпочтение отдается соединениям формулы I или любой их подгруппе, которые в описанном ниже анализе ингибирования для RIP2 ингибируют активность киназы со значением IC_{50} менее 10 мкМ, предпочтительно менее 1 мкМ, наиболее предпочтительно менее 100 нМ.

Указанное ингибирование может осуществляться *in vitro* и/или *in vivo*, и в случае осуществления *in vivo*, оно предпочтительно осуществляется селективно, как определено выше.

Используемый в данном документе термин «состояние, опосредованное RIP2-киназой» или «заболевание» означает любое заболевание или другое болезнетворное состояние, в котором, как известно, участвует RIP2-киназа и/или ее мутанты. Термин «состояние, опосредованное RIP2-киназой» или «заболевание» также означает те заболевания или состояния, которые облегчаются лечением с помощью ингибитора RIP2-киназы. Соответственно, другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к лечению или снижению тяжести одного или более заболеваний, в которых, как известно, участвует RIP2-киназа.

Для фармацевтического применения соединения по настоящему изобретению могут применяться в виде свободной кислоты или основания, и/или в форме фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты и/или основания (например, полученные с использованием нетоксичных органических или неорганических кислот или оснований), в форме гидрата, сольвата и/или комплекса. Если не указано иное, используемый в данном документе термин «сольват» включает любую комбинацию, которую можно получить с помощью соединения по настоящему изобретению с

использованием подходящих неорганических растворителей (например, гидратов) или органических растворителей, таких как без ограничения спирты, кетоны, сложные эфиры и т. п.

Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению, т. е. в форме растворимых в воде, масле или диспергируемых продуктов, включают обычные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли, которые получают, например, из неорганических или органических кислот или оснований.

Как правило, для фармацевтического применения соединения по настоящему изобретению могут быть составлены в виде фармацевтического препарата или фармацевтической композиции, содержащих по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель и/или вспомогательное средство, и необязательно одно или более дополнительных фармацевтически активных соединений.

В качестве неограничивающих примеров, такой состав может быть в форме, подходящей для перорального введения, для парентерального введения (такого как внутривенная, внутримышечная или подкожная инъекция или внутривенное вливание), для введения с помощью ингаляции, с помощью кожного пластыря, с помощью имплантата, с помощью суппозитория и т. д. Такие подходящие формы для введения, которые могут быть твердыми, полужидкими или жидкими, в зависимости от способа введения, а также способы и носители, разбавители и наполнители, используемые для их получения, будут очевидны специалисту в данной области.

Некоторые предпочтительные, но неограничивающие примеры таких препаратов включают таблетки, пилюли, порошки, пастилки, пакеты-саше, крахмальные капсулы, крепкие настои, суспензии, эмульсии, растворы, сиропы, аэрозоли, мази, кремы, лосьоны, мягкие и твердые желатиновые капсулы, суппозитории, глазные капли, стерильные растворы для инъекций и стерильные фасованные порошки (которые обычно перед использованием ресуспендируют) для введения в качестве разовой дозы и/или для продолжительного введения, которые могут быть составлены с помощью носителей, наполнителей и разбавителей, подходящих для этих составов в чистом виде. Составы необязательно могут содержать другие фармацевтически активные вещества

(которые могут приводить или не приводить к синергическому действию с соединениями по настоящему изобретению) и другие вещества, которые обычно используют в фармацевтических составах. Композиции также можно составить так, чтобы обеспечивать быстрое, продолжительное или отсроченное высвобождение активного (активных) соединения (соединений), содержащегося (содержащихся) в них.

Для местного введения соединения могут преимущественно применяться в форме раствора для распыления, мази или трансдермального пластыря или в другой подходящей форме для местного, трансдермального и/или внутрикожного введения.

Композиция

Соединения формулы (1) или их фармацевтически приемлемые соли могут быть включены в состав фармацевтических композиций перед введением субъекту. В соответствии с одним аспектом настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (1) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый наполнитель. В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение предусматривает процесс получения фармацевтической композиции, включающий смешивание соединения формулы (1) или его фармацевтически приемлемой соли с фармацевтически приемлемым наполнителем.

Фармацевтические композиции могут быть представлены в формах однократных доз, содержащих предварительно определенное количество активного ингредиента на однократную дозу. Такая единица может содержать, например, от 0,1 мг, 0,5 мг или 1 мг до 50 мг, 100 мг, 200 мг, 250 мг, 500 мг, 750 мг или 1 г соединения по настоящему изобретению в зависимости от заболевания, подлежащего лечению, пути введения и возраста, веса и состояния субъекта, или фармацевтические композиции могут быть представлены в формах однократных доз, содержащих предварительно определенное количество активного ингредиента на однократную дозу. В других вариантах осуществления композиции с однократной дозировкой представляют собой те, которые содержат суточную дозу или частичную дозу, как описано в данном документе, или ее подходящую фракцию активного ингредиента. Кроме того такие фармацевтические композиции могут быть получены посредством любого из способов, хорошо известных специалисту в данной области.

Терапевтически эффективное количество соединения формулы (1) будет зависеть от числа факторов, включающих, например, возраст и вес предполагаемого реципиента, конкретное состояние, требующее лечения, и его тяжесть, природу состава и путь введения, и, в конечном счете, будет находиться на усмотрении медработника, прописывающего лекарственный препарат. Однако терапевтически эффективное количество соединения формулы (1) для лечения заболеваний, описанное в настоящем изобретении, будет, как правило, находиться в диапазоне от 0,1 до 100 мг/кг веса тела реципиента в сутки и чаще всего в диапазоне от 1 до 10 мг/кг веса тела в сутки. Таким образом, для взрослого млекопитающего весом 70 кг фактическое количество в сутки будет обычно составлять от 70 до 700 мг, и данное количество может быть предоставлено в виде одной дозы в сутки или в виде нескольких частичных доз в сутки, таких как две, три, четыре, пять или шесть доз в день. Или дозирование можно осуществлять с перерывами, например раз в двое суток, раз в неделю или раз в месяц. Терапевтически эффективное количество фармацевтически приемлемой соли или сольвата и т. д. может быть определено в виде пропорции терапевтически эффективного количества соединения формулы (1) в чистом виде. Предусматривается, что аналогичные дозы будут подходящими для лечения других заболеваний, упомянутых выше.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать одно или более соединений формулы (1) или их фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции могут содержать более одного соединения по настоящему изобретению. Например, в некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции могут содержать два или более соединений формулы (1) или их фармацевтически приемлемые соли. Кроме того фармацевтические композиции могут необязательно дополнительно содержать один или более дополнительных активных фармацевтических ингредиентов (API).

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый наполнитель» означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, вовлеченные в придание формы или консистенции фармацевтической композиции. Каждый наполнитель может быть совместимым с другими ингредиентами фармацевтической композиции при смешивании таким образом, чтобы избежать взаимодействий, которые могут существенно снизить эффективность соединения по

настоящему изобретению при введении субъекту, и взаимодействиям, которые могут привести к получению фармацевтических композиций, которые не являются фармацевтически приемлемыми.

Настоящее изобретение далее будет проиллюстрировано с помощью следующих примеров синтеза и биологических примеров, которые никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения.

СОКРАЩЕНИЯ

В данном документе используются следующие сокращения

Ph = фенил

Ac = ацетат

Bn = бензил

t-Bu = третичный бутил

n-Bu = линейный бутил

Me = метил

Et = этил

Pr = пропил

iPr = изопропил

Bu = бутил

TMS = триметилсилил

TBS = трет-бутилдиметилсилил

THF = тетрагидрофуран

DMF = диметилформамид

AA = уксусная кислота

TFA = трифторуксусная кислота

i-Pr₂NEt или DIPEA = диизопропилэтиламин

TEA = триэтиламин

DMAP = 4-диметиламинопиридин

Pd/C = палладий на углеводе

KOH = гидроксид калия

NaOH = гидроксид натрия

LiOH = гидроксид лития

Ar = аргон

N₂ = азот

EDC = гидрохлорид 3-этил-3'-(диметиламино)пропил-карбодиимида (или гидрохлорид 1-[(3-(диметил)амино)пропил]-3-этилкарбодиимида)

HOBT = гидрат 1-гидроксибензотриазола

DIC = 1,3-дипропилкарбодиимид

BOP = гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония

PuBOP = гексафторфосфат бензотриазол-1-илокси-трипирролидинофосфония

HATU = гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиный-3-оксида

LiHMDS = бис(триметилсилил)амид лития

LAH = алюмогидрид лития

Boc = трет-бутоксикарбонил

Cbz = карбоксибензил

LDA = диизопропиламид лития

NBS = N-бромсукцинимид

ACN = ацетонитрил

мин. = минута (минуты)

ч. или час = час (часы)

л = литр

мл = миллилитр

мкл = микролитр

г = грамм (граммы)

мг = миллиграмм (миллиграммы)

моль = моли

ммоль = миллимоль (миллимоли)

мэкв. = миллиэквивалент

к. т. = комнатная температура

RT = время удерживания

нас. или насыщ. = насыщенный

водн. = водный

TLC = тонкослойная хроматография

HPLC = высокоэффективная жидкостная хроматография

LC/MS = высокоэффективная жидкостная хроматография/масс-спектрометрия

MS или масс-спектр. = масс-спектрометрия

ЯМР = ядерный магнитный резонанс

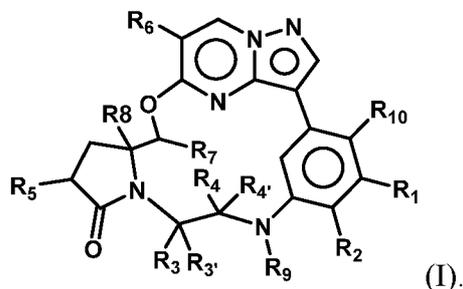
т. пл. = точка плавления

ПРИМЕРЫ

Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы множеством способов, доступных специалистам в данной области органической химии (Maffrand, J.P. *et al.*, *Heterocycles*, 16(1):35-37 (1981)). Общие синтетические схемы получения соединений по настоящему изобретению описаны ниже. Эти схемы являются иллюстративными и не предназначены для ограничения возможных методик, которые может использовать специалист в данной области для получения соединений, описанных в данном документе. Разные способы получения соединений по настоящему изобретению будут очевидны специалистам в данной области. Кроме того, различные стадии синтеза могут быть проведены в альтернативной последовательности, чтобы получить желаемое соединение или соединения.

Общие схемы

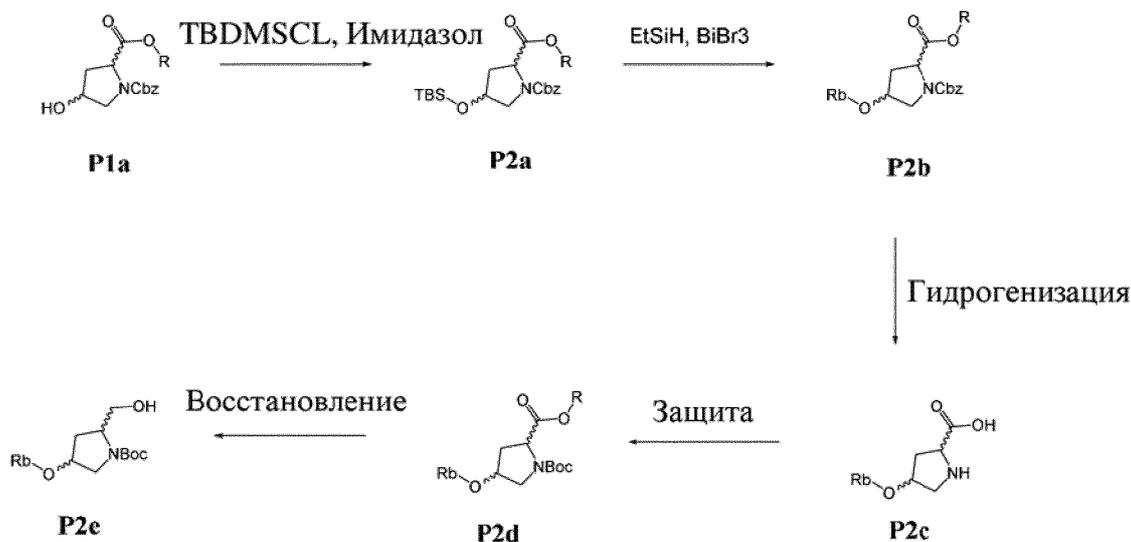
Как было ранее указано в данном документе, настоящее изобретение в целом предусматривает соединения в соответствии с формулой I,



Примеры соединений по настоящему изобретению, полученных способами, описанными на общих схемах, приведены в разделе промежуточных соединений и примеров, изложенном далее в данном документе. Получение гомохиральных примеров можно проводить посредством методик, известных специалисту в данной области техники. Например, гомохиральные соединения могут быть получены посредством разделения рацемических продуктов с помощью препаративной HPLC с хиральной фазой или препаративной SFC. Альтернативно пример соединений может быть получен известными способами для получения энантимерно обогащенных продуктов. Они включают без ограничения внедрение хиральных вспомогательных функциональных групп в рацемические промежуточные соединения, которые служат для контроля диастереоселективности преобразований, обеспечивая энантимерно обогащенные продукты при расщеплении хирального вспомогательного вещества.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены рядом способов, известных специалисту в области органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием способов, описанных ниже, вместе со способами синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариациями, как понятно специалисту в данной области. Предпочтительные способы включают без ограничения те, что описаны ниже. Реакции выполняют в растворителе или смеси растворителей, подходящих для используемых реагентов и материалов и подходящих для осуществляемых преобразований. Специалисту в области органического синтеза будет понятно, что функциональность, присутствующая в молекуле, должна соответствовать предлагаемым преобразованиям. Это иногда требует решения модификации порядка стадий синтеза или выбора одной

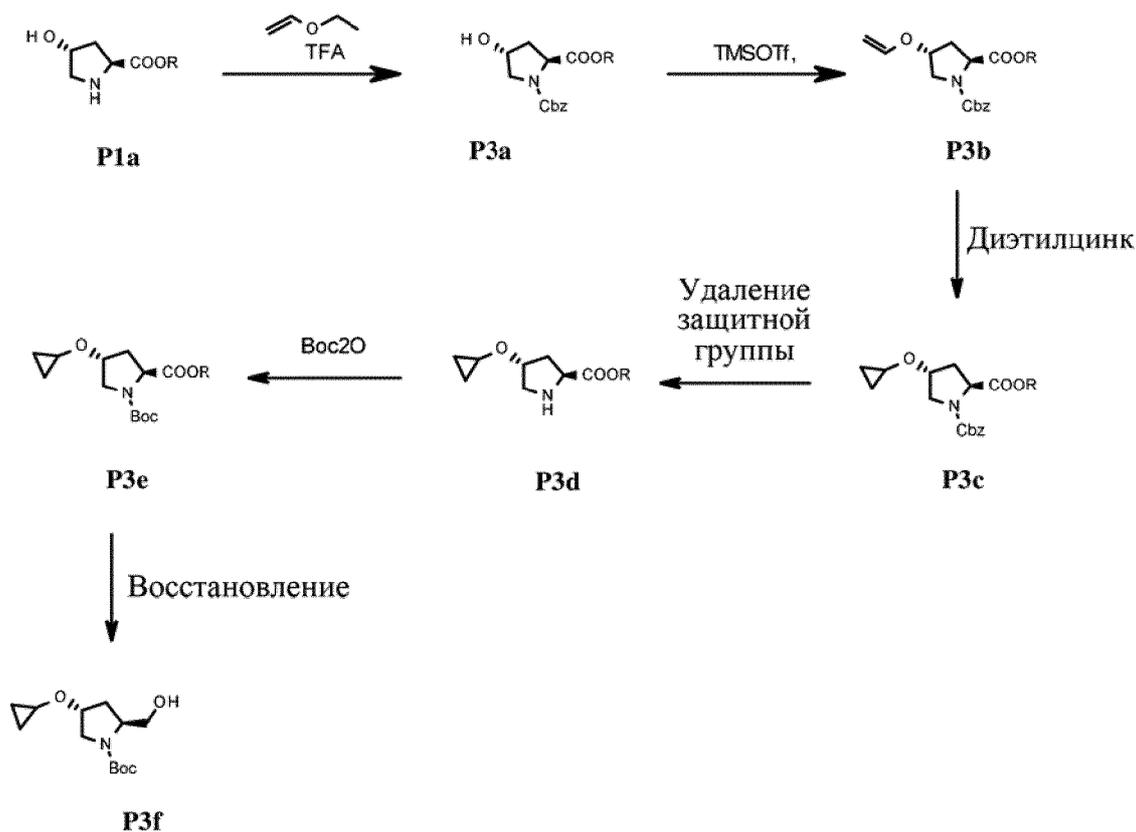
Схема 1b



Как показано на схеме 1с, соединение **P1a** (коммерчески доступное) может подвергаться реакции в присутствии TMSOTf с получением енолята **P3b**. Циклопропанирование может быть осуществлено в присутствии диэтилцинка с получением **P3c**. Трансзащита с 2 стадиями может быть достигнута последовательным удалением защитной группы Cbz в присутствии палладия на угле с последующей реакцией с Voc_2O с получением **P3e**. Конечное восстановление в присутствии борогидридного реагента может дать ожидаемое соединение **P3f**.

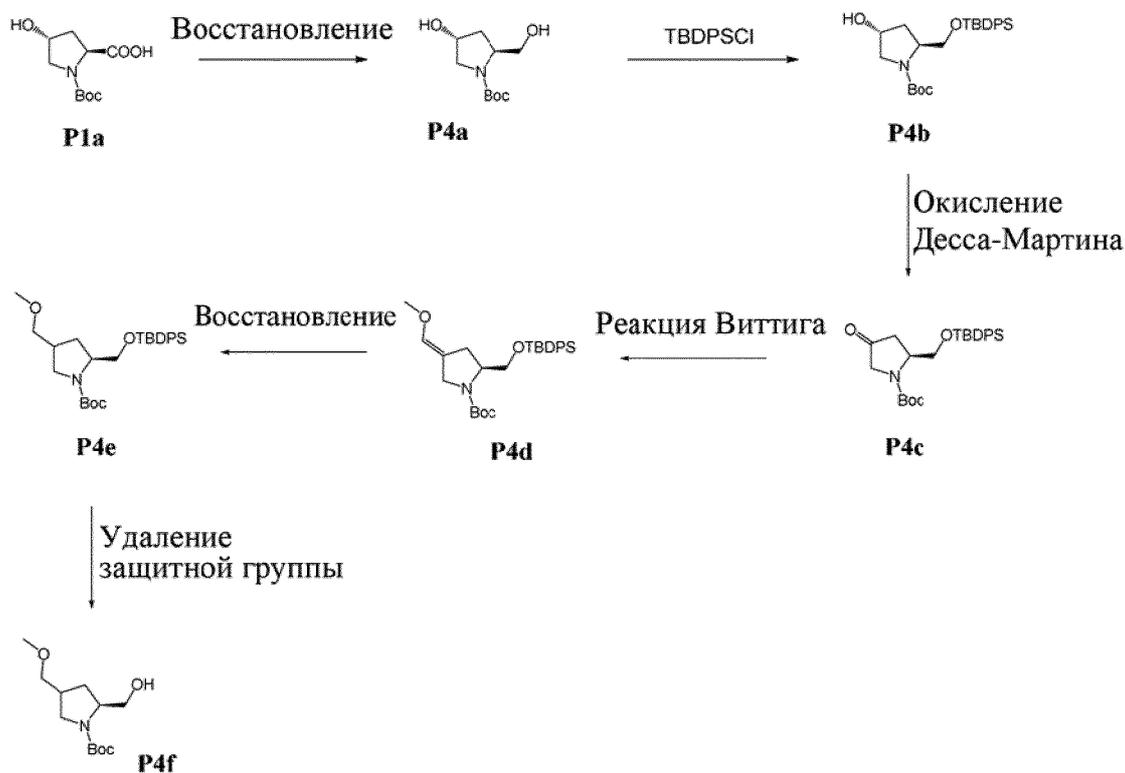
Схема 1с

44



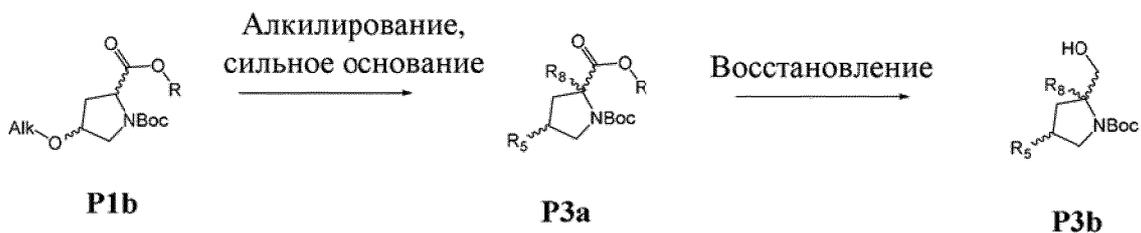
Как показано на схеме 1d, соединение **P1a** (коммерчески доступное) может подвергаться реакции восстановления в присутствии боранового реагента (такого как $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$) с получением соединения **P4a**. Первичный спирт можно подвергать реакции добавления защитной группы в присутствии TBDPSCl с последующим окислением Десса-Мартина с получением кетона **P4c**. Енолят **P4d** может быть получен посредством реакции Виттига с последующим восстановлением двойной связи посредством гидрогенизации. Ожидаемое соединение **P4f** может быть получено посредством удаления защитной группы силильной группы, например, в присутствии фторсодержащего реагента.

Схема 1d



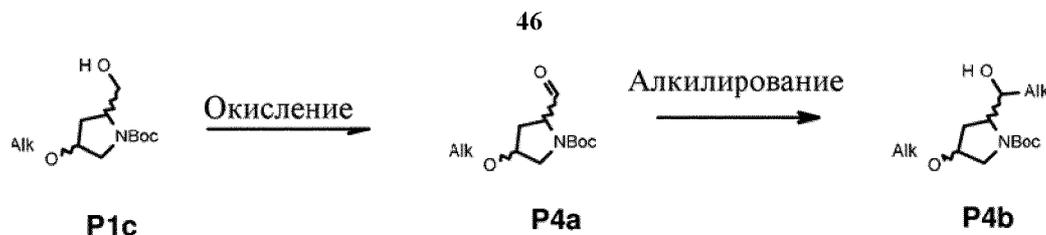
Как показано на схеме 1e, соединение **P1b** может подвергаться реакции алкилирования в присутствии сильного основания (такого как LDA) с получением соединения **P2a**. Восстановление сложноэфирного фрагмента в присутствии борогидрида натрия может дать желаемое соединение **P2b**.

Схема 1e



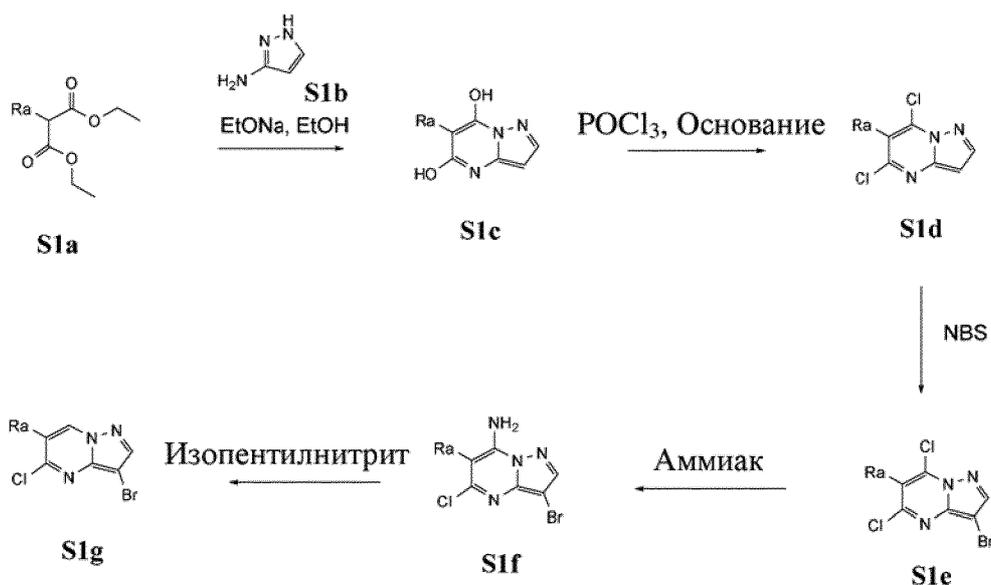
Как показано на схеме 1f, соединение **P1c** может подвергаться окислению по Сверну с последующим сильным алкилирующим средством (таким как бромид алкилмagnия) с получением пирролидина **P4b**.

Схема 1f



Как показано на схеме 2a, соединение **S1a** может подвергаться реакции циклизации в присутствии аминопиразола **S1b**. Промежуточное соединение **S1c** могут последовательно обрабатывать оксихлоридом фосфора, а затем N-бромсукцинимидом с получением промежуточного соединения **S1e**. Ароматическое нуклеофильное замещение может быть достигнуто в присутствии аммиака с получением соединения **S1f**. Каркас **S1g** получают посредством реакции диазотирования в присутствии изопентилнитрита с последующим устранением в одностадийной реакции.

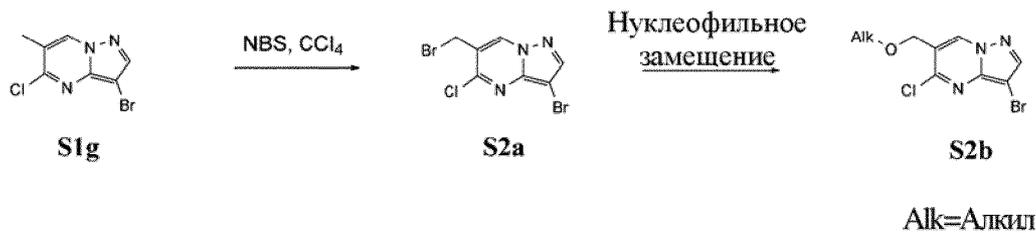
Схема 2a



Как показано на схеме 2b, соединение **S1g** может подвергаться бромированию в присутствии N-бромсукцинимида с получением соединения **S2a**. Ожидаемое соединение **S2b** может быть получено посредством алкилирования каркаса алкоголятами натрия.

Схема 2b

47



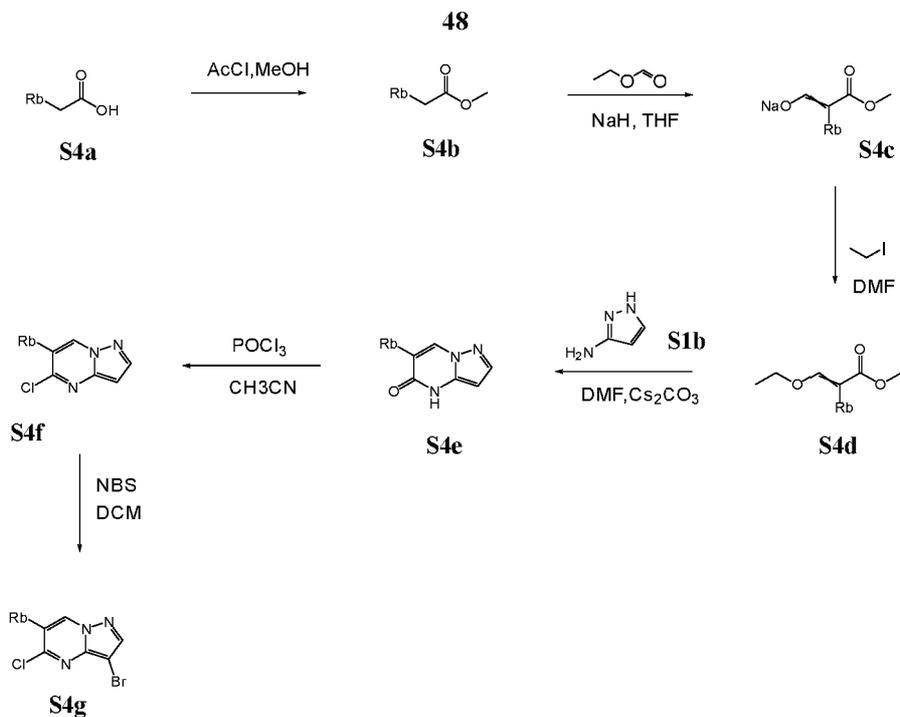
Как показано на схеме 2с, соединение **S1g** может подвергаться бромированию в присутствии N-бромсукцинимидом с получением соединения **S3a**. Ожидаемое соединение **S3b** может быть получено посредством алкилирования каркаса алкоголями натрия.

Схема 2с



Как показано на схеме 2d, соединение **S4a** может подвергаться эстерификации в присутствии MeOH и ацетилхлорида с последующей реакцией с этилформиатом в присутствии сильного основания. Промежуточное соединение **S4c** превращали в сложный эфир енола **S4d**. Последующая реакция циклизации может быть достигнута в присутствии аминопиразола **S1b**. Промежуточное соединение **S4e** могут последовательно обрабатывать оксихлоридом фосфора, а затем N-бромсукцинимидом с получением ожидаемого соединения **S4g**.

Схема 2d



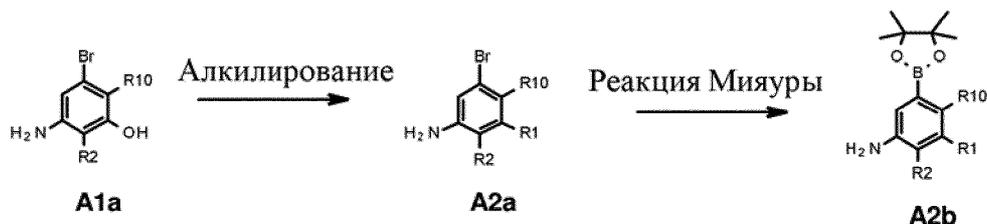
Как показано на схеме 3а, соединение **A1a** может подвергаться реакции борилирования по Мияуре с получением **A1b**.

Схема 3а



Как показано на схема 3b, соединение **A1a** может подвергаться алкилированию в присутствии алкилгалогенида с получением промежуточного соединения **A2a**. Анилин **A2b** может быть получен посредством реакции борилирования по Мияуре.

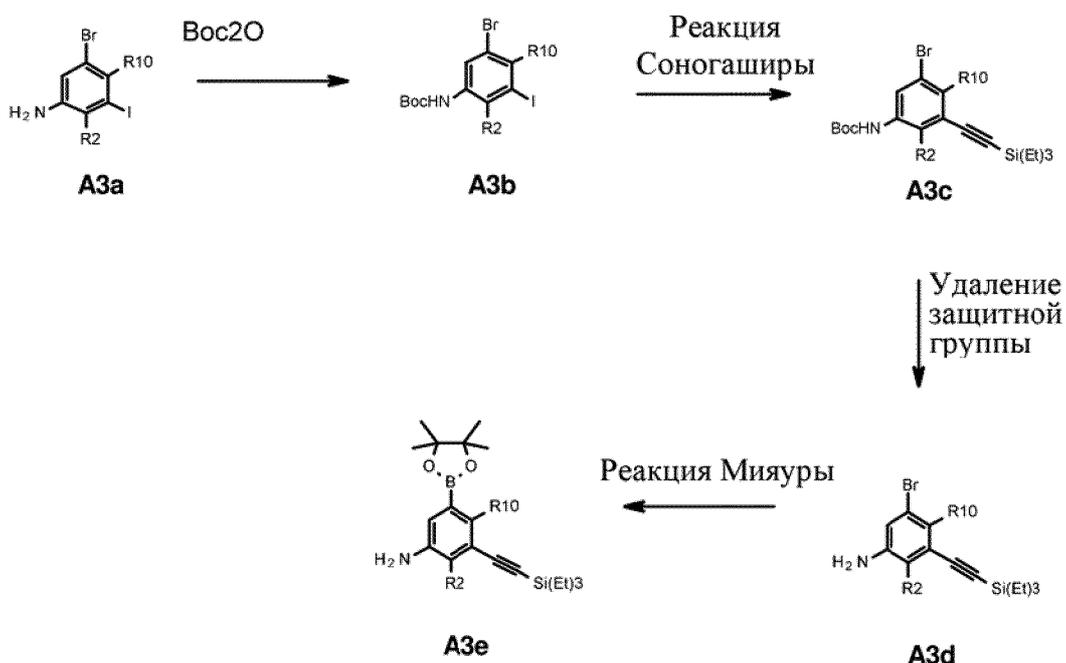
Схема 3b



Как показано на схеме 3с, соединение **A3a** может подвергаться трет-

бутоксикарбонилированию с последующей реакцией Соногаширы с получением промежуточного соединения **A3c**. Бромид может быть превращен в свободный анилин **A3d** с использованием сильной кислоты (такой как HCl), которая может подвергаться реакции борилирования по Мияуре с получением **A3e**.

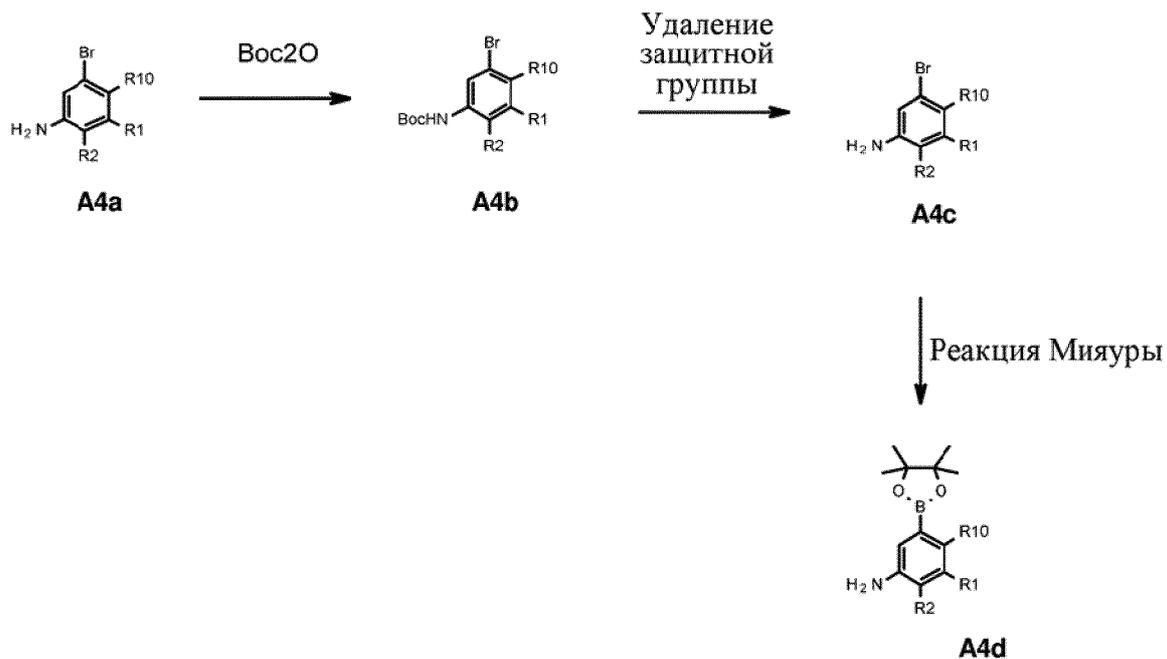
Схема 3с



Как показано на схеме 3d, соединение **A4a** может подвергаться трет-бутоксикарбонилированию с последующим удалением защитной группы посредством Boc (процесс очистки) с получением промежуточного соединения **A4c**. Соединение **A4d** может быть получено посредством реакции борилирования по Мияуре.

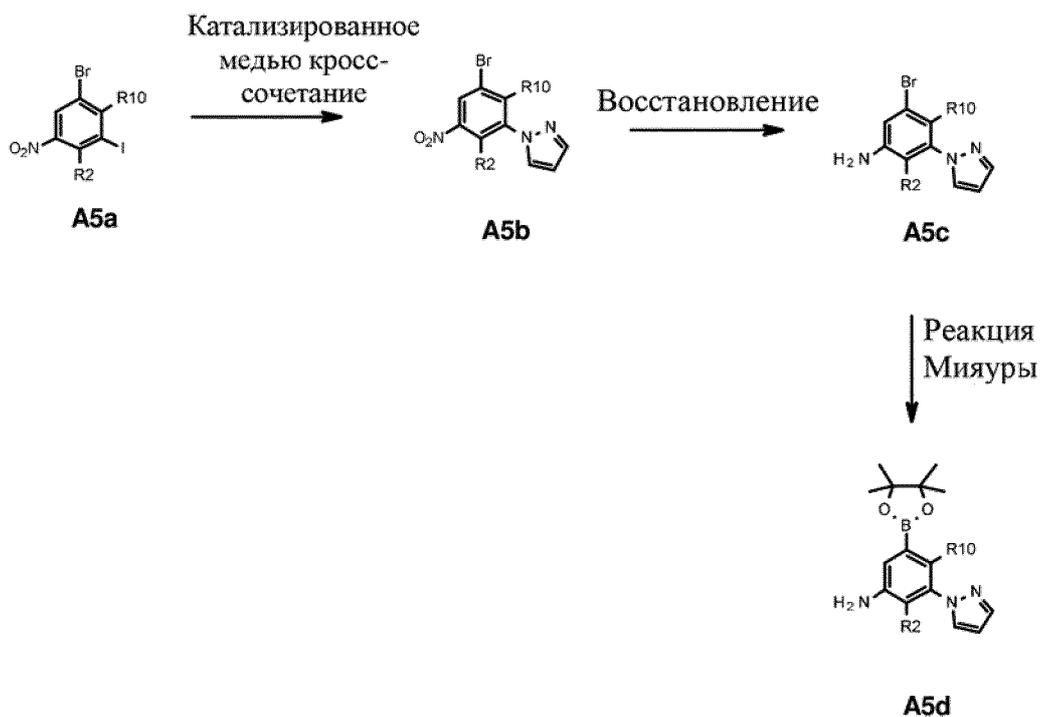
Схема 3d

50



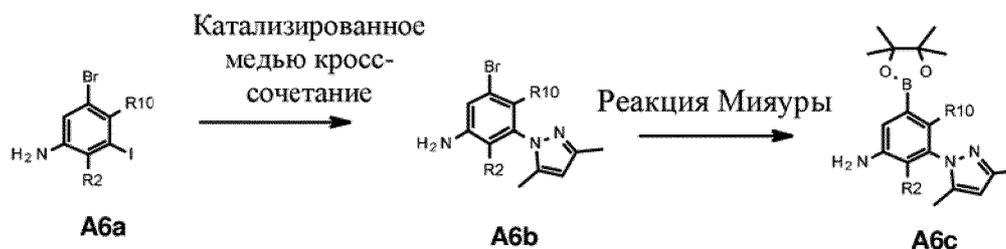
Как показано на схеме 3e соединение **A5a** может подвергаться реакции катализируемого медью кросс-сочетания с последующим нитровосстановлением (например, с использованием железа и хлорида аммония) с получением промежуточного соединения **A5c**. Соединение **A5d** может быть получено посредством реакции борилирования по Мияуре.

Схема 3e



Как показано на схеме 3f, соединение **A6a** может подвергаться катализированной медью реакции кросс-сочетания с последующей реакцией борилирования по Мияуре с получением бороната **A6c**.

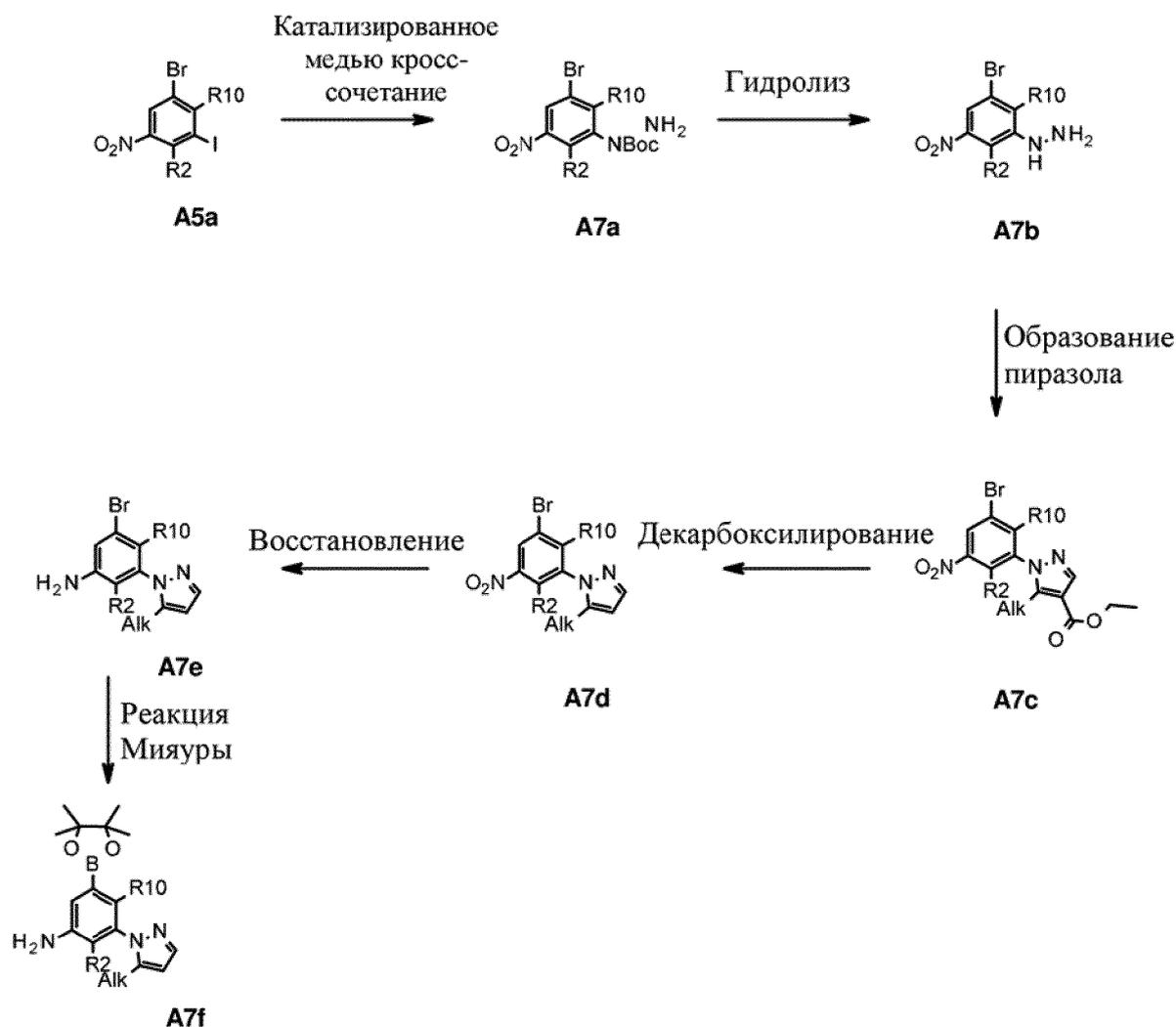
Схема 3f



Как показано на схеме 3g, соединение **A5a** может подвергаться катализированной медью реакции кросс-сочетания с последующим гидролизом с помощью Вос с получением бороната **A6c**. Производное гидразина может быть превращено в пиразол **A7c**. Промежуточное соединение может быть декарбоксилировано в присутствии сильной кислоты с последующим нитровосстановлением в присутствии используемых железа и хлорида аммония с получением **A7e**. Боронат **A7f** может быть получен посредством реакции борилирования по Мияуре.

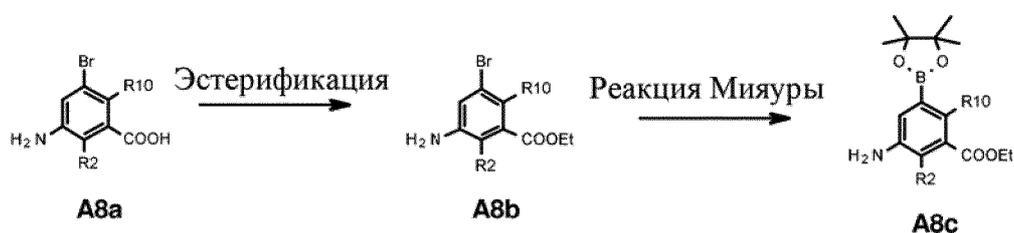
Схема 3g

52



Как показано на схеме 3h, соединение **A8a** может подвергаться эстерификации с последующей реакцией борилирования по Мияуре с получением бороната **A8c**.

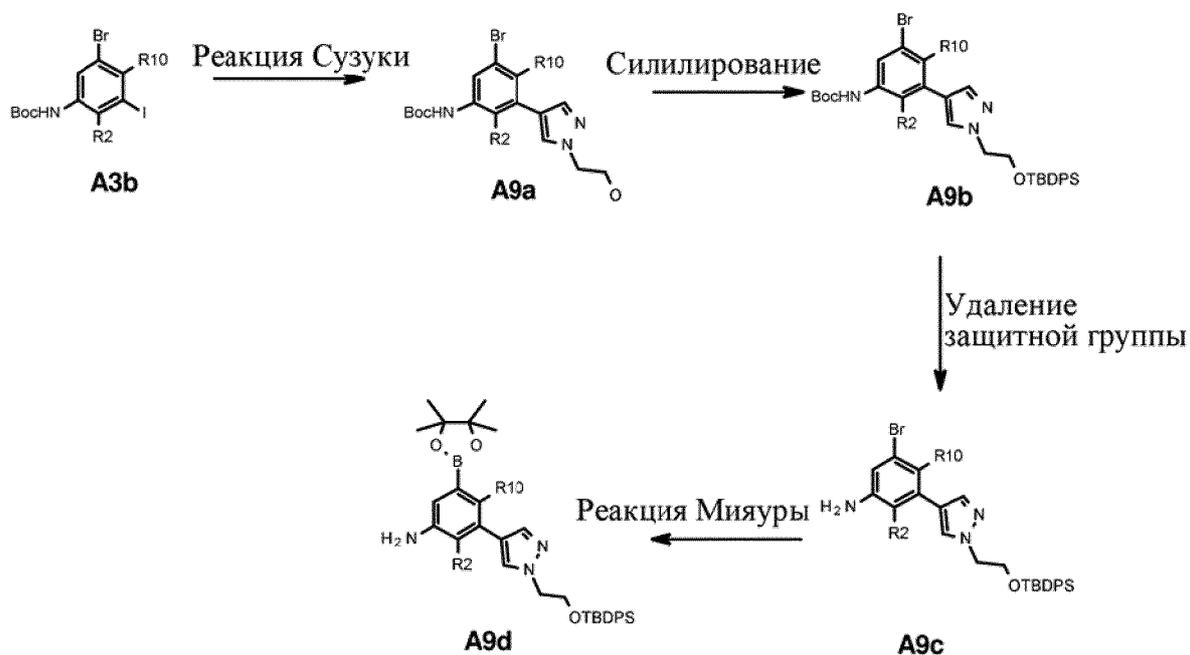
Схема 3h



Как показано на схеме 3i, соединение **A3a** может подвергаться сочетанию по Сузуки с последующей защитой от силилирования с помощью TBDPS с получением промежуточного соединения **A9c**. Соединение может быть превращено в свободный анилин с использованием сильной кислоты (например HCl) с последующей реакцией

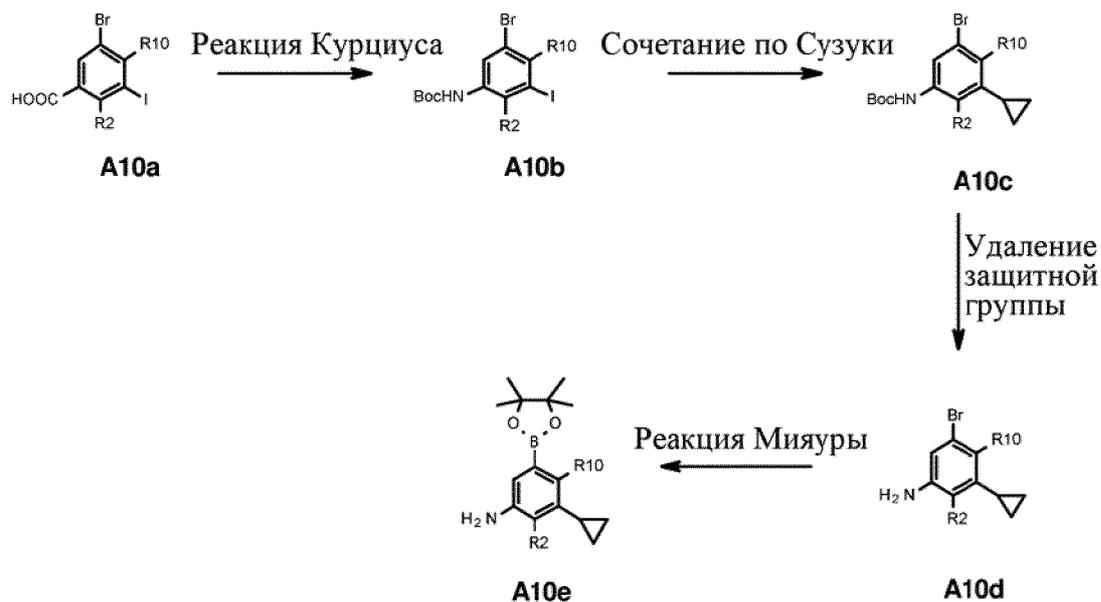
борилирования по Мияуре с получением бороната **A9d**.

Схема 3i



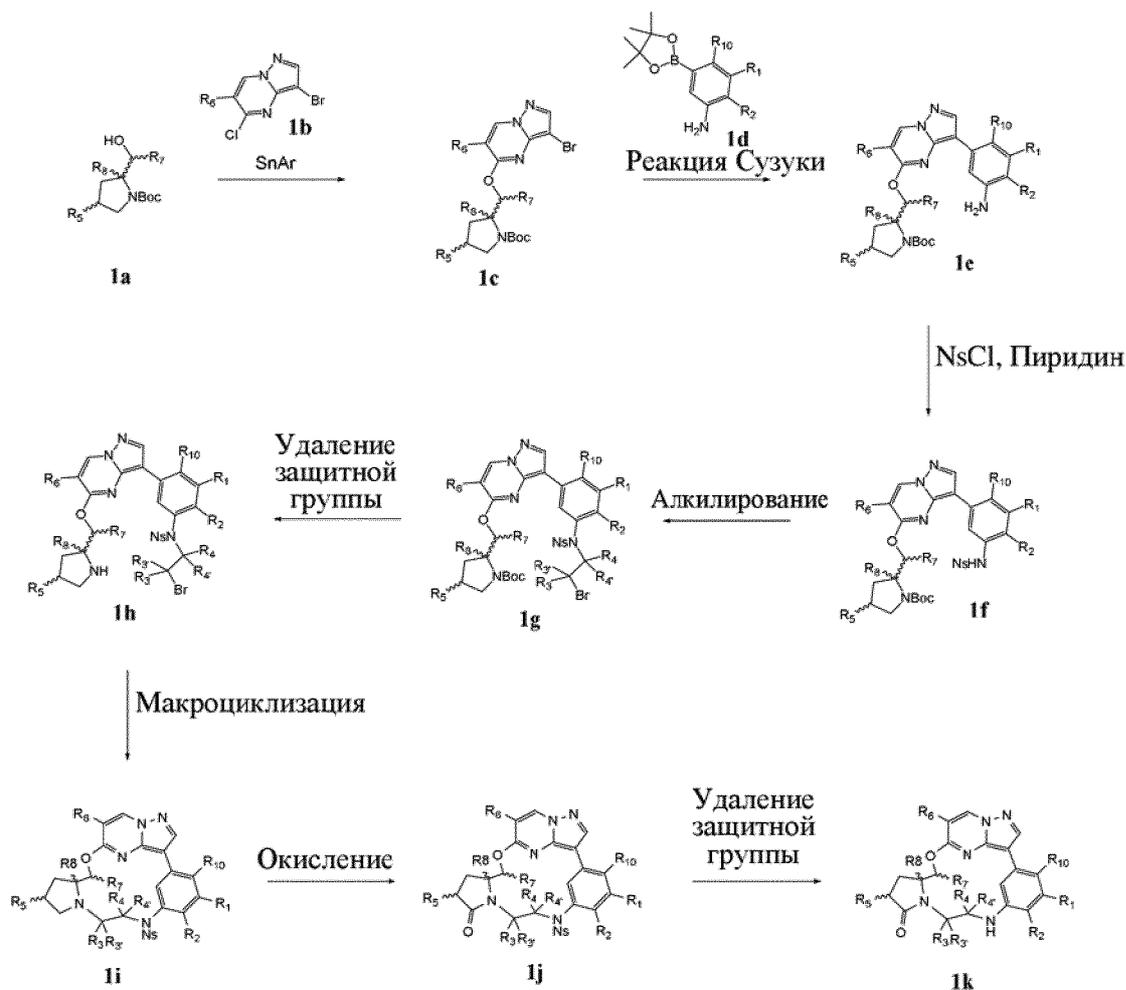
Как показано на схеме 3j, соединение **A10a** может подвергаться реакции Курциуса с последующим связыванием по Сузуки с получением промежуточного соединения **A10c**. Соединение может быть превращено в свободный анилин с использованием сильной кислоты (например HCl) с последующей реакцией борилирования по Мияуре с получением бороната **A10e**.

Схема 3j



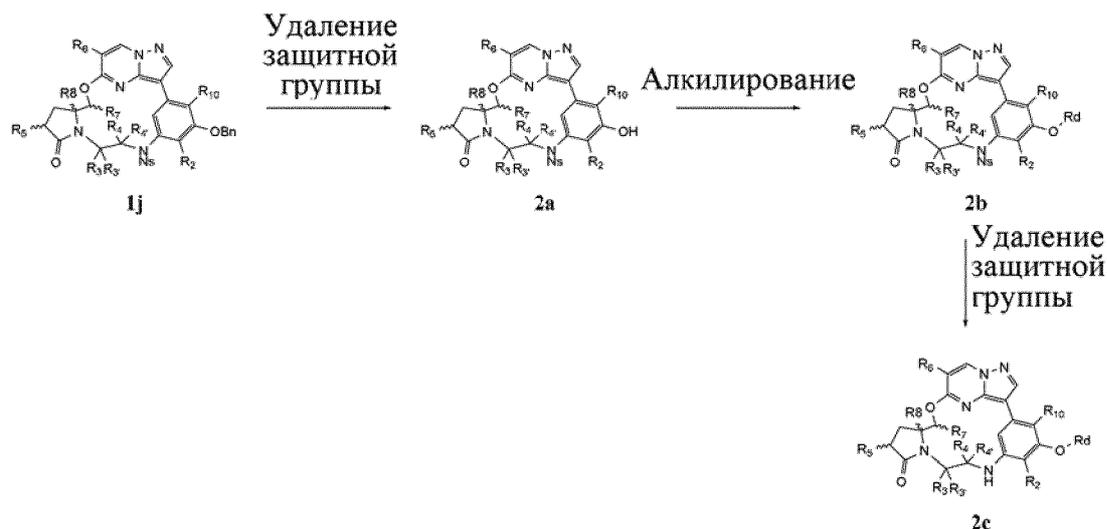
Как показано на схеме 1, соединение **1a** с учетом промежуточных соединений, таких как **P1c** или **P2b**, может подвергаться ароматическому нуклеофильному замещению посредством реакции с **1b**. Бороновый сложный эфир **1d**, полученный из соответствующего бромфенила посредством борилирования, может быть введен посредством катализируемого переходным металлом кросс-сочетания с получением **1e**. Последовательная защита нозила анилина, его алкилирование и удаление защитной группы Вос может привести к образованию амина **1h**. Макроциклизация может быть проведена в условиях Финкельштейна с получением **1i**, за которым может последовать окисление в присутствии йода с получением **1j**. Удаление защитной группы Нозила может обеспечить получение конечного соединения **1k**.

Схема 1



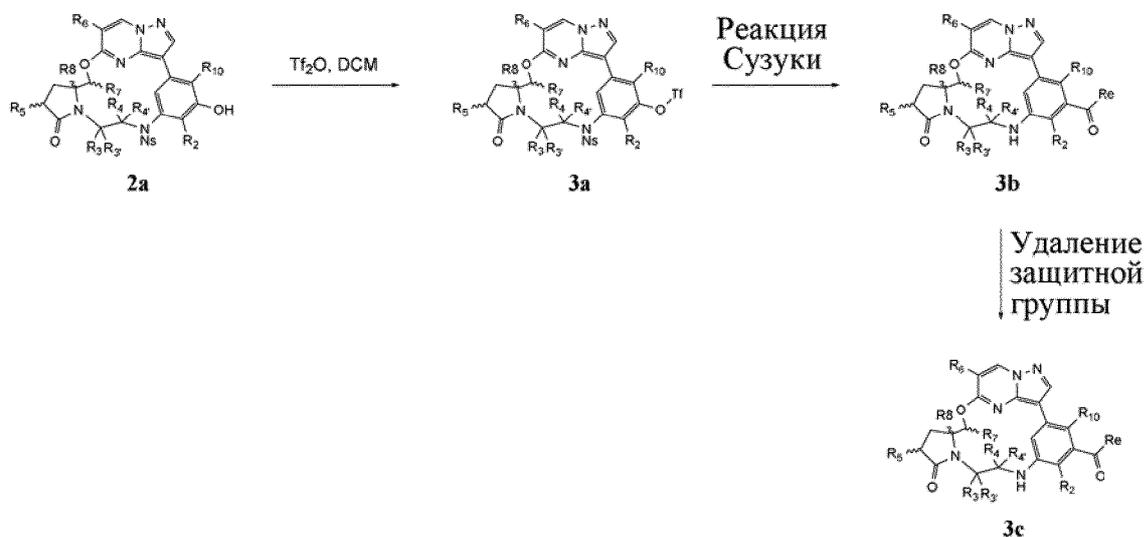
Как показано на схеме 2, в соединении **1j**, содержащем $R_1=OBn$, может быть удалена защитная группа в присутствии TFA и анизола с получением фенола **2a**. Последующее и последовательное алкилирование и удаление защитной группы нозила обеспечивает получение конечного соединения **2c**.

Схема 2



Как показано на схеме 3, фенол **2a** может быть превращен в трифлат **3a**. Ацильные фрагменты вводили посредством катализируемого переходным металлом кросс-сочетания с получением **3b**. Последующее удаление защитной группы нозила обеспечивает получение конечного соединения **3c**.

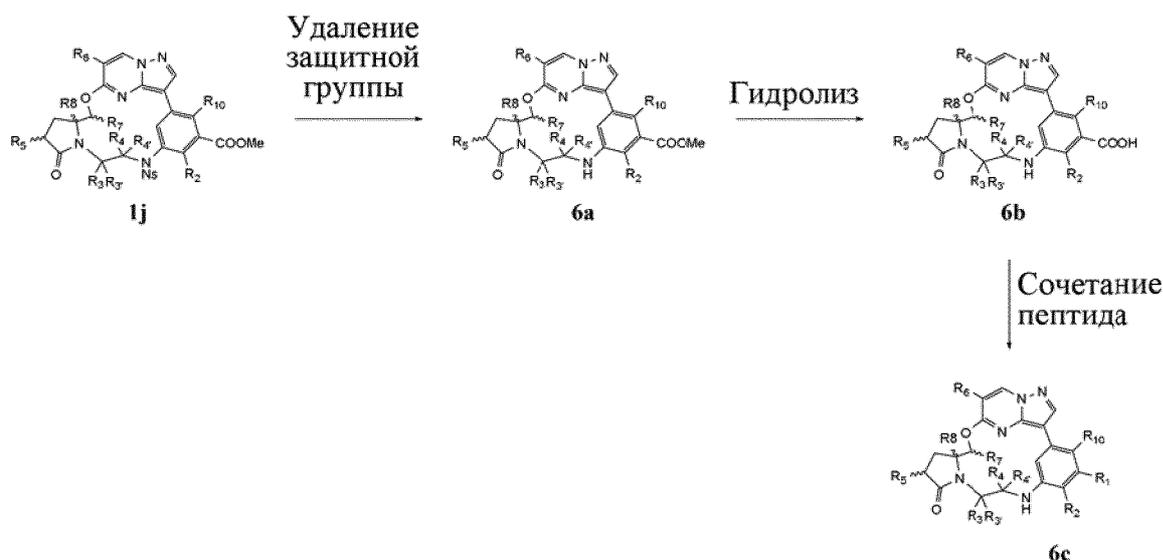
Схема 3



Как показано на схеме 4, конечное соединение **4b** может быть получено посредством последовательного удаления защитной группы нозила, затем посредством удаления силильного фрагмента в присутствии метанола и основания из соединения **1j**.

Схема 4

58



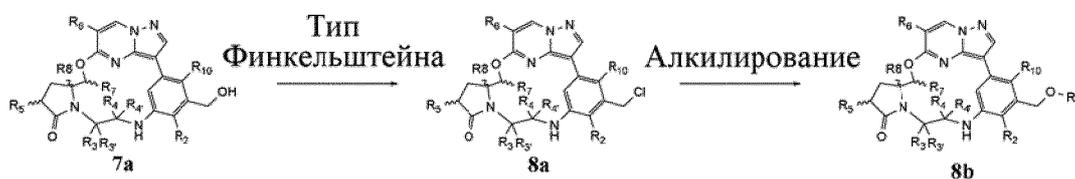
Как показано на схеме 7, соединение **6b** может подвергаться восстановлению в присутствии борандиметилсульфида с получением конечного соединения **7a**.

Схема 7



Как показано на схеме 8, соединение **7a** может подвергаться хлорированию в присутствии тионилхлорида с получением соединения **8a**. Конечное соединение **8b** получают посредством алкилирования алкоголятов.

Схема 8



Как показано на схеме 9, соединение **1k**, содержащее $R_5 = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OVn}$, может подвергаться гидрогенизации в присутствии палладия на угле с получением конечного соединения **9a**.

Схема 9

59



Как показано на схеме 10, соединение **1k** может подвергаться реакции ацилирования с получением конечного соединения **10a**.

Схема 10



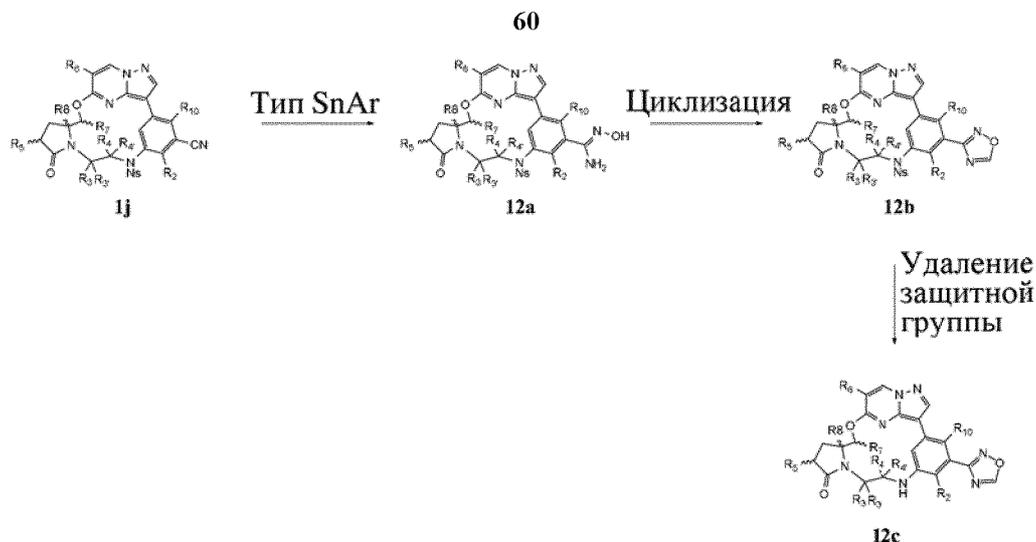
Как показано на схеме 11, соединение **1k** может подвергаться реакции алкилирования с получением конечного соединения **11a**.

Схема 11



Как показано на схеме 12, соединение **1j** может быть превращено в соединение **12a** в присутствии гидроксилamina. Образования гетероцикла достигают в присутствии триэтилортоформиата с получением **12b**. Удаление защитной группы нозила обеспечивает получение конечного соединения **12c**.

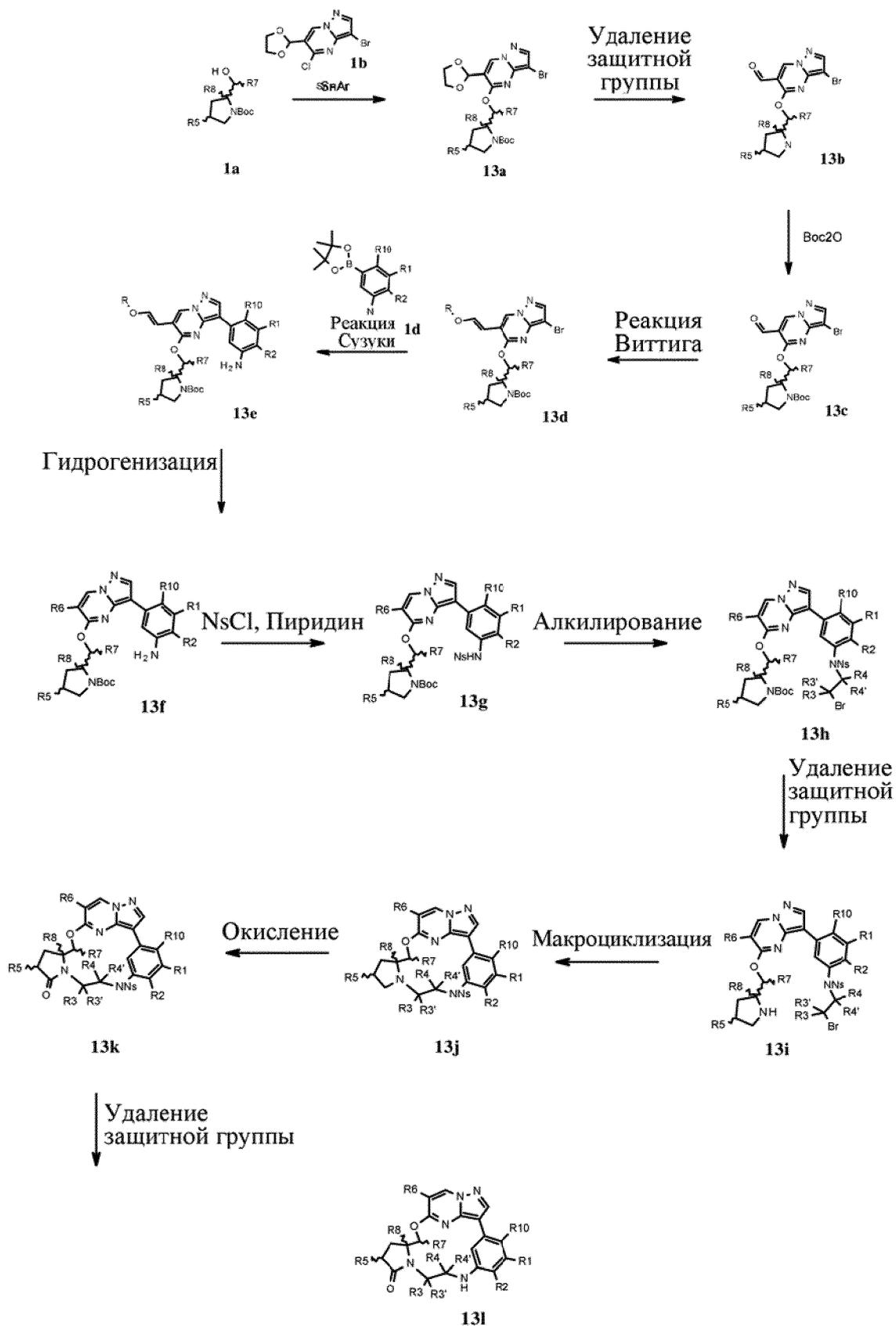
Схема 12



Как показано на схеме 13, соединение **1a** может подвергаться ароматическому нуклеофильному замещению посредством реакции с **1b** с получением **13a**. Алкен **13d** может быть получен посредством последовательного удаления защитной группы ацетального фрагмента, защиты амина с группой Boc и реакции Виттига. Бороновый сложный эфир **1d** может быть введен посредством катализируемого переходным металлом кросс-сочетания с получением **13e**. Последовательная защита нозила анилина, его алкилирование и удаление защитной группы Boc обеспечивали получение амина **13i**. Макроциклизацию проводили в условиях Финкельштейна с получением **13j**, за которым последовало окисление в присутствии йода с получением **13k**. Удаление защитной группы нозила обеспечивает получение конечное соединение **13l**.

Схема 13

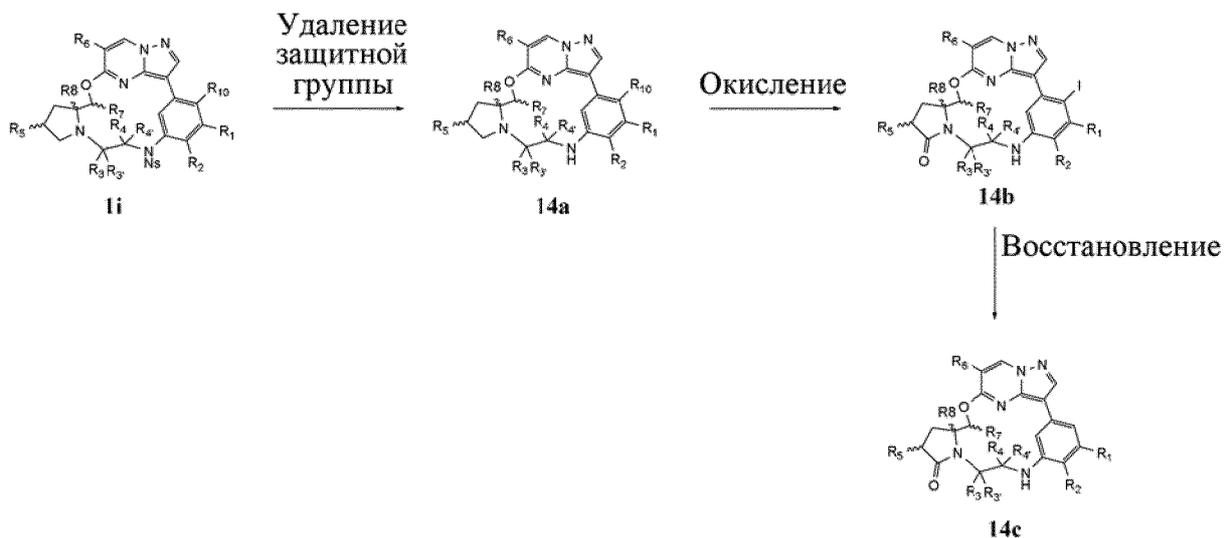
61



Как показано на схеме 14, соединение **1i** может подвергаться удалению защитной

группы нозила, с последующим окислением в присутствии йода и, наконец, восстановлением дополнительного йода, присутствующего в структуре, с получением конечного соединения **14c**.

Схема 14



Как показано на схеме 15, соединение **1k** может подвергаться восстановлению дополнительного йода (присутствующего в структуре вследствие окисления в присутствии йода) в присутствии иридиевого катализатора с получением конечного соединения **15a**.

Схема 15



Как показано на схеме 16, соединение **1k** может подвергаться связыванию по Сузуки в присутствии боронового сложного эфира с получением конечного соединения **16a**.

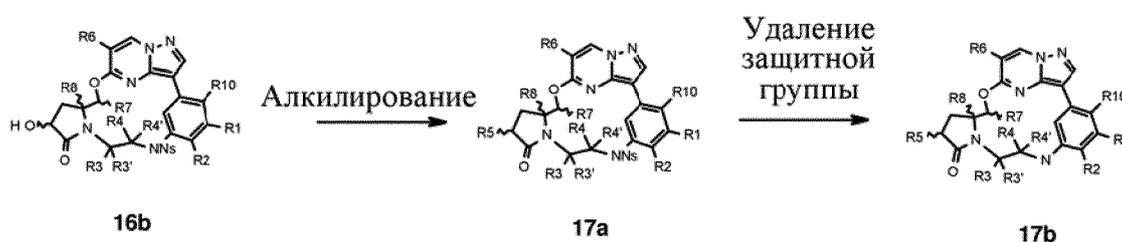
Схема 16

63



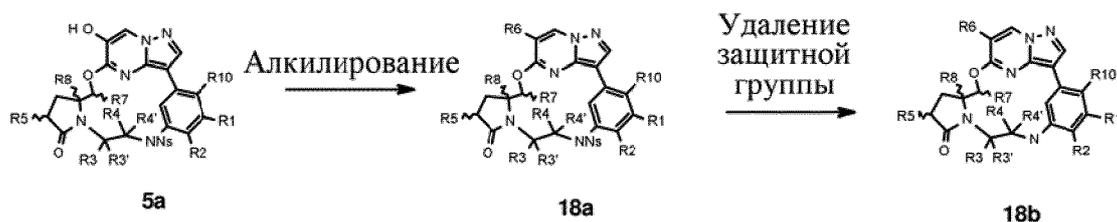
Как показано на схеме 17, соединение **16b** может подвергаться алкилированию в присутствии алкилгалогенида с последующим удалением защитной группы нозила с использованием производного серы (например метилбензолтиола) с получением конечного соединения **17b**.

Схема 17



Как показано на схема 18, соединение **5a** может подвергаться алкилированию в присутствии алкилгалогенида и слабого основания (например, карбоната цезия), с последующим удалением защитной группы нозила с использованием производного серы (например метилбензолтиола) с получением конечного соединения **18b**.

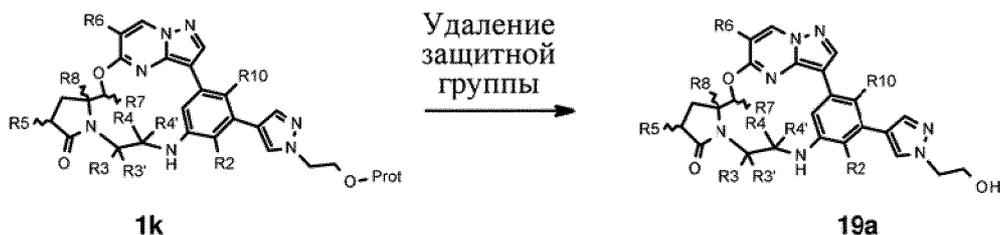
Схема 18



Как показано на схеме 19, соединение **1k** может подвергаться удалению защитной группы, такому как удаление силлил-TBDPS, в присутствии TBAF с получением конечного соединения **19a**.

Схема 19

64



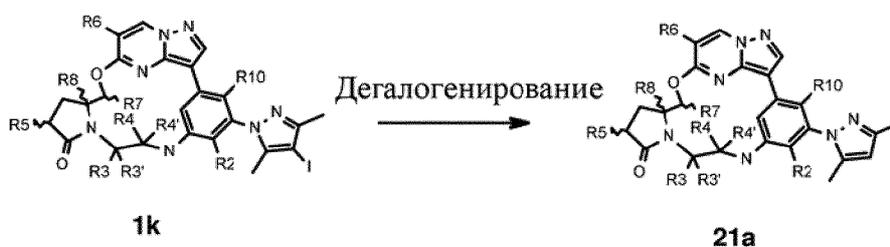
Как показано на схеме 20, соединение **2a** может подвергаться удалению защитной группы нозила с использованием производного серы (например, метилбензолтиола) с получением конечного соединения **20a**.

Схема 20



Как показано на схеме 21, соединение **1k** может подвергаться дегалогенированию в присутствии катализатора на основе иридия с получением конечного соединения **21a**.

Схема 21



Как показано на схеме 22, соединение **1j** может подвергаться гидролизу в присутствии гидроксида натрия с последующим образованием имина с использованием диметокси-N,N-диметилметанамина непосредственно с последующей циклизацией в присутствии гидроксилamina с получением промежуточного соединения **22c**. Конечное соединение **22d** может быть получено посредством удаления защитной группы нозила с использованием производного серы (например, 4-метилбензолтиола).

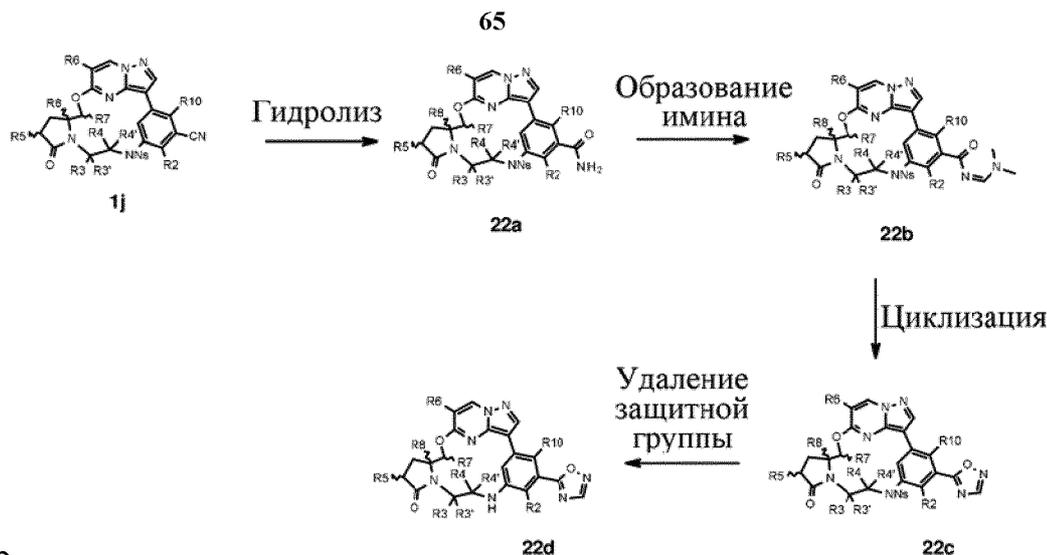
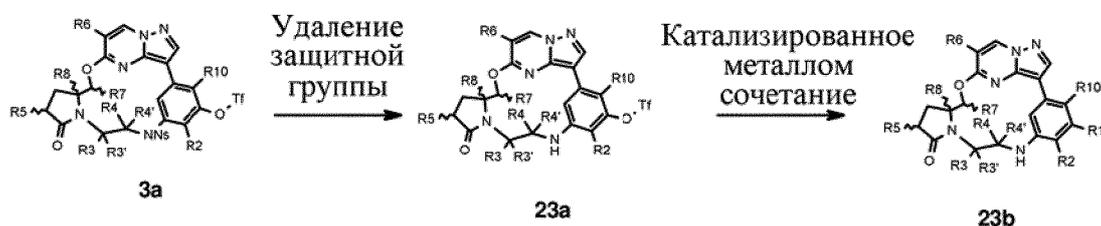


Схема 22

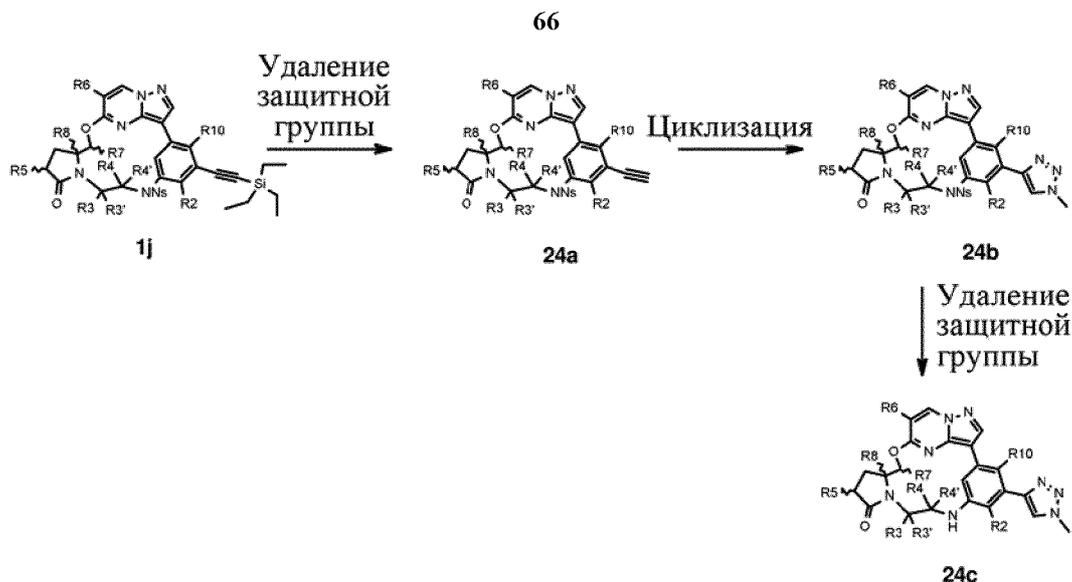
Как показано на схеме 23, соединение **3a** может подвергаться удалению защитной группы нозила с использованием производного серы (например, 4-метилбензолтиола) с последующим катализируемым переходным металлом кросс-сочетанием (таким как сочетание по Штилле) с получением конечного соединения **23b**.

Схема 23



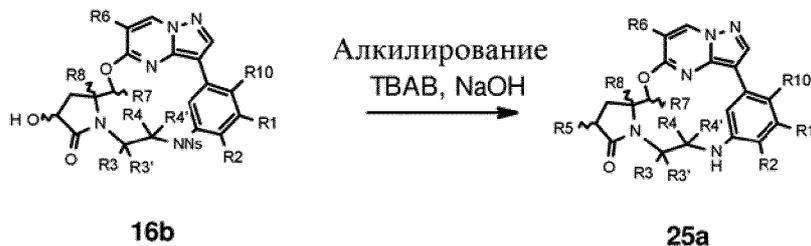
Как показано на схеме 24, соединение **3a** может подвергаться удалению сильной защитной группы с использованием фторид-содержащего реагента (например ТВАФ) с последующей клик-реакцией с использованием алкилгалогенида и азид натрия с получением промежуточного соединения **24b**. Конечное соединение **24c** может быть получено посредством удаления защитной группы нозила с использованием производного серы (например, 4-метилбензолтиола).

Схема 24



Как показано на схеме 25, соединение **16b** может подвергаться образованию эфира посредством реакции с алкилгалогенидом и ТВАВ с получением конечного соединения **25a**.

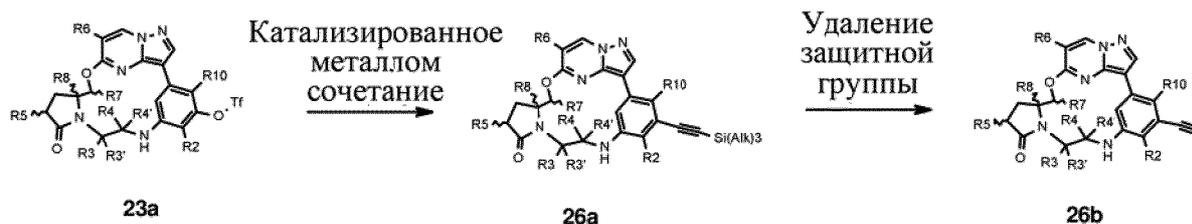
Схема 25



Как показано на схеме 26, соединение **16b** может подвергаться катализируемому переходным металлом кросс-сочетанию (такому как сочетание по Соногашире) с последующим удалением алкиновой защитной группы в присутствии слабого основания (такого как карбонат калия) в спирте с получением конечного соединения **26b**.

Схема

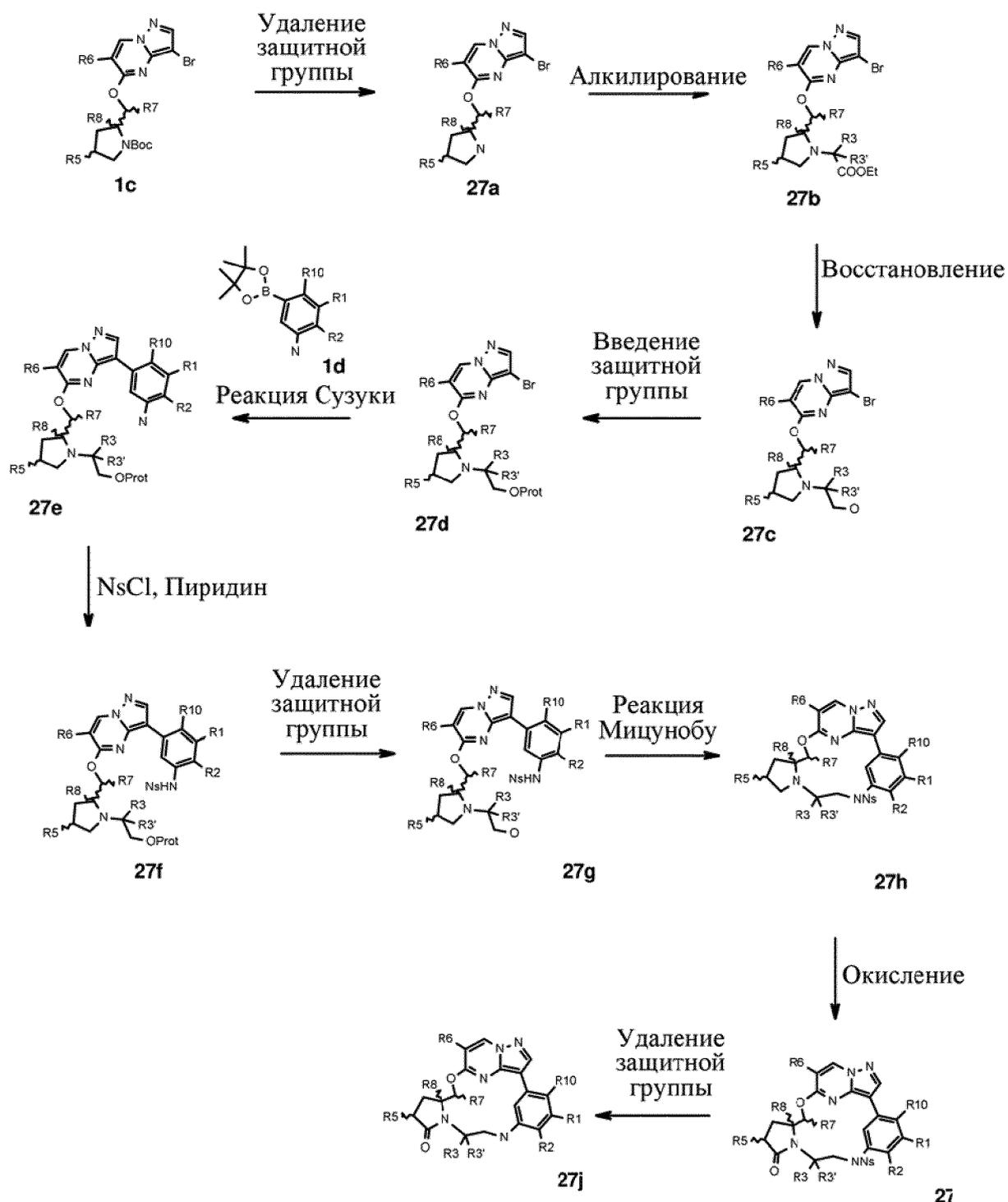
26



Как показано на схеме 27, соединение **1c** может подвергаться удалению аминной защитной группы с использованием сильной кислоты (такой как HCl) с последующим

алкилированием в присутствии алкилгалогенида для получения промежуточного соединения **27b**. Сложноэфирный фрагмент может быть восстановлен до первичного спирта **27c** в присутствии восстановителя (такого как борогидрид натрия / хлорид кальция), затем может быть введена защитная группа (такая как TBDMS) с получением промежуточного соединения **27d**. Затем соединение подвергают связыванию по Сузуки, с последующим введением защитной группы нозила и удалением спиртовой защитной группы (с использованием TBAF в случае силильной защитной группы) с получением **27g**. Макроциклизацию можно осуществить по реакции Мицунобу с последующим окислением в присутствии йода и удалением защитной группы нозила с использованием производного серы (например 4-метилбензолтиола) с получением конечного соединения **27j**.

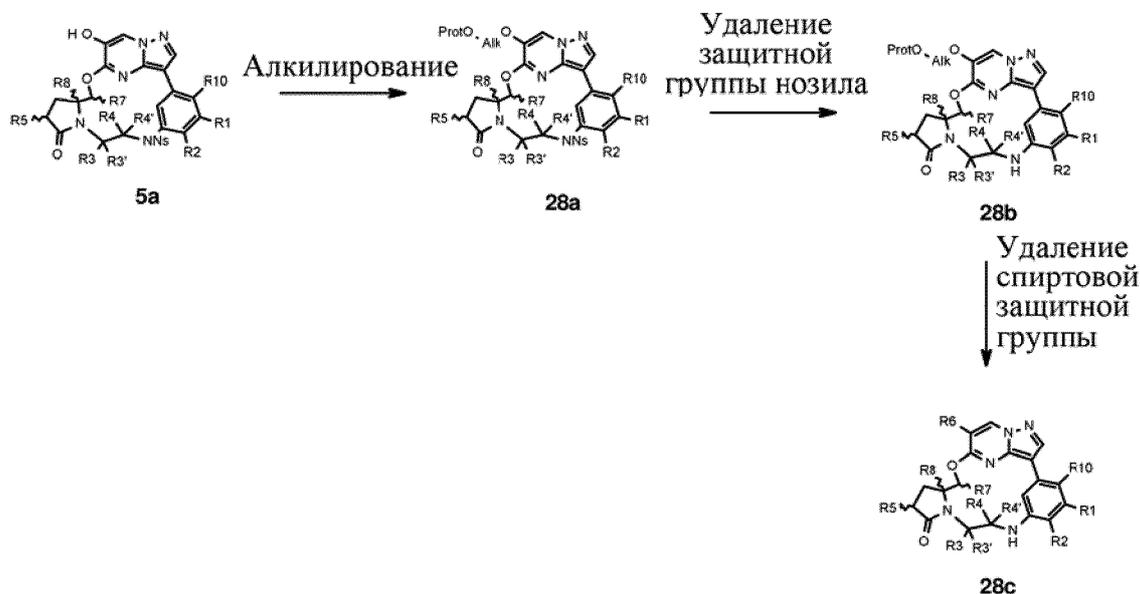
Схема 27



Как показано на схеме 28, соединение **5a** может подвергаться алкилированию с использованием алкилгалогенида в присутствии слабого основания (например, карбоната калия) с последующим удалением защитной группы нозила с использованием производного серы (например, 4-метилбензолтиола) с получением промежуточного соединения **28b**. Конечное соединение **28c** может быть получено

посредством удаления спиртовой защитной группы (например, р-толуолсульфоновой кислоты в случае защитной группы ТНР).

Схема 28



А. Физико-химические свойства соединений

Очистку промежуточных соединений и конечных продуктов осуществляли с помощью или хроматографии с нормальной фазой или обращенной фазой. Хроматографию с нормальной фазой осуществляли с применением предварительно упакованных картриджей с SiO₂, проводя элюирование либо с помощью градиентов гексанов и EtOAc, либо DCM и MeOH, если не указано иное. Препаративную HPLC с обращенной фазой проводили с применением системы полупрепаративной HPLC Gilson, управляемой с помощью программного обеспечения Gilson UNIPOINT.

Способ очистки РА. Очистку осуществляли на колонке Phenomenex Luna (длина 100 мм × в. д. 21,2 мм; частицы 5 мкм) при комнатной температуре, с постоянным расходом 20,0 мл/мин. Проводили градиентное элюирование от 32% (25 мМ водного раствора NH₄HCO₃) / 68% (ацетонитрил-метанол 1:1) до 4% (25 мМ водного раствора NH₄HCO₃) / 96% (ацетонитрил-метанол 1:1) в течение 20 минут. УФ детектор устанавливали на 226 нм, что соответствовало длине волны максимального наблюдаемого коэффициента поглощения для соединения.

Способ очистки РВ. Очистку осуществляли на колонке Phenomenex Gemini C18 (длина

100 мм × в. д. 30 мм; размер частицы 5 мкм) при комнатной температуре, с расходом 30 мл/мин. Градиентное элюирование проводили от 70% (вода + 25 мМ бикарбоната аммония) / 5% (смесь ацетонитрил-метанол 50%) до 27% (вода + 25 мМ бикарбоната аммония) / 73% (смесь ацетонитрил-метанол 50%) за 20 минут; после этого проводили градиентное элюирование от 27% (вода + 25 мМ бикарбоната аммония) / 73% (смесь ацетонитрил-метанол 50%) до 0% (вода + 25 мМ бикарбоната аммония) / 100% (смесь ацетонитрил-метанол 50%) за 2 минуты; полученную в результате композицию выдерживали в течение 5 мин.; от 0% (вода + 25 мМ бикарбоната аммония) / 100% (смесь ацетонитрил-метанол 50%) до 95% (вода + 25 мМ бикарбоната аммония) / 5% (смесь ацетонитрил-метанол 50%) за 2 мин., полученную в результате композицию выдерживали в течение 5 минут. Стандартный объем введения составлял 8 мл. Обнаружение устанавливали на 254 нм для УФ-детектора.

Если не указано иное, анализ конечных продуктов проводили с помощью LCMS или аналитической HPLC с обращенной фазой.

Способ А LCMS (МА)

Аналитическую HPLC осуществляли на колонке X-Select CSH C18 XP (2,5 мкм 30 × в. д. 4,6 мм) с элюированием с помощью 0,1% муравьиной кислоты в воде (растворитель А) и 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле (растворитель В), с применением следующего градиента элюирования: 0-3 минуты: от 5% до 100% В, 3-4 минуты 100% В, при расходе 1,8 мл/минута при 40°C. Масс-спектры (MS) записывали на масс-спектрометре Waters ZQ (сканирование 200-900 мкм) с применением режимов положительной ионизации электрораспылением [ES⁺ с получением молекулярных ионов МН⁺] или отрицательной ионизации электрораспылением [ES⁻ с получением молекулярных ионов (М-Н)⁻] с напряжением на конусе 20 В.

Способ В LCMS (МВ)

Аналитическую HPLC осуществляли на колонке X-Select CSH C18 XP (2,5 мкм 30 × в. д. 4,6 мм) с элюированием с помощью 0,1% аммиака в воде (растворитель А) и 0,1% аммиака в ацетонитриле (растворитель В), с применением следующего градиента элюирования: 0-3 минуты: от 5% до 100% В, 3-4 минуты 100% В, при расходе 1,8 мл/минута при 40°C. Масс-спектры (MS) записывали на масс-спектрометре Waters ZQ (сканирование 200-900 мкм) с применением режимов положительной ионизации

электрораспылением [ES⁺ с получением молекулярных ионов MH⁺] или отрицательной ионизации электрораспылением [ES⁻ с получением молекулярных ионов (M-H)⁻] с напряжением на конусе 20 В.

Способ C LCMS (MC)

Аналитическую HPLC осуществляли на колонке X-Select CSH C18 XP (2,5 мкм 30 × в. д. 4,6 мм) с элюированием с помощью водн. (NH₄)₂CO₃ 2 г/л в воде (растворитель А) и ацетонитрила (растворитель В) с применением следующего градиента элюирования: 0-3 минуты: от 5% до 100% В, 3-4 минуты 100% В, при расходе 1,8 мл/минута при 40°C. Масс-спектры (MS) записывали на масс-спектрометре Waters ZQ (сканирование 200-900 мкм) с применением режимов положительной ионизации электрораспылением [ES⁺ с получением молекулярных ионов MH⁺] или отрицательной ионизации электрораспылением [ES⁻ с получением молекулярных ионов (M-H)⁻] с напряжением на конусе 20 В.

Способ D LCMS (MD)

В дополнение к общей процедуре LCMS. Анализы выполняли на колонке YMC-Pack ODS-AQ C18 (длина 50 мм × в. д. 4,6 мм; частицы 3 мкм) при 35°C с расходом 2,6 мл/мин. Градиентное элюирование выполняли от 95% (вода + 0,1% муравьиной кислоты) / 5% ацетонитрила до 5% (вода + 0,1% муравьиной кислоты) / 95% ацетонитрила за 4,80 минуты, затем конечную композицию подвижной фазы удерживали дополнительно 1,00 мин. Стандартный объем введения составлял 2 мкл. Диапазоны обнаружения устанавливали на 190-400 нм для УФ-PDA-детектора и 100-1400 масса/заряд для MS-детектора.

Способ E LCMS (ME)

В дополнение к общей процедуре LCMS. Анализы выполняли на колонке Phenomenex Kinetex C18 (длина 50 мм × в. д. 2,1 мм; частицы 2,6 мкм) при 35°C с расходом 0,7 мл/мин. Градиентное элюирование проводили с 95% (50 мМ ацетата аммония в воде) / 5% ацетонитрила до 5% (50 мМ ацетата аммония в воде) / 95% ацетонитрил за 4,80 минуты, затем конечную композицию подвижной фазы удерживали дополнительно 1,00 мин. Стандартный объем введения составлял 2 мкл. Диапазоны обнаружения устанавливали на 190-400 нм для УФ-PDA-детектора и 100-

1400 масса/заряд для MS-детектора.

Способ F LCMS (MF)

Анализы выполняли на колонке Phenomenex GEMINI C18 (длина 100 мм × в. д. 4,6 мм; частицы 5 мкм) при 25°C с расходом 3,014 мл/мин. Градиентное элюирование проводили следующим образом: 95% (65 мМ ацетат аммония в воде + ацетонитрил (90:10)) / 5% ацетонитрила в течение 0,30 мин.; от предыдущего состава до 100% ацетонитрила за 4,26 мин.; предыдущий состав выдерживали в течение 0,60 мин. и затем от него переходили до 95% (65 мМ ацетата аммония в воде + ацетонитрил (90:10)) / 5% ацетонитрила за 1,02 мин.; конечный состав подвижной фазы выдерживали в течение еще 0,57 мин. Стандартный объем введения составлял 3 мкл. Диапазоны обнаружения устанавливали на 200-400 нм для УФ-PDA-детектора и 100-1000 масса/заряд для MS-детектора.

Способ G LCMS (MG)

В дополнение к общей процедуре LCMS. Анализы выполняли на колонке YMC-Pack ODS-AQ C18 (длина 50 мм × в. д. 4,6 мм; размер частицы 3 мкм) при 35°C с расходом 2,6 мл/мин. Градиентное элюирование проводили с применением Agilent 1260 от 95% (вода + 0,1% муравьиной кислоты) / 5% ацетонитрила до 5% (вода + 0,1% муравьиной кислоты) / 95% ацетонитрила за 4,8 мин.; полученную в результате композицию выдерживали в течение 1,0 мин.; от 5% (вода + 0,1% муравьиной кислоты) / 95% ацетонитрила до 95% (вода + 0,1% муравьиной кислоты) / 5% ацетонитрила за 0,2 мин. Стандартный объем введения составил 2 мкл. Диапазоны обнаружения устанавливали на 190-400 нм для УФ-PDA-детектора и 100-1000 масса/заряд для TOF-MS-детектора.

Способ H LCMS (MH)

В дополнение к общей процедуре LCMS. Анализы выполняли на колонке Phenomenex Kinetex C18 (длина 50 мм × в. д. 2,1 мм; частицы 1,7 мкм) при 60°C с расходом 1,5 мл/мин. Градиентное элюирование выполняли от 90% (вода + 0,1% муравьиной кислоты) / 10% ацетонитрила до 10% (вода + 0,1% муравьиной кислоты) / 90% ацетонитрила за 1,50 минуты, затем конечную композицию подвижной фазы удерживали дополнительно 0,40 мин. Стандартный объем введения составлял 2 мкл. Диапазоны обнаружения устанавливали на 254 нм для УФ-PDA-детектора и 80-

800 масса/заряд для MS-детектора.

Способ I LCMS (MI)

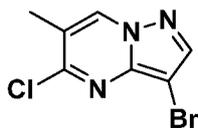
Анализы выполняли на Thermo Scientific Accucore C18 (длина 50 мм × в. д. 2,1 мм; частицы 2,6 мкм) при 35°C с расходом 1,50 мл/мин. Градиентное элюирование проводили от 95% (вода + 0,1% муравьиной кислоты) / 5% ацетонитрила до 5% (вода + 0,1% муравьиной кислоты) / 95% ацетонитрила за 1,30 минуты; полученную в результате композицию выдерживали в течение 0,5 мин.; затем конечный состав подвижной фазы; от 5% (вода + 0,1% муравьиной кислоты) / 95% ацетонитрила до 90% (вода + 0,1% муравьиной кислоты) / 10% ацетонитрила за 0,10 минуты. Объем введения составлял 1 мкл. Диапазон обнаружения MS и УФ-детектора устанавливали на 100-1000 масса/заряд и 190-400 нм соответственно.

Способ K LCMS (MK)

Аналитическую HPLC проводили на Kinetex EVO C18 30 × 2,1 мм, 5 мкм с элюированием с помощью 0,0375% TFA в воде (об./об.) (растворитель А) и 0,01875% TFA в ацетонитриле (об./об.) (растворитель В) с применением следующего градиента элюирования: 0-1,20 минуты: от 5% до 95% В, 1,2-1,55 минуты от 95% до 5% В при расходе 1,5 мл/минута при 50°C. Масс-спектры (MS) записывали с применением режимов источника ионизации ESI [ES+ с получением молекулярных ионов MH+] с напряжением на конусе 20 В.

Очистку проводили с применением системы Gilson, состоящей из двойного насоса (модель 333 и модель 334), автодозатора ASPEC, переключателя колонки и УФ-детектора. Сбор данных проводили с помощью программного обеспечения Trilution 3.0.

Каркас S1: 3-бром-5-хлор-6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин



Стадия 1

В раствор 1H-пиразол-5-амина (173 г, 2,09 моль) добавляли EtONa (343 г, 5,04 моль, 2000 мл) с последующим добавлением диэтил-2-метилпропандиоата (400 г, 2,30 моль,

392 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов. С помощью TLC (петролейный эфир/этилацетат = 0/1, соединение 4, R_f = 0,3) показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до 25°C и фильтровали с получением светло-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт перемешивали в EtOH (5 л) в течение 12 часов, фильтровали с получением белого твердого вещества. Получали 7-гидрокси-6-метил-4H-пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-он, соль натрия (540 г), в виде белого твердого вещества.

Неочищенный материал подлежал применению на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (ppm, 400 МГц), MeOD: 7,56 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 5,75 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 1,95 (s, 3H).

Стадия 2

В раствор POCl₃ (3,15 кг, 20,5 моль, 1,91 л) добавляли 7-гидрокси-6-метил-4H-пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-он, соль с натрием (366 г, 2,22 моль). Смесь перемешивали при 105°C в течение 40 часов. Смесь концентрировали с удалением большей части POCl₃ и реакционную смесь разбавляли этилацетатом (5000 мл), выливали в ледяную воду (10000 мл) и регулировали pH до 7-8 путем добавления насыщенного раствора NaHCO₃. Затем водные фазы экстрагировали этилацетатом (2000 мл × 3), объединенный органический слой промывали солевым раствором (1000 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали in vacuo. Получали указанное в заголовке соединение, 5,7-дихлор-6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин (590 г, 2,92 моль, выход 43,9%), в виде черного масла.

Неочищенный материал подлежал применению на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (ppm, 400 МГц), CDCl₃: 8,15 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 2,54 (s, 3H).

Стадия 3

В раствор 5,7-дихлор-6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидина (290 г, 1,44 моль) в THF (1,5 л) добавляли Zn (210 г, 3,21 моль), раствор аммиака (35%), (528 г, 5,27 моль,

580 мл, 3,67 экв.) и насыщенный раствор NaCl (1,5 л). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. С помощью TLC (петролейный эфир: этилацетат = 3:1) показали, что реакция завершилась. Смесь фильтровали с удалением Zn и затем экстрагировали этилацетатом (1000 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (1000 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения 5-хлор-6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидина (420 г), полученного в виде желтого твердого вещества. Неочищенный материал подлежал применению на следующей стадии без дополнительной очистки.

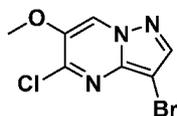
¹H ЯМР (ppm, 400 МГц), CDCl₃: 8,49 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 6,63–6,52 (m, 1H), 2,38 (s, 3H).

Стадия 4

В раствор 5-хлор-6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидина (400 г, 2,39 моль) в ацетонитриле (2 л) добавляли N-бромсукцинимид (480 г, 2,70 моль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. С помощью LCMS показали образование ожидаемого соединения. Смесь выливали в воду (2000 мл) и образованное твердое вещество собирали посредством фильтрации. Указанное в заголовке соединение, 3-бром-5-хлор-6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин (500 г, 2,03 моль, выход 85%), получали в виде желтого твердого вещества. Неочищенный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (МК) RT = 0,837 мин., масса/заряд = 247,9 (M+H)⁺.

Каркас S2: 3-бром-5-хлор-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиримидин



Стадия 1.

Разбавляли диметил-2-метоксималонат (100 г, 616,7 ммоль) в этаноле (200 мл) и добавляли в смесь 3-аминопиразола (51,25 г, 616,7 ммоль) и этанолат натрия (370 мл) в этаноле (1,65 л).

Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 16 часов. После полного

превращения, что отслеживали с помощью LCMS, смесь охлаждали при 0°C. Полученное в результате фиолетовое твердое вещество отфильтровывали и промывали с помощью EtOH при 0°C, концентрировали, совместно выпаривали с ацетонитрилом и высушивали в глубоком вакууме.

В перемешиваемый раствор 1 н. HCl добавляли порциями твердое вещество при 4-5°C. Осадок фильтровали и промывали и промывали минимальным количеством холодной воды. Бежевое твердое вещество концентрировали в вакууме и совместно выпаривали с толуолом (×3). Бежевое твердое вещество высушивали в глубоком вакууме и использовали как таковое на следующей стадии.

LCMS (MD) RT = 0,405 мин., масса/заряд = 182,0 (M+H)⁺.

Стадия 2.

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 1 (135,8 г, 7449,6 ммоль) и оксихлорида фосфора (449,8 г, 2248,9 ммоль) медленно добавляли N,N-диэтиланилин (101,71 мл, 1049,5 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 4 часов. После охлаждения избыток оксихлорида фосфора удаляли и остаток разбавляли с помощью EtOAc и промывали насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Продукт очищали посредством флэш-хроматографии с применением элюентов гептан/ EtOAc (от 100:0 до 80:20) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (44,8 г, выход 27%).

LCMS (MH) RT = 0,556 мин., масса/заряд = 218,1/220,0 (M+H)⁺.

Стадия 3.

Указанное в заголовке соединение из стадии 2 (22,1 г, 101,36 ммоль) растворяли в ацетонитриле (304 мл) и охлаждали до 0°C. Затем добавляли порциями N-бромсукцинимид (18,04 г, 101,36 ммоль) и смесь оставляли перемешивать при комнатной температуре в течение 30 мин. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, смесь разбавляли с помощью EtOAc и экстрагировали насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали посредством флэш-хроматографии с использованием элюентов гептан/ EtOAc (от 100:0 до 80:20) с получением указанного

в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (23,7 г, 78,8%).

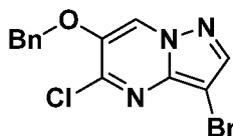
LCMS (MH) RT = 0. 769 мин., масса/заряд = 295,2/299,0 (M+H)⁺.

Стадия 4

Указанное в заголовке соединение из стадии 3 (20,0 г, 67,35 ммоль) суспендировали в EtOH (303 мл). Добавляли порциями борогидрид натрия (3,06 г, 80,8 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь поддерживали при 0°C во время непрерывного перемешивания. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, смесь гасили водой. EtOAc добавляли и экстрагировали. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии на силикагеле с использованием элюента DCM/ MeOH (от 100:0 до 90:10) с получением ожидаемого соединения в виде желтоватого твердого вещества.

LCMS (MH) RT = 0. 655 мин., масса/заряд = 260,2/262,2 (M+H)⁺.

Каркас S3: 3-бром-6-(бромметил)-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидин



Стадия 1

В раствор 2-(бензилокси)уксусной кислоты (166 г, 999 ммоль, 143 мл, 1 экв.) в MeOH (800 мл) добавляли по каплям ацетилхлорид (117 г, 1,50 моль, 107 мл, 1,5 экв.) при 10°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (170 г, 943 ммоль, 94,4% выход) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР: 400 МГц, CDCl₃: 7,45-7,30 (m, 5H), 4,66 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

Стадия 2

В раствор гидроксида натрия (33,0 г, 824 ммоль, чистота 60%, 1,1 экв.) в THF (675 мл) добавляли этилформиат (83,3 г, 1,12 моль, 90,4 мл, 1,5 экв.). Затем указанное в

заголовке соединение из стадии 1 (135 г, 749 ммоль, 1 экв.) в THF (135 мл) добавляли по каплям к смеси при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. DMF (400 мл) и этилийодид (117 г, 749 ммоль, 59,9 мл, 1 экв.) добавляли по каплям к смеси. Полученную смесь перемешивали при 35°C в течение 1 ч. Смесь выливали в ледяную воду (1500 мл) и ее экстрагировали этилацетатом (1000 мл * 3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (185 г, неочищенное) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии на основе теоретического выхода 100% без очистки.

Стадия 3

В раствор 3-аминопиразола (41,0 г, 493 ммоль, 1 экв.), указанного в заголовке соединения со стадии 2 (175 г, 740 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (1000 мл) добавляли Cs₂CO₃ (241 г, 740 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 10 часов. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, смесь охлаждали до 20°C и выливали в ледяную воду (3000 мл), регулировали до pH = 5-6 с помощью 2 М HCl (700 мл), при этом в течение этого периода осаждалось большое количество твердого вещества. Смесь фильтровали и остаток на фильтре промывали водой (600 мл). Остаток на фильтре растирали в порошок с трет-бутил-метиловым эфиром (500 мл) с получением указанного в заголовке соединения (65,0 г, 269 ммоль, выход 54,6%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР: DMSO-d₆ 400 МГц: 12,40 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,66 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,53–7,33 (m, 5H), 5,80 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 5,05 (s, 2H).

Стадия 4

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 3 (80,0 г, 332 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле (600 мл) добавляли POCl₃ (127 г, 829 ммоль, 77,0 мл, 2,5 экв.) и N, N-диэтиланилин (495 мг, 3,32 ммоль, 530 мкл, 0,01 экв.). Затем смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, смесь концентрировали в вакууме с удалением большей части CH₃CN и POCl₃. Затем смесь разбавляли этилацетатом (1000 мл) и выливали в ледяную воду (2000 мл), регулировали pH = 7 посредством карбоната калия, экстрагировали этилацетатом (1000 мл * 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором

(1000 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (66,0 г, 254 ммоль, выход 76,6%) в виде светло-желтого твердого вещества.

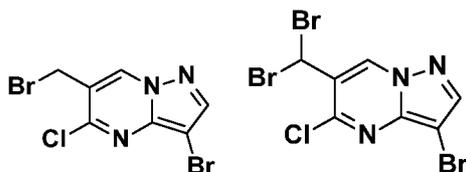
^1H ЯМР: CDCl_3 , 400 МГц, 8,27 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,58–7,39 (m, 5H), 6,61 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,19 (s, 2H).

Стадия 5

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 4 (69,0 г, 266 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (650 мл) медленно добавляли NBS (47,3 г, 266 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в порошок с раствором DCM: PE = 1:1 (300 мл) и фильтровали. Остаток на фильтре промывали водой (1000 мл) с получением ожидаемого соединения (85,3 г, 252 ммоль, выход 94,7%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР: DMSO-d_6 , 400 МГц, 9,23 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,59–7,17 (m, 5H), 5,27 (s, 2H).

Каркас S4: 3-бром-6-(бромметил)-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидин и **Каркас S5:** 3-бром-5-хлор-6-(дибромметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин



В раствор 3-бром-5-хлор-6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидина (5,00 г, 20,28 ммоль) в тетрахлорметане (100 мл) последовательно добавляли *N*-бромсукцинимид (36,10 г, 202,84 ммоль) и 2,2'-азо-бис(2-метилпропионитрил) (333 мг, 2,028 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч.

Смесь фильтровали и оставшийся неочищенный материал поднимали с помощью дихлорметана. Смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток

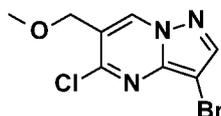
очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирующий градиент 0–5% гептан/дихлорметан (9:1)/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,885 г, выход 28%).

LCMS (MH) RT = 0,797 мин., масса/заряд = 325,7-327,7 (M+H)⁺.

Каркас S5: 3-бром-5-хлор-6-(дибромметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин получали в виде желтоватого твердого вещества (5,045 г, выход 61%).

LCMS (MH) RT = 0,966 мин., масса/заряд = 403,6-405,6 (M+H)⁺.

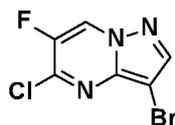
Каркас S6: 3-бром-5-хлор-6-(метоксиметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин



Раствор **каркаса S4** (1,885 г, 5,793 ммоль) в метаноле (38 мл) нагревали в запаянной трубке при 100°C в течение 6 ч. После охлаждения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли в этилацетате. Смесь промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Органический слой высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирующий градиент 0–20% гептан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,378 г, выход 86%).

LCMS (MH) RT = 0,724 мин., масса/заряд = 275,9-277,9 (M+H)⁺.

Каркас S7: 3-бром-5-хлор-6-фтор-пиразоло[1,5-а]пиримидин



Стадия 1

К смеси диэтилового сложного эфира 2-фтормалоновой кислоты (10 г, 56,129 ммоль) в этаноле (170 мл) добавляли 1Н-пиразол-3-иламин (4,664 г, 56,129 ммоль) и раствор

этоксида натрия (21 вес. % в этаноле) (42 мл, 112,258 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 30 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и выпаривали совместно с толуолом. 1 М раствор HCl (100 мл) добавляли к остатку. Добавляли воду к реакционной смеси и осадок фильтровали. Осадок суспендировали в ацетонитриле и выпаривали до сухого состояния. Остаток суспендировали в толуоле и выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (6,85 г, выход 72%), которое использовали без дополнительных процедур очистки.

LCMS (МН) RT = 0,100 мин., масса/заряд = 170,1 (M+H)⁺.

Стадия 2

К смеси указанного в заголовке соединения из стадии 1 (6,85 г, 40 504 ммоль) и оксихлорид фосфора(V) (50 мл, 263,276 ммоль) медленно добавляли диэтилфениламин (11 мл, 56,706 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, затем нагревали при 120°C в течение 3 ч. После охлаждения реакционную смесь совместно выпаривали с толуолом при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли этилацетатом и охлаждали до 0°C. Медленно добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и объединенные органические фазы высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирующий градиент 5–20% гептан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (5,107 г, выход 61%).

LCMS (МН) RT = 0,664 мин., масса/заряд = 206,0-207,9 (M+H)⁺.

Стадия 3

К смеси указанного в заголовке соединения из стадии 2 (4,395 г, 21,334 ммоль) в ацетонитриле (64 мл) при 0°C добавляли порциями *N*-бромсукцинимид (3,797 г, 21,334 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу высушивали над безводным

сульфатом магния, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирующий градиент 5–20% гептан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (5,796 г, выход 95%).

LCMS (MH) RT = 0,859 мин., масса/заряд = 283,9-285,9 (M+H)⁺.

Стадия 4

Указанное в заголовке соединение из стадии 3 (5,79 г, 20,344 ммоль) в водном растворе аммиака (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом и водным раствором карбоната натрия. После разделения водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирующий градиент 10-50% гептан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтоватого твердого вещества (4,10 г, выход 76%).

LCMS (MH) RT = 0,615 мин., масса/заряд = 265-267 (M+H)⁺.

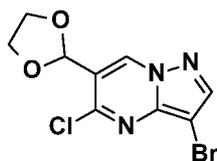
Стадия 5

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 4 (5,060 г, 19,061 ммоль) в диоксане (50 мл) добавляли изопентилнитрит (5,133 мл, 38,122 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал промывали водой. Органический слой высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирующий градиент 10–20% гептан/этилацетат) с получением ожидаемого соединения в виде желтого твердого вещества (2,158 г, выход 45%).

LCMS (MH) RT = 0,707 мин., масса/заряд = 249,9-251,9 (M+H)⁺.

Каркас S8: 3-бром-5-хлор-6-(дибромметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин

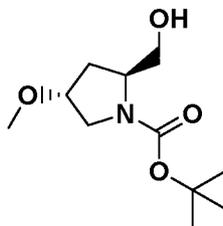
83



В раствор **каркаса S5** (5,00 г, 12,479 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (38 мл) добавляли этиленгликоль (15,5 мл, 249,580 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирующий градиент 0–20% гептан/этилацетат) с получением ожидаемого соединения в виде бежевого твердого вещества (2,89 г, выход 76%).

LCMS (MH) RT = 0,703 мин., масса/заряд = 303,9-305,9 (M+H)⁺.

Пирролидин P1: трет-бутил(2*S*,4*R*)-2-(гидроксиметил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат



Стадия 1

В раствор (2*S*,4*R*)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (8,3 г, 35,892 ммоль) в безводном ацетонитриле (500 мл) добавляли оксид серебра(I) (24,9 г, 107,67 ммоль) с последующим добавлением йодметана (11,2 мл, 179,4 ммоль), охлажденного при 0°C. Полученную в результате суспензию медленно нагревали до температуры окружающей среды и энергично перемешивали в течение 2 дней. После завершения, что отслеживали с помощью LCMS, твердый материал удаляли посредством фильтрации и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с использованием элюирования градиента

гептан/EtOAc (от 10:0 до 5:5) с получением указанного в заголовке продукта (8,8 г, выход: 94%) в виде бесцветной жидкости.

LCMS (MH) RT = 0,691 мин., масса/заряд = 160,1 (M-56)⁺.

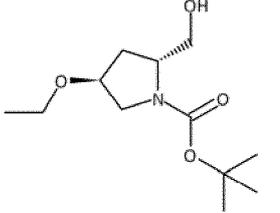
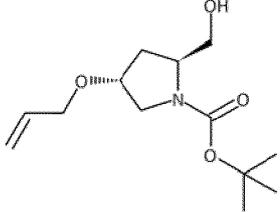
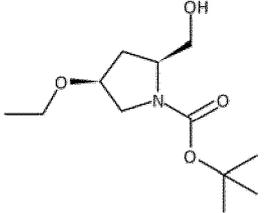
Стадия 2

Указанное в заголовке соединение из стадии 1 (8,8 г, 33,938 ммоль) растворяли в сухом THF и охлаждали до 0°C в атмосфере N₂. Порциями добавляли алюмогидрид лития (2,58 г, 67,876 ммоль) и перемешивали в течение 2 часов. При завершении, что отслеживали с помощью LCMS, H₂O добавляли для гашения реакционной смеси и ее фильтровали через слой целита с прополаскиванием с помощью EtOAc. Продукт очищали посредством флеш-хроматографии (на силикагеле) с использованием DCM/MeOH в качестве элюентов (от 100: до 95:5) с получением ожидаемого соединения в виде бесцветного масла (6,2 г, 78,99%).

LCMS (MH) RT = 0,518 мин., масса/заряд = 132,1 (M-99)⁺.

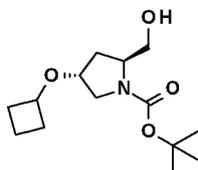
Подобным образом получали следующие промежуточные соединения

№ промежуточного соединения	Структура	Выход	ЯМР
P2		выход 93% в виде бесцветного масла	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) 4,69 (1H, t, J = 5,6 Гц), 4,05–4,00 (1H, m), 3,79–3,70 (1H, m), 3,41–3,32 (6H, m), 2,00–1,99 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,09 (3H, t, J=7,0 Гц).
P11		выход 49% в виде бесцветного масла	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) 4,01–3,92 (3H, m), 3,70–3,65 (2H, m), 3,56–3,42 (4H, m), 2,21–2,12 (1H, m), 1,78 (1H, s), 1,45 (9H, s), 1,18 (3H, t, J=7,2 Гц)

P12		<p>выход 93% в виде бесцветного масла</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) 4,26 (1H, s), 4,05 (1H, dq, J=2,0, 7,2 Гц), 4,00–3,95 (1H, m), 3,69 (1H, dd, J=2,7, 11,4 Гц), 3,56 (6H, dd, J=7,0, 11,4 Гц), 3,49–3,42 (2H, m), 3,39 (1H, dd, J=4,6, 11,8 Гц), 2,13–2,03 (1H, m), 1,70–1,66 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,18 (3H, t, J=6,6 Гц).
P13		<p>выход 99% в виде бесцветного масла</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) 5,95–5,84 (1H, m), 5,31–5,17 (2H, m), 4,13–4,06 (1H, m), 4,01 (1H, s), 3,97 (2H, dd, J=1,2, 5,3 Гц), 3,71 (1H, d, J=12,5 Гц), 3,61 (1H, s), 3,57 (1H, dd, J=7,0, 11,4 Гц), 3,40 (1H, dd, J=4,7, 12,2 Гц), 2,18–2,04 (1H, m), 1,65 (1H, m), 1,47 (9H, s)
P14		<p>выход 100% в виде бесцветного масла</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) 4,02–3,93 (2H, m), 3,80–3,73 (2H, m), 3,56–3,42 (4H, m), 2,27–2,12 (1H, m), 1,80 (1H, s), 1,46 (9H, s), 1,19 (3H, t, J=7,1 Гц)

Пирролидин**P3:***трет*-бутил-(2S,4R)-4-(циклобутоксид)-2-

(гидрокси)пирролидин-1-карбоксилат



Стадия 1

К суспензии O1-бензил-O2-метил(2S,4R)-4-гидрокси-пирролидин-1,2-дикарбоксилата (5,0 г, 17,90 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли 1H-имидазол (2,438 г, 35,80 ммоль) и *трет*-бутилдиметилсилилхлорид (4,048 г, 26,85 ммоль). Реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч., добавляли 1*H*-имидазол (2,438 г, 35,80 ммоль) и *трет*-бутилдиметилсилилхлорид (4,048 г, 26,85 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирующий градиент 0–20% циклогексан/этилацетат) с получением О1-бензил-О2-метил(2*S*,4*R*)-4-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (6,372 г, выход 90%) в виде бесцветного масла.

LCMS (MA) RT = 3,36 мин., масса/заряд = 394,1 (M+H)⁺.

Стадия 2

К суспензии трибромида висмута(1,423 г, 3,17 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) в атмосфере аргона при 0°C добавляли триэтилсилан (2,54 мл, 15,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. при 0°C и добавляли суспензию указанного в заголовке соединения из стадии 1 (4,160 г, 10,57 ммоль) и циклобутанона (3,95 мл, 52,85 ммоль) в ацетонитриле (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч., затем при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь фильтровали и промывали этилацетатом. Фильтрат разбавляли водой и этилацетатом. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирующий градиент 0–20% циклогексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла (2,03 г, выход 55%).

LCMS (MA) RT = 2,70 мин., масса/заряд = 334,1 (M+H)⁺.

Стадия 3

К суспензии указанного в заголовке соединения из стадии 2 (2,030 г, 6,09 ммоль) в метаноле (35 мл) в атмосфере аргона добавляли 10% Pd/C (200 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали на слое целита и промывали метанолом и

этилацетатом. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1,205 г, выход 99%), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 4,07–3,91 (3H, m), 3,75–3,75 (3H, s), 3,15–3,10 (1H, m), 3,03–2,98 (1H, m), 2,59 (1H, s), 2,26–2,17 (3H, m), 2,05–1,85 (3H, m), 1,74–1,65 (1H, m), 1,57–1,46 (1H, m).

Стадия 4

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 3 (1,205 г, 6,05 ммоль) в тетрагидрофуране (90 мл) добавляли триэтиламин (2,53 мл, 18,15 ммоль), DMAP (74 мг, 0,61 ммоль) и Vos_2O (3,961 г, 18,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирующий градиент 0–20% циклогексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (1,460 г, 81%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 4,44–4,32 (1H, m), 4,11–4,05 (1H, m), 4,00–3,91 (1H, m), 3,75 (3H, m), 3,63–3,41 (2H, m), 2,32–2,18 (3H, m), 2,09–1,92 (3H, m), 1,74–1,66 (1H, m), 1,56–1,51 (1H, m), 1,48–1,41 (9H, m).

Стадия 5

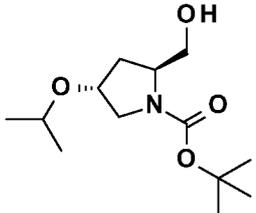
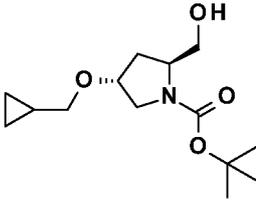
К суспензии указанного в заголовке соединения из стадии 4 (1,460 г, 4,88 ммоль) в смеси EtOH/THF 1:1 (44 мл), охлажденной при 0°C, добавляли борогидрид натрия (369 мг, 9,76 ммоль) и хлорид кальция (542 мг, 4,88 ммоль). Раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили путем добавления воды и 1 М водного раствора HCl до $\text{pH}=4$. Добавляли EtOAc . Слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 40 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием циклогексана/ EtOAc от 100:0 до 50:50 в качестве элюента.

Ожидаемые фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении с получением

ожидаемого соединения в виде бесцветного масла (1,242 г, 4,58 ммоль, 94%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), 4,14–4,06 (1H, m), 4,00–3,90 (2H, m), 3,72 (1H, dd, $J=2,4$, 11,5 Гц), 3,59–3,54 (2H, m), 3,38 (1H, dd, $J = 4,6$, 12,0 Гц), 2,27–2,19 (2H, m), 2,13–1,89 (3H, m), 1,75–1,64 (2H, m), 1,55–1,51 (1H, m), 1,49 (9H, m).

Подобным образом получали следующие промежуточные соединения

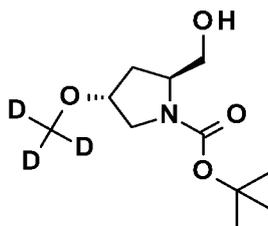
№ промежуточного соединения	Структура	Выход	^1H ЯМР
P4		выход 97% в виде бесцветного масла	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 4,13–4,05 (2H, m), 3,74–3,50 (4H, m), 3,42 (1H, dd, $J = 4,7$, 12,0 Гц), 2,10–2,06 (2H, m), 1,69–1,64 (1H, m), 1,48 (9H, s), 1,16 (6H, t, $J = 6,1$ Гц).
P5		выход 95% в виде бесцветного масла	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO), 4,70–4,67 (1H, m), 4,06–4,01 (1H, m), 3,79–3,70 (1H, m), 3,44–3,31 (3H, m), 3,28–3,20 (2H, m), 3,17–3,12 (1H, m), 2,07–1,86 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,02–0,89 (1H, m), 0,44 (2H, d, $J = 8,0$ Гц), 0,17–0,12 (2H, m).

Пирролидин

P6:

трет-бутил(2S,4R)-2-(гидроксиметил)-4-

(тридейтериометокси)пирролидин-1-карбоксилат



Стадия 1

В раствор 1-(трет-бутил)-2-метил(2S,4R)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (3,2 г, 13,046 ммоль), растворенного в сухом тетрагидрофуране (65 мл), при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (1,044 г, 26,092 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин. Добавляли йодметан-d3 (1,624 г, 26,092 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили при 0°C водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирующий градиент 0–50% гептан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,6 г, выход 39%).

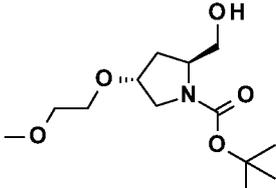
LCMS (MH) RT = 0,736 мин., масса/заряд = 163,1 (M+H)⁺-Вос.

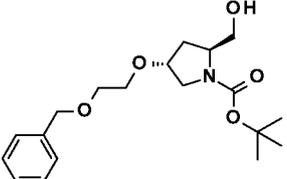
Стадия 2

К указанному в заголовке соединению из стадии 1 (2,6 г, 10,471 ммоль) добавляли по каплям раствор борандиметилсульфидного комплекса (2,0 M/THF) (15 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь осторожно гасили метанолом при 0°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирующий градиент 0–40% гептан/этилацетат) с получением ожидаемого соединения в виде бесцветного масла (2,2 г, выход 90%).

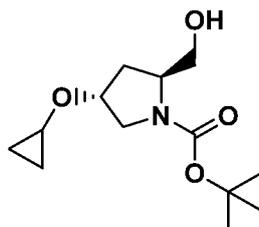
LCMS (MH) RT = 0,534 мин., масса/заряд = 135,1 (M+H)⁺-Вос.

Подобным образом получали следующие промежуточные соединения

№ промежуточного соединения	Структура	Выход	LCMS
P7		выход 61% в виде желтоватого масла	LCMS (MH) RT = 0,545 мин., масса/заряд = 220,1 (M+H) ⁺ - 55,

P8		выход 83% в виде розоватого масла	LCMS (MH) RT = 0,876 мин., масса/заряд = 296,1 (M+H) ⁺ - 55,
----	---	--	---

Пирролидин P9: трет-бутил(2S,4R)-4-циклопропокси-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат



Стадия 1

К суспензии бензилхлорформиата (23,4 мл, 166,8 ммоль) в THF/воде (100 мл/50 мл) при интенсивном перемешивании добавляли карбонат калия (46,11 г, 333,6 ммоль), затем осторожно добавляли гидрохлорид метил(2S,4R)-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоксилата (16,15 г, 111,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, смесь подкисляли 1 М водным раствором HCl до pH = 1. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 100 мл) и объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с использованием циклогексана/EtOAc (от 100:0 до 0:100) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (20,58 г, выход 66%).

LCMS (MA) RT = 1,93 мин., масса/заряд = 280,1 (M+H)⁺

Стадия 2

Ацетат палладия (II) (787 мг, 3,50 ммоль) и 1,10-фенантролин (695 мг, 3,85 ммоль) растворяли в сухом дихлорметане (40 мл) в атмосфере аргона и полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. при комнатной температуре. Затем добавляли этилвиниловый эфир (140 мл). Раствор дегазировали посредством барботирования

аргона в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. при комнатной температуре и добавляли раствор указанного в заголовке соединения из стадии 1 (9,79 г, 35,05 ммоль) в атмосфере аргона в сухом дихлорметане (110 мл). Реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение ночи. После полного превращения, контролируемого посредством TLC-пластины, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (100 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 x 60 мл). Объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием циклогексана/EtOAc (от 100:0 до 50:50) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла (6,796 г, 64%).

LCMS (MA) RT = 2,56 мин., масса/заряд = 306,1 (M+H)⁺

Стадия 3

В атмосфере аргона к суспензии диэтилцинка в гексане 1 M (86,0 мл, 85,53 ммоль) в DCM (300 мл), охлажденном до 0°C, добавляли по каплям диодметан (6,94 мл, 85,53 ммоль) в DCM (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем указанное в заголовке соединение из стадии 2 (8,70 г, 28,51 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли по каплям при 0°C. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи при к. т. При отслеживании с помощью LCMS выявили частичное превращение и смесь дополнительно перемешивали при к. т. в течение 10 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (150 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 x 100 мл). Объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (6,69 г, выход 74%). Неочищенное вещество непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (MA) RT = 2,55 мин., масса/заряд = 320,1 (M+H)⁺

Стадия 4

В атмосфере аргона к суспензии указанного в заголовке соединения из стадии 3 (2,83 г,

8,88 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли палладий на угле 10% (275 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 4 ч. После полного превращения, контролируемого посредством TLC-пластины, смесь фильтровали на целите и промывали с помощью MeOH и EtOAc. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1,54 г, выход 94%). Неочищенное вещество непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 4,11–4,06 (1H, m), 3,75 (1H, t, J=7,8 Гц), 3,62 (3H, s), 3,28–3,23 (1H, m), 2,95 (1H, dd, J=4,7, 11,5 Гц), 2,84 (1H, qd, J=1,3, 11,6 Гц), 2,67 (1H, s), 2,08–2,01 (1H, m), 1,90–1,83 (1H, m), 0,48–0,41 (4H, m).

Стадия 5

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 4 (1,54 г, 8,31 ммоль) в THF (125мл) добавляли Et₃N (3,48 мл, 24,94 ммоль), DMAP (101 мг, 0,83 ммоль) и затем Вos₂O (5,44г, 24,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием циклогексана/EtOAc (от 100:0 до 50:50) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (1,52 г, выход 64%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 4,18–4,13 (2H, m), 3,67 (3H, s), 3,45 (2H, dd, J=4,5, 7,5 Гц), 3,33–3,29 (1H, m), 2,39–2,28 (1H, m), 2,03–1,92 (1H, m), 1,34 (9H, s), 0,50–0,43 (4H, m).

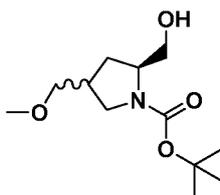
Стадия 6

К суспензии указанного в заголовке соединения из стадии 5 (1,52 г, 5,34 ммоль) в смеси EtOH/THF 1:1 (50 мл), охлажденной при 0°C, добавляли борогидрид натрия (404 г, 10,68 ммоль) и хлорид кальция (593 мг, 5,34 ммоль). Раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч при к. т. Реакционную смесь гасили путем добавления воды и 1 М водного раствора HCl до pH=4. Добавляли EtOAc. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 40 мл). Объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием

циклогексана/EtOAc (от 100:0 до 50:50) в качестве элюента с получением ожидаемого соединения в виде бесцветного масла (1,30 г, выход 95%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 4,71 (1H, t, J=5,7 Гц), 4,15–4,10 (1H, m), 3,73 (1H, s), 3,47–3,43 (3H, m), 3,28–3,23 (2H, m), 2,08–1,92 (2H, m), 1,40 (9H, s), 0,48–0,42 (4H, m).

Пирролидин P10: трет-бутил(2S)-2-(гидроксиметил)-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат



Стадия 1

К (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоновой кислоте (10 г, 43,243 ммоль) добавляли борандиметилсульфидный комплекс (30 мл) при 0°C в атмосфере азота. Смесь самопроизвольно начала нагреваться с выделением пузырьков газа. Перемешивание смеси поддерживали в течение 16 ч. при комнатной температуре. Метанол добавляли медленно и по каплям при 0°C до того момента, пока барботирование не останавливали, и смесь концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (9,3 г, выход: 99%). Неочищенный продукт использовали как таковой на следующей стадии.

LCMS (МН) RT = 0,340 мин., масса/заряд = 162,1 (M-56) / 118,2 (M-100).

Стадия 2

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 1 (9,17 г, 42,206 ммоль) в DMF (130мл) добавляли имидазол (5,75 г, 84,41 ммоль) с последующим добавлением трет-бутилхлордифенилсилана (11,93 мл, 46,427 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 16 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, добавляли раствор насыщенного NaHCO₃ (200 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (4 × 100 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем с использованием гептана/EtOAc (от 100:0 до 40:60) в качестве элюента с

получением ожидаемого соединения в виде желтоватой камеди (3,75 г, выход: 19,5%).

LCMS (МН) RT = 1,396 мин., масса/заряд = 356,1 (M-100).

Стадия 3

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 2 (3,75 г, 8,23 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли порциями перйодинан Десса-Мартина (6,981 г, 16,458 ммоль) при комнатной температуре и продолжали перемешивание в течение 16 ч.

Добавляли раствор, представляющий собой насыщенный водный раствор NaHCO₃ (100 мл) и смесь экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Продукт очищали на колонке силикагеля с использованием в качестве элюента гептана/EtOAc (80:20) с получением ожидаемого соединения (3,6 г, выход: 96%) в виде бесцветной камеди.

LCMS (МН) RT = 1,478 мин., масса/заряд = 354,1 (M-100) / 320,0 (M-259).

Стадия 4

К хлориду метоксиметил)трифенилфосфония (5,78 г, 16,88 ммоль) в сухом THF (25 мл) добавляли порциями раствор бис(триметилсилил)амида калия 1 М в THF (17 мл, 16,884 ммоль) при -78°C и продолжали перемешивание в течение 30 мин. К смеси добавляли указанное в заголовке соединение из стадии 3 (3,83 г, 8,442 ммоль) в сухом THF (15 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при той же температуре. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (100 мл) и его экстрагировали с помощью EtOAc (4 × 50 мл). Объединенный органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Продукт очищали на колонке с силикагелем с использованием гептана/EtOAc (93:7) в качестве элюента с получением ожидаемого соединения в виде желтоватого вязкого масла (3,06 г, выход: 75%).

LCMS (МН) RT = 1,650 мин., масса/заряд = 382,1 (M-100).

Стадия 5

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 4 (3,03 г, 6,298 ммоль) в

этилацетате (20 мл) добавляли палладий на активированном угле с влажностью 10% (0,5 г), продували с помощью атмосферы водорода (баллон) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, смесь фильтровали над слоем целита с прополаскиванием с помощью EtOAc. Растворитель удаляли на ротационном испарителе. Неочищенный продукт высушивали под высоким вакуумом с получением ожидаемого соединения в виде желтой камеди (2,95 г, выход: 96,83%), которое применяли как таковое в следующей стадии.

LCMS (MH) RT = 1,645 мин., масса/заряд = 384,1 (M-100).

Стадия 6

К указанному в заголовке соединению из стадии 5 (2,95 г, 6,098 ммоль) в THF (40 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония 1 М в THF (18,3 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 16 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали дважды с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ (50 мл). Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем с использованием гептана/EtOAc (80:20) в качестве элюента с получением ожидаемого продукта в качестве бесцветного масла (1,29 г, выход: 86%).

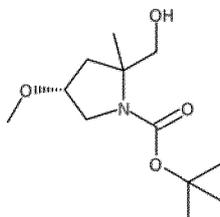
LCMS (MH) RT = 0,595 мин., масса/заряд = 190,1 (M-56) / 146,1 (M-100).

Пирролидин

P15:

трет-бутил-

(4R)-2-(гидроксиметил)-4-метокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилат



Стадия 1

В раствор (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (8,3 г, 35,892 ммоль) в безводном ацетонитриле (500 мл) добавляли оксид

серебра(I) (24,9 г, 107,67 ммоль) с последующим добавлением йодметана (11,2 мл, 179,4 ммоль), охлажденного при 0°C. Полученную в результате суспензию медленно нагревали до температуры окружающей среды и энергично перемешивали в течение 2 дней. После завершения, что отслеживали с помощью LCMS, твердый материал удаляли посредством фильтрации и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с использованием элюирования градиента гептан/EtOAc (от 10:0 до 5:5) с получением указанного в заголовке продукта (8,8 г, выход: 94%) в виде бесцветной жидкости.

LCMS (МН) RT = 0,691 мин., масса/заряд = 160,1 (M-56)⁺.

Стадия 2

Н-бутиллитий 2,5 М в н-гексане (6,94 мл, 17,35 ммоль) добавляли по каплям при 5°C к раствору диизопропиламина (2,44 мл, 17,35 ммоль) в THF (100 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Затем смесь охлаждали до -35°C и объединяли с помощью раствора указанного в заголовке соединения из стадии 1 (3,00 г, 11,57 ммоль) в THF (100 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. и затем охлаждали до -78°C. Добавляли по каплям метилйодид (1,080 мл, 17,35 ммоль) и смесь перемешивали в течение 4 ч. при -78°C. Затем добавляли по каплям 10 мл насыщ. раствора хлорида аммония и смесь нагревали до к. т. Затем ее смешивали с водой и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенную органическую фазу высушивали на сульфате натрия, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с использованием циклогексана/EtOAc (80/20) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (1,548 г, 5,66 ммоль, выход 49%).

Стадия 3

К суспензии указанного в заголовке соединения из стадии 2 (1,55 г, 5,66 ммоль) в смеси EtOH/THF (30 мл/30 мл), охлажденной при 0°C, добавляли борогидрид натрия (0,428 г, 11,33 ммоль) и хлорид кальция (0,629 г, 5,66 ммоль). Раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили путем добавления воды и 1 М водного раствора HCl до pH=4. Добавляли EtOAc и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 60 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и

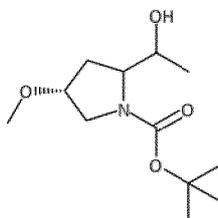
концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием циклогексана/EtOAc (от 100:0 до 60:40) в качестве элюента с получением ожидаемого продукта в виде бесцветного масла (0,782 г, 3,19 ммоль, выход 56%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) 4,77–4,68 (1H, m), 3,85–3,79 (1H, m), 3,72–3,36 (3H, m), 3,31–3,23 (1H, m), 3,22–3,20 (3H, m), 2,33–2,13 (1H, m), 1,77–1,65 (1H, m), 1,39 (9H, d, $J=3,8$ Гц), 1,28–1,22 (3H, m).

Пирролидин**P16:**

трет-бутил-

(4R)-2-(1-гидроксиэтил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат



Стадия 1

К перемешиваемому раствору 2 М раствора оксалилхлорида в DCM (10 мл, 20 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при -78°C добавляли по каплям диметилсульфоксид (2,84 мл, 40 ммоль) через шприц. Смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин. и добавляли раствор **пирролидина P1** (2,31 г, 10 ммоль) в дихлорметане (25 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 15 минут и добавляли триэтиламин (4,30 мл, 40 ммоль). Через 15 минут робеспечивали нагревание реакционной смеси до 0°C и ее перемешивали при этой температуре в течение 30 минут. Смесь промывали водой и соевым раствором, высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием а циклогексана/EtOAc (0–50%) с получением указанного в заголовке соединения (смесь диастереомера) в виде бесцветного масла (2,44 г).

Диаст. 1: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 9,45 (1H, d, $J=3,8$ Гц), 4,23–4,17 (1H, m), 3,98–3,93 (1H, m), 3,75 (1H, d, $J=12,0$ Гц), 3,57–3,49 (1H, m), 3,35 (3H, s), 2,29–2,19 (1H, m), 2,00–1,89 (1H, m), 1,45 (9H, s).

Диаст. 2: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 9,57 (1H, d, $J=2,7$ Гц), 4,32 (1H, t, $J=8,1$ Гц), 3,98–3,93 (1H, m), 3,57–3,49 (2H, m), 3,35 (3H, s), 2,29–2,19 (1H, m), 2,00–1,89 (1H, m), 1,49 (9H, s).

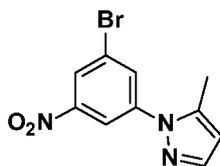
Стадия 2

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 1 (1,63 г, 7,10 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (105 мл) в атмосфере азота, охлажденный до 0°C , добавляли посредством шприца бромид метилмагния (3 М в диэтиловом эфире; 5,92 мл, 17,77 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение двух часов при 0°C . Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием циклогексана/ EtOAc (100/0–50/50) с получением ожидаемого соединения (смесь диастереомера) в виде бесцветного масла (150 мг, 0,611 ммоль).

Диаст. 1: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) , 4,06–3,68 (4H, m), 3,32–3,31 (4H, m), 2,17–2,09 (1H, m), 1,82–1,68 (1H, m), 1,50 (9H, s), 1,15 (3H, d, $J=6,6$ Гц).

Диаст. 2: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) , 4,06–3,68 (4H, m), 3,32–3,31 (4H, m), 2,17–2,09 (1H, m), 1,82–1,68 (1H, m), 1,50 (9H, s), 1,09 (3H, d, $J=6,7$ Гц).

Промежуточное соединение II: 1-(3-бром-5-нитрофенил)-5-метил-1H-пиразол



Стадия 1

В запаянной трубке 1-бром-3-йод-5-нитробензол (3,0 г, 9,149 ммоль) растворяли в DMSO (9 мл). Добавляли *трет*-бутилкарбазат (1,451 г, 10,979 ммоль), карбонат цезия (4,471 г, 13,723 ммоль) и йодид меди(I) (174 мг, 0,915 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над безводным

сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирующий градиент 0–15% гептан/этилацетат) с получением *трет*-бутил-1-(3-бром-5-нитрофенил)гидразин-1-карбоксилата (1,045 г, выход 34%) в виде коричневого липкого твердого вещества.

LCMS (МН) RT = 1,044 мин., масса/заряд = 275,9-277,9 (M+H)⁺.

Стадия 2

Указанное в заголовке соединение из стадии 1 (1,040 г, 3,131 ммоль) растворяли в HCl (4 M/диоксан) (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного дигидрохлорида (3-бром-5-нитрофенил)гидразина (950 мг, выход 100%) в виде коричневого твердого вещества, которое применяли без дополнительных процедур очистки.

LCMS (МН) RT = 0,518 мин., масса/заряд = 231,9-233,9 (M+H)⁺.

Стадия 3

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 2 (950 мг, 3,131 ммоль) в этаноле (12 мл) добавляли триэтиламин (1,306 мл, 9,39 ммоль) с последующим добавлением этил-2-((диметиламино)метил)-3-оксобутаноата (696 мг, 3,757 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование растворителя 80/20% гептан/этилацетат) с получением этил-1-(3-бром-5-нитрофенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата (780 мг, выход 75%) в виде оранжевого твердого вещества.

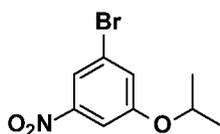
LCMS (МН) RT = 1,026 мин., масса/заряд = 353,9-356,0 (M+H)⁺.

Стадия 4

В колбе под давлением к указанному в заголовке соединению из стадии 3 (780 мг, 2,202 ммоль) добавляли уксусную кислоту/HBr (3:1) (7 мл) и смесь нагревали при 150°C в течение 5 дней. После охлаждения, растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Органический слой высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирующий элюент 90/10% гептан/этилацетат) с получением ожидаемого соединения (300 мг, выход 48%) в виде коричневого твердого вещества.

LCMS (MH) RT = 0,896 мин., масса/заряд = 281,9-283,9 (M+H)⁺.

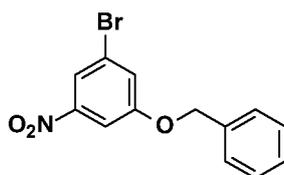
Промежуточное соединение I2: 1-бром-3-нитро-5-(пропан-2-илокси)бензол



В раствор 3-бром-5-нитрофенола (5,0 г, 22,9 ммоль) в ацетоне (100 мл) добавляли порциями карбонат калия (4,75 г, 34,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли 2-йодпропан (4,0 мл, 68,70 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Нерастворимый материал отфильтровывали и промывали ацетоном. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением ожидаемого соединения (6,0 г, выход 100%) в виде желтой жидкости.

LCMS (MA) RT = 3,12 мин., масса/заряд = 260,1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение I3: 1-(бензилокси)-3-бром-5-нитробензол

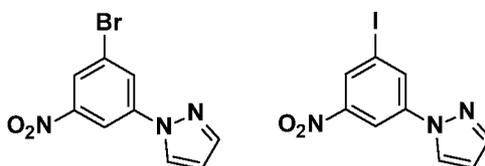


В раствор 3-бром-5-нитрофенола (20 г, 91,74 ммоль) в ацетоне (200 мл) добавляли порциями карбонат калия (19,02 г, 137,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали

при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли бромметилбензол (11,46 мл, 96,33 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Нерастворимый материал отфильтровывали и промывали ацетоном. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением ожидаемого соединения (28,3 г, выход 100%) в виде кремового твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8,01–7,99 (1H, m), 7,79–7,78 (1H, m), 7,48–7,44 (6H, m), 5,16 (2H, s).

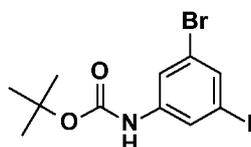
Промежуточное соединение I4: смесь 1-(3-бром-5-нитрофенил)-1H-пиразола и 1-(3-йод-5-нитрофенил)-1H-пиразола



В колбе под давлением находятся 3-бром-5-йоднитробензол (7,2 г, 21,958 ммоль), пиразол (1,495 г, 21,958 ммоль), йодид меди(I) (836 мг, 4,392 ммоль), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (1,249 мл, 21,958 ммоль) и карбонат цезия (21,67 г, 65,67 ммоль) в DMF (45 мл). Реакционную смесь барботировали с помощью потока азота в течение 5 мин. и смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали над слоем целита и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирующий градиент 0–20% гептан/этилацетат) с получением смеси ожидаемого соединения и 1-(3-йод-5-нитрофенил)-1H-пиразола (3,3 г, выход 25%) в виде коричневого твердого вещества.

LCMS (MH) RT = 0,902 мин., масса/заряд = 267,9-269,9 (M+H)⁺, и RT = 0,942 мин., масса/заряд = 315,9 (M+H)⁺.

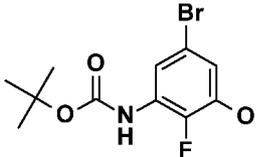
Промежуточное соединение I5: трет-бутил-N-(3-бром-5-йодфенил)карбамат



К перемешиваемому раствору 3-бром-5-йод-бензойной кислоты (30 г, 91,77 ммоль) в сухом *трет*-бутаноле (150 мл) и триэтиламинe (16,6 мл, 119,30 ммоль) в атмосфере аргона добавляли дифенилфосфорилазид (21,7 мл, 100,95 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 80°C в атмосфере аргона в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате и последовательно промывали 10% раствором гидроксида натрия, водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирующий элюент 90/10% циклогексан/этилацетат) с получением ожидаемого соединения (32,2 г, выход 88%) в виде желтоватого аморфного твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 9,66 (1H, s), 7,86 (1H, t, J=1,6 Гц), 7,70 (1H, t, J=1,8 Гц), 7,50 (1H, t, J=1,6 Гц), 1,48–1,47 (9H, m).

Подобным образом получали:

№ промеж. соед.	Структура	Название	Промежуточное соединение	Аналитические данные
I6		трет-бутил N-(5-бром-2-фтор-3-метоксифенил)карбамат	Из 5-бром-2-фтор-3-метокси-бензойной кислоты выход 82% в виде белого твердого вещества	LCMS (МА) RT = 3,01 мин., масса/заряд = 320–322 (M+H) ⁺ .

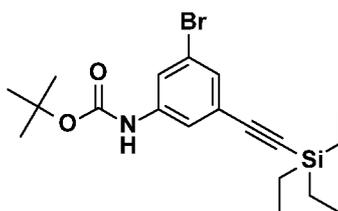
Промежуточное

соединение

I7:

трет-бутил-

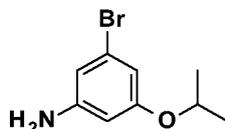
N-{3-бром-5-[2-(триэтилсилил)этинил]фенил}карбамат



В раствор **промежуточного соединения I5** (32,2 г, 80,9 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (250 мл) в атмосфере аргона добавляли (триэтилсилил)ацетилен (21,74 мл, 121,35 ммоль), дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (2,84 г, 4,045 ммоль), йодид меди (770 мг, 4,045 ммоль) и триэтиламин (33,83 мл, 242,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирующий элюент 90/10% циклогексан/этилацетат) с получением ожидаемого соединения (27,1 г, выход 82%) в виде коричневого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 7,63 (1H, m), 7,45–7,37 (1H, m), 7,30–7,27 (1H, m), 6,47–6,43 (1H, m), 1,54–1,53 (9H, m), 1,08–1,03 (9H, m), 0,71–0,65 (6H, m).

Промежуточное соединение I8: 3-бром-5-(пропан-2-илокси)анилин

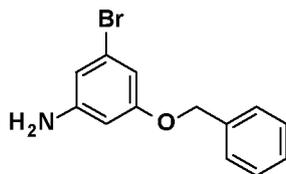


В раствор **промежуточного соединения I2** (6,0 г, 22,9 ммоль) в этаноле (140 мл) добавляли порциями дигидрат хлорида олова(II) (20,7 г, 91,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду. Водной фазе повышали основность с помощью 33% раствора NaOH и ее перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. После экстрагирования этилацетатом органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирующий градиент 10-40% циклогексан/этилацетат) с получением ожидаемого соединения (5,30 г, 100% выход) в виде желтоватой жидкости.

LCMS (MA) RT = 2,51 мин., масса/заряд = 232,1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение I9: 3-(бензилокси)-5-броманилин

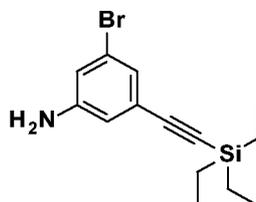
104



В раствор **промежуточного соединения I3** (13 г, 42,19 ммоль) в этаноле (250 мл) добавляли порциями дигидрат хлорида олова(II) (38,08 г, 168,76 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду. Водной фазе повышали основность с помощью 33% раствора NaOH и ее перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. После экстрагирования этилацетатом органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирующий градиент 10-40% циклогексан/этилацетат) с получением ожидаемого соединения (11,35 г, выход 96%) в виде бледно-желтого масла.

LCMS (MA) RT = 2,93 мин., масса/заряд = 280,0 (M+H)⁺.

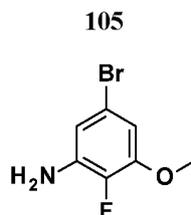
Промежуточное соединение I10: 3-бром-5-[2-(триэтилсилил)этинил]анилин



В раствор **промежуточного соединения I7** (27,10 г, предполагаемые 66,03 ммоль) в дихлорметане (300 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (50 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирующий растворитель 90/10% циклогексан/этилацетат) с получением ожидаемого соединения (18,90 г, выход 92%) в виде коричневого твердого вещества.

LCMS (MA) RT = 3,65 мин., масса/заряд = 351-353 (M+H)⁺.

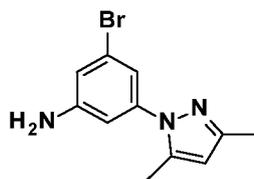
Промежуточное соединение I11: 5-бром-2-фтор-3-метоксианилин



В раствор **промежуточного соединения I6** (1,05 г, 3,27 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл, 26,11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением ожидаемого соединения (700 мг, выход 97%) в виде коричневого твердого вещества.

LCMS (MA) RT = 2,27 мин., масса/заряд = 220-222 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение I12: 3-бром-5-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)анилин



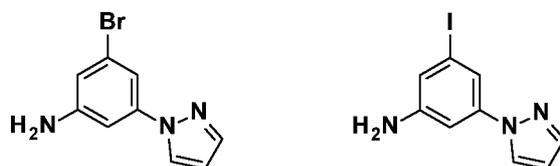
В колбе под давлением гидрохлорид 3-бром-5-йоданилина (1,2 г, 3,589 ммоль), 3,5-дисетилпиразол (345 мг, 3,589 ммоль), йодид меди(I) (410 мг, 2,153 ммоль), DL-пролин (165 мг, 1,436 ммоль) и карбонат цезия (3,508 г, 10,767 ммоль) в DMSO (12 мл) барботировали с помощью потока азота в течение 1 мин. и смесь перемешивали при 150°C в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирующий градиент 0–1,5% дихлорметан/метанол) с получением ожидаемого соединения (220 мг, выход 23%) в виде коричневого твердого вещества.

LCMS (MH) RT = 0,744 мин., масса/заряд = 266-268 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение I13: смесь 3-бром-5-(1H-пиразол-1-ил)анилина и

3-йод-5-(1H-

пиразол-1-ил)анилина



Смесь **промежуточного соединения I4** (3,3 г, 5,659 ммоль) и хлорида аммония (1,311 г, 24,5 ммоль) растворяли в этаноле/воде (4:1) (30 мл). Добавляли порошок железа (3,4 г, 28,295 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 88 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирующий градиент 0–50% гептан/этилацетат) с получением смеси ожидаемого соединения и 3-йод-5-(1H-пиразол-1-ил)анилина (1,8 г, выход 61%) в виде коричневого липкого твердого вещества.

LCMS (МН) RT = 0,647 мин., масса/заряд = 237,9-239,9 (M+H)⁺ и RT = 0,688 мин., масса/заряд = 286,0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение I14: 3-бром-5-(5-метил-1H-пиразол-1-ил)анилин

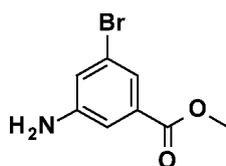


К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения I1** (300 мг, 1,063 ммоль) в этаноле/воде (5:1) (11 мл) добавляли хлорид аммония (398 мг, 7,441 ммоль) и порошок железа (297 мг, 5,315 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали над слоем целита и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над

безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирующий градиент 0–25% гептан/этилацетат) с получением ожидаемого соединения (200 мг, выход 75%) в виде коричневого твердого вещества.

LCMS (MH) RT = 0,669 мин., масса/заряд = 252,0-253,9 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение I15: метил-3-амино-5-бромбензоат



В раствор 3-амино-5-бромбензойной кислоты (5,00 г, 23,144 ммоль) в метаноле (93 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям тионилхлорид (25,184 мл, 347,16 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, затем перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, затем совместно выпаривали с гептаном. Остаток высушивали при пониженном давлении с получением метил-3-амино-5-бромбензоата (7,85 г, выход 100%) в виде бежевого твердого вещества, которое применяли без дополнительных процедур очистки.

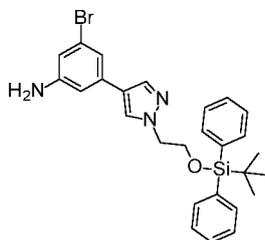
LCMS (MH) RT = 0,692 мин., масса/заряд = 230-232 (M+H)⁺.

Промежуточное

соединение

I16:

3-бром-5-(1-{2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]этил}-1H-пиразол-4-ил)анилин



Стадия 1

К суспензии **промежуточного соединения I5** (1,50 г, 3,77 ммоль) в диоксане/воде (48/12 мл) добавляли 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]этанол (1,08 г, 4,52 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (87 мг,

0,07 ммоль), Xphos (72 мг, 0,15 ммоль) и трехосновный фосфат калия (2,40 г, 11,31 ммоль). Реакционную смесь дегазировали посредством барботирования в атмосфере аргона в течение 10 мин. и перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Полученной смеси обеспечивали охлаждение до комнатной температуры. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с использованием циклогексана/EtOAc (от 100:0 до 0:100) в качестве элюента. Ожидаемые фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (1,63 г, колич.).

LCMS (MA) RT = 2,46 мин., масса/заряд = 382,1/384,1 (M+H)⁺.

Стадия 2

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 1 (1,53 г, 4,00 ммоль) в THF (15 мл) добавляли имидазол (544 мг, 8,00 ммоль) и трет-бутилдифенилхлорсилан (1,56 мл, 6,00 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, добавляли воду и EtOAc и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 20 мл) и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с использованием циклогексана/EtOAc (от 100:0 до 50:50) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой пены (1,91 г, 77%).

LCMS (MA) RT = 3,83 мин., масса/заряд = 620,2/622,2 (M+H)⁺.

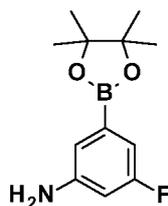
Стадия 3

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 2 (1,91 г, 3,07 ммоль) в DCM (45 мл) добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (2,30 мл, 9,22 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. С помощью LCMS-контроля показали частичное превращение, следовательно добавляли дополнительное количество 4 М HCl в 1,4-диоксане (1,50 мл, 6,14 ммоль, 2 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После полного превращения, контролируемого посредством LCMS, смесь осторожно гасили насыщенным раствором NaHCO₃. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2 x 20 мл) и объединенные

органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с использованием циклогексана/EtOAc (от 100:0 до 60:40) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла (1,39 г, выход 88%).

LCMS (MA) RT = 3,44 мин., масса/заряд = 520,2/522,2 (M+H)⁺.

Анилин А1: 3-фтор-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин

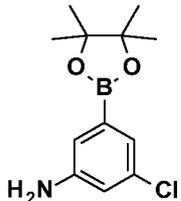
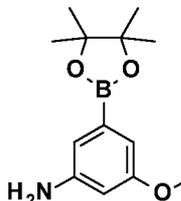
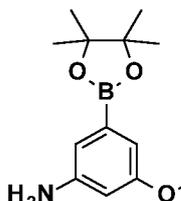
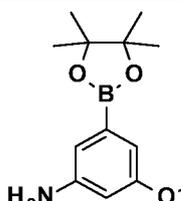
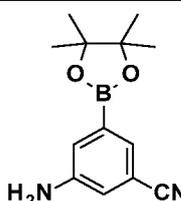
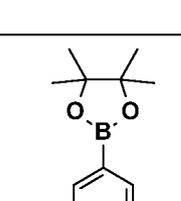
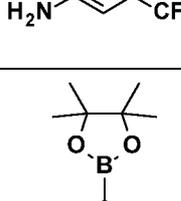


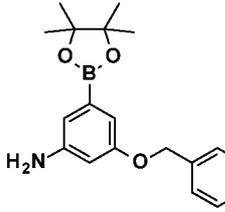
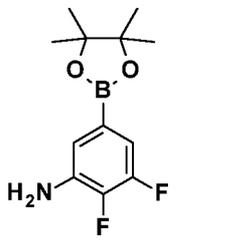
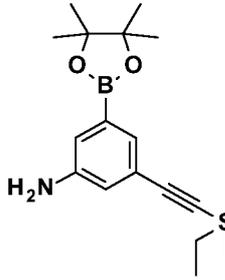
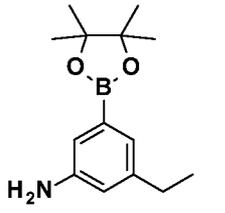
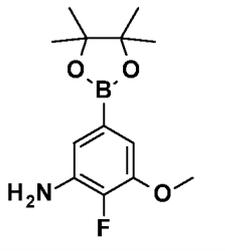
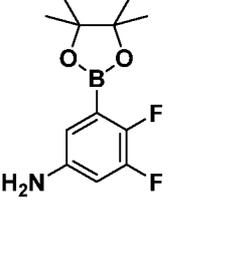
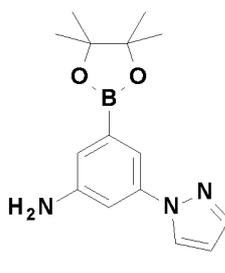
Смесь 3-бром-5-фторанилина (21,2 г, 111,61 ммоль), бис(пинаколато)дибора (28,34 г, 111,61 ммоль), ацетата калия (32,86 г, 334,83 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (2,45 г, 3,90 ммоль) в 1,4-диоксане (120 мл) продували аргоном и затем нагревали при 90°C в течение 16 ч. Горячую реакцию смесь профильтровывали через фильтр с ватманской бумагой. Фильтрат разбавляли в этилацетате и промывали водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирующий градиент 0–20% пентан/этилацетат). Остаток растирали в порошок в *n*-гептане, затем фильтровали и высушивали с получением ожидаемого соединения (11,73 г, выход 44%) в виде бежевого твердого вещества.

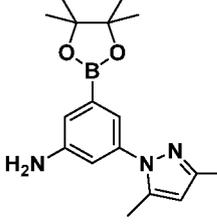
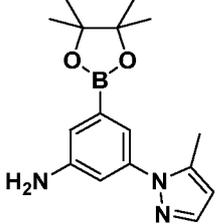
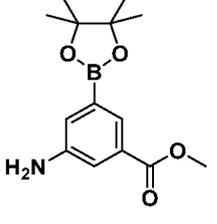
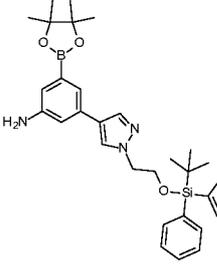
LCMS (MA) RT = 2,53 мин., масса/заряд = 238,2 (M+H)⁺.

Подобным образом получен:

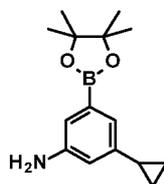
№ промеж. соед.	Структура	Название	Из промежуточных соединений	Аналитические данные

A2		3-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин	Из 3-бром-5-хлоранилина выход 79% в виде бежевого твердого вещества	LCMS (MA) RT = 2,74 мин., масса/заряд = 254,1 (M+H) ⁺ .
A3		3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин	Из 3-бром-5-метоксианилина выход 90% в виде красного масла	LCMS (MA) RT = 1,99 мин., масса/заряд = 250 (M+H) ⁺ .
A4		3-этоксид-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин	Из 3-бром-5-этоксиданилина выход 71% в виде кремовых кристаллов	LCMS (MA) RT = 2,30 мин., масса/заряд = 264,2 (M+H) ⁺ .
A5		3-изопропоксид-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин	Из промежуточного соединения 18 выход 82% в виде красного масла	LCMS (MA) RT = 2,37 мин., масса/заряд = 278,2 (M+H) ⁺ .
A6		3-амино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил	Из 3-амино-5-бром-бензонитрила выход 84% в виде белого твердого вещества	LCMS (MA) RT = 2,53 мин., масса/заряд = 245,2 (M+H) ⁺ .
A7		3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)анилин	Из 3-амино-5-бромбензотрифторида выход 99% в виде коричневого масла	LCMS (MA) RT = 2,89 мин., масса/заряд = 288,1 (M+H) ⁺ .
A8		3-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин	Из 3-бром-5-(дифторметокси)анилина выход 64% в виде светло-оранжевого масла	LCMS (MA) RT = 2,64 мин., масса/заряд = 286,1 (M+H) ⁺ .

A9		3-бензилокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин	Из промежуточного соединения I9 выход 71% в виде кремового твердого вещества	LCMS (MA) RT = 2,70 мин., масса/заряд = 326,1 (M+H) ⁺ .
A10		3,4-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин	Из 3-бром-4,5-дифторанилина выход 69% в виде желтого масла	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) 6,65–6,57 (2H, m), 5,24 (2H, bs), 1,29–1,28 (12H, m).
A11		3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(2-триэтилсилилэтил)анилин	Из промежуточного соединения II0 выход 67% в виде коричневого масла	LCMS (MA) RT = 3,67 мин., масса/заряд = 358 (M+H) ⁺ .
A12		3-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин	Из 3-бром-5-этиланилина выход 44% в виде желтого твердого вещества	LCMS (MA) RT = 2,12 мин., масса/заряд = 248,2 (M+H) ⁺ .
A13		2-фтор-3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин	Из промежуточного соединения II1 выход 58% в виде белого твердого вещества	LCMS (MA) RT = 2,50 мин., масса/заряд = 268,2 (M+H) ⁺ .
A14		2,3-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин	Из 5-бром-2,3-дифторанилина выход 40% в виде белого твердого вещества	LCMS (MA) RT = 2,85 мин., масса/заряд = 256 (M+H) ⁺ .
A15		3-пиразол-1-ил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин	Из промежуточного соединения II3 выход 90% в виде коричневого твердого вещества	LCMS (MH) RT = 0,803 мин., масса/заряд = 286,1 (M+H) ⁺ .

A16		3-(3,5- диметилпиразол- 1-ил)-5-(4,4,5,5- тетраметил- 1,3,2- диоксаборолан- 2-ил)анилин	Из промежуточного соединения I12 выход 34% в виде коричневого липкого твердого вещества	LCMS (MI) RT = 0,866 мин., масса/заряд = 314,1 (M+H) ⁺ .
A17		3-(5- метилпиразол-1- ил)-5-(4,4,5,5- тетраметил- 1,3,2- диоксаборолан- 2-ил)анилин	Из промежуточного соединения I14 выход 100% в виде черного твердого вещества	LCMS (MH) RT = 0,819 мин., масса/заряд = 300,1 (M+H) ⁺ .
A18		метил-3-амино- 5-(4,4,5,5- тетраметил- 1,3,2- диоксаборолан- 2-ил)бензоат	Из промежуточного соединения I15 выход 92% в виде бежевого твердого вещества	LCMS (MH) RT = 0,801 мин., масса/заряд = 278,1 (M+H) ⁺ .
A19		3-[1-[2-[трет- бутил(дифенил)с илил]оксиэтил]пи разол-4-ил]-5- (4,4,5,5- тетраметил-1,3,2- диоксаборолан-2- ил)анилин	Из промежуточного соединения I16 выход 76% в виде коричневого масла	LCMS (MA) RT = 3,45 мин., масса/заряд = 568,3 (M+H) ⁺ .

Анилин A20: 3-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин



Стадия 1

К перемешиваемому раствору 3-бром-5-йод-бензойной кислоты (20,0 г, 61,18 ммоль) в сухом трет-бутаноле (100 мл) и триэтиламинe (11,0 мл, 79,53 ммоль) в атмосфере аргона добавляли дифенилфосфорилазид (14,5 мл, 67,30 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником (80°C) в атмосфере аргона в течение ночи.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель выпаривали *in vacuo*. Остаток растворяли в этилацетате (50 мл) и последовательно промывали 10% раствором NaOH (30 мл), водой (2 x 50 мл) и солевым раствором. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием циклогексана/EtOAc (90:10) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого аморфного твердого вещества (16,2 г, выход 67%).

LCMS (MA) RT = 3,38 мин., масса/заряд = 341,8/343,8 (M+H)⁺.

Стадия 2

К суспензии указанного в заголовке соединения из стадии 1 (3,0 г, 7,54 ммоль) в толуоле/воде (36/6 мл) добавляли циклопропилбороновую кислоту (842 мг, 9,80 ммоль), ацетат палладия(II) (85 мг, 0,38 ммоль), трициклогексилфосфин (211 мг, 0,75 ммоль) и трехосновный фосфат калия (4,801 г, 22,62 ммоль). Реакционную смесь дегазировали путем барботирования в атмосфере аргона в течение 10 мин. и перемешивали при 110°C в течение 39 ч. При 95% превращении, что отслеживали с помощью LCMS, смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с использованием циклогексана/EtOAc (от 100:0 до 85:15) в качестве элюента. Вторую очистку на колонке с силикагелем проводили с использованием циклогексана/EtOAc (от 100:0 до 90:10) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла (1,26 г, выход 53%).

LCMS (MA) RT = 3,16–3,22 мин., масса/заряд = 312,2/314,1 (M+H)⁺.

Стадия 3

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 2 (1,26 г, 4,03 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли 4 M HCl в 1,4-диоксане (5,04 мл, 20,15 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. После полного превращения, контролируемого посредством LCMS, смесь осторожно гасили насыщенным раствором NaHCO₃. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2 x 20 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с

силикагелем с использованием циклогексана/EtOAc (от 100:0 до 90:10) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла (660 мг, 3,11 ммоль, 77%).

LCMS (MA) RT = 2,45 мин., масса/заряд = 212,0/214,0 (M+H)⁺.

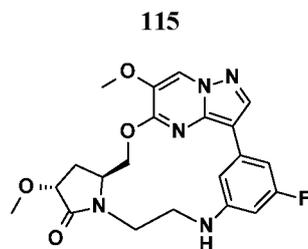
Стадия 4

Указанное в заголовке соединение из стадии 3 дополнительно очищали посредством колоночной хроматография с использованием циклогексана/EtOAc (от 100:0 до 85:15) в качестве элюента с получением 483 мг оранжевого масла.

В атмосфере аргона в раствор 3-бром-5-циклопропиланилина (433 мг, 2,04 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (12 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (544 мг, 2,14 ммоль), KOAc (600 мг, 6,12 ммоль) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с DCM (42 мг, 0,05 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 3 ч. LCMS-контроль показал 50% превращения. Добавляли дополнительный бис(пинаколато)дибор (272 мг, 1,07 ммоль), KOAc (300 мг, 3,06 ммоль) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с DCM (42 мг, 0,05 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч. После полного превращения, контролируемого посредством LCMS, смесь охлаждали до к. т. и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщенным раствором NaCl и EtOAc и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 20 мл) и объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с использованием циклогексана/EtOAc (от 100:0 до 85:15) в качестве элюента с получением ожидаемого соединения в виде бледно-коричневой пены (251 мг, выход 48%).

LCMS (MA) RT = 2,11 мин., масса/заряд = 260,2 (M+H)⁺.

Пример 1: (12R,14S)-4-фтор-12,18-диметокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15,5,2,1²,6,0¹⁰,14,0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он



Стадия 1

К раствору **пирролидина P1** (2,7 г, 10,29 ммоль) в сухом DMF (50 мл) добавляли гидрид натрия, 60% в минеральном масле (0,823 г, 20,57 ммоль), при 0°C. Через 30 мин. добавляли **каркас S2** (2,617 г, 11,31 ммоль) и смесь перемешивали при 4–5°C в течение 15 мин. Контроль посредством LCMS показал полное превращение. Осторожно добавляли по каплям воду при 4–5°C и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (4 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Продукт очищали на колонке с силикагелем с использованием циклогексана/EtOAc (от 100–0 до 50–50) в качестве элюента с получением ожидаемого соединения (3,498 г, 7,65 ммоль, 74%) в виде светло-коричневого масла.

LCMS (MA) RT = 2,76 мин., масса/заряд = 459 (M+H)⁺.

Стадия 2

Добавляли раствор K₃PO₄ (21,01 ммоль, 4,46 г) в воде (9 мл) в раствор указанного в заголовке соединения со стадии 1 (7 ммоль, 3,203 г), **анилина A1** (9,11 ммоль, 2,159 г) и Xphos (0,28 ммоль, 229 мг) в диоксане (26 мл). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,14 ммоль, 162 мг) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. При отслеживании с помощью LC/MS показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали над целитом, затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Соединение очищали посредством флеш-хроматографии с использованием 120 г SiO₂ из колонки, элюируемой с помощью циклогексана/EtOAc от 100/0 до 50/50 с получением ожидаемого соединения (3,395 г, 6,96 ммоль, 99%) в виде коричневого масла.

LCMS (MA) RT = 2,61 мин., масса/заряд = 488,2 (M+H)⁺.

Стадия 3

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 2 (3,524 г, 7,23 ммоль) в СН₃CN (36 мл) добавляли пиридин (0,877 мл, 10,84 ммоль) и 2-нитробензолсульфонилхлорид (2,083 г, 9,40 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение ночи. При отслеживании реакции с помощью LCMS показали завершённую реакцию. Реакционную смесь выливали в воду. После экстрагирования с помощью EtOAc органическую фазу высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали в порошок в диизопропиловом эфире до получения указанного в заголовке соединения (4,064 г, 6,04 ммоль, 84%) в виде коричневого масла.

LCMS (MA) RT = 2,95 мин., масса/заряд = 673,2 (M+H)+.

Стадия 4

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 3 (0,500 г, 0,74 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли карбонат цезия (0,727 г, 2,23 ммоль) и 1,2-дибромэтан (0,961 мл, 11,15 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. При отслеживании реакционной смеси с помощью LCMS показали, что реакция завершилась. Растворитель удаляли, остаток помещали в EtOAc (50 мл), экстрагировали водой (50 мл), затем солевым раствором (2 x 40 мл), органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и высушивали под вакуумом с получением ожидаемого соединения (0,598 г, предполагаемые 0,74 ммоль, количественный выход) в виде желтого/оранжевого твердого вещества.

LCMS (MA) RT = 3,13 мин., масса/заряд = 780 (M+H)+.

Стадия 5

К суспензии указанного в заголовке соединения из стадии 4 (0,598 г, 0,77 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли раствор 4 М хлороводорода в 1,4-диоксане (1,918 мл, 7,67 ммоль). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение ночи. С помощью LCMS показали завершённую реакцию. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением ожидаемого соединения (0,622 г, предполагаемые 0,77 ммоль, количественный выход) в виде коричневого твердого вещества.

LCMS (MA) RT = 1,97 мин., масса/заряд = 679 (M+H)+.

Стадия 6

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 5 (0,622 г, 0,87 ммоль) в СН₃CN (62 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (0,365 г, 4,34 ммоль), карбонат цезия (0,849 г, 2,61 ммоль), затем йодид калия (0,433 г, 2,61 ммоль). Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 4 ч. При отслеживании с помощью LC/MS показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали, затем твердое вещество очищали на колонке с силикагелем с использованием DCM/MeOH от 100/0 до 98/2 в качестве элюента с получением ожидаемого соединения (0,106 г, 0,18 ммоль, выход 20%) в виде белого твердого вещества.

LCMS (MA) RT = 2,29 мин., масса/заряд = 599 (M+H)+.

Стадия 7

К смеси указанного в заголовке соединения из стадии 6 (0,106 г, 0,18 ммоль) в THF/H₂O (9 мл/3,9 мл) добавляли бикарбонат натрия (0,298 г, 3,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. при комнатной температуре, затем добавляли йод (0,674 г, 2,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. При отслеживании с помощью LC/MS показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором тиосульфата натрия, затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением ожидаемого соединения (0,118 г, предполагаемые 0,18 ммоль, количественный выход) в виде желтого твердого вещества.

LCMS (MA) RT = 2,49 мин., масса/заряд = 613 (M+H)+.

Стадия 8

Указанное в заголовке соединение из стадии 7 (0,118 г, 0,19 ммоль) и карбонат цезия (0,126 г, 0,39 ммоль) растворяли в DMF (2 мл). Добавляли 4-метилбензолтиол (0,029 г, 0,23 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. При отслеживании реакционной смеси с помощью LCMS показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали для удаления карбоната цезия. Растворитель выпаривали и остаток очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с использованием (DCM/MeOH от 100/0 до 95/5) в качестве элюента.

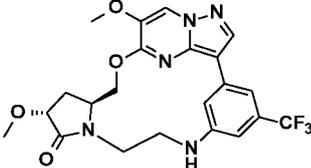
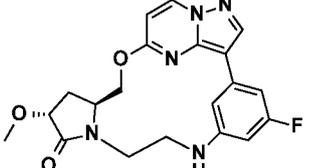
Собирали фракции с продуктом и выпаривали растворитель. Остаток очищали посредством колоночной флеш-хроматографии с использованием циклогексана/EtOAc (от 100/0 до 0/100) в качестве элюента с получением ожидаемого продукта (0,008 г, выход 10%) в виде бледно-желтого порошка.

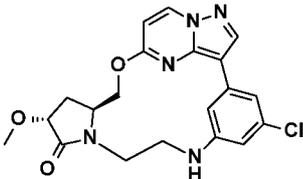
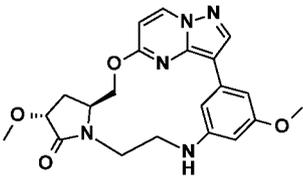
LCMS (MA) RT = 2,15 мин., масса/заряд = 428 (M+H)⁺.

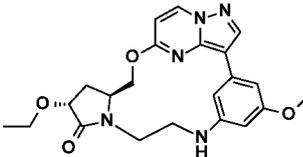
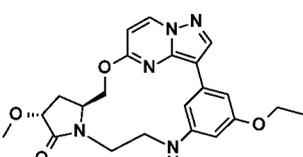
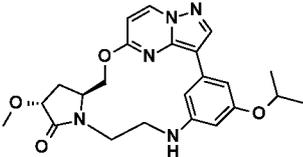
LCMS (MB) RT = 2,22 мин., масса/заряд = 428 (M+H)⁺.

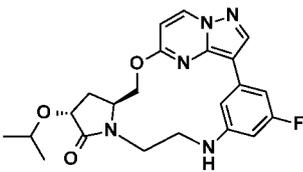
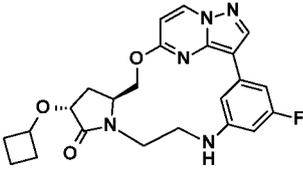
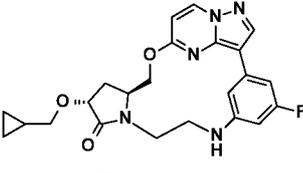
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,79 (1H, s), 8,40 (1H, s), 7,63 (1H, s), 6,73 (1H, dd, J=1,2, 9,2 Гц), 6,33 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,22–6,17 (1H, m), 4,96 (1H, d, J=10,4 Гц), 4,49–4,46 (1H, m), 4,36–4,31 (1H, m), 4,07–4,00 (1H, m), 3,90–3,89 (3H, m), 3,62–3,51 (1H, m), 3,42–3,35 (1H, m), 3,33 (3H, s), 3,25–3,19 (2H, m), 2,50–2,40 (1H, m), 2,00–1,91 (1H, m).

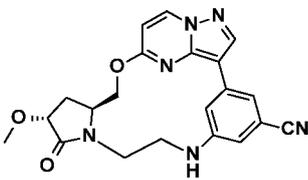
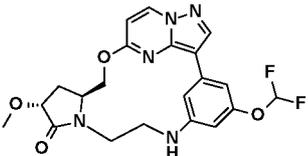
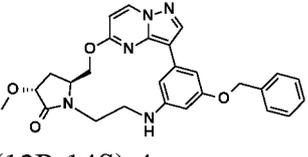
Подобным образом получали:

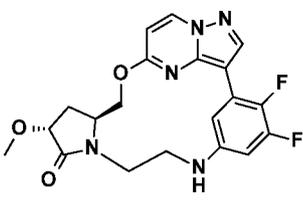
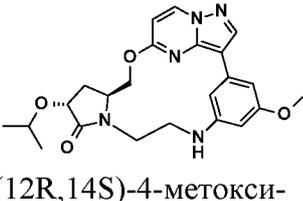
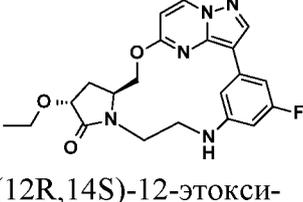
№ прим .	Структура/Название	Из промежуточных соединений	Аналитические данные
2	 <p>(12R,14S)-12,18-диметокси-4-(трифторметил)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас S2 Пирролидин P1 Анилин A7 Выход 27% в виде бледно-желтого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,46 мин., масса/заряд = 478 (M+H)⁺ LCMS (MC) RT = 2,40 мин., масса/заряд = 478 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,81 (1H, s), 8,51 (1H, s), 7,99–7,96 (1H, m), 7,17 (1H, s), 6,73 (1H, s), 6,54 (1H, t, J=6,0 Гц), 4,98–4,95 (1H, m), 4,60–4,40 (1H, m), 4,37–4,31 (1H, m), 4,08–4,01 (1H, m), 3,90 (3H, s), 3,54 (1H, dd, J=10,3, 13,8 Гц), 3,45 (3H, s), 3,30–3,20 (2H, m), 2,45–2,35 (1H, m), 1,99–1,91 (1H, m), 1,16–1,15 (1H, m).</p>
3	 <p>(12R,14S)-4-фтор-12-метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин P1 Анилин A1 выход 58% в виде грязно-белого кристалла</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,21 мин., масса/заряд = 398,1 (M+H)⁺. LCMS (MB) RT = 2,21 мин., масса/заряд = 398,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,99 (1H, d, J=7,6 Гц), 8,54–8,54 (1H, m), 7,68 (1H, s), 6,77–6,73 (1H, m), 6,67 (1H, d, J=7,4 Гц), 6,34 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,24–6,19 (1H, m),</p>

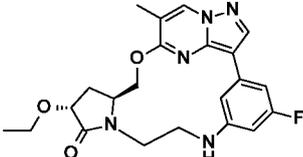
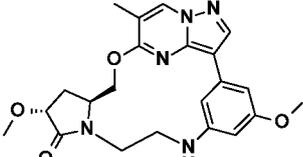
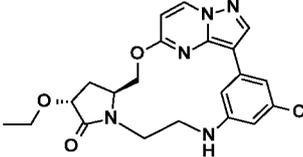
	<p>ентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>		<p>4,94 (1H, d, J=11,0 Гц), 4,48–4,45 (1H, m), 4,37–4,31 (1H, m), 3,95 (1H, t, J=10,7 Гц), 3,63–3,50 (1H, m), 3,46 (3H, s), 3,39 (1H, s), 3,27–3,19 (2H, m), 2,44 (1H, s), 2,01–1,92 (1H, m).</p>
4	 <p>(12R,14S)-4-хлор-12-метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пирразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин Р1 Анилин А2 выход 17% в виде желтого твердого вещества</p>	<p>LCMS (МА) RT = 2,38 мин., масса/заряд = 414 (M+H)⁺.</p> <p>LCMS (МС) RT = 2,36 мин., масса/заряд = 414 (M+H)⁺.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO): 9,00 (1H, d, J=7,4 Гц), 8,58–8,56 (1H, m), 7,78–7,78 (1H, m), 6,97 (1H, s), 6,67 (1H, d, J=7,4 Гц), 6,48 (1H, t, J=1,7 Гц), 6,38–6,34 (1H, m), 4,94 (1H, dd, J=0,9, 10,5 Гц), 4,48–4,46 (1H, m), 4,34 (1H, t, J=8,9 Гц), 3,98–3,92 (1H, m), 3,65–3,50 (1H, m), 3,39–3,35 (1H, m), 3,33 (3H, s), 3,27–3,19 (2H, m), 2,45–2,30 (1H, m), 2,00–1,92 (1H, m).</p>
5	 <p>(12R,14S)-4,12-диметокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пирразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин Р1 Анилин А3 выход 38% в виде белого твердого вещества</p>	<p>LCMS (МА) RT = 2,09 мин., масса/заряд = 410 (M+H)⁺.</p> <p>LCMS (МС) RT = 2,06 мин., масса/заряд = 410 (M+H)⁺.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,98–8,96 (1H, m), 8,51 (1H, s), 7,49–7,46 (1H, m), 6,65–6,63 (1H, m), 6,55 (1H, s), 6,06–6,02 (2H, m), 4,93 (1H, d, J=10,4 Гц), 4,49–4,46 (1H, m), 4,33 (1H, t, J=8,8 Гц), 4,05–3,91 (1H, m), 3,73–3,72 (3H, m), 3,60–3,45 (1H, m), 3,35–3,25 (3H), 3,24–3,17 (2H, m), 2,45–2,35 (1H, m), 2,01–1,94 (1H, m), 1,25–1,16 (1H, m).</p>

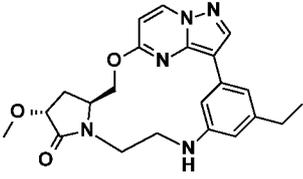
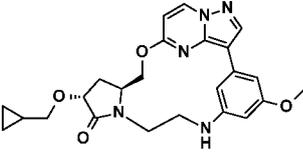
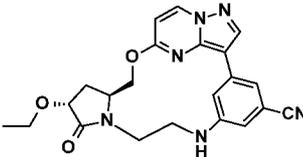
6	 <p>(12R,14S)-12-этокси-4-метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин Р2 Анилин А3 выход 50% в виде кремового твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,22 мин., масса/заряд = 424,2 (M+H)⁺. LCMS (MB) RT = 2,28 мин., масса/заряд = 424,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,98–8,95 (1H, m), 8,50 (1H, s), 7,46 (1H, s), 6,65–6,62 (1H, m), 6,54 (1H, d, J=1,1 Гц), 6,05–6,02 (2H, m), 4,92 (1H, d, J=10,8 Гц), 4,46–4,38 (2H, m), 3,98–3,82 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,55 (2H, s), 3,59–3,32 (1H, m), 3,20 (2H, s), 2,46–2,39 (1H, m), 2,01–1,92 (1H, m), 1,15 (3H, t, J=7,0 Гц).</p>
7	 <p>(12R,14S)-4-этокси-12-метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин Р1 Анилин А4 выход 11% в виде желтого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,23 мин., масса/заряд = 424 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,22 мин., масса/заряд = 424 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO): 8,98–8,95 (1H, m), 8,50 (1H, s), 7,46 (1H, s), 6,65–6,62 (1H, m), 6,54 (1H, dd, J=1,2, 1,8 Гц), 6,03–6,01 (2H, m), 4,94–4,91 (1H, m), 4,46 (1H, s), 4,36–4,30 (1H, m), 4,02–3,90 (3H, m), 3,45–3,45 (4H, m), 3,44–3,37 (1H, m), 3,24–3,15 (2H, m), 2,35–2,27 (1H, m), 2,01–1,91 (1H, m), 1,35–1,30 (3H, m).</p>
8	 <p>(12R,14S)-12-метокси-4-(пропан-2-илокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин Р1 Анилин А5 выход 21% в виде белого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,32 мин., масса/заряд = 438,2 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,33 мин., масса/заряд = 438,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,53–8,51 (1H, m), 8,30–8,30 (1H, m), 7,58 (1H, s), 6,67 (1H, s), 6,43–6,41 (1H, m), 6,23–6,21 (1H, m), 5,08–5,05 (2H, m), 4,62–4,55 (4H, m), 4,26–4,21 (2H, m), 3,92–3,86 (2H, m), 3,63–3,62 (3H, m), 3,37 (3H, s), 2,63 (2H, dd, J=8,2, 12,9 Гц), 2,22–2,14 (3H, m).</p>

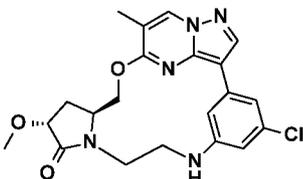
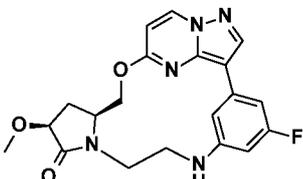
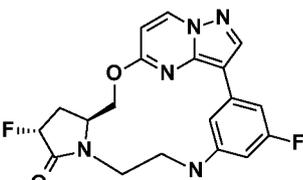
9	 <p>(12R,14S)-4-фтор-12-(пропан-2-илокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин Р4 Анилин А1 выход 52% в виде белого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,45 мин. масса/заряд = 426,2 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,45 мин. масса/заряд = 426,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,99 (1H, d, J=7,4 Гц), 8,54 (1H, s), 7,68 (1H, s), 6,77–6,73 (1H, m), 6,66 (1H, d, J=7,4 Гц), 6,34 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,24–6,19 (1H, m), 4,95–4,90 (1H, m), 4,52 (1H, t, J=8,6 Гц), 4,43–4,47 (1H, m), 4,04–3,95 (2H, m), 3,59–3,51 (1H, m), 3,42–3,37 (1H, m), 3,26–3,21 (2H, m), 2,44–2,39 (1H, m), 1,97–1,89 (1H, m), 1,14 (6H, dd, J=6,2, 8,4 Гц)</p>
10	 <p>(12R,14S)-12-циклобутокси-4-фтор-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин Р3 Анилин А1 выход 36% в виде белого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,55 мин., масса/заряд = 438,2 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,55 мин., масса/заряд = 438,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,99 (1H, d, J=7,4 Гц), 8,54 (1H, s), 7,67 (1H, s), 6,77–6,74 (1H, m), 6,67 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,34 (1H, t, J=5,7 Гц), 6,23–6,19 (1H, m), 4,94–4,90 (1H, m), 4,50–4,36 (2H, m), 4,29–4,22 (1H, m), 3,97 (1H, t, J=10,8 Гц), 3,56–3,50 (1H, m), 3,42–3,36 (1H, m), 3,26–3,19 (2H, m), 2,43–2,38 (1H, m), 2,23–2,15 (2H, m), 2,00–1,81 (3H, m), 1,67–1,59 (1H, m), 1,49–1,41 (1H, m).</p>
11	 <p>(12R,14S)-12-(циклопропилметокси)-4-фтор-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин Р5 Анилин А1 выход 26% в виде желтого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,50 мин., масса/заряд = 438 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,50 мин., масса/заряд = 438 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO): 8,99 (1H, d, J=7,4 Гц), 8,55–8,54 (1H, m), 7,68–7,66 (1H, m), 6,77–6,73 (1H, m), 6,67 (1H, d, J=7,4 Гц), 6,36–6,31 (1H, m), 6,24–6,19 (1H, m), 4,94 (1H, d, J=10,8 Гц), 4,47–4,41 (2H, m), 4,06–3,92 (1H, m), 3,67–3,52 (2H, m), 3,45–3,35 (2H, m), 3,27–3,18 (2H, m), 2,45–2,35 (1H, m), 2,00–</p>

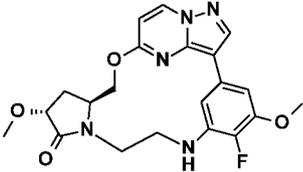
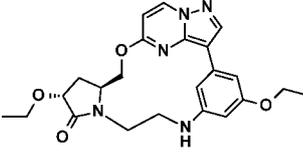
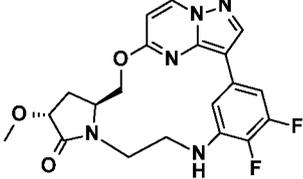
			1,99 (1H, m), 1,08–0,99 (1H, m), 0,50–0,46 (2H, m), 0,22–0,18 (2H, m).
12	 <p>(12R,14S)-12-метокси-11-оксо-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-4-карбонитрил</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин Р1 Анилин А6 Выход 22% в виде бежевого твердого вещества</p>	<p>LCMS (МА) RT = 2,16 мин., масса/заряд = 405,1 (M+H)⁺. LCMS (МС) RT = 2,15 мин., масса/заряд = 405,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 9,03–9,00 (1H, m), 8,63–8,62 (1H, m), 8,09 (1H, s), 7,35 (1H, s), 6,78 (1H, dd, J=1,4, 2,2 Гц), 6,69 (1H, d, J=7,4 Гц), 6,56 (1H, t, J=5,7 Гц), 4,94 (1H, d, J=10,6 Гц), 4,48 (1H, d, J=7,8 Гц), 4,37–4,31 (1H, m), 3,96 (1H, t, J=10,8 Гц), 3,63–3,52 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,33–3,32 (3H, m), 2,48–2,40 (1H, m), 2,00–1,91 (1H, m).</p>
13	 <p>(12R,14S)-4-(дифторметокси)-12-метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин Р1 Анилин А8 Выход 31% в виде оранжево-розового твердого вещества</p>	<p>LCMS (МА) RT = 2,32 мин., масса/заряд = 446,1 (M+H)⁺. LCMS (МС) RT = 2,31 мин., масса/заряд = 446,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 9,01–8,97 (1H, m), 8,54–8,52 (1H, m), 7,70 (1H, s), 6,74 (1H, s), 6,68–6,65 (1H, m), 6,38–6,32 (1H, m), 6,23 (1H, s), 4,93 (1H, d, J=11,0 Гц), 4,48–4,45 (1H, m), 4,34 (1H, t, J=8,7 Гц), 3,95 (1H, t, J=10,8 Гц), 3,58–3,49 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,42–3,35 (1H, m), 3,27–3,21 (2H, m), 2,46–2,40 (1H, m), 2,01–1,93 (1H, m).</p>
14	 <p>(12R,14S)-4-(бензилокси)-12-метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин Р1 Анилин А9 Выход 69% в виде белых кристаллов</p>	<p>LCMS (МА) RT = 2,56 мин., масса/заряд = 486,2 (M+H)⁺. LCMS (МС) RT = 2,55 мин., масса/заряд = 486,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO): 8,97 (1H, d, J=7,6 Гц), 8,51 (1H, s), 7,49–7,46 (3H, m), 7,43–7,38 (2H, m), 7,35–7,31 (1H, m), 6,65–6,63 (2H, m), 6,12–6,10 (1H, m), 6,05 (1H, t, J= 5,6 Гц), 5,09–5,07 (2H, s), 4,92 (1H, d, J=10,6 Гц), 4,49–4,44 (1H, m), 4,33 (1H, t,</p>

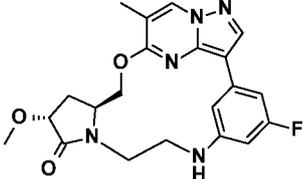
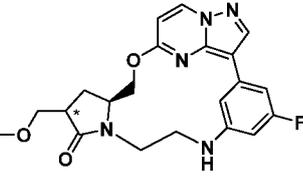
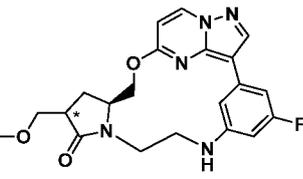
			J=8,9 Гц), 3,97–3,90 (1H, m), 3,57–3,49 (1H, m), 3,44 (3H, s), 3,44–3,37 (1H, m), 3,27–3,17 (2H, m), 2,46–2,4 (1H, m), 2,01–1,93 (1H, m).
15	 <p>(12R,14S)-3,4-дифтор-12-метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пирразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин P1 Анилин A14 Выход 17% в виде белого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,32 мин., масса/заряд = 416,2 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,31 мин., масса/заряд = 416,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 9,06 (1H, d, J=7,6 Гц), 8,41 (1H, d, J=3,6 Гц), 7,57–7,55 (1H, m), 6,74 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,45–6,39 (1H, m), 6,22 (1H, t, J=6,1 Гц), 4,95 (1H, d, J=11,0 Гц), 4,48–4,39 (1H, m), 4,37–4,30 (1H,m), 4,00–3,90 (1H, m), 3,57–3,46 (1H, m), 3,44 (3H, s), 3,35–3,28 (1H, m), 3,24–3,18 (2H, m), 2,47–2,37 (1H, m), 1,98–1,88 (1H, m).</p>
16	 <p>(12R,14S)-4-метокси-12-(пропан-2-илокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пирразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин P4 Анилин A3 Выход 20% в виде бежевого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,33 мин., масса/заряд = 438,2 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,33 мин., масса/заряд = 438,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,96 (1H, d, J=7,6 Гц), 8,51 (1H, s), 7,47 (1H, s), 6,63 (1H, d, J=7,5 Гц), 6,56–6,54 (1H, m), 6,06–6,02 (2H, m), 4,93–4,88 (1H, m), 4,53–4,42 (2H, m), 4,03–3,94 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,64–3,48 (1H, m), 3,43–3,36 (1H, m), 3,23–3,16 (2H, m), 2,43–2,38 (1H, m), 1,97–1,88 (1H, m), 1,14 (6H, dd, J=6,1, 8,4 Гц).</p>
17	 <p>(12R,14S)-12-этоксид-4-фтор-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пирразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин P2 Анилин A1 Выход 10% в виде бежевого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,35 мин., масса/заряд = 412,2 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,34 мин., масса/заряд = 412,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 9,00 (1H, d, J=7,6 Гц), 8,55 (1H, s), 7,68–7,67 (1H, m), 6,77–6,74 (1H, m), 6,67 (1H, d, J=7,4 Гц), 6,34 (1H, t, J=5,3 Гц), 6,24–6,19 (1H, m), 4,93 (1H, dd, J=1,6, 8,8 Гц), 4,49–4,39 (2H, m), 3,99–3,83</p>

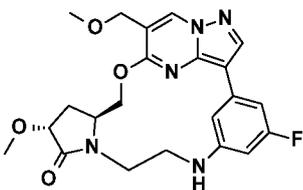
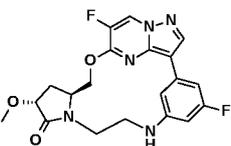
	18,21-гептаен-11-он		(2H, m), 3,60–3,51 (2H, m), 3,42–3,34 (1H, m), 3,26–3,16 (2H, m), 2,48–2,38 (1H,m), 2,00–1,92 (1H, m), 1,15 (3H, t, J=7,0 Гц).
18	 <p>(12R,14S)-12-этоксид-4-фтор-18-метил-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас S1 Пирролидин P2 Анилин A1 Выход 45% в виде белого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,50 мин., масса/заряд = 426,2 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT= 2,49 мин., масса/заряд = 426,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8,38 (1H, d, J=1,1 Гц), 8,22 (1H, s), 7,73–7,70 (1H, m), 6,72–6,68 (1H, m), 6,24–6,19 (1H, m), 5,14 (1H, d, J=11,2 Гц), 4,55–4,50 (1H, m), 4,33 (1H, dd, J=8,2, 9,5 Гц), 4,07–3,99 (1H, m), 3,92–3,56 (6H, m), 3,31–3,24 (1H, m), 2,66 (1H, dd, J=8,0, 12,9 Гц), 2,26 (3H, s), 2,20 -2,10 (1H, m), 1,33–1,26 (3H, m).</p>
19	 <p>(12R,14S)-4,12-диметокси-18-метил-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас S1 Пирролидин P1 Анилин A3 Выход 3% в виде белого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,23 мин., масса/заряд = 424 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,22 мин., масса/заряд = 424 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,88 (1H, d, J=1,1 Гц), 8,41 (1H, s), 7,66–7,54 (1H, m), 7,46–7,45 (1H, m), 6,53 (1H, dd, J=1,2, 2,2 Гц), 6,04–6,01 (2H, m), 4,94 (1H, s), 4,35 (1H, dd, J=8,2, 9,3 Гц), 3,99 (1H, t, J=10,8 Гц), 3,72 (3H, s), 3,56–3,50 (1H, m), 3,45–3,44 (3H, m), 3,24–3,19 (2H, m), 2,18 (3H, d, J=1,3 Гц), 2,00–1,92 (1H, m), 1,18 (2H, s).</p>
20	 <p>(12R,14S)-4-хлор-12-этоксид-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин P2 Анилин A2 Выход 48% в виде бледно-желтого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,50 мин., масса/заряд = 428 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,49 мин., масса/заряд = 428 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 9,00 (1H, d, J=7,6 Гц), 8,57 (1H, s), 7,78 (1H, s), 6,98–6,96 (1H, m), 6,67 (1H, d, J=7,4 Гц), 6,49–6,47 (1H, m), 6,38–6,33 (1H, m), 4,94–4,90 (1H, m), 4,47–4,39 (2H, m), 4,05–3,82 (2H, m), 3,61–3,50</p>

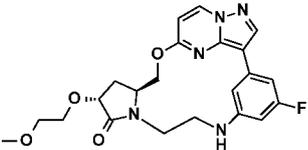
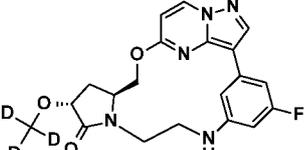
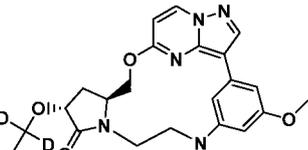
	18,21-гептаен-11-он		(2H, m), 3,41–3,36 (1H, m), 3,25–3,20 (2H, m), 2,46–2,41 (1H, m), 2,00–1,92 (1H, m), 1,15 (3H, t, J=7,2 Гц).
21	 <p>(12R,14S)-4-этил-12-метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин P1 Анилин A12 Выход 31% в виде светло-желтого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,37 мин., масса/заряд = 408,2 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,37 мин., масса/заряд = 408,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,98–8,95 (1H, m), 8,47 (1H, s), 7,66–7,63 (1H, m), 6,78 (1H, s), 6,64–6,62 (1H, m), 6,31 (1H, s), 5,96 (1H, t, J=5,9 Гц), 4,94–4,90 (1H, m), 4,47–4,44 (1H, m), 4,36–4,30 (1H, m), 3,96–3,91 (1H, m), 3,55–3,47 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,44–3,36 (1H, m), 3,24–3,15 (2H, m), 2,57–2,37 (3H, m), 2,01–1,93 (1H, m), 1,22–1,17 (3H, m).</p>
22	 <p>(12R,14S)-12-(циклопропилметокси)-4-метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин P5 Анилин A3 Выход 46% в виде желтого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,37 мин., масса/заряд = 450 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,37 мин., масса/заряд = 450 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,98–8,95 (1H, m), 8,51 (1H, s), 7,47–7,47 (1H, m), 6,65–6,62 (1H, m), 6,55 (1H, dd, J=1,2, 2,2 Гц), 6,06–6,02 (2H, m), 4,92 (1H, d, J=10,8 Гц), 4,46–4,40 (2H, m), 3,94 (1H, t, J=10,6 Гц), 3,73 (3H, s), 3,64 (1H, dd, J=6,9, 10,2 Гц), 3,33–3,32 (3H, m), 3,26–3,17 (2H, m), 2,45–2,30 (1H, m), 2,03–1,94 (1H, m), 1,07–0,99 (1H, m), 0,50–0,46 (2H, m), 0,22–0,18 (2H, m).</p>
23	 <p>(12R,14S)-12-этокси-11-оксо-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин P2 Анилин A6 Выход 21% в виде белого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,28 мин., масса/заряд = 419,2 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,28 мин., масса/заряд = 419,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 9,01 (1H, d, J=7,4 Гц), 8,63 (1H, s), 8,09 (1H, s), 7,35 (1H, s), 6,78 (1H, dd, J=1,3, 2,3 Гц), 6,69 (1H, d, J=7,4 Гц), 6,58–6,54 (1H, m), 4,93 (1H, d, J=10,6 Гц), 4,49–4,39 (2H, m),</p>

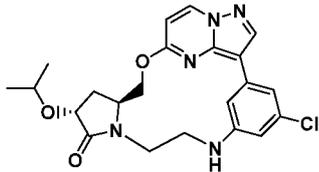
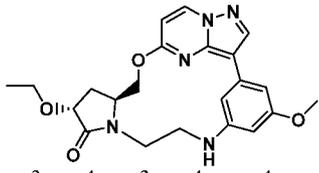
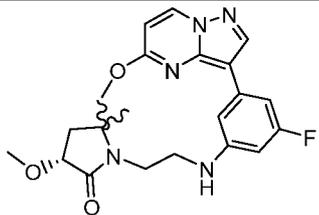
	1(23),2,4,6(25),17(24), 18,21-гептаен-4- карбонитрил		4,00–3,83 (2H, m), 3,61–3,52 (2H, m), 3,30–3,19 (2H, m), 2,48–2,38 (1H,m), 2,00–1,91 (1H, m), 1,25–1,23 (1H, m), 1,17–1,12 (3H, m).
24	 <p>(12R,14S)-4-хлор-12-метокси-18-метил-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас S1 Пирролидин P1 Анилин A2 Выход 47% в виде белого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,50 мин., масса/заряд = 428 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,51 мин., масса/заряд = 428 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,90 (1H, d, J=1,1 Гц), 8,47 (1H, s), 7,77–7,75 (1H, m), 6,95 (1H, t, J=1,5 Гц), 6,47 (1H, t, J=2,1 Гц), 6,34 (1H, t, J=5,9 Гц), 4,95 (1H, d, J=10,4 Гц), 4,47–4,45 (1H, m), 4,36 (1H, dd, J=8,4, 9,5 Гц), 4,12–3,96 (1H, m), 3,65–3,50 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,40– 3,30 (1H, m), 3,25–3,10 (2H, m), 2,45–2,40 (1H, m), 2,18 (3H, d, J=1,1 Гц), 2,00–1,91 (1H, m).</p>
25	 <p>(12S,14S)-4-фтор-12-метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин 215918-39-1 Анилин A1 Выход 21% в виде желтого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,31 мин., масса/заряд = 398 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,30 мин., масса/заряд = 398 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 9,00 (1H, d, J=7,6 Гц), 8,55 (1H, s), 7,69–7,68 (1H, m), 6,78–6,67 (2H, m), 6,33 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,24–6,19 (1H, m), 5,10 (1H, d, J=10,8 Гц), 4,47 (1H, t, J=8,0 Гц), 3,88 (1H, t, J=10,4 Гц), 3,79 (1H, d, J=6,1 Гц), 3,64–3,55 (1H, m), 3,32 (3H, s), 3,30–3,22 (1H, m), 3,19–3,16 (2H, m), 2,41– 2,33 (1H, m), 1,96 (1H, d, J=14,4 Гц).</p>
26	 <p>(12R,14S)-4,12-дифтор-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин 1138324-48-7 Анилин A1 Выход 40% в виде бежевого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,27 мин. масса/заряд = 386,3 (M+H)⁺ LCMS (MC) RT = 2,26 мин., масса/заряд = 386,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 9,01–8,99 (1H, m), 8,56–8,55 (1H, m), 7,68–7,66 (1H, m), 6,78–6,74 (1H, m), 6,68 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,35 (1H, t, J=5,9 Гц), 6,25–6,20 (1H, m),</p>

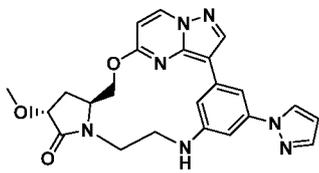
	5.5.2.1 ² ,6.0 ¹⁰ ,14.0 ²⁰ , ²³]п ентакоза- 1(23),2,4,6(25),17(24), 18,21-гептаен-11-он		4,98 (1H, d, J=10,8 Гц), 4,60 (1H, s), 4,05–3,94 (1H, m), 3,61–3,39 (2H, m), 3,30–3,24 (2H, m), 2,68–2,58 (1H, m), 2,34–2,22 (1H, m), 1,42–1,41 (1H, m).
27	 (12R,14S)-5-фтор- 4,12-диметокси-16- окса-7,10,20,21,24- пентаазапентацикло[1 5.5.2.1 ² ,6.0 ¹⁰ ,14.0 ²⁰ , ²³]п ентакоза- 1(23),2,4,6(25),17(24), 18,21-гептаен-11-он	Каркас 3-бром-5- хлор- пиразоло[1,5- а]пиримидина Пирролидин Р1 Анилин А13 Выход 32% в виде желтого твердого вещества	LCMS (МА) RT = 2,16 мин., масса/заряд = 428,1 (M+H) ⁺ . LCMS (МС) RT = 2,17 мин., масса/заряд = 428,2 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,98–8,95 (1H, m), 8,55 (1H, s), 7,63 (1H, d, J=5,1 Гц), 6,76 (1H, dd, J=1,6, 6,9 Гц), 6,65– 6,63 (1H, m), 5,99–5,95 (1H, m), 4,92 (1H, d, J=10,6 Гц), 4,50–4,47 (1H, m), 4,36–4,30 (1H, m), 3,96–3,90 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,62–3,52 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,37–3,25 (2H, m), 3,21–3,14 (1H, m), 2,47–2,41 (1H, m), 2,01–1,93 (1H, m).
28	 (12R,14S)-4,12- диэтокси-16-окса- 7,10,20,21,24- пентаазапентацикло[1 5.5.2.1 ² ,6.0 ¹⁰ ,14.0 ²⁰ , ²³]п ентакоза- 1(23),2(25),3,5,17(24), 18,21-гептаен-11-он	Каркас 3-бром-5- хлор- пиразоло[1,5- а]пиримидина Пирролидин Р2 Анилин А4 Выход 39% в виде желтого твердого вещества	LCMS (МА) RT = 2,32 мин., масса/заряд = 438 (M+H) ⁺ . LCMS (МС) RT = 2,33 мин., масса/заряд = 438 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,97–8,95 (1H, m), 8,50 (1H, s), 7,45 (1H, s), 6,65–6,62 (1H, m), 6,54 (1H, s), 6,04–6,01 (2H, m), 4,92 (1H, d, J=11,0 Гц), 4,46–4,38 (2H, m), 4,12–3,84 (4H, m), 3,60–3,50 (2H, m), 3,19–3,16 (4H, m), 2,00–1,95 (1H, m), 1,33 (3H, t, J=7,0 Гц), 1,15 (3H, t, J=7,0 Гц).
29	 (12R,14S)-4,5-дифтор- 12-метокси-16-окса- 7,10,20,21,24- пентаазапентацикло[1 5.5.2.1 ² ,6.0 ¹⁰ ,14.0 ²⁰ , ²³]п ентакоза- 1(23),2(25),3,5,17(24), 18,21-гептаен-11-он	Каркас 3-бром-5- хлор- пиразоло[1,5- а]пиримидина Пирролидин Р1 Анилин А10 39% выход в виде желтого твердого вещества	LCMS (МА) RT = 2,40 мин., масса/заряд = 416 (M+H) ⁺ . LCMS (МС) RT = 2,40 мин., масса/заряд = 416 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) 8,51–8,48 (1H, m), 8,21–8,20 (1H, m), 7,78–7,64 (1H, m), 6,74–6,67 (1H, m), 6,43–6,40 (1H, m), 5,09–5,03 (1H, m), 4,56–4,43 (2H, m), 4,21 (1H, dd, J=8,2, 9,3 Гц), 3,95–3,83 (1H, m), 3,62–3,61 (4H, m),

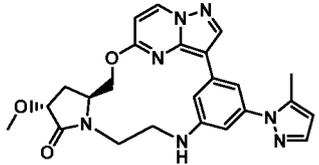
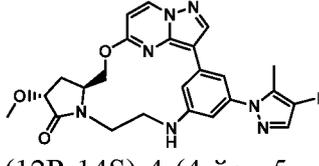
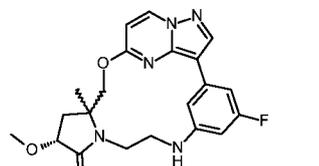
	18,21-гептаен-11-он		2,96–2,95 (2H, m), 2,88–2,88 (2H, m), 2,64 (1H, dd, J=8,0, 13,1 Гц).
30	 <p>(12R,14S)-4-фтор-12-метокси-18-метил-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас S1 Пирролидин P1 Анилин A1 Выход 89% в виде белого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MD) RT = 3,134 мин., масса/заряд = 412,1 (M+H)⁺. LCMS (ME) RT = 3,502 мин., масса/заряд = 412,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) d 8,90 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,73 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,32 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 6,20 (dt, J = 11,8, 2,1 Гц, 1H), 4,96 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,36 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 4,00 (t, J = 10,7 Гц, 1H), 3,55 (dd, J = 12,4, 8,4 Гц, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,39 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 3,28–3,15 (m, 2H), 2,48–2,40 (m, 1H), 2,18 (d, J = 0,9 Гц, 3H), 2,02–1,89 (m, 1H).</p>
31	 <p>E1-(12R,14S)-4-фтор-12-(метоксиметил)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин P10 Анилин A1 Выход 71% в виде белого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MD) RT = 3,115 мин., масса/заряд = 412,1 (M+H)⁺. LCMS (ME) RT = 3,500 мин., масса/заряд = 412,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) d 8,91 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72–7,69 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,96 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 6,53 (dd, J = 2,4, 1,8 Гц, 1H), 6,35 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 4,98 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 4,51 (brs, 1H), 4,37 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 4,01 (t, J = 10,8 Гц, 1H), 3,59 (dd, J = 23,1, 9,4 Гц, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,41 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 3,27 (dd, J = 11,6, 4,9 Гц, 2H), 2,47 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,97 (dt, J = 11,7, 8,7 Гц, 1H).</p>
32	 <p>E2-(12S,14S)-4-фтор-12-(метоксиметил)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин P10 Анилин A1 Выход 68% в виде белого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MD) RT = 3,019 мин., масса/заряд = 412,1 (M+H)⁺. LCMS (ME) RT = 3,416 мин., масса/заряд = 412,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) d 8,99 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,75 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,32 (t, J = 5,9 Гц,</p>

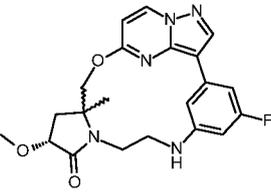
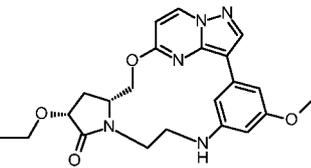
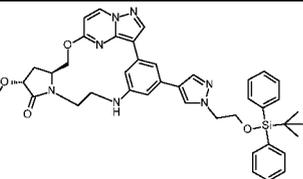
	5.5.2.1 ² ,6.0 ¹⁰ ,14.0 ²⁰ , ²³]п ентакоза- 1(23),2(25),3,5,17(24), 18,21-гептаен-11-он		1H), 6,21 (dt, J = 11,8, 2,1 Гц, 1H), 4,94 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,99 (t, J = 10,6 Гц, 1H), 3,60 (dd, J = 11,4, 8,9 Гц, 1H), 3,55 (dd, J = 9,5, 3,8 Гц, 1H), 3,49 (dd, J = 9,5, 5,8 Гц, 1H), 3,40 (dt, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,18 (dd, J = 14,2, 9,0 Гц, 2H), 2,91 (tdd, J = 9,7, 5,5, 4,0 Гц, 1H), 2,10 (t, J = 10,6 Гц, 2H).
33	 <p>(12R,14S)-4-фтор-12-метокси-18-(метоксиметил)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас S6 Пирролидин P1 Анилин A1 Выход 66% в виде белого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MD) RT = 3,005 мин., масса/заряд = 442,1 (M+H)⁺. LCMS (ME) RT = 3,401 мин., масса/заряд = 442,1 (M+H)⁺. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) d 8,95 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,75 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6,33 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 6,21 (dt, J = 11,8, 2,1 Гц, 1H), 4,97 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 4,49 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 4,45 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 4,41 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 4,36 (dd, J = 9,4, 8,4 Гц, 1H), 4,00 (t, J = 10,7 Гц, 1H), 3,62–3,51 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,40 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,27–3,13 (m, 2H), 2,45 (dd, J = 12,7, 8,1 Гц, 1H), 1,95 (dt, J = 11,6, 8,8 Гц, 1H).</p>
34	 <p>(12R,14S)-4,18-дифтор-12-метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас S7 Пирролидин P1 Анилин A1 Выход 13% в виде белого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MD) RT = 3,016 мин., масса/заряд = 416,1(M+H)⁺. LCMS (MF) RT = 4,828 мин., масса/заряд = 416,2 (M+H)⁺. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) d 9,51 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,76 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 6,36 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 6,23 (dt, J = 11,8, 2,1 Гц, 1H), 4,98 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 4,50 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 4,35 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 4,13 (t, J = 10,7 Гц, 1H), 3,56 (dt, J = 11,8, 7,3 Гц, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,39 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 3,28–3,15 (m, 2H), 2,47 (dd, J = 12,0, 8,0 Гц, 1H), 2,03–1,90 (m, 1H).</p>

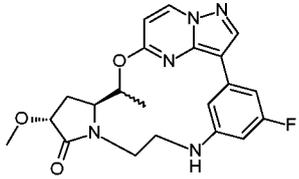
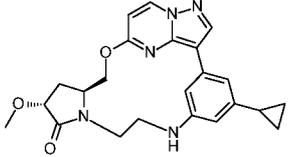
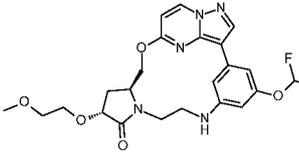
35	 <p>(12R,14S)-4-фтор-12-(2-метоксиэтокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1^{2,6}.0^{10,14}.0^{20,23}]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пирразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин Р7 Анилин А1 Выход 70% в виде бежевого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MD) RT = 2,026 мин., масса/заряд = 442,2(M+H)⁺. LCMS (ME) RT = 3,406 мин., масса/заряд = 442,1 (M+H)⁺. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) d 8,99 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,75 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,34 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 6,21 (dt, J = 11,8, 2,1 Гц, 1H), 4,94 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 4,45 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 3,97 (dd, J = 10,7, 9,4 Гц, 1H), 3,95 (t, J = 11,4 Гц, 1H), 3,69–3,62 (m, 1H), 3,60–3,50 (m, 1H), 3,48 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 3,44–3,35 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,25–3,14 (m, 2H), 2,44 (dd, J = 12,7, 8,2 Гц, 2H), 1,98 (dt, J = 12,0, 8,8 Гц, 1H).</p>
36	 <p>(12R,14S)-4-фтор-12-(²H₃)метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1^{2,6}.0^{10,14}.0^{20,23}]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пирразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин Р6 Анилин А1 Выход 49% в виде белого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MD) RT = 2,887 мин., масса/заряд = 401,1 (M+H)⁺. LCMS (ME) RT = 3,251 мин., масса/заряд = 401,2 (M+H)⁺. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) d 8,99 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,81–6,70 (m, 1H), 6,67 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,34 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 6,21 (dt, J = 11,8, 2,1 Гц, 1H), 4,94 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 4,48 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 4,33 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 3,95 (t, J = 10,8 Гц, 1H), 3,55 (dt, J = 11,4, 9,0 Гц, 1H), 3,38 (dd, J = 16,4, 6,9 Гц, 1H), 3,30–3,12 (m, 2H), 2,44 (dd, J = 12,7, 8,2 Гц, 1H), 1,96 (dt, J = 11,9, 8,8 Гц, 1H).</p>
37	 <p>(12R,14S)-12-(²H₃)метокси-4-метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1^{2,6}.0^{10,14}.0^{20,23}]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пирразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин Р6 Анилин А3 Выход 12% в виде бежевого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MD) RT = 2,668 мин., масса/заряд = 413,1 (M+H)⁺. LCMS (ME) RT = 3,092 мин., масса/заряд = 413,2 (M+H)⁺. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) d 8,92 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,60 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,50 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 6,01 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 5,99 (t, J = 2,1 Гц,</p>

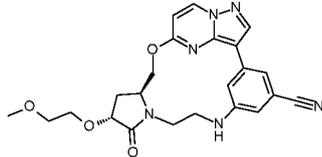
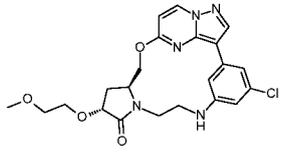
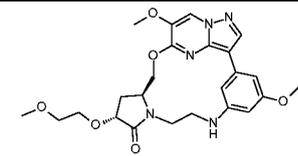
	5.5.2.1 ² ,6.0 ¹⁰ ,14.0 ²⁰ , ²³]п ентакоза- 1(23),2,4,6(25),17(24), 18,21-гептаен-11-он		1H), 4,88 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 4,41 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 4,29 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 3,89 (t, J = 10,7 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,55–3,44 (m, 1H), 3,42–3,31 (m, 1H), 3,20–3,05 (m, 2H), 2,39 (dd, J = 12,7, 8,2 Гц, 1H), 1,93 (dt, J = 11,8, 8,8 Гц, 1H).
38	 (12R,14S)-4-хлор-12- (пропан-2-илокси)-16- окса-7,10,20,21,24- пентаазапентацкло[1 5.5.2.1 ² ,6.0 ¹⁰ ,14.0 ²⁰ , ²³]п ентакоза- 1(23),2,4,6(25),17(24), 18,21-гептаен-11-он	Каркас 3-бром-5- хлор- пиразоло[1,5- а]пиримидина Пирролидин Р4 Анилин А2 Выход 40% в виде бежевого твердого вещества	LCMS (MA) RT = 2,58 мин. / МН+ = 442,0 LCMS (MB) RT = 2,60 мин. / МН+ = 442,1 ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) 9,00 (1H, d, J=7,6 Гц), 8,57 (1H, s), 7,78 (1H, s), 6,97 (1H, t, J=1,4 Гц), 6,67 (1H, d, J=7,4 Гц), 6,48 (1H, t, J=2,0 Гц), 6,36 (1H, t, J=6,2 Гц), 4,94–4,89 (1H, m), 4,54–4,44 (2H, m), 4,04–3,94 (2H, m), 3,63–3,50 (1H, m), 3,40–3,36 (1H, m), 3,25–3,19 (2H, m), 2,43–2,38 (1H, m), 1,96–1,88 (1H, m), 1,14 (6H, dd, J=6,1, 8,4 Гц).
39	 (2 ³ Z,2 ⁴ E,5 ² S,5 ⁴ R)-5 ⁴ - этоксид-1 ⁵ -метоксид-2 ⁶ - метил-3-окса-8-аза- 2(3,5)-пиразоло[1,5- а]пиримидин-5(2,1)- пирролидин-1(1,3)- бензолациклооктафан- 5 ⁵ -он	Каркас S1 Пирролидин Р2 Анилин А3 Выход 42% в виде бежевого твердого вещества	LCMS (MA) RT = 2,43 мин. / МН+ = 438,2 LCMS (MB) RT = 2,45 мин. / МН+ = 438,3 ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,87 (1H, d, J=1,1 Гц), 8,41 (1H, s), 7,46 (1H, s), 6,53 (1H, dd, J=1,1, 2,1 Гц), 6,04–6,01 (2H, m), 4,94 (1H, d, J=11,0 Гц), 4,47–4,41 (2H, m), 3,99 (1H, t, J=10,7 Гц), 3,84 (1H, ddd, J=5,9, 8,2, 15,2 Гц), 3,72 (3H, s), 3,60–3,52 (2H, m), 3,45–3,35 (1H, m), 3,24– 3,15 (2H, m), 2,49–2,43 (1H, m), 2,18–2,17 (3H, m), 2,00– 1,92 (1H, m), 1,15 (3H, t, J=7,0 Гц).
40		Каркас 3-бром-5- хлор- пиразоло[1,5- а]пиримидина Пирролидин Р12 Анилин А1	LCMS (MA) RT = 3,200 мин., масса/заряд = 412,1 (M+H) ⁺ . LCMS (MD): RT = 3,07 мин. масса/заряд = 412,1 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) d 8,49 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,29

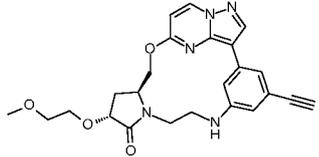
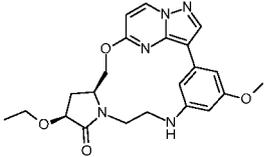
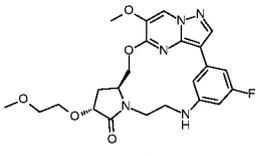
	(12R,14S)-12-этоксип-4-метокси-18-метил-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1 ² ,6.0 ¹⁰ ,14.0 ²⁰ , ²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он	Выход 24% в виде белого твердого вещества	(s, 1H), 8,12 (brs, 1H), 6,67 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,42 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,19 (dd, J = 9,1, 2,0 Гц, 1H), 5,70 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,20 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 3,85 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 3,82–3,61 (m, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,51–3,36 (m, 1H), 2,37 (d, J = 14,0 Гц, 1H), 2,00 (dd, J = 13,8, 7,2 Гц, 1H), 1,33 (s, 3H), 0,92–0,75 (m, 1H).
41	 <p>(12R,14S)-12-метокси-4-(1H-пиразол-1-ил)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин P1 Анилин A15 35 мг, выход 88% в виде белого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MD) RT = 2,766 мин., масса/заряд = 446,1 (M+H)⁺. LCMS (ME) RT = 3,281 мин., масса/заряд = 446,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) d 9,00 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,98 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,53 (dd, J = 2,3, 1,9 Гц, 1H), 6,36 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 4,96 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,35 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 3,97 (t, J = 10,8 Гц, 1H), 3,66–3,51 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,44–3,38 (m, 1H), 3,31–3,18 (m, 2H), 2,45 (dd, J = 12,7, 8,2 Гц, 1H), 1,98 (dt, J = 11,8, 8,8 Гц, 1H).</p>
42	 <p>(12R,14S)-12-метокси-18-метил-4-(1H-пиразол-1-ил)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас S1 Пирролидин P1 Анилин A15 185 мг, выход 81% в виде белого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MD) RT = 2,981 мин., масса/заряд = 460,3 (M+H)⁺. LCMS (ME) RT = 4,675 мин., масса/заряд = 460,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) d 8,91 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72–7,69 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,96 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 6,53 (dd, J = 2,4, 1,8 Гц, 1H), 6,35 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 4,98 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 4,51 (brs, 1H), 4,37 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 4,01 (t, J = 10,8 Гц, 1H), 3,59 (dd, J = 23,1, 9,4 Гц, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,41 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 3,27 (dd, J = 11,6, 4,9 Гц, 2H), 2,47 (d, J =</p>

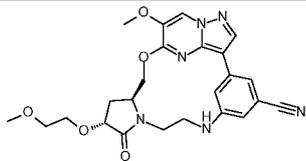
			8,1 Гц, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,97 (dt, J = 11,7, 8,7 Гц, 1H).
43	 <p>(12R,14S)-12-метокси-4-(5-метил-1H-пиразол-1-ил)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин P1 Анилин A17 29 мг, 9% на протяжении 3 стадий</p>	<p>LCMS (MH) RT = 2,780 мин., масса/заряд = 460,2 (M+H)⁺. LCMS (ME) RT = 3,291 мин., масса/заряд = 460,2 (M+H)⁺. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) d 9,00 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,52 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,68 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,56 (t, J = 1,9 Гц, 1H), 6,35 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,98 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,35 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 3,97 (t, J = 10,8 Гц, 1H), 3,57 (dd, J = 16,3, 5,8 Гц, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,45–3,36 (m, 1H), 3,27 (dd, J = 14,3, 8,7 Гц, 2H), 2,46 (dd, J = 12,7, 8,2 Гц, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,99 (dt, J = 11,8, 8,8 Гц, 1H).</p>
117	 <p>(12R,14S)-4-(4-йод-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-12-метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин P1 Анилин A17 180 мг, 43% на протяжении 3 стадий</p>	<p>LCMS (MH) RT = 0,973 мин., масса/заряд = 586,2 (M+H)⁺.</p>
85	 <p>E1-(12R,14S)-4-фтор-12-метокси-14-метил-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин P15 Анилин A1 6 мг, полученные после разделения SFC в виде белого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MD) RT = 3,20 мин., масса/заряд = 412,1 (M+H)⁺. LCMS (основная) RT = 3,55 мин., масса/заряд = 412,1 (M+H)⁺. OR (с:0,1333, DMSO): +1,32° 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,49 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,12 (brs, 1H), 6,67 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,42 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,19 (dd, J = 9,1, 2,0 Гц, 1H), 5,70 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,20 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 3,85 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 3,82–3,61 (m, 3H),</p>

			3,56 (s, 3H), 3,51-3,36 (m, 1H), 2,37 (d, J = 14,0 Гц, 1H), 2,00 (dd, J = 13,8, 7,2 Гц, 1H), 1,33 (s, 3H), 0,92 и 0,75 (m, 1H).
86	 <p>E2-(12R,14R)-4-фтор-12-метокси-14-метил-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,23]пентаазагептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин P15 Анилин A1</p> <p>6 мг, полученные после разделения SFC в виде белого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MD) RT = 3,07 мин., масса/заряд = 412,2 (M+H)⁺. LCMS (основная) RT = 3,45 мин., масса/заряд = 412,1 (M+H)⁺. OR (с:0,1333, DMSO): +33,9° ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) d 8,50 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (brs, 1H), 6,68 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 6,43 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,20 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 5,65 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 4,13 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 3,83 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 3,65 (dd, J = 14,3, 6,4 Гц, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,42 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 2,77 (dd, J = 12,5, 8,0 Гц, 1H), 1,79 (dd, J = 12,2, 8,9 Гц, 2H), 1,40 (s, 3H), 0,90–0,74 (m, 2H).</p>
87	 <p>(12R,14R)-12-этоксид-4-метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,23]пентаазагептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин P11 Анилин A3</p> <p>Выход 75% в виде светлого оранжево-розового твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,32 мин., масса/заряд = 424,2 (M+H)⁺. LCMS(MC) RT = 2,20 мин., масса/заряд = 424,4 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,97–8,95 (1H, m), 8,50 (1H, s), 7,48–7,44 (1H, m), 6,65–6,62 (1H, m), 6,55 (1H, d, J=0,8 Гц), 6,04–6,02 (2H, m), 5,07 (1H, d, J=10,6 Гц), 4,44 (1H, t, J=8,2 Гц), 3,95–3,87 (2H, m), 3,77–3,69 (4H, m), 3,65–3,53 (2H, m), 3,48–3,40 (1H, m), 3,34–3,09 (2H, m), 2,40–2,31 (1H, m), 1,95 (1H, d, J=14,0 Гц), 1,15 (3H, t, J=7,0 Гц)</p>
I29	 <p>(12R,14S)-4-(1-{2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]этил}-1H-пиразол-4-ил)-12-метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин P1 Анилин A19</p> <p>Выход 99% в виде оранжевой пены</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,32 мин., масса/заряд = 424,2 (M+H)⁺.</p>

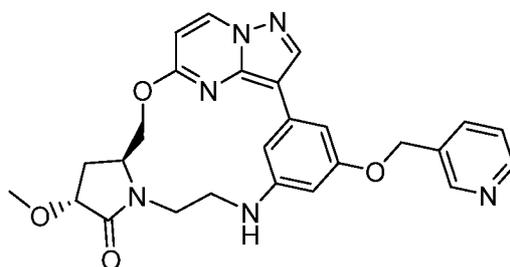
	2,6.010,14.020,23]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он		
103	 <p>E1-(12R,14S,15R*)-4-фтор-12-метокси-15-метил-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,23]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиридина Пирролидин P16 Анилин A1 Выход 37% в виде зеленого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,22 мин., масса/заряд = 412,3 (M+H)⁺. LCMS(MC) RT = 2,21 мин., масса/заряд = 412,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8,52 (1H, d, J=7,5 Гц), 8,28 (1H, s), 7,70 (1H, s), 6,71–6,67 (1H, m), 6,41 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,23 (1H, dt, J=11,0, J=2,2 Гц), 5,62–5,55 (1H, m), 4,71–4,68 (1H, m), 4,18 (1H, t, J=8,8 Гц), 3,88–3,80 (1H, m), 3,70–3,65 (1H, m), 3,64 (3H, s), 3,62–3,56 (2H, m), 3,27–3,20 (1H, m), 2,66–2,59 (1H, m), 2,09–2,00 (1H, m), 1,31 (3H, d, J=6,7 Гц).</p>
108	 <p>(12R,14S)-4-циклопропил-12-метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,23]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиридина Пирролидин P1 Анилин A20 Выход 27% в виде бледно-желтого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,28 мин., масса/заряд= 420,4 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,27 мин., масса/заряд = 420,4 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,96 (1H, d, J=7,4 Гц), 8,49 (1H, s), 7,60 (1H, s), 6,67–6,65 (1H, m), 6,63 (1H, d, J=7,4 Гц), 6,18–6,16 (1H, m), 5,93 (1H, t, J=5,8 Гц), 4,91 (1H, d, J=10,4 Гц), 4,49–4,42 (1H, m), 4,33 (1H, t, J=8,7 Гц), 3,93 (1H, t, J=10,7 Гц), 3,55–3,47 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,42–3,36 (1H, m), 3,23–3,15 (2H, m), 2,46–2,41 (1H, m), 2,01–1,93 (1H, m), 1,85–1,78 (1H, m), 0,92–0,87 (2H, m), 0,72–0,59 (2H, m).</p>
111	 <p>(12R,14S)-4-(диформетокси)-12-(2-метоксиэтокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,23]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиридина Пирролидин P7 Анилин A8 Выход 27% в виде бледно-желтого твердого вещества с использованием DL-цистеина</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,26 мин., масса/заряд= 490,2 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,26 мин., масса/заряд = 490,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 9,00 (1H, d, J=7,6 Гц), 8,53 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,40–6,90 (1H, m), 6,74–6,66 (2H, m), 6,36 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,23 (1H, t, J=1,9 Гц), 4,95–4,91 (1H, m), 4,51–4,42 (2H, m),</p>

	1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он	вместо 4-метилбензолтиола	4,00–3,92 (2H, m), 3,67–3,61 (1H, m), 3,58–3,52 (1H, m), 3,48 (2H, t, J=4,7 Гц), 3,38 (1H, dd, J=7,8, 13,9 Гц), 3,31 (1H, s), 3,26–3,26 (5H, m), 2,02–1,94 (1H, m).
114	 <p>(12R,14S)-12-(2-метоксиэтокси)-11-оксо-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-4-карбонитрил</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин Р7 Анилин А8</p> <p>Выход 48% в виде бежевого твердого вещества с использованием DL-цистеина вместо 4-метилбензолтиола</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,10 мин., масса/заряд = 449,3 (M+H)⁺</p> <p>LCMS (MC) RT = 2,09 мин., масса/заряд = 449,3 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 9,02 (1H, d, J=7,6 Гц), 8,63 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,35 (1H, s), 6,79–6,78 (1H, m), 6,70 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,57 (1H, t, J=5,8 Гц), 4,94 (1H, d, J=10,4 Гц), 4,50–4,43 (2H, m), 4,00–3,93 (2H, m), 3,68–3,62 (1H, m), 3,60–3,50 (1H, m), 3,48 (2H, t, J=4,7 Гц), 3,31–3,23 (3H, m), 3,26 (3H, s), 2,47–2,42 (1H, m), 2,01–1,93 (1H, m).</p>
116	 <p>(12R,14S)-4-хлор-12-(2-метоксиэтокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин Р7 Анилин А2</p> <p>Выход 48% в виде бежевого твердого вещества с использованием DL-цистеина вместо 4-метилбензолтиола</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,31 мин., масса/заряд = 458,1 (M+H)⁺</p> <p>LCMS (MC) RT = 2,28 мин., масса/заряд = 458,2 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 9,00–8,97 (1H, m), 8,57–8,56 (1H, m), 7,78 (1H, s), 6,97–6,95 (1H, m), 6,68–6,65 (1H, m), 6,49–6,47 (1H, m), 6,35 (1H, t, J=5,9 Гц), 4,92 (1H, d, J=11,2 Гц), 4,45 (2H, t, J=8,9 Гц), 4,00–3,91 (2H, m), 3,68–3,61 (1H, m), 3,58–3,47 (3H, m), 3,37–3,32 (1H, m), 3,25–3,21 (5H, m), 2,46–2,40 (1H, m), 2,03–1,93 (1H, m).</p>
117	 <p>(12R,14S)-4,18-диметокси-12-(2-метоксиэтокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-</p>	<p>Каркас S2 Пирролидин Р7 Анилин А3</p> <p>Выход 31% в виде желтоватого твердого вещества с использованием DL-цистеина вместо 4-метилбензолтиола</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,03 мин., масса/заряд = 484,3 (M+H)⁺</p> <p>LCMS (MC) RT = 2,01 мин., масса/заряд = 484,3 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,74 (1H, s), 8,35 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,51 (1H, s), 6,06–6,01 (2H, m), 4,93 (1H, d, J=10,6 Гц), 4,44 (2H, t, J=8,8 Гц), 4,05–3,91 (2H, m), 3,89–3,88 (3H, m), 3,68–3,61</p>

	1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он		(1H, m), 3,50–3,46 (3H, m), 3,44–3,35 (1H, m), 3,34 (2H, s), 3,27–3,26 (6H, m), 2,48–2,41 (1H, m), 2,02–1,92 (1H, m).
118	 <p>(12R,14S)-4-этинил-12-(2-метоксиэтоксид)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентаазагептацен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пирразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин Р7 Анилин А11</p> <p>Выход 22% в виде белого твердого вещества с использованием DL-цистеина вместо 4-метилбензолтиола</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,21 мин., масса/заряд = 448,2 (M+H)⁺</p> <p>LCMS (MC) RT = 2,18 мин., масса/заряд = 448,2 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,99 (1H, d, J=7,4 Гц), 8,57 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,04 (1H, s), 6,66 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,56 (1H, s), 6,26 (1H, t, J=5,8 Гц), 4,93 (1H, dd, J=0,9, 10,9 Гц), 4,50–4,42 (2H, m), 4,05–3,94 (3H, m), 3,68–3,61 (1H, m), 3,58–3,51 (1H, m), 3,48 (2H, t, J=4,8 Гц), 3,37 (1H, s), 3,31 (1H, s), 3,27–3,26 (5H, m), 2,01–1,93 (1H, m).</p>
121	 <p>(12S,14S)-12-этоксид-4-метоксид-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентаазагептацен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пирразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин Р14 Анилин А3</p> <p>Выход 27% в виде оранжево-розового твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,22 мин., масса/заряд = 424,4 (M+H)⁺</p> <p>LCMS (MC) RT = 2,21 мин., масса/заряд = 424,4 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,98–8,94 (1H, m), 8,50 (1H, s), 7,49–7,44 (1H, m), 6,65–6,62 (1H, m), 6,55 (1H, s), 6,03 (2H, s), 5,07 (1H, d, J=10,6 Гц), 4,44 (1H, t, J=7,4 Гц), 3,95–3,86 (2H, m), 3,74 (4H, m), 3,63–3,59 (2H, m), 3,48–3,43 (1H, m), 3,27–3,11 (2H, m), 2,40–2,31 (1H, m), 1,95 (1H, d, J=14,2 Гц), 1,15 (3H, t, J=7,0 Гц).</p>
129	 <p>(12R,14S)-4-фтор-18-метоксид-12-(2-метоксиэтоксид)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентаазагептацен-11-он</p>	<p>Каркас S2 Пирролидин Р7 Анилин А1</p> <p>11 мг, выход 13% в виде бежевого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,19 мин., масса/заряд = 472,2 (M+H)⁺</p> <p>LCMS (MC) RT = 2,13 мин., масса/заряд = 472,3 (M+H)⁺</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,79 (1H, s), 8,40 (1H, s), 7,63–7,62 (1H, m), 6,74–6,71 (1H, m), 6,33 (1H, t, J=5,8 Гц), 6,20 (1H, d, J=12,3 Гц), 4,96 (1H, d, J=10,7 Гц), 4,49–4,43 (2H, m), 4,03 (1H, t, J=11,3 Гц), 3,98–3,92 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,67–3,62 (1H, m), 3,59–3,52 (1H, m), 3,48 (3H, t, J=4,7 Гц),</p>

			3,28–3,22 (5H, m), 2,46–2,42 (1H, m), 2,00–1,95 (1H, m).
145	 <p>(12R,14S)-18-метокси-12-(2-метоксиэтоксид)-11-оксо-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-4-карбонитрил</p>	<p>Каркас S2 Пирролидин P7 Анилин A6 40 мг, выход 22% в виде бежевого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,10 мин., масса/заряд = 479,3 (M+H)⁺ LCMS (MC) RT = 2,08 мин., масса/заряд = 479,3 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,82 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,32 (1H, s), 6,77 (1H, s), 6,56 (1H, t, J=5,9 Гц), 4,95 (1H, d, J=9,9 Гц), 4,46 (2H, t, J=8,7 Гц), 3,91–3,89 (6H, m), 3,68–3,62 (1H, m), 3,57 (1H, s), 3,48 (2H, t, J=4,7 Гц), 3,31 (1H, s), 3,26 (4H, s), 2,48–2,42 (1H, m), 1,99–1,92 (1H, m).</p>

Пример 44: (12R,14S)-12-метокси-4-(пиридин-3-илметокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он



Следуя общей схеме синтеза 1, как изображено для синтеза примера 1, (12R,14S)-4-(бензилокси)-12-метокси-7-(2-нитробензолсульфонил)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он получали в виде **промежуточного соединения I18** с использованием **каркаса 3-бром-5-хлор-пирозоло[1,5-а]пиримидина, пирролидина P1 и анилина A9**.

Стадия 1

Раствор **промежуточного соединения I18** (1 г, 1,491 ммоль) в TFA (5 мл) и анизоле (15 мл) нагревали при 130°C в течение 4 часов. С помощью LCMS показали завершённую реакцию. Смеси обеспечивали охлаждение до комнатной температуры.

Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Смолистый остаток растирали в порошок с DCM/*i*Pr₂O (1/1). Полученный в результате осадок отфильтровывали, промывали с помощью диизопропилового эфира, затем пентана и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (**промежуточное соединение П19, (12R,14S)-4-гидрокси-12-метокси-7-(2-нитробензолсульфонил)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.12,6.0]10, 14.020,23]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он**) (0,81 г, выход 93,6%) в виде кремового твердого вещества.

LCMS (MA) RT= 2,20 мин., масса/заряд= 581,1 (M+H)⁺.

Стадия 2

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 1 (50 мг, 0,0861 ммоль) в атмосфере азота в DMF (3 мл) добавляли 3-(бромметил)пиридин, гидробромид (65 мг, 0,258 ммоль) и карбонат цезия (168 мг, 0,517 ммоль). Раствор перемешивали до 80°C в течение 1 ч. Контроль посредством LCMS

показал завершённую реакцию. Неочищенный продукт выпаривали под вакуумом, остаток очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния с элюированием с градиентом 0%–50% (3:1 EtOAc: EtOH) / циклогексан с получением ожидаемого соединения (75 мг, выход 65%) в виде желтого стеклообразного твердого вещества.

LCMS (MA) RT= 2,02 мин., масса/заряд= 672,1 (M+H)⁺.

Стадия 3

К суспензии указанного в заголовке соединения из стадии 2 (75 мг, 0,112 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли карбонат цезия (73 мг, 0,224 ммоль) и 4-метилбензолтиол (17 мг, 0,134 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч., затем в течение ночи. Смесь разделяли на части между водой и EtOAc, органический слой высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали под вакуумом. Остаток очищали посредством хроматографии на диоксиде кремния с элюированием с

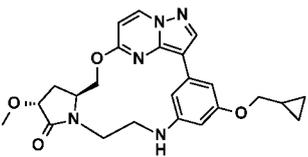
градиентом 0%–50% (3:1 EtOAc: EtOH) / циклогексан. Подходящие фракции выпаривали под вакуумом и остаток обрабатывали посредством CH_3CN , выкристаллизовывали твердый крем, его фильтровали, промывали с помощью воды и высушивали под вакуумом при 60°C с получением ожидаемого продукта (26 мг, выход 48%) в виде кремового твердого вещества.

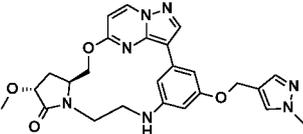
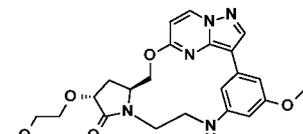
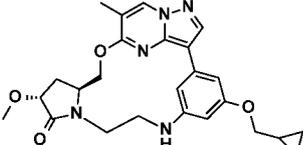
LCMS (MA) RT= 1,67 мин., масса/заряд= 487,1 (M+H)⁺.

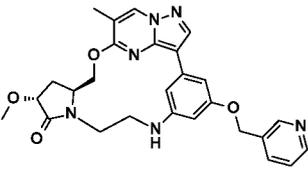
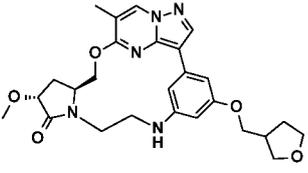
LCMS (MC) RT= 2,10 мин., масса/заряд= 487,1 (M+H)⁺.

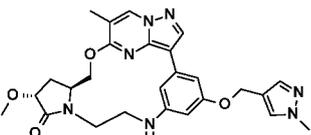
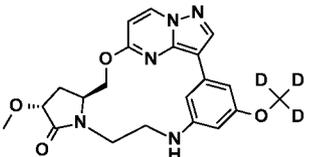
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,97 (1H, d, J=7,6 Гц), 8,69 (1H, d, J=1,7 Гц), 8,56–8,51 (2H, m), 7,90–7,86 (1H, m), 7,52–7,42 (2H, m), 6,67–6,63 (2H, m), 6,13–6,05 (2H, m), 5,14–5,13 (2H, m), 4,92 (1H, d, J=10,8 Гц), 4,49–4,46 (1H, m), 4,36–4,30, (1H, m), 3,94 (1H, t, J=10,7 Гц), 3,58–3,48 (1H, m), 3,44–3,36 (1H, m), 3,33 (3H, s), 3,25–3,16 (2H, m), 2,46–2,40 (1H, m), 2,01–1,92 (1H, m).

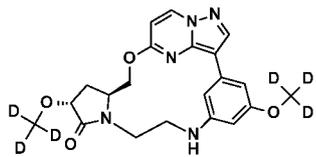
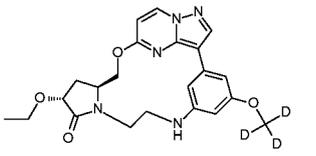
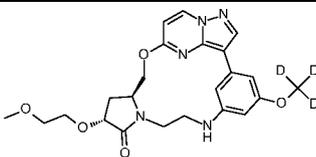
Подобным образом получали:

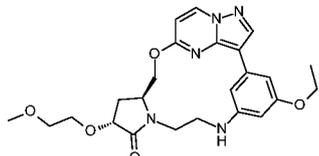
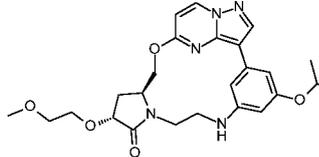
№ прим .	Структура/Название	Из промежуточных соединений	Аналитические данные
45	 <p>(12R,14S)-4-(циклопропилметокси)-12-метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1².6.0¹⁰.14.0²⁰,²³]пентаакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пирразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидина А9 Выход 49% в виде кремового твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,38 мин., масса/заряд = 450,2 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,38 мин., масса/заряд = 450,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO): 8,96 (1H, d, J=7,4 Гц), 8,50 (1H, s), 7,45 (1H, s), 6,63 (1H, d, J=7,4 Гц), 6,55 (1H, s), 6,03–5,97 (2H, m), 4,95–4,88 (1H, m), 4,48–4,44 (1H, m), 4,36–4,30 (1H, m), 3,93 (1H, t, J=10,7 Гц), 3,82–3,73 (2H, m), 3,64–3,49 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,27–3,17 (2H, m), 2,47–2,41 (1H, m) 2,02–1,92 (1H, m), 1,26–1,18 (1H, m), 0,61–0,54 (2H, m), 0,35–0,29 (2H, m).</p>

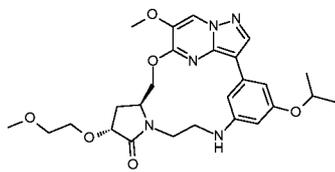
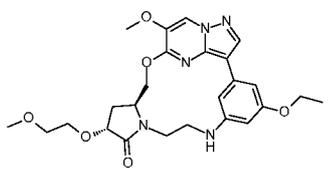
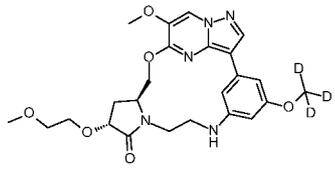
46	 <p>(12R,14S)-12-метокси-4-[(1-метил-1H-пирролидин-4-ил)метокси]-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пирразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин P1 Анилин A9 Выход 35% в виде белого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,03 мин., масса/заряд = 490,3 (M+H)⁺ LCMS (MC) RT = 2,02 мин., масса/заряд = 490,3 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO): 8,98–8,95 (1H, m), 8,51 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,51–7,50 (2H, m), 6,65–6,60 (2H, m), 6,09–6,00 (2H, m), 4,93–4,90 (3H, m), 4,49–4,44 (1H, m), 4,33 (1H, t, J=8,8 Гц), 3,94 (1H, t, J=10,7 Гц), 3,83 (3H, s), 3,57–3,38 (3H, m), 3,32 (3H, s), 3,28–3,13 (2H, m), 2,47–2,40 (1H, m), 2,01–1,92 (1H, m).</p>
47	 <p>(12R,14S)-4-метокси-12-(2-метоксиэтокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пирразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин P7 Анилин A9 Выход 81% в виде белого твердого вещества с использованием K₂CO₃ вместо Cs₂CO₃ на стадии алкилирования</p>	<p>LCMS (MD) RT = 2,72 мин., масса/заряд = 454,1(M+H)⁺ LCMS (ME) RT = 3,20 мин., масса/заряд = 454,1 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) d 8,96 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,64 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,09–5,99 (m, 2H), 4,92 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 4,54–4,38 (m, 2H), 3,95 (ddd, J = 17,7, 11,3, 7,7 Гц, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,70–3,60 (m, 1H), 3,59–3,50 (m, 1H), 3,48 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 3,40 (dd, J = 17,0, 6,9 Гц, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,24–3,12 (m, 2H), 2,44 (dd, J = 12,7, 8,2 Гц, 1H), 1,98 (dt, J = 11,8, 8,9 Гц, 1H).</p>
48	 <p>(12R,14S)-4-(циклопропилметокси)-12-метокси-18-метил-</p>	<p>Каркас S1 Пирролидин P1 Анилин A9 Выход 47% в виде белого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MD) RT = 3,36 мин., масса/заряд = 464,2 (M+H)⁺ LCMS (ME) RT = 3,70 мин., масса/заряд = 464,2 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) d 8,87 (d, J =</p>

	16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1 ² .6.0 ¹⁰ .14.0 ²⁰ , ²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он		1,2 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,00 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 5,98 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4,94 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,35 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 3,98 (t, J = 10,7 Гц, 1H), 3,85–3,70 (m, 2H), 3,60–3,49 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,40 (dd, J = 15,5, 8,4 Гц, 1H), 3,27–3,06 (m, 2H), 2,48–2,43 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,03–1,88 (m, 1H), 1,28–1,16 (m, 1H), 0,61–0,53 (m, 2H), 0,35–0,27 (m, 2H).
49	 <p>(12R,14S)-12-метокси-18-метил-4-(пиридин-3-илметокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1².6.0¹⁰.14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас S1 Пирролидин P1 Анилин A9 Выход 62% в виде белого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MD) RT = 2,33 мин., масса/заряд = 501,2 (M+H)⁺. LCMS (ME) RT = 3,54 мин., масса/заряд = 501,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) d 8,88 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 8,69 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,55 (dd, J = 4,8, 1,7 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,88 (dt, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (ddd, J = 7,8, 4,8, 0,8 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,11 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 6,06 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,95 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,35 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 3,97 (dd, J = 21,8, 11,1 Гц, 1H), 3,53 (dd, J = 11,1, 7,6 Гц, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,40 (t, J = 11,9 Гц, 1H), 3,20 (dd, J = 17,1, 10,8 Гц, 2H), 2,48–2,41 (m, 1H), 2,18 (d, J = 0,7 Гц, 3H), 2,05–1,84 (m, 1H).</p>
50	 <p>(12R,14S)-12-метокси-18-метил-4-(оксолан-3-илметокси)-16-окса-</p>	<p>Каркас S1 Пирролидин P1 Анилин A9 Выход 60% в виде белого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MD) RT = 3,01 мин., масса/заряд = 494,2(M+H)⁺. LCMS (ME) RT = 3,52 мин., масса/заряд = 494,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) d 8,99 (d, J = 7,5 Гц, 1H),</p>

	7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1 ² ,6.0 ¹⁰ ,14.0 ²⁰ , ²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он		8,54 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,75 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,32 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 6,21 (dt, J = 11,8, 2,1 Гц, 1H), 4,94 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,99 (t, J = 10,6 Гц, 1H), 3,60 (dd, J = 11,4, 8,9 Гц, 1H), 3,55 (dd, J = 9,5, 3,8 Гц, 1H), 3,49 (dd, J = 9,5, 5,8 Гц, 1H), 3,40 (dt, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,18 (dd, J = 14,2, 9,0 Гц, 2H), 2,91 (tdd, J = 9,7, 5,5, 4,0 Гц, 1H), 2,10 (t, J = 10,6 Гц, 2H).
51	 <p>(12R,14S)-12-метокси-18-метил-4-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метокси]-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас S1 Пирролидин P1 Анилин A9 Выход 17% в виде зеленого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MD) RT = 2,78 мин., масса/заряд = 504,2(M+H)⁺. LCMS (MF) RT = 2,71 мин., масса/заряд = 504,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) D 8,88 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,07 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 6,01 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 4,95 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,47 (t, J = 9,5 Гц, 1H), 4,35 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 3,99 (t, J = 10,7 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,57–3,49 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,41–3,36 (m, 1H), 3,24–3,15 (m, 3H), 2,18 (d, J = 1,0 Гц, 3H), 1,96 (dd, J = 21,6, 8,6 Гц, 1H).</p>
52	 <p>(12R,14S)-4-(²H₃)метокси-12-метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин P1 Анилин A9 Выход 50% в виде кремового твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,07 мин., масса/заряд = 413,2 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,08 мин., масса/заряд = 412,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO): 8,98–8,95 (1H, m), 8,50 (1H, s), 7,47 (1H, s), 6,65–6,62 (1H, m), 6,54 (1H, d, J=0,8 Гц), 6,07–6,02</p>

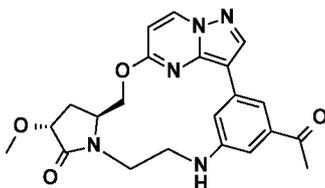
	5.2.1 ² ,6.0 ¹⁰ ,14.0 ²⁰ , ²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он		(2H, m), 4,96–4,89 (1H, m), 4,47 (1H, t, J=8,0 Гц), 4,33 (1H, t, J=8,8 Гц), 3,94 (1H, t, J=10,7 Гц), 3,57–3,37 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,27–3,16 (2H, m), 2,46–2,41 (1H, m), 2,02–1,92 (1H, m).
53	 <p>(12R,14S)-4,12-бис((²H₃)метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас S1 Пирролидин P6 Анилин A9 Выход 20% в виде белого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MD) RT = 2,66 мин., масса/заряд = 416,2 (M+H)⁺. LCMS (ME) RT = 3,09 мин., масса/заряд = 416,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) d 8,89 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,56 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,47 (dd, J = 1,9, 1,1 Гц, 1H), 5,98 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 5,96 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 4,85 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 4,39 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 4,25 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 3,86 (t, J = 10,7 Гц, 1H), 3,51–3,40 (m, 1H), 3,38–3,28 (m, 1H), 3,18–3,04 (m, 2H), 2,36 (dd, J = 12,7, 8,2 Гц, 1H), 1,89 (dt, J = 12,0, 8,8 Гц, 1H).</p>
94	 <p>(12R,14S)-12-этоксид-4-((²H₃)метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пироло[1,5-а]пиримидина Пирролидин P2 Анилин A9 Выход 24% в виде зеленого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 1,81 мин., масса/заряд = 410,4 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 1,80 мин., масса/заряд = 410,4 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,97–8,94 (2H, m), 8,39–8,38 (1H, m), 7,97–7,95 (1H, m), 7,35–7,32 (1H, m), 6,64–6,61 (1H, m), 6,35 (1H, s), 5,93 (1H, t, J=2,0 Гц), 4,94–4,89 (1H, m), 4,44–4,38 (2H, m), 3,98–3,82 (2H, m), 3,48 (4H, d, J=10,4 Гц), 3,20–3,14 (1H, m), 2,01–1,91 (1H, m), 1,17–1,04 (4H, m).</p>
95	 <p>(12R,14S)-12-(2-метоксиэтил)-4-((²H₃)метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пироло[1,5-а]пиримидина</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,11 мин., масса/заряд = 427,5 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT =</p>

	(12R,14S)-4-(² H ₃)метокси-12-(2-метоксиэтокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1 ² ,6.0 ¹⁰ ,14.0 ²⁰ , ²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он	Пирролидин Р7 Анилин А9 Выход 27% в виде желтого твердого вещества с использованием DL-цистеина вместо 4-метилбензолтиола	2,10 мин., масса/заряд = 427,4 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,98–8,96 (1H, m), 8,51–8,50 (1H, m), 7,46–7,45 (1H, m), 6,65–6,63 (1H, m), 6,55 (1H, d, J=2,3 Гц), 6,06–6,02 (2H,m), 4,95–4,90 (1H, m), 4,44–4,39 (2H, m), 3,98–3,83 (2H, m), 3,60–3,49 (2H, m), 3,45–3,35 (1H, m), 3,24–3,16 (2H, m), 2,45–2,35 (1H, m), 2,01–1,93 (1H, m), 1,17–1,08 (3H, m).
112	 (12R,14S)-4-этокси-12-(2-метоксиэтокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1 ² ,6.0 ¹⁰ ,14.0 ²⁰ , ²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он	Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин Р7 Анилин А9 66 мг, выход 68% в виде белого твердого вещества с использованием DL-цистеина вместо 4-метилбензолтиола	LCMS (MA) RT = 2,17 мин., масса/заряд = 468,2 (M+H) ⁺ . LCMS (MC) RT = 2,15 мин., масса/заряд = 468,5 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,98–8,95 (1H, m), 8,51 (1H, s), 7,46 (1H, s), 6,64 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,54 (1H, dd, J=1,3, 1,9 Гц), 6,02 (2H, t, J=2,1 Гц), 4,92 (1H, dd, J=1,0, 9,4 Гц), 4,47–4,42 (2H, m), 4,01–3,93 (4H, m), 3,67–3,61 (1H, m), 3,51 (1H, s), 3,48 (2H, t, J=4,8 Гц), 3,30 (2H, s), 3,26–3,26 (3H, m), 3,20–3,16 (2H, m), 2,03–1,94 (1H, m), 1,35–1,31 (3H, m).
113	 (12R,14S)-12-(2-пропан-2-илокси)-4-(2-метоксиэтокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1 ² ,6.0 ¹⁰ ,14.0 ²⁰ , ²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он	Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин Р7 Анилин А9 41 мг, выход 41% в виде белого твердого вещества с использованием DL-цистеина вместо 4-метилбензолтиола	LCMS (MA) RT = 2,26 мин., масса/заряд = 482,5 (M+H) ⁺ . LCMS (MC) RT = 2,26 мин., масса/заряд = 482,5 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,98–8,95 (1H, m), 8,51 (1H, s), 7,45–7,43 (1H, m), 6,65–6,62 (1H, m), 6,53–6,52 (1H, m), 6,03–5,98 (2H, m), 4,94–4,91 (1H, m), 4,59–4,52 (1H, m), 4,45 (2H, dd, J=8,3, 9,4 Гц), 4,00–3,90 (2H, m), 3,67–3,61 (1H, m), 3,52–3,50 (1H, m), 3,50–3,35 (3H, m).

			m), 3,31 (1H, s), 3,26–3,26 (5H, m), 2,02–1,94 (1H, m), 1,27 (6H, t, J=5,6 Гц).
131	 <p>(12R,14S)-18-метокси-12-(2-метоксиэтокси)-4-(пропан-2-илокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас S2 Пирролидин P7 Анилин A9 10 мг, выход 26% в виде бежевого твердого вещества с использованием K₂CO₃ вместо Cs₂CO₃ на стадии алкилирования</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,23 мин., масса/заряд = 512,4 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,22 мин., масса/заряд = 512,4 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8,19 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,48–7,45 (1H, m), 6,58 (1H, s), 6,07 (1H, t, J=2,0 Гц), 5,13 (1H, d, J=10,8 Гц), 4,61–4,50 (2H, m), 4,38–4,32 (1H, m), 4,21–4,08 (2H, m), 3,96–3,94 (6H, m), 3,70–3,53 (4H, m), 3,42–3,41 (4H, m), 2,73 (1H, dd, J=8,2, 13,1 Гц), 2,24–2,17 (1H, m), 1,38 (6H, dd, J=2,3, 6,1 Гц).</p>
140	 <p>(12R,14S)-4-этокси-18-метокси-12-(2-метоксиэтокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас S2 Пирролидин P7 Анилин A9 10 мг, выход 31% в виде бежевого твердого вещества с использованием NaH вместо Cs₂CO₃ на стадии алкилирования</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,15 мин., масса/заряд = 498,4 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,13 мин., масса/заряд = 498,4 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8,20–8,19 (1H, m), 8,14–8,13 (1H, m), 7,49–7,46 (1H, m), 6,59 (1H, dd, J=1,3, 2,1 Гц), 6,07 (1H, t, J=2,2 Гц), 5,15–5,10 (1H, m), 4,54–4,49 (1H, m), 4,38–4,32 (1H, m), 4,20–4,14 (1H, m), 4,09–4,03 (3H, m), 3,95–3,94 (6H, m), 3,70–3,49 (4H, m), 3,42–3,42 (3H, m), 3,30–3,23 (1H, m), 2,73 (1H, dd, J=8,2, 13,1 Гц), 2,25–2,16 (1H, m), 1,44 (3H, t, J=7,0 Гц).</p>
141	 <p>(12R,14S)-4-(²H₃)метокси-18-метокси-12-(2-</p>	<p>Каркас S2 Пирролидин P7 Анилин A9 9 мг, выход 25% в виде светло-коричневого твердого вещества с использованием</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,02 мин., масса/заряд = 487,4 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 1,99 мин., масса/заряд = 487,4 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8,21–8,21 (1H, m), 8,15–</p>

	метоксиэтокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1 ² ,6.0 ¹⁰ ,14.0 ²⁰ , ²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он	NaH вместо Cs ₂ CO ₃ на стадии алкилирования	8,14 (1H, m), 7,50–7,47 (1H, m), 6,59 (1H, dd, J=1,2, 2,2 Гц), 6,08 (1H, t, J=2,2 Гц), 5,13 (1H, d, J=10,8 Гц), 4,52 (1H, t, J=8,8 Гц), 4,35 (1H, dd, J=8,2, 9,5 Гц), 4,21–4,13 (2H, m), 3,96–3,95 (6H, m), 3,70–3,57 (4H, m), 3,42–3,42 (3H, m), 3,30–3,23 (1H, m), 2,73 (1H, dd, J=8,1, 13,2 Гц), 2,25–2,16 (1H, m).
--	--	--	--

Пример 54: (12R,14S)-4-ацетил-12-метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он



Стадия 1

В раствор триэтиламина (0,13 мл, 0,956 ммоль) и **промежуточного соединения П19** (370 мг, 0,637 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли порциями *N*-фенил-бис(трифторметансульфонимид) (250 мг, 0,701 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Добавляли воду (30 мл) к реакционной смеси и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирующий градиент 0–50% циклогексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (430 мг, выход 95%) в виде желтоватого твердого вещества.

LCMS (MA) RT = 2,91 мин., масса/заряд = 713,2 (M+H)⁺.

Стадия 2

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 1 (100 мг, 0,140 ммоль) в DMF

(3,5 мл) добавляли карбонат цезия (91 мг, 0,280 ммоль) и 4-метилбензолтиол (21 мг, 0,168 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь разбавляли водой (3 мл) и EtOAc (3 мл) и два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали три раза (3 x 5 мл) этилацетатом. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (5 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием циклогексана/этилацетата от 100:0 до 0:100 в качестве элюентов с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, выход 88%) в виде белого аморфного твердого вещества.

LCMS (MA) RT = 2,62 мин., масса/заряд = 528,1 (M+H)⁺.

Стадия 3

В микроволновом флаконе указанное в заголовке соединение из стадии 2 (31 мг, 0,059 ммоль) и LiCl (8 мг, 0,177 ммоль) растворяли в диоксане (1 мл) и смесь дегазировали с помощью Ag в течение 10 минут. Добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (0,024 мл, 0,070 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (7 мг, 0,006 ммоль) и флакон, содержащий полученный в результате прозрачный раствор, запечатывали и нагревали до 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разделяли между 1 М раствором HCl (2 мл) и этилацетатом (2 мл). Два слоя разделяли, водный слой экстрагировали три раза этилацетатом (3 x 2 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием циклогексана/этилацетата от 50:50 до 0:100 в качестве элюентов с получением ожидаемого продукта (13 мг, выход 52%) в виде желтоватого аморфного твердого вещества.

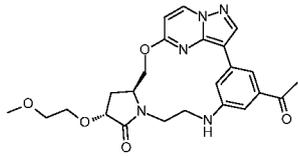
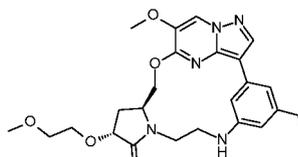
LCMS (MA) RT = 2,00 мин., масса/заряд = 422,2 (M+H)⁺.

LCMS (MC) RT = 2,02 мин., масса/заряд = 422,3 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 9,00 (1H, d, J=7,6 Гц), 8,63 (1H, s), 8,04–8,03 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,05 (1H, dd, J=1,4, 2,4 Гц), 6,67 (1H, d, J=7,4 Гц), 6,37 (1H, s), 4,93 (1H, d, J=10,4 Гц), 4,52–4,47 (1H, m), 4,37–4,31 (1H, m), 3,95 (1H, t, J=10,8 Гц), 3,46–3,45 (4H, m), 3,28–3,24 (2H, m), 2,58–2,57 (3H, m), 2,44 (1H, dd, J=8,6, 15,4 Гц), 2,05–1,92 (1H, m).

Один протон перекрывался сигналом воды.

Подобным образом получали:

№ прим .	Структура/Название	Из промежуточных соединений	Аналитические данные
98	 <p>(12R,14S)-4-ацетил-12-(2-метоксиэтоксид)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пирразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин Р7 Анилин А9 Выход 64% в виде желтого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 1,96 мин., масса/заряд = 466,4 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 1,96 мин., масса/заряд = 466,4 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 9,00 (1H, d, J=7,4 Гц), 8,64 (1H, s), 8,04 (1H, ls), 7,50–7,49 (1H, m), 7,05–7,04 (1H, m), 6,68 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,37 (1H, t, J=5,9 Гц), 4,95–4,91 (1H, m), 4,52–4,43 (2H, m), 4,00–3,92 (2H, m), 3,68–3,62 (1H, m), 3,58–3,48 (1H, m), 3,48 (2H, t, J=4,8 Гц), 3,41–3,35 (1H, m), 3,29–3,23 (2H, m), 3,26 (3H, s), 2,57 (3H, s), 2,47–2,42 (1H, m), 2,02–1,91 (1H, m).</p>
99	 <p>(12R,14S)-4-ацетил-18-метокси-12-(2-метоксиэтоксид)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас S2 Пирролидин Р7 Анилин А9 Выход 64% в виде желтого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 1,97 мин., масса/заряд = 496,4 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 1,97 мин., масса/заряд = 496,4 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,79 (1H, s), 8,49 (1H, s), 7,99–7,99 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,03 (1H, t, J=1,9 Гц), 6,36 (1H, t, J=5,7 Гц), 4,95 (1H, d, J=10,2 Гц), 4,48–4,43 (2H, m), 3,91–3,90 (6H, m), 3,68–3,62 (1H, m), 3,50–3,46 (3H, m), 3,27–3,26 (6H, m), 2,65–2,55 (3H, m); 2,01–1,93 (1H, m).</p>

Пример 55: (12R,14S)-N,12-диметокси-N-метил-11-оксо-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-4-карбоксамид

150



Следуя общей схеме синтеза 1, как изображено для синтеза примера 1, метил(12R,14S)-12-метокси-11-оксо-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1^{2,6}.0^{10,14}.0^{20,23}]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-4-карбоксилат получали в виде **промежуточного соединения I20** с использованием **каркаса 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина, пирролидина P1** и **анилина A18**.

Стадия 1

В раствор **промежуточного соединения I20** (0,32 г, 0,731 ммоль) в метаноле (15 мл), тетрагидрофуране (15 мл) и воде (15 мл) добавляли 1 н. раствор гидроксида натрия (3,6 мл, 3,657 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем немного подкисляли с помощью 1 н раствора HCl (~pH=4–5) и концентрировали при пониженном давлении. Воду добавляли к остатку. Полученный в результате осадок фильтровали, промывали водой, затем пентаном и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, выход 90%) в виде грязно-белого твердого вещества.

L36119-1 LCMS (MA) RT = 1,89 мин., масса/заряд = 424,1 (M+H)+.

Стадия 2

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 1 (50 мг, 0,118 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) добавляли HATU (67 мг, 0,177 ммоль), гидрохлорид *N*-метоксиметанамина (35 мг, 0,354 ммоль) и триэтиламин (0,08 мл, 0,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Воду добавляли к остатку и, после экстрагирования с дихлорметаном, объединенные органические фазы высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной TLC (элюирующий растворитель 90–10% дихлорметан/метанол). Смолистый остаток растирали в порошок с дихлорметаном/пентаном (1:4). Полученный в результате

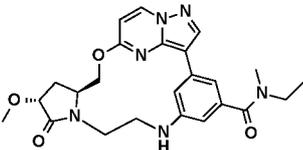
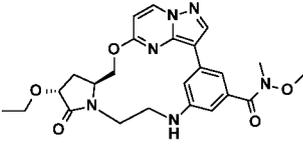
осадок фильтровали, промывали пентаном и высушивали при пониженном давлении с получением ожидаемого продукта (35 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества.

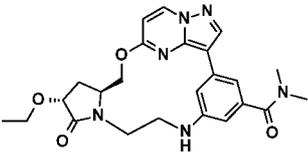
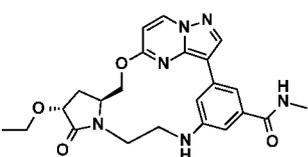
LCMS (MA) RT = 1,90 мин., масса/заряд = 467,1 (M+H)⁺.

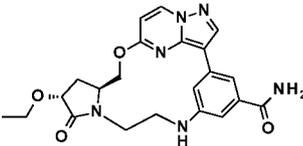
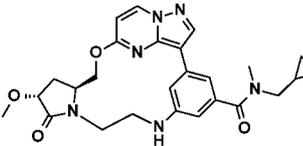
LCMS (MC) RT = 1,89 мин., масса/заряд = 467,2 (M+H)⁺.

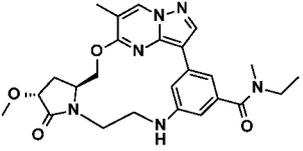
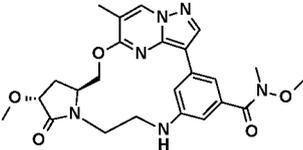
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO): 8,99 (1H, d, J=7,4 Гц), 8,55 (1H, s), 7,93–7,89 (1H, m), 7,06 (1H, s), 6,67–6,62 (2H, m), 6,31–6,26 (1H, m), 4,95 (1H, d, J=10,6 Гц), 4,49 (1H, t, J=8,1 Гц), 4,37–4,31 (1H, m), 3,95 (1H, t, J=10,7 Гц), 3,61 (3H, s), 3,58–3,51 (1H, m), 3,46 (3H, s), 3,44–3,36 (1H, m), 3,26 (3H, s), 3,26–3,17 (2H, m), 2,47–2,42 (1H, m), 2,02–1,93 (1H, m).

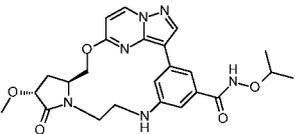
Подобным образом получали:

№ прим .	Структура/Название	Из промежуточных соединений	Аналитические данные
56	 <p>(12R,14S)-N-этил-12-метокси-N-метил-11-оксо-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1^{2,6}.0^{10,14}.0^{20,23}]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-4-карбоксамид</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин P1 Анилин A18 Выход 76,5% в виде грязно-белого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 1,96 мин., масса/заряд = 465,1 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 1,97 мин., масса/заряд = 465,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO): 8,99 (1H, d, J=7,6 Гц), 8,56 (1H, s), 7,87 (1H, brs), 6,88 (1H, s), 6,67–6,65 (1H, d, J=7,4 Гц), 6,40 (1H, s), 6,25 (1H, brs), 4,95 (1H, d, J=10,2 Гц), 4,50 (1H, t, J=8,1 Гц), 4,37–4,31 (1H, m), 3,96 (1H, t, J=10,8 Гц), 3,60–3,51 (1H, m), 3,46 (3H, s), 3,44–3,38 (1H, m), 3,30–3,21 (2H, m), 2,95–2,83 (5H, m), 2,47 2,42 (1H, m), 2,02–1,93 (1H, m), 1,14 (3H, t, J=7,2 Гц).</p>
57	 <p>(12R,14S)-12-этоксид-N-метокси-N-метил-</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин P2 Анилин A18</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,02 мин., масса/заряд = 481 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 1,96 мин., масса/заряд = 481,2 (M+H)⁺.</p>

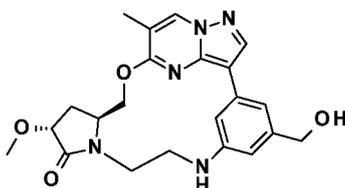
	<p>11-оксо-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-4-карбоксамид</p>	<p>Выход 14% в виде бледно-желтого твердого вещества</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO): 8,99 (1H, d, J=7,6 Гц), 8,55 (1H, s), 7,96–7,91 (1H, m), 7,06 (1H, s), 6,68–6,62 (2H, m), 6,29 (1H, t, J=6,1 Гц), 4,95 (1H, d, J=10,8 Гц), 4,51–4,39 (2H, m), 4,00–3,83 (2H, m), 3,33–3,32 (4H, m), 3,30 (1H, s), 3,26–3,25 (5H, m), 2,45–2,40 (1H, m), 2,01–1,93 (1H, m), 1,17–1,13 (4H, m).</p>
58	 <p>(12R,14S)-12-этокси-N,N-диметил-11-оксо-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-4-карбоксамид</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пирразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин Р2 Анилин А18 Выход 62% в виде желтого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 1,98 мин., масса/заряд = 465 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 1,97 мин., масса/заряд = 465,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO): 9,00–8,97 (1H, m), 8,55–8,55 (1H, m), 7,86 (1H, s), 6,90 (1H, s), 6,66 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,44–6,42 (1H, m), 6,27–6,22 (1H, m), 4,94 (1H, d, J=11,6 Гц), 4,51–4,39 (2H, m), 4,00–3,83 (2H, m), 3,62–3,51 (2H, m), 2,97 (6H, s), 2,70–2,69 (2H, m), 2,45–2,40 (1H, m), 2,02–1,91 (1H, m), 1,18–1,10 (4H, m).</p>
59	 <p>(12R,14S)-12-этокси-N-метил-11-оксо-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-4-карбоксамид</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пирразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин Р2 Анилин А18 Выход 39% в виде белого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 1,92 мин., масса/заряд = 451 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 1,91 мин., масса/заряд = 451,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO): 9,00–8,98 (1H, m), 8,49 (1H, s), 8,28 (1H, q, J=4,5 Гц), 7,94–7,92 (1H, m), 7,36 (1H, s), 6,94 (1H, dd, J=1,4, 2,4 Гц), 6,68–6,65 (1H, m), 6,25 (1H, t, J=5,9 Гц), 4,93 (1H, d, J=11,0 Гц), 4,49–4,39 (2H, m), 4,00–3,83 (2H, m), 3,67–3,51 (2H, m), 3,45–</p>

			3,35 (1H, m), 3,25–3,15 (2H, m), 2,79 (3H, d, J=4,6 Гц), 2,01–1,91 (1H, m), 1,17–1,13 (4H, m).
60	 <p>(12R,14S)-12-этоксипиразола[1,5-а]пиримидина Пирролидин Р2 Анилин А18 Выход 68% в виде желтого твердого вещества</p>	<p>LCMS (МА) RT = 1,85 мин., масса/заряд = 437 (M+H)⁺. LCMS (МС) RT = 1,83 мин., масса/заряд = 437,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO): 8,99 (1H, d, J=7,4 Гц), 8,50–8,50 (1H, m), 7,93–7,93 (1H, m), 7,81–7,79 (1H, m), 7,42 (1H, s), 7,24 (1H, s), 6,97 (1H, dd, J=1,5, 2,3 Гц), 6,66 (1H, d, J=7,4 Гц), 6,25–6,20 (1H, m), 4,94 (1H, d, J=10,4 Гц), 4,51–4,39 (2H, m), 4,00–3,83 (2H, m), 3,61–3,52 (2H, m), 3,29–3,20 (1H, m), 2,70–2,69 (2H, m), 2,01–1,93 (1H, m), 1,18–1,10 (4H, m).</p>	
61	 <p>(12R,14S)-N-(циклопропилметил)-12-метокси-N-метил-11-оксо-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1^2,6.0^10,14.0^20,23]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-4-карбоксамид</p>	<p>LCMS (МА) RT = 2,12 мин., масса/заряд = 491,2 (M+H)⁺. LCMS (МС) RT = 2,12 мин., масса/заряд = 491,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO): 8,98 (1H, d, J=7,6 Гц), 8,56 (1H, s), 7,89–7,87 (1H, m), 6,88 (1H, s), 6,65 (1H, d, J=7,4 Гц), 6,41 (1H, d, J=0,8 Гц), 6,25 (1H, t, J=5,8 Гц), 4,96 (1H, d, J=11,2 Гц), 4,50–4,48 (1H, m), 4,37–4,31 (1H, m), 3,95 (1H, t, J=10,7 Гц), 3,59–3,51 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,27–3,21 (2H, m), 3,04–2,98 (3H, m), 2,9–2,85 (3H, m), 2,47–2,42 (1H, m), 2,02–1,93 (1H, m), 1,08–0,9 (1H, m), 0,54–0,43 (3H, m), 0,34–0,26 (1H, m).</p>	

62	 <p>(12R,14S)-N-этил-12-метокси-N,18-диметил-11-оксо-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-4-карбоксамид</p>	<p>Каркас S2 Пирролидин P1 Анилин A18 Выход 5% в виде белого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MD) RT = 2,668 мин., масса/заряд = 479,2 (M+H)⁺. LCMS (ME) RT = 3,203 мин., масса/заряд = 479,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,90 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,97 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 4,49 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 4,36 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 4,00 (t, J = 10,7 Гц, 1H), 3,66–3,50 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,43 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 3,38 (dd, J = 13,0, 3,2 Гц, 1H), 3,29–3,17 (m, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,49–2,44 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,96 (dt, J = 12,2, 9,1 Гц, 1H), 1,11 (brs, 3H).</p>
63	 <p>(12R,14S)-N,12-диметокси-N,18-диметил-11-оксо-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-4-карбоксамид</p>	<p>Каркас S2 Пирролидин P1 Анилин A18 Выход 37% в виде белого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MD) RT = 2,401 мин., масса/заряд = 481,2 (M+H)⁺. LCMS (ME) RT = 3,153 мин., масса/заряд = 481,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,91 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,61 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 6,27 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 4,98 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 4,49 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 4,36 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 4,00 (t, J = 10,8 Гц, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,55 (dd, J = 13,0, 7,9 Гц, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,40 (dd, J = 18,2, 8,3 Гц, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,19 (dd, J = 15,7, 4,7 Гц, 2H), 2,19 (d, J = 1,0 Гц, 3H), 1,96 (dd, J = 21,5, 8,9 Гц, 1H).</p>

107	 <p>(12R,14S)-12-метокси-11-оксо-N-(пропан-2-илокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-4-карбоксамид</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина Пирролидин P1 Анилин A18 Выход 88% в виде бежевого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 1,870 мин., масса/заряд = 481,3 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,84 мин., масса/заряд = 481,4 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 9,24–9,21 (1H, m), 8,52–8,48 (1H, m), 8,35 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,26 (1H, m), 6,90–6,87 (1H, m), 6,41–6,38 (1H, m), 4,99 (1H, d, J=10,6 Гц), 4,54–4,20 (4H, m), 3,81–3,64 (2H, m), 3,60 (3H, s), 3,56–3,44 (2H, m), 3,23 (1H, q, J=7,3 Гц), 2,66–2,58 (1H, m), 2,14–2,06 (1H, m), 1,40–1,33 (6H, m).</p>
-----	---	---	--

Пример 64. (12R,14S)-4-(Гидроксиметил)-12-метокси-18-метил-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он



В соответствии с общей синтетической схемой 1, как изображено для синтеза примера 1, метил-(12R,14S)-12-метокси-18-метил-11-оксо-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-4-карбоксилат получали в виде **промежуточного соединения I21** с применением **каркаса S1, пирролидина P1 и анилина A18**.

Стадия 1

Суспендировали **промежуточное соединение I21** (50 мг, 0,11 ммоль) в воде (2 мл) и добавляли 37% раствор хлористоводородной кислоты (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали при

пониженном давлении и совместно выпаривали с гептаном. Неочищенный остаток высушивали в вакууме с получением ожидаемого соединения в виде розового твердого вещества. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительных операций очистки.

LCMS (MH) RT = 0,696 мин., масса/заряд = 438,1 (M+H)⁺.

Стадия 2

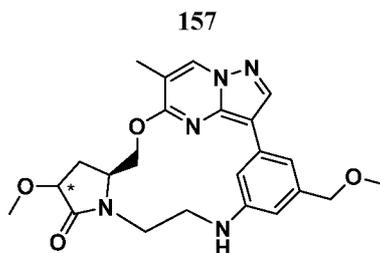
Добавляли комплекс борана с диметилсульфидом (2 M/THF) (1,14 мл, 2,11 ммоль) в перемешиваемый раствор указанного в заголовке соединения со стадии 1 (100 мг, 0,211 ммоль) в сухом THF (3 мл) в атмосфере азота при 0°C. Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили с помощью нескольких капель метанола. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент элюирования от 0 до 2,5% дихлорметан/метанол) с получением ожидаемого продукта (40 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества.

LCMS (MD) RT = 2,374 мин., масса/заряд = 424,1 (M+H)⁺.

LCMS (ME) RT = 2,977 мин., масса/заряд = 424,1 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,88 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,02 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 5,04 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 4,94 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 4,46 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 4,42 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,36 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,99 (t, J = 10,7 Гц, 1H), 3,60-3,48 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,38 (dd, J = 9,6, 3,6 Гц, 1H), 3,25-3,12 (m, 2H), 2,46 (dd, J = 12,0, 6,0 Гц, 1H), 2,18 (d, J = 1,0 Гц, 3H), 1,96 (dd, J = 21,4, 8,7 Гц, 1H).

Примеры 65 и 66. (12R- или S,14S)-12-метокси-4-(метоксиметил)-18-метил-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапента цикло[15.5.2.1^{2,6}.0^{10,14}.0^{20,23}]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он (один неизвестный изомер 1, один неизвестный изомер 2)



Стадия 1

В перемешиваемый раствор соединения из **примера 64** (150 мг, 0,354 ммоль) в дихлорметане (4,5 мл) добавляли тионилхлорид (0,129 мл, 1,170 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли толуолом и выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (160 мг) в виде бежевого твердого вещества, которое применяли без дополнительных операций очистки.

LCMS (MD) RT = 0,860 мин., масса/заряд = 444,1 (M+H)⁺.

Стадия 2

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 1 (160 мг, 0,362 ммоль) в метаноле (6 мл) добавляли раствор метоксида натрия (25 вес. % в метаноле) (1,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Очистка с обращенной фазой:

от 72% [25 mM NH₄HCO₃] - 28% [ацетонитрил:метанол 1:1] до 36% [25 mM NH₄HCO₃] - 64% [ацетонитрил:метанол 1:1].

Пример 65. Один неизвестный изомер 1

70 мг, выход 44,3% в виде белого твердого вещества.

LCMS (MD) RT = 2857 мин., масса/заряд = 438,1 (M+H)⁺.

LCMS (ME) RT = 3,349 мин., масса/заряд = 438,2 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,88 (dd, J = 12,0, 6,0 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,84

(s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,07 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 4,95 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 4,48 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 4,36 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,99 (t, J = 10,7 Гц, 1H), 3,60-3,48 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,43-3,35 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,27-3,16 (m, 2H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,96 (dt, J = 12,3, 8,3 Гц, 1H)

Пример 66. Один неизвестный изомер 2

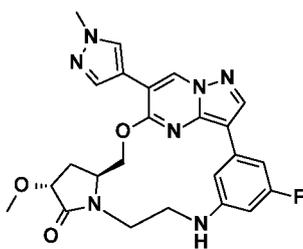
8,1 мг, выход 5,1% в виде белого твердого вещества.

LCMS (MD) RT = 3,007 мин., масса/заряд = 438,2 (M+H)⁺.

LCMS (ME) RT = 3,390 мин., масса/заряд = 438,1 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) d 8,88 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,07 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 5,11 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,93 (t, J = 10,5 Гц, 1H), 3,80 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 3,67-3,53 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,30 (d, J = 3,8 Гц, 4H), 3,24 (dd, J = 11,0, 6,1 Гц, 1H), 3,19-3,06 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 1H), 2,18 (d, J = 0,7 Гц, 3H), 1,98 (d, J = 14,1 Гц, 1H).

Пример 67. (12R,14S)-4-Фтор-12-метокси-18-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1².6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он



В соответствии с общей синтетической схемой 1, как изображено для синтеза примера 1,

(12R,14S)-18-(бензилокси)-4-фтор-12-метокси-7-(2-нитробензолсульфонил)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1².6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он получали в виде **промежуточного соединения I22** с использованием **каркаса S3**, **пирролидина P1** и **анилина A1**.

Стадия 1

В закрытую пробирку добавляли **промежуточное соединение I22** (664 мг, 0,964 ммоль), анизол (4,212 мл, 38,56 ммоль) и трифторуксусную кислоту (4,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и продукт кристаллизовали в ацетонитриле с получением указанного в заголовке соединения (**промежуточное соединение I28**, (12R,14S)-4-фтор-18-гидрокси-12-метокси-7-(2-нитробензолсульфонил)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.12,6.0]10,14.020,23]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он) (432 мг, выход 75%) в виде коричневого твердого вещества.

LCMS (MH) RT = 0,821 мин., масса/заряд = 599 (M+H)⁺.

Стадия 2

Добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (0,061 мл, 0,367 ммоль) в перемешиваемый раствор указанного в заголовке соединения со стадии 1 (200 мг, 0,334 ммоль) и пиридина (0,079 мл, 1,002 ммоль) в сухом дихлорметане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент элюирования от 0 до 2% дихлорметан/метанол) с получением ожидаемого соединения (220 мг, выход 90%) в виде коричневого твердого вещества.

LCMS (MH) RT = 1,084 мин., масса/заряд = 730,9 (M+H)⁺.

Стадия 3

В колбе для работы под давлением смешивали указанное в заголовке соединение со стадии 2 (100 мг, 0,137 ммоль), пинаколовый сложный эфир 1,5-диметил-1H-пиразол-4-бороновой кислоты (36 мг, 0,164 ммоль), и трехосновный фосфат калия (87 мг, 0,411 ммоль) в смеси диоксан/вода (4:1) (2 мл). Реакционную смесь барботировали с помощью потока азота в течение 5 мин. Затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (9 мг, 0,008 ммоль) и Xphos (8 мг, 0,016 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Добавляли воду и экстрагировали

этилацетатом. Объединенные органические фазы высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент элюирования от 0 до 2% дихлорметан/метанол) с получением ожидаемого соединения (22 мг, выход 24%) в виде коричневого твердого вещества.

LCMS (MD) RT = 3,423 мин., масса/заряд = 677,1 (M+H)⁺.

Стадия 4

Добавляли тиофенол (0,028 мл, 0,273 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор указанного в заголовке соединения со стадии 3 (0,060 г, 0,091 ммоль) и карбоната цезия (0,089 г, 0,273 ммоль) в DMF (2,0 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. (×3). Объединенный органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (на силикагеле) с применением DCM/MeOH в качестве элюентов (от 100:0 до 97:3) с получением ожидаемого продукта в виде белого твердого вещества (10 мг, 23,01%).

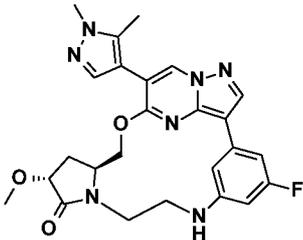
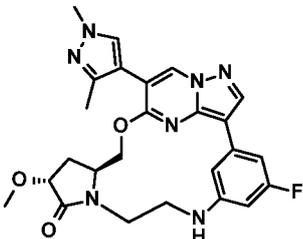
LCMS (MD) RT = 2,977 мин., масса/заряд = 478,1 (M+H)⁺.

LCMS (ME) RT = 3,551 мин., масса/заряд = 478,1 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 9,38 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,76 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,34 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 6,21 (dt, J = 11,8, 2,1 Гц, 1H), 5,06 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 4,53 (brs, 1H), 4,35 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 4,08 (t, J = 10,7 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,63-3,52 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,44-3,36 (m, 1H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,64 (dd, J = 12,7, 8,2 Гц, 1H), 1,97 (dt, J = 11,9, 9,0 Гц, 1H).

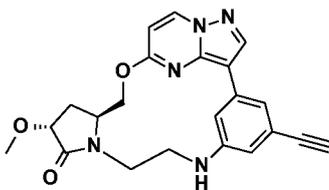
Подобным образом получали:

№ прим.	Структура/Название	Из промежуточных соединений	Аналитические данные
---------	--------------------	-----------------------------	----------------------

68	 <p>(12R,14S)-18-(1,5-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)-4-фтор-12-метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Пинаколовый сложный эфир 1,5-диметил-1Н-пиразол-4-бороновой кислоты Выход 67% в виде бежевого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MG) RT = 3,133 мин., масса/заряд = 492,05 (M+H)⁺. LCMS (MD) RT = 4,550 мин., масса/заряд = 492,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) d 8,92 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,77 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,35 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 6,22 (dt, J = 11,8, 2,1 Гц, 1H), 4,98 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 4,54 (t, J = 9,9 Гц, 1H), 4,32 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 3,95 (t, J = 10,7 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,64-3,51 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,44 (dd, J = 12,6, 8,2 Гц, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,97 (dt, J = 12,0, 8,8 Гц, 1H).</p>
69	 <p>(12R,14S)-18-(1,3-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)-4-фтор-12-метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Пинаколовый сложный эфир 1,3-диметил-1Н-пиразол-4-бороновой кислоты Выход 62% в виде бежевого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MD) RT = 3,003 мин., масса/заряд = 492,1 (M+H)⁺. LCMS (ME) RT = 3,590 мин., масса/заряд = 492,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) d 8,93 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,77 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6,35 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 6,22 (dd, J = 11,8, 2,1 Гц, 1H), 4,99 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,34 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 3,97 (t, J = 10,7 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,64-3,52 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,97 (dd, J = 21,6, 8,8 Гц, 1H).</p>

Пример 70. (12R,14S)-4-Этинил-12-метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он

162



Стадия 1

В раствор трет-бутил-(2S,4R)-2-(гидроксиметил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилата (4,674 г, 20,21 ммоль) в сухом DMF (65 мл) добавляли гидрид натрия, 60% в минеральном масле (1,347 г, 33,68 ммоль), при 0°C. Через 30 мин. добавляли 3-бром-5-хлорпирозоло[1,5-а]пиримидин (3,915 г, 16,84 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. При отслеживании с помощью LCMS показали завершённую реакцию. Осторожно добавляли по каплям воду при 0°C и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (4 × 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, затем высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с применением смеси циклогексан/EtOAc (от 100:0 до 60:40) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (3,831 г, выход 53%).

LCMS (MA) RT = 2,73 мин., масса/заряд = 428 (M+H)⁺.

Стадия 2

Растворяли смесь указанного в заголовке соединения со стадии 1 (0,327 г, 0,77 ммоль), **анилина A11** (0,356 г, 0,99 ммоль), Xphos (0,015 г, 0,03 ммоль), и K₃PO₄ (0,487 г, 2,30 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/вода (3 мл/1 мл) и дегазировали с помощью аргона в течение 15 мин. Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,018 г, 0,02 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч. При отслеживании реакционной смеси с помощью LCMS показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через целит, затем растворитель выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с применением смеси циклогексан/EtOAc (от 100:0 до 50:50) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0,272 г, выход 62%).

LCMS (MA) RT = 3,55 мин., масса/заряд = 578 (M+H)⁺.

Стадия 3

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 2 (0,272 г, 0,47 ммоль) в ацетонитриле (3,4 мл) добавляли пиридин (0,057 мл, 0,71 ммоль) и 2-нитробензол-1-сульфонилхлорид (0,136 г, 0,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. При отслеживании реакции с помощью LCMS показали завершённую реакцию. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток выливали в воду (40 мл) и EtOAc (80 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 40 мл) и органический слой промывали солевым раствором (2 × 40 мл), высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,485 г, количественный выход) в виде оранжевого твердого вещества.

LCMS (MA) RT = 3,72 мин., масса/заряд = 763,3 (M+H)⁺.

Стадия 4

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 3 (0,485 г, 0,64 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли карбонат цезия (0,621 г, 1,91 ммоль) и 1,2-дибромэтан (0,822 мл, 9,54 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. При отслеживании реакционной смеси с помощью LCMS показали, что реакция завершилась. Смесь помещали в EtOAc (50 мл), экстрагировали водой (50 мл), затем солевым раствором (2 × 40 мл), органический слой высушивали над безводн. Na₂SO₄, фильтровали и высушивали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с применением смеси циклогексан/EtOAc (от 100/0 до 60/40) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (0,301 г, выход 54%) в виде желтого масла.

LCMS (MA) RT = 3,82 мин., масса/заряд = 870 (M+H)⁺.

Стадия 5

В суспензию указанного в заголовке соединения со стадии 4 (0,301 г, 0,35 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли 4 М раствор хлороводорода в 1,4-диоксан (0,865 мл, 3,46 ммоль). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение ночи. С помощью LCMS показали завершённую реакцию. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого

масла (0,489 г, количественный выход).

LCMS (MA) Rt = 2,60 мин., масса/заряд = 770 (M+H)⁺.

Стадия 6

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 5 (0,489 г, предполагаемые 0,35 ммоль) в ацетонитриле (48 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (0,255 г, 3,03 ммоль), карбонат цезия (0,593 г, 1,82 ммоль), затем йодид калия (0,302 г, 1,82 ммоль). Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 6 ч. При отслеживании с помощью LC/MS показали, что реакция завершилась. Смесь помещали в EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл) и солевым раствором (2 × 40 мл). Органический слой высушивали над безводн. Na₂SO₄, фильтровали и высушивали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением смеси циклогексан/EtOAc (от 100/0 до 50/50) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,067 г, выход 28%).

LCMS (MA) RT = 3,31 мин., масса/заряд = 689 (M+H)⁺.

Стадия 7

В смесь указанного в заголовке соединения со стадии 6 (0,067 г, 0,10 ммоль) в смеси THF/H₂O (5 мл/2 мл) добавляли бикарбонат натрия (0,163 г, 1,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. при комнатной температуре, затем добавляли йод (0,370 г, 1,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. При отслеживании с помощью LC/MS показали завершённую реакцию. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного раствора тиосульфата натрия, затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде фиолетового твердого вещества

(промежуточное соединение I32,
(12R,14S)-12-метокси-7-(2-нитробензолсульфонил)-4-[2-(триэтилсилил)этинил]-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.12,6.010,14.020,23]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он, 0,150 г, количественный выход).

LCMS (MA) RT = 3,44 мин., масса/заряд = 703 (M+H)⁺.

Стадия 8

Указанное в заголовке соединение со стадии 7 (150 г, 0,10 ммоль) и карбонат цезия (139 г, 0,43 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (8 мл). Добавляли 4-метилбензолтиол (32 г, 0,26 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением смеси дихлорметан/метанол (от 100:0 до 98:2) в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, выход 25%) в виде желтого твердого вещества.

LCMS (MA) RT = 3,34 мин., масса/заряд = 518 (M+H)⁺.

Стадия 9

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 8 (28 мг, 0,05 ммоль) в метаноле (2 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (37 мг, 0,27 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением смеси циклогексан/EtOAc (от 100:0 до 80:20) в качестве элюента с получением ожидаемого продукта (17 мг, 0,04 ммоль) в виде бежевого порошка.

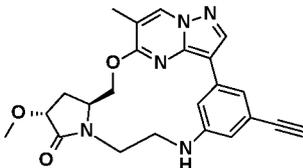
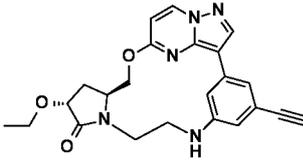
LCMS (MA) RT = 2,25 мин., масса/заряд = 404 (M+H)⁺.

LCMS (MC) RT = 2,25 мин., масса/заряд = 404 (M+H)⁺.

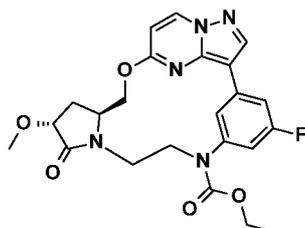
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 9,00-8,97 (1H, m), 8,56-8,56 (1H, m), 7,87-7,86 (1H, m), 7,04 (1H, s), 6,66 (1H, d, J=7,4 Гц), 6,57-6,55 (1H, m), 6,23 (1H, t, J=6,0 Гц), 4,96-4,92 (1H, m), 4,50-4,45 (1H, m), 4,36-4,31 (1H, m), 4,03 (1H, s), 3,95 (1H, t, J=10,8 Гц), 3,58-3,52 (1H, m), 3,41-3,33 (1H, m), 3,32-3,31 (5H, m), 2,48-2,41 (1H, m), 2,00-1,94 (1H, m).

Подобным образом получали:

№ прим	Структура/Название	Из промежуточных	Аналитические данные
--------	--------------------	------------------	----------------------

.		соединений	
71	 <p>(12R,14S)-4-Этинил-12-метокси-18-метил-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,23]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас S2 Пирролидин P1 Анилин A11 Выход 16% в виде бежевого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,41 мин., масса/заряд = 418 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,36 мин., масса/заряд = 418 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,90 (1H, d, J=1,1 Гц), 8,47 (1H, s), 7,85 (1H, d, J=1,1 Гц), 7,02 (1H, s), 6,56-6,54 (1H, m), 6,22 (1H, t, J=5,9 Гц), 4,98-4,95 (1H, m), 4,47 (1H, s), 4,38-4,33 (1H, m), 4,03-4,02 (2H, m), 3,54 (1H, dd, J=6,6, 11,0 Гц), 3,45 (3H, s), 3,36-3,35 (1H, m), 3,25-3,10 (2H, m), 2,45-2,40 (1H, m), 2,19-2,18 (3H, m), 2,00-1,91 (1H, m).</p>
72	 <p>(12R,14S)-12-Этокси-4-этинил-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,23]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин Пирролидин P2 Анилин A11 Выход 26% в виде белого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,50 мин., масса/заряд=418,3 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,47 мин., масса/заряд = 418,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,99 (1H, d, J=7,4 Гц), 8,56 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,04 (1H, s), 6,66 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,57-6,55 (1H, m), 6,27-6,22 (1H, m), 4,96-4,90 (1H, m), 4,47-4,39 (2H, m), 4,04 (1H, s), 3,99-3,82 (2H, m), 3,61-3,49 (3H, m), 3,25-3,18 (2H, m), 2,46-2,41 (1H, m), 2,01-1,92 (1H, m), 1,15 (3H, t, J=7,0 Гц).</p>

Пример 73. Этил-(12R,14S)-4-фтор-12-метокси-11-оксо-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,23]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-7-карбоксилат



В раствор соединения из **примера 3** (50 мг, 0,13 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл)

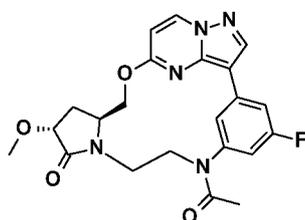
добавляли по каплям триэтиламин (53 мкл, 0,38 ммоль) и этилхлорформиат (36 мкл, 0,38 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 36 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XSELECT C18 19 × 100 мм, 5 мкм, [(NH₄)₂CO₃ водн. 2 г/л / ацетонитрил] от 45% В до 55% В за 7 мин. – 19 мл/мин., к. т.) с получением ожидаемого продукта (33 мг, выход 56%) в виде светло-желтого твердого вещества.

LCMS (MA) RT = 2,47 мин., масса/заряд = 470,2 (M+H)⁺.

LCMS (MC) RT = 2,47 мин., масса/заряд = 470,3 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 9,02 (1H, d, J=7,4 Гц), 8,77-8,76 (1H, m), 8,54 (1H, s), 7,53-7,48 (1H, m), 7,37-7,31 (1H, m), 6,70 (1H, d, J=7,4 Гц), 5,06 (1H, d, J=11,2 Гц), 4,61 (1H, t, J=8,6 Гц), 4,37-4,17 (4H, m), 4,09-3,94 (2H, m), 3,63-3,52 (1H, m), 3,46 (3H, s), 3,41 (1H, d, J=12,2 Гц), 2,46-2,39 (1H, m), 2,00-1,88 (1H, m), 1,30 (3H, t, J=7,3 Гц).

Пример 74. (12R,14S)-7-Ацетил-4-фтор-12-метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,¹⁴.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он



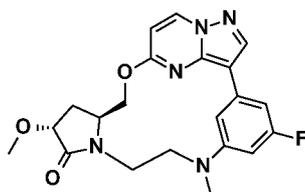
В раствор соединения из **примера 3** (50 мг, 0,13 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли по каплям триэтиламин (70 мкл, 0,50 ммоль) и ацетилхлорид (20 мкл, 0,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC. (Колонка XSELECT PHENYL-HEXYL 19 × 100 мм, 5 мкм, [(NH₄)₂CO₃ водн. 2 г/л / ацетонитрил] от 35% В до 45% В за 7 мин., 19 мл/мин., к. т.) с получением ожидаемого продукта (40 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества.

LCMS (MA) RT = 2,12 мин., масса/заряд = 440,2 (M+H)⁺.

LCMS (MC) RT = 2,13 мин., масса/заряд = 440,3 (M+H)⁺.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) 9,03 (1H, d, $J=7,6$ Гц), 8,78 (1H, s), 8,62 (1H, s), 7,59 (1H, d, $J=10,2$ Гц), 7,25 (1H, s), 6,71 (1H, d, $J=7,4$ Гц), 5,06 (1H, d, $J=10,6$ Гц), 4,68-4,63 (1H, m), 4,33 (2H, t, $J=8,9$ Гц), 4,20-4,14 (1H, m), 3,98 (1H, t, $J=10,9$ Гц), 3,44 (3H, s), 3,35 (2H, s), 2,39 (1H, dd, $J=8,1, 12,6$ Гц), 2,20 (3H, s), 1,94-1,86 (1H, m).

Пример 75. (12R,14S)-4-Фтор-12-метокси-7-метил-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,¹⁴.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он



В раствор соединения из **примера 3** (50 мг, 0,13 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) в атмосфере аргона добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (10 мг, 0,25 ммоль) при комнатной температуре. Через 30 мин. добавляли йодметан (0,117 мл, 1,89 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Последовательно добавляли дополнительное количество гидрида натрия (60% дисперсии в минеральном масле) (10 мг, 0,25 ммоль) и йодметана (0,117 мл, 1,89 ммоль) через 2 ч., 18 ч., 20 ч., 24 ч., 40 ч., 44 ч. до полного превращения исходного материала. В реакционную смесь добавляли воду и этилацетат. После экстракции этилацетатом (3 × 30 мл) объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В реакционную смесь добавляли воду и этилацетат. После экстракции этилацетатом объединенные органические фазы высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XSELECT C18 19 × 100 мм, 5 мкм, [(NH₄)₂CO₃ водн. 2 г/л / ацетонитрил] от 45% В до 50% В за 7 мин. – 19 мл/мин., к. т.) с получением ожидаемого продукта (15 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества.

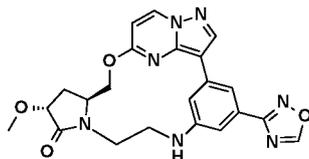
LCMS (MA) RT = 2,42 мин., масса/заряд = 412 (M+H)⁺.

LCMS (MC) RT = 2,41 мин., масса/заряд = 412 (M+H)⁺.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) 9,00 (1H, d, $J=7,4$ Гц), 8,56 (1H, s), 7,78 (1H, s), 6,83 (1H, d,

J=9,9 Гц), 6,67 (1H, d, J=7,4 Гц), 6,33 (1H, d, J=12,9 Гц), 4,95 (1H, d, J=10,2 Гц), 4,49-4,46 (1H, m), 4,35 (1H, t, J=8,7 Гц), 3,96 (1H, t, J=10,5 Гц), 3,73 (2H, dd, J=12,6, 21,2 Гц), 3,46 (3H, s), 3,03-3,01 (3H, m), 2,00-1,91 (1H, m), 1,25-1,23 (2H, m), 0,87-0,83 (1H, m).

Пример 76. (12R,14S)-12-Метокси-4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,¹⁴.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он



В соответствии с общей синтетической схемой 1, как изображено для синтеза примера 1, (12R,14S)-12-метокси-7-(2-нитробензолсульфонил)-11-оксо-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.12,6.010,14.020,23]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-4-карбонитрил получали в качестве **промежуточного соединения I23** с применением **каркаса 3-бром-5-хлорпирразоло[1,5-а]пиримидина, пирролидина P1 и анилина A6**.

LCMS (MA) RT = 2,38 мин., масса/заряд = 590,2 (M+H)⁺.

Стадия 1

В раствор **промежуточного соединения I23** (589 мг, 1 ммоль) в смеси этанол/вода (10 мл/4 мл) добавляли карбонат натрия (318 мг, 3 ммоль) и гидрохлорид гидроксилamina (271 мг, 3,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и нагревали до 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, и появлялся осадок. Полученный в результате осадок фильтровали и прополаскивали холодным диэтиловым эфиром, затем высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (520 мг, выход 83%) в виде желтого твердого вещества.

LCMS (MA) RT = 1,75 мин., масса/заряд = 623,2 (M+H)⁺.

Стадия 2

В перемешиваемый раствор указанного в заголовке соединения со стадии 1 (520 мг,

0,83 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли триэтил-ортоформиат (0,415 мл, 2,5 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C. Затем добавляли по каплям этиловый эфират трифторида бора (0,123 мл, 1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество этанола (5 мл) и триэтилортоформиата (0,415 мл, 2,5 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали и осадок отфильтровывали и высушивали при пониженном давлении. Остаток растирали с диэтиловым эфиром и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (454 мг, выход 87%) в виде твердого вещества кремового цвета.

LCMS (MA) RT = 2,44 мин., масса/заряд = 633,1 (M+H)⁺.

Стадия 3

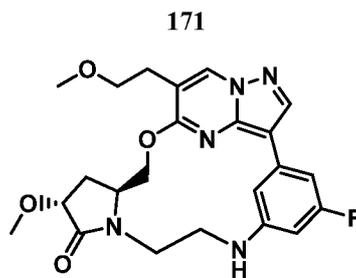
К указанному в заголовке соединению со стадии 2 (0,454 г, 0,72 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли карбонат цезия (469 мг, 1,44 ммоль) и 4-метилбензолтиол (107 мг, 0,86 ммоль), реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. При отслеживании реакционной смеси с помощью LCMS показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь адсорбировали на диоксиде кремния и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью хроматографии с применением смеси DCM/MeOH (от 98/2 до 85/15) в качестве элюента. Ожидаемые фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с MeOH, фильтровали и высушивали в вакууме с получением ожидаемого продукта (99 мг, 31%) в виде твердого вещества кремового цвета.

LCMS (MA) RT = 2,12 мин., масса/заряд = 448,1 (M+H)⁺.

LCMS (MC) RT = 2,18 мин., масса/заряд = 448 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 9,69-9,68 (1H, m), 9,02-8,99 (1H, m), 8,61-8,59 (1H, m), 7,99 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,20 (1H, s), 6,68 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,49 (1H, t, J=6,0 Гц), 4,96 (1H, d, J=11,2 Гц), 4,50-4,31 (2H, m), 3,96 (1H, t, J=10,6 Гц), 3,61-3,52 (1H, m), 3,46 (3H, s), 3,43-3,36 (1H, m), 3,32-3,25 (2H, m), 2,48-2,41 (1H, m), 2,02-1,94 (1H, m).

Пример 77. (12R,14S)-4-Фтор-12-метокси-18-(2-метоксиэтил)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1².6.0¹⁰,14.0²⁰,23]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он



Стадия 1

К **пирролидину P1** (0,720 г, 3,113 ммоль) в 16 мл сухого DMF (5 мл/ммоль) добавляли гидрид натрия, 60% в минеральном масле (С, 0,373 г, 9,339 ммоль), при 0°C, через 30 мин. добавляли **каркас S8** (1,043 г, 3,424 ммоль) и смесь перемешивали при 4-5°C в течение 15 мин. После полного превращения, что отслеживали с помощью TLC, добавляли EtOAc и смесь осторожно гасили путем добавления по каплям воды при 0°C. Затем его экстрагировали с помощью EtOAc (×3) и объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с применением смеси гептан/EtOAc (от 100:0 до 60:40) в качестве элюентов с получением ожидаемого соединения в виде желтого масла (2,253 г, выход 54,9%).

LCMS (MI) RT = 0,884 мин., масса/заряд = 499-401 (M+H)⁺-Вос.

Стадия 2

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 1 (2,253 г, 4,512 ммоль) в дихлорметане (7 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (7 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, указанное в заголовке соединение (2,804 г, выход 100%) в виде темно-оранжевого масла применяли без дополнительной очистки.

LCMS (MI) RT = 0,303 мин., масса/заряд = 355-357 (M+H)⁺.

Стадия 3

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 2 (2,804 г, 4,512 ммоль) в дихлорметане (14 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (2,954 г, 13,536 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (1,887 мл, 13,536 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью

хроматографии на силикагеле (растворитель для элюирования гептан/этилацетат от 70 до 30%) с получением указанного в заголовке соединения (1,332 г, выход 65%) в виде желтого твердого вещества.

LCMS (МН) RT = 0,987 мин., масса/заряд = 355-357 (M+H)⁺-Вос.

Стадия 4

В раствор хлорида метоксиметилтрифенилфосфония (2,579 г, 7,524 ммоль) в сухом THF (14 мл) добавляли одной порцией раствор бис(триметилсилил)амида калия (1 M/THF) (12,54 мл, 12,540 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Добавляли по каплям указанное в заголовке соединения со стадии 3 (1,142 г, 2,508 ммоль) в сухом THF (9 мл) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Добавляли метил-*трет*-бутиловый эфир и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 ч. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью МТВЕ. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент элюирования от 0 до 30% гептан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (314 мг, выход 26%) в виде желтого липкого твердого вещества.

LCMS (МН) RT = 1,216 мин., масса/заряд = 483-485 (M+H)⁺.

Стадия 5

Смешивали указанное в заголовке соединения со стадии 4 (0,300 г, 0,621 ммоль), **анилин А1** (0,191 г, 0,807 ммоль), трехосновный фосфат калия (0,264 г, 1,242 ммоль) и Xrphos (0,030 г, 0,062 ммоль) в диоксане/воде (4:1) (7 мл/ммоль) (4,30 мл) и смесь барботировали с помощью азота в течение 5 мин. Затем добавляли тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0) (С, 0,036 г, 0,031 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в колбе для работы под давлением в течение 16 часов. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (×2). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на

силикагеле с применением смеси гептан/EtOAc (от 100:0 до 40:60) в качестве элюентов с получением указанного в заголовке соединения (0,168 г, выход 52,68%) в виде желтого твердого вещества.

LCMS (MH) RT = 1,107 мин., масса/заряд = 514,2 (M+H)⁺.

Стадия 6

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 5 (168 мг, 0,327 ммоль) в этилацетате (33 мл) в атмосфере азота добавляли 10% Pd/C (67 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество 10% палладия/С (67 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали смесью дихлорметан/метанол (4:1). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (143 мг, выход 85%) в виде оранжевого липкого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (MH) RT = 1,029 мин., масса/заряд = 516,2 (M+H)⁺.

Стадия 7

Охлаждали раствор указанного в заголовке соединения со стадии 6 (0,143 г, 0,277 ммоль) и пиридина (0,066 мл, 0,831 ммоль) в DCM (1,4 мл, 5 мл/ммоль) до 0°C. Затем добавляли порциями 2-нитробензолсульфонилхлорид (0,068 г, 0,305 ммоль) и обеспечивали перемешивание смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли 10% раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали с помощью DCM (×2). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с применением смеси гептан/EtOAc (от 100:0 до 20:80) в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (0,136 г, выход 70,1%) в виде желтого твердого вещества.

LCMS (MH) RT = 1,173 мин., масса/заряд = 701,1 (M+H)⁺.

Стадия 8

Добавляли 1,2-дибромэтан (0,364 мл, 1,940 ммоль) в перемешиваемый раствор указанного в заголовке соединения со стадии 7 (0,136 г, 0,194 ммоль) и карбоната цезия (0,316 г, 0,970 ммоль) в 1,65 мл DMA (8,5 мл/ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc ($\times 2$). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с применением смеси гептан/EtOAc (от 100:0 до 50:50) в качестве элюентов с получением указанного в заголовке соединения (0,100 г, выход 63,8%) в виде бесцветного липкого твердого вещества.

LCMS (MH) RT = 1,281 мин., масса/заряд = 707,0-708,9 (M+H)⁺-Boc.

Стадия 9

Растворяли указанное в заголовке соединение со стадии 8 (0,100 г, 0,124 ммоль) в хлористоводородной кислоте [4 M] в диоксане (2 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 часов. Смесь концентрировали в вакууме, совместно выпаривали с гептаном с получением указанного в заголовке соединения (0,090 г) в виде оранжевого липкого твердого вещества. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки.

LCMS (MH) RT = 0,959 мин., масса/заряд = 707–709 (M+H)⁺.

Стадия 10

Добавляли указанное в заголовке соединение со стадии 9 (0,087 г, 0,117 ммоль) в 12 мл ацетонитрила, гидрокарбонат натрия (0,098 г, 1,170 ммоль) и йодид калия (0,058 г, 0,351 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Добавляли дополнительное количество гидрокарбоната натрия (0,098 г, 1,170 ммоль) и йодида калия (0,058 г, 0,351 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Добавляли EtOAc и воду и продукт экстрагировали с помощью EtOAc ($\times 3$). Объединенный органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,069 г) в виде твердого вещества кремового цвета. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки.

LCMS (M) RT = 0,803 мин., масса/заряд = 627,2 (M+H)⁺.

Стадия 11

В смесь указанного в заголовке соединения со стадии 10 (0,066 г, 0,105 ммоль) в смеси THF:H₂O (2,5:1) (1,00 мл) добавляли бикарбонат натрия (0,176 г, 2,100 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. при комнатной температуре. Затем добавляли йод (0,400 г, 1,575 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали 10% водным раствором тиосульфата натрия. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (×3) и объединенный органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Наконец, продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением DCM/EtOAc (от 100:0 до 40:60) в качестве элюентов с получением указанного в заголовке соединения (0,025 г, выход 37,2%) в виде белого твердого вещества.

LCMS (MH) RT = 1,041 мин., масса/заряд = 641,0 (M+H)⁺.

Стадия 12

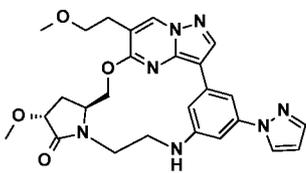
Добавляли тиофенол (0,013 мл, 0,117 ммоль) в суспензию указанного в заголовке соединения со стадии 11 (0,025 г, 0,039 ммоль) и карбоната цезия (0,038 г, 0,117 ммоль) в 0,50 мл DMF при 0°C. Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 часа. Добавляли EtOAc и воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (×2). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с применением смеси гептан/EtOAc (от 100:0 до 40:60) в качестве элюентов с получением ожидаемого продукта (0,004 г, выход 22,52%) в качестве бежевого твердого вещества.

LCMS (MD) RT = 3,081 мин., масса/заряд = 456,2 (M+H)⁺.

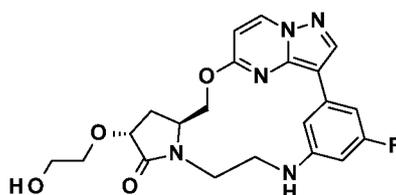
LCMS (MF) RT = 4,575 мин., масса/заряд = 456,2 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,88 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,74 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,32 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 6,20 (dt, J = 11,8, 2,0 Гц, 1H), 4,98 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 4,49 (t, J = 9,9 Гц, 1H), 4,36 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 4,00 (t, J = 10,7 Гц, 1H), 3,60 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 3,55 (dd, J = 11,9, 7,2 Гц, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,26-3,16 (m, 2H), 2,83 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 2,48-2,42 (m, 1H), 1,96 (dt, J = 11,7, 8,8 Гц, 1H).

Подобным образом получали:

№ прим.	Структура/Название	Из промежуточных соединений	Аналитические данные
78	 <p>(12R,14S)-12-Метокси-18-(2-метоксиэтил)-4-(1H-пиразол-1-ил)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,¹⁴.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас S8 Пирролидин P1 Анилин A15 Выход 45% в виде бежевого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MD) RT = 2,938 мин., масса/заряд = 504,2 (M+H)⁺. LCMS (MF) RT = 4,533 мин., масса/заряд = 504,2 (M+H)⁺. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) d 8,89 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,97 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 6,58-6,46 (m, 1H), 6,35 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 4,99 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 4,51 (brs, 1H), 4,37 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 4,09-3,92 (m, 1H), 3,61 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 3,56 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,44-3,36 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,26 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 2,84 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 2,49-2,41 (m, 2H).</p>

Пример 79. (12R,14S)-4-Фтор-12-(2-гидроксиэтоксип)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,¹⁴.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он



В соответствии с общей синтетической схемой 1, как изображено для синтеза примера 1,

(12R,14S)-12-[2-(бензилокси)этоксип]-4-фтор-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,¹⁴.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он получали в виде **промежуточного соединения I24** с применением **каркаса 3-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидина**, **пирролидина P8** и **анилина A1**.

Стадия 1

В раствор **промежуточного соединения I24** (100 мг, 0,193 ммоль) в этилацетате (2 мл)

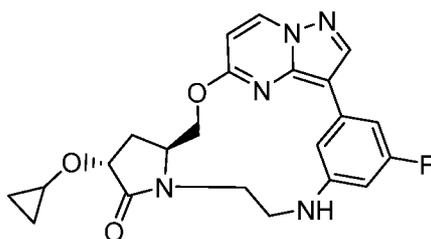
в атмосфере азота добавляли 10% палладий/С (20 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество палладия/10% С (67 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 16 ч. Неочищенный продукт отфильтровывали через слой целита, промывали этилацетатом, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент элюирования дихлорметан/метанол от 0 до 2%) с получением ожидаемого продукта (40 мг, выход 48,49%) в виде белого твердого вещества.

LCMS (MG) RT = 2,813 мин., масса/заряд = 428,1 (M+H)⁺.

LCMS (MF) RT = 4,652 мин., масса/заряд = 428,1 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,98 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,79-6,70 (m, 1H), 6,66 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,33 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 6,21 (dt, J = 11,8, 2,1 Гц, 1H), 4,93 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 4,71 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 4,56-4,36 (m, 2H), 3,95 (t, J = 10,8 Гц, 1H), 3,82 (dt, J = 9,6, 4,7 Гц, 1H), 3,62-3,47 (m, 4H), 3,45-3,34 (m, 1H), 3,27-3,12 (m, 2H), 2,44 (dd, J = 12,7, 8,2 Гц, 1H), 2,05-1,90 (m, 1H).

Пример 80. (12R,14S)-12-Циклопропокси-4-фтор-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0^{20,23}]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он



Стадия 1

В раствор **пирролидина Р9** (0,500 г, 1,943 ммоль) в сухом DMF (10 мл) добавляли гидрид натрия, 60% в минеральном масле (0,233 г, 5,829 ммоль), при 0°C. Через 30 мин. перемешивания добавляли 3-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин (0,903 г, 3,886 ммоль) и смесь перемешивали при 4-5°C в течение 30 мин. Осторожно добавляли по каплям воду при 4-5°C и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (×4).

Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Продукт очищали на колонке с силикагелем с применением в качестве элюента смеси гептан/ $EtOAc$ (от 100:0 до 85:15) с получением указанного в заголовке соединения (0,471 г, выход: 53,47%) в виде желтоватой смолы.

LCMS (MH) RT = 1,142 мин., масса/заряд = 353,0 (M-100).

Стадия 2

В колбе для работы под давлением смешивали указанное в заголовке соединение со стадии 1 (0,450 г, 0,993 ммоль), **анилин A1** (0,283 г, 1,192 ммоль), и K_3PO_4 (0,632 г, 2,979 ммоль) в смеси диоксан/ H_2O (4:1) (6 мл) и реакционную смесь барботировали с помощью потока азота в течение 5 мин. Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,070 г, 0,060 ммоль) и Xphos (0,057 г, 0,119 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, добавляли воду и экстрагировали с помощью $EtOAc$ ($\times 3$). Объединенные органические фазы высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (на силикагеле) с применением DCM/ $MeOH$ в качестве элюентов (от 100:0 до 97:3) с получением указанного в заголовке соединения (0,291 г, выход 61%) в виде коричневого твердого вещества.

LCMS (MH) RT = 1,082 мин., масса/заряд = 484,1 (M+H)⁺.

Стадия 3

Охлаждали раствор указанного в заголовке соединения со стадии 2 (0,293 г, 0,606 ммоль) и пиридина (0,13 мл, 1,82 ммоль) в DCM (3 мл) до 0°C, затем добавляли по каплям 2-нитробензолсульфонилхлорид (0,15 г, 0,67 ммоль) и обеспечивали перемешивание смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли (10%) водный раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали с помощью DCM ($\times 3$). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (на силикагеле) с применением DCM/ $MeOH$ в качестве элюентов (от 100:0 до 96:4) с получением указанного в заголовке соединения (0,370 г, выход 91,3%) в виде коричневой смолы.

LCMS (MH) RT = 1,215 мин., масса/заряд = 569,0 (M+H)⁺.

Стадия 4

Указанное в заголовке соединение со стадии 3 (0,360 г, 0,538 ммоль) растворяли в DMA (18 мл, 33 мл/ммоль). Затем добавляли карбонат цезия (0,876 г, 2,69 ммоль) и 1,2-дибромэтан (0,464 мл, 5,380 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 16 часов. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, добавляли воду и экстрагировали с помощью EtOAc (×3). Объединенные органические фазы высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с применением смеси DCM/MeOH в качестве элюентов (от 100:0 до 98:2) с получением указанного в заголовке соединения (0,380 г, выход 91,06%) в виде коричневого твердого вещества.

LCMS (MH) RT = 1,342 мин., масса/заряд = 675,0/677,0 (M-100).

Стадия 5

Указанное в заголовке соединение со стадии 4 (0,357 г, 0,460 ммоль) охлаждали до 0°C. Добавляли DCM/TFA 1:1 (4 мл) и перемешивали от 0°C до к. т. в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде неочищенного коричневого липкого твердого вещества (0,320 г), применяемого как таковое на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (MH) RT = 0,901 мин., масса/заряд = 675,0/677,0 (M+H)⁺.

Стадия 6

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 5 (неочищенное, 0,36 г, 0,46 ммоль) в ацетонитриле (138 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (0,386 г, 4,600 ммоль) и йодид калия (0,076 г, 0,460 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Добавляли воду и экстрагировали с помощью EtOAc (×3). Объединенные органические фазы высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (на силикагеле) с применением смеси DCM/MeOH в качестве элюентов (от 100:0 до 98:2) с получением указанного в заголовке соединения

(0,202 г, выход 73,8%) в виде желтого твердого вещества.

LCMS (МН) RT = 1,047 мин., масса/заряд = 595,0 (M+H)⁺.

Стадия 7

В смесь указанного в заголовке соединения со стадии 6 (0,125 г, 0,210 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли карбонат цезия (0,205 г, 0,630 ммоль). Смесь охлаждали на бане со льдом/водой и затем добавляли тиофенол (0,065 мл, 0,630 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (×4). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюентов смеси DCM/MeOH (от 100:0 до 97,5:2,5) с получением указанного в заголовке соединения (0,068 г, выход 79,08%) в виде желтоватого твердого вещества.

LCMS (МН) RT = 0,710 мин., масса/заряд = 410,1 (M+H)⁺.

Стадия 8

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 7 (0,058 г, 0,142 ммоль) в смеси THF:H₂O (9:1) (8,5 мл) добавляли бикарбонат натрия (0,179 г, 2,130 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. при комнатной температуре. Затем добавляли йод (0,252 г, 0,994 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. С помощью LCMS показали частичное превращение. Смесь нагревали при 50°C и перемешивали в течение 6 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (×4). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюентов DCM/MeOH (от 100:0 до 90:10) с получением указанного в заголовке соединения (0,019 г), загрязненного диодпроизводным, в виде желтоватого твердого вещества.

LCMS (МН) RT = 0,710 мин., масса/заряд = 410,1 (M+H)⁺.

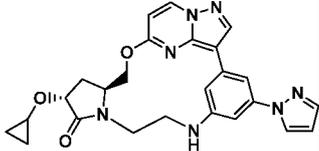
Стадия 9

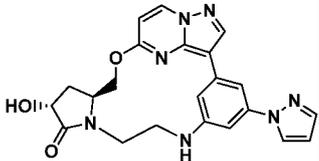
Во флакон, оснащенный магнитной мешалкой, загружали указанное в заголовке соединение со стадии 8 (0,005 г, 0,009 ммоль) и $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy})\text{PF}_6$ (0,001 г, 0,0009 ммоль). Во флакон добавляли ацетонитрил (0,2 мл) с последующим добавлением DIPEA (0,006 г, 0,036 ммоль) и трис(триметилсилил)силана (0,006 г, 0,018 ммоль). Смесь перемешивали, оставляя флакон открытым для воздуха, и затем освещали синей светодиодной лентой мощностью 42 Вт в течение 45 мин. Температура рядом с поверхностью флакона составляла 40°C. После завершения, что отслеживали с помощью LCMS, растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем с применением DCM/MeOH (98:2) в качестве элюентов, с получением ожидаемого продукта (4,2 мг, 55%) в виде белого твердого вещества.

LCMS (MD) RT = 3,250 мин., масса/заряд = 424,1 (M+H)⁺.

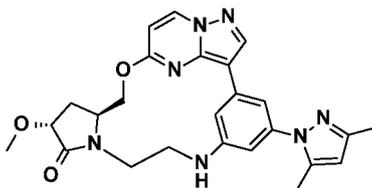
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,51 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,69 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 6,41 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,24 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 5,06 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,81 (dd, J = 6,1, 3,0 Гц, 1H), 3,76 (t, J = 10,8 Гц, 1H), 3,63-3,50 (m, 3H), 3,26 (t, J = 11,5 Гц, 1H), 2,61 (dd, J = 13,1, 8,1 Гц, 1H), 2,14 (dd, J = 21,9, 9,0 Гц, 2H), 0,90-0,81 (m, 1H), 0,80-0,73 (m, 1H), 0,70-0,63 (m, 1H), 0,60-0,48 (m, 2H).

Подобным образом получали:

№ прим.	Структура/Название	Из промежуточных соединений	Аналитические данные
81	 <p>(12R,14S)-12-Циклопропокси-4-(1H-пиразол-1-ил)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[1.5.5.2.1^{2,6}.0^{10,14}.0^{20,23}]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин Пирролидин Р9 Анилин А15 5,1 мг, выход 47%</p>	<p>LCMS (MD) RT = 3,092 мин., масса/заряд = 472,2 (M+H)⁺. LCMS (ME) RT = 3,472 мин., масса/заряд = 472,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) d 9,00 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,98 (t, J = 1,9 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,56-6,50 (m, 1H), 6,36 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 4,95 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 4,57-4,48 (m, 1H), 4,02 (t, J = 10,8 Гц, 1H), 3,74 (ddd, J = 9,2, 6,0, 3,0 Гц, 1H), 3,58 (dd, J = 21,6, 10,0 Гц, 2H), 3,49-3,37 (m, 2H), 3,30-3,21 (m, 1H), 2,49-2,40 (m, 1H), 2,05-1,92</p>

			(m, 1H), 0,68-0,55 (m, 2H), 0,51 (dd, J = 12,0, 4,0 Гц, 2H).
82	 <p>(12R,14S)-12-Гидрокси-4-(1H-пиразол-1-ил)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин Пирролидин Р9 Анилин А15 4,7 мг, выход 47%</p>	LCMS (MD) RT = 2,452 мин., масса/заряд = 432,1 (M+H) ⁺ . LCMS (ME) RT = 2,947 мин., масса/заряд=432,1 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) d 9,00 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,98 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,58-6,50 (m, 1H), 6,35 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 5,61 (brs, 1H), 4,95 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 4,48 (t, J = 9,0 Гц, 2H), 3,98 (t, J = 10,8 Гц, 1H), 3,58 (dt, J = 12,6, 8,6 Гц, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,28-3,17 (m, 2H), 2,39 (dd, J = 12,5, 8,2 Гц, 1H), 2,00-1,85 (m, 1H).

Пример 83. (12R,14S)-4-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-12-метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он



В соответствии с общей синтетической схемой 1, как изображено для синтеза примера 1,

(12R,14S)-4-(4-йод-3,5-диметил-1H-пиразол-1-yl)-12-метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он получали в виде **промежуточного соединения I25** с применением **каркаса 3-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидина**, **пирролидина Р1** и **анилина А16**.

Стадия 1

В раствор **промежуточного соединения I25** (93 мг, 0,155 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,379 мл, 2,17 ммоль) с последующим

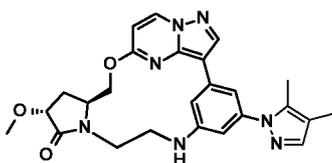
добавлением трис(триметилсилил)силана (0,385 мл, 1,240 ммоль) и $(\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy}))\text{PF}_6$ (18 мг, 0,016 ммоль). Реакционную смесь перемешивали, оставляя флакон открытым для воздуха, и затем освещали синей светодиодной лентой мощностью 42 Вт в течение 2 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент элюирования дихлорметан/метанол от 0 до 2%) с получением ожидаемого продукта (55 мг, выход 75%) в виде бежевого твердого вещества.

LCMS (MD) RT = 2,881 мин., масса/заряд = 474,2 (M+H)⁺.

LCMS (ME) RT = 3,361 мин., масса/заряд = 474,2 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,91 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,58 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,46 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 6,22 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,88 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 4,26 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 3,88 (t, J = 10,7 Гц, 1H), 3,48 (dt, J = 12,7, 8,9 Гц, 1H), 3,35-3,29 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,21 (s, 1H), 3,20-3,11 (m, 2H), 2,36 (dd, J = 12,6, 8,2 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,89 (dt, J = 12,1, 8,9 Гц, 1H).

Пример 84. (12R,14S)-4-(4,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-12-метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1^{2,6}.0^{10,14}.0^{20,23}]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он



Стадия 1

Смешивали **промежуточное соединение 117** (60 мг, 0,102 ммоль), метилбороновую кислоту (18 мг, 0,306 ммоль), трехосновный фосфат калия (65 мг, 0,306 ммоль) в смеси диоксан/вода (4:1) (1,8 мл). Реакционную смесь барботировали с помощью азота в течение 5 мин. и добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (5 мг, 0,006 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в колбе для работы под давлением в течение 6 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом.

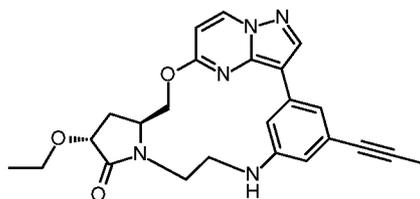
Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (способ очистки РВ) от 70% [25 mM NH₄HCO₃] - 30% [ацетонитрил: MeOH 1:1] до 27% [25 mM NH₄HCO₃] - 73% [ацетонитрил: MeOH 1:1] с получением ожидаемого продукта (26 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества.

LCMS (MD) RT = 3,093 мин., масса/заряд = 474,2 (M+H)⁺.

LCMS (ME) RT = 3,450 мин., масса/заряд = 474,2 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,00 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,68 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,53 (t, J = 1,9 Гц, 1H), 6,34 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 4,97 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 4,52 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 4,35 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 3,57 (dd, J = 16,4, 5,9 Гц, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,44-3,38 (m, 1H), 3,30-3,16 (m, 2H), 2,47-2,39 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,97 (dd, J = 12,5, 9,0 Гц, 1H).

Пример 88. (12R,14S)-12-Метокси-4-(проп-1-ин-1-ил)-16-окса-7,10,20,21,24-пентазапентацикло[15.5.2.1².6.0¹⁰,¹⁴.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он



Стадия 1

В микроволновом флаконе (5 мл) суспендировали соединение из **примера 20** (205 мг, 0,5 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). При комнатной температуре добавляли Xphos (50 мг, 0,1 ммоль) и карбонат цезия (490 мг, 1,5 ммоль). Полученную смесь дегазировали путем барботирования аргона в течение 10 мин., после чего добавляли бис(ацетонитрил)дихлорпалладий(II) (15 мг, 0,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. при комнатной температуре. Затем добавляли триметил(пропаргил)силан (0,375 мл, 2,5 ммоль). Реакционный сосуд запечатывали и нагревали в течение 5 ч. в условиях микроволнового излучения с применением Biotage

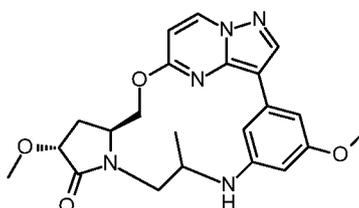
Initiator при 120°C. При контроле с помощью LCMS показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь адсорбировали на диоксиде кремния и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением DCM/MeOH (от 100/0 до 9/1) в качестве элюента. Ожидаемые фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении. Остаток дважды перекристаллизовывали в EtOH. Ожидаемый продукт получали в виде твердого вещества кремового цвета (35 мг, 0,08 ммоль, 17%).

LCMS (MA) RT = 2,28 мин., масса/заряд = 418,4 (M+H)⁺.

LCMS (MC) RT = 2,28 мин., масса/заряд = 418,4 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 9,00-8,96 (1H, m), 8,55-8,53 (1H, m), 7,79-7,76 (1H, m), 6,96 (1H, s), 6,67-6,63 (1H, m), 6,49-6,47 (1H, m), 6,18-6,17 (1H, m), 4,94 (1H, t, J=10,3 Гц), 4,46 (1H, s), 4,33 (1H, t, J=8,7 Гц), 3,94 (1H, t, J=10,6 Гц), 3,54 (1H, d, J=18,3 Гц), 3,35-3,32 (6H, m), 2,46-2,40 (1H, m), 2,05-2,01 (4H, m).

Пример 89. (12R,14S)-4,12-Диметокси-8-метил-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,¹⁴.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он



Стадия 1

В суспензию гидрида натрия, 60% в масле (3,2 г, 80,0 ммоль) в сухом THF (25 мл), добавляли при 0°C раствор пирролидина P1 (9,25 г, 40,0 ммоль) в THF (25 мл). Через 30 мин. добавляли 3-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин (9,3 г, 40,01 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. и затем при к. т. в течение 4 ч. Смесь осторожно разбавляли водой и добавляли EtOAc (250 мл). Слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 100 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого вещества (17 г, 39,79 ммоль, 99%).

LCMS (MA) RT = 2,84 мин., масса/заряд = 429,1 (M+H)⁺.

Стадия 2

В суспензию указанного в заголовке соединения со стадии 1 (3,33 г, 7,79 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (9,75 мл, 38,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены (2,83 г), которую непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (MA) RT = 1,29 мин., масса/заряд = 329,1 (M+H)⁺.

Стадия 3

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 2 (363 мг, 1 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли триэтиламин (0,418 мл, 3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин., затем добавляли 2-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропаналь (375 мг, 1,2 ммоль). После дополнительного перемешивания в течение 15 мин. добавляли триацетоксиборогидрид натрия (318 мг, 1,5 ммоль). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси при комнатной температуре в течение 3 ч. При отслеживании реакционной смеси с помощью LCMS показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли в DCM (50 мл) и добавляли воду. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии с применением циклогексан/EtOAc (от 100/0 до 6/4) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0,39 г, 79%).

LCMS (MA) RT = 2,20 мин., масса/заряд = 421,1 (M+H)⁺.

Стадия 4

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 3 (3,06 г, 6,12 ммоль) в смеси диоксан/вода (30/7 мл) добавляли **анилин АЗ** (1,98 г, 7,96 ммоль), тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0) (139 мг, 0,12 ммоль), Xphos (114 мг,

0,24 ммоль) и трехосновный фосфат калия (3,9 г, 18,36 ммоль). Реакционную смесь дегазировали путем барботирования в атмосфере аргона в течение 15 мин. и перемешивали при 90°C в течение 4 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры и ее разбавляли водой и с помощью EtOAc. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии с применением смеси циклогексан/EtOAc-EtOH (3:1) (от 100:0 до 6:4) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (3,21 г, 97%).

LCMS (MA) RT = 2,04 мин., масса/заряд = 542,4 (M+H)⁺.

Стадия 5

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 4 (3,21 г, 5,9 ммоль) в ацетонитриле (45 мл) добавляли порциями пиридин (0,62 мл, 7,7 ммоль) и 2-нитробензолсульфонилхлорид (1,44 г, 6,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии с применением смеси циклогексан/EtOAc-EtOH (3:1) (от 100:0 до 6:4) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены (3,8 г, 88%).

LCMS (MA) RT = 2,49 мин., масса/заряд = 727,3 (M+H)⁺.

Стадия 6

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 5 (3,8 г, 5,23 ммоль) в THF (100 мл) добавляли раствор TBAF (5,75 мл, 5,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии с применением DCM/MeOH (от 100/0 до 9/1) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены (3,62 г, 100%).

LCMS (MA) RT = 1,78 мин., масса/заряд = 613,3 (M+H)⁺.

Стадия 7

Добавляли по каплям раствор указанного в заголовке соединения со стадии 6 (3,31 г, 5,4 ммоль) в THF (30 мл) и раствор DIAD (3,18 мл, 16,2 ммоль) в толуоле (30 мл) (в течение 1 часа) и одновременно в раствор трифенилфосфина (4,25 г, 16,2 ммоль) в толуоле (300 мл), нагретый до 90°C. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, растворители удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с применением DCM/MeOH (от 100/0 до 9/1) в качестве элюента. Очистку повторяли с применением смеси циклогексан/EtOAc-EtOH (3:1) (от 100:0 до 3:7) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде пены кремового цвета (700 мг, выход 22%).

LCMS (MA) RT = 2,05 мин., масса/заряд = 595,2 (M+H)⁺.

Стадия 8

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 7 (700 мг, 1,17 ммоль) в смеси ацетонитрил/вода (60 мл/20 мл) добавляли бикарбонат натрия (0,98 г, 11,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 45°C, затем добавляли йод (1,9 г, 8,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 3 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, реакционную смесь гасили насыщенным раствором тиосульфата натрия (100 мл). В смесь добавляли DCM (200 мл), который экстрагировали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии с применением DCM/MeOH (от 100/0 до 9/1) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества кремового цвета (0,5 г, выход 70%).

LCMS (MA) RT = 2,50 мин., масса/заряд = 609,2 (M+H)⁺.

Стадия 9

В суспензию указанного в заголовке соединения со стадии 8 (0,5 г, 0,82 ммоль) в смеси THF/ацетонитрил (40 мл/4 мл) добавляли карбонат цезия (0,53 г, 1,64 ммоль) и 4-метилбензолтиол (0,12 г, 0,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при

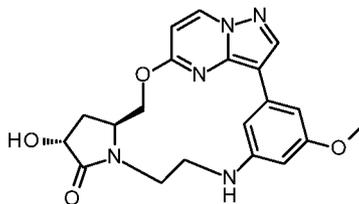
комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с применением DCM/MeOH (от 100:0 до 90:10) в качестве элюента. Ожидаемые фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растирали со смесью диэтиловый эфир/ацетонитрил (98/2) с получением ожидаемого продукта в виде твердого вещества кремового цвета (0,18 г, выход 52%).

LCMS (MA) RT = 2,09 мин., масса/заряд = 424,4 (M+H)⁺.

LCMS (MC) RT = 2,90 мин., масса/заряд = 424,4 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,99-8,95 (1H, m), 8,60-8,60 (1H, m), 7,98 (1H, s), 6,65 (1H, d, J=7,7 Гц), 6,61-6,59 (1H, m), 6,14-6,10 (1H, m), 6,03 (1H, t, J=2,1 Гц), 5,30-5,25 (1H, m), 4,39-4,33 (1H, m), 4,23-4,19 (1H, m), 4,08 (1H, t, J=11,4 Гц), 3,75 (1H, d, J=12,6 Гц), 3,63-3,55 (1H, m), 3,45-3,44 (6H, m), 2,47-2,41 (1H, m), 2,02-1,94 (1H, m), 1,28 (3H, d, J=6,8 Гц), 1,15-1,12 (1H, m).

Пример 90. (12R,14S)-12-Гидрокси-4-метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,¹⁴.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он



В соответствии с общей синтетической схемой 1, как изображено для синтеза примера 1,

(12R,14S)-4-метокси-7-(2-нитробензолсульфонил)-12-(проп-2-ен-1-илокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,¹⁴.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен получали в виде **промежуточного соединения I26** с применением **каркаса 3-бром-5-хлорпирозоло[1,5-а]пиримидина, пирролидина P13 и анилина A3**.

LCMS (MA) RT = 2,29 мин., масса/заряд = 607,2 (M+H)⁺.

Стадия 1

В атмосфере аргона в суспензию **промежуточного соединения I26** (315 мг, 0,52 ммоль) в смеси EtOH/TFA (4,5/0,4 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (120 мг, 0,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 14 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и осторожно гасили с помощью насыщенного раствора NaHCO₃. Наблюдало образование эмульсии, поэтому смесь фильтровали и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 15 мл) и объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с применением смеси циклогексан/(EtOAc/EtOH 3:1) (от 100:0 до 50:50) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевой пены (184 мг, выход 62%).

LCMS (MA) RT = 1,80 мин., масса/заряд = 567,1 (M+H)⁺.

Стадия 2

В суспензию указанного в заголовке соединения со стадии 1 (1,38 г, 2,44 ммоль) в смеси THF/H₂O (80/16 мл) добавляли бикарбонат натрия (4,100 г, 48,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. при комнатной температуре и затем добавляли йод (9,29 г, 36,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили насыщенным раствором тиосульфата натрия и разбавляли этилацетатом. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 25 мл) и объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **(промежуточное соединение I27, (12R,14S)-12-гидрокси-4-метокси-7-(2-нитробензолсульфонил)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.12,6.010,14.020,23]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он)** в виде бежевого твердого вещества (1,679 г). Соединение непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (MA) RT = 2,27 мин., масса/заряд = 581,1 (M+H)⁺.

Стадия 3

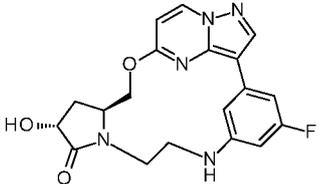
В суспензию указанного в заголовке соединения со стадии 2 (100 мг, 0,17 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли карбонат цезия (110 мг, 0,34 ммоль) и 4-метилбензолтиол (25 мг, 0,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, смесь разбавляли водой и этилацетатом. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 15 мл) и объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с применением DCM/MeOH (от 100:0 до 95:5) в качестве элюента. Соединение растирали с ацетонитрилом, фильтровали и высушивали при пониженном давлении с получением ожидаемого продукта в виде бледно-бежевого твердого вещества (26 мг, выход 38%).

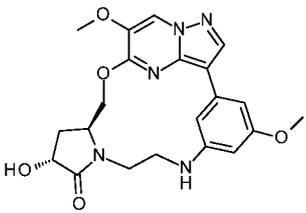
LCMS (MA) RT = 1,79 мин., масса/заряд = 396,4 (M+H)⁺.

LCMS (MC) RT = 1,78 мин., масса/заряд = 396,4 (M+H)⁺.

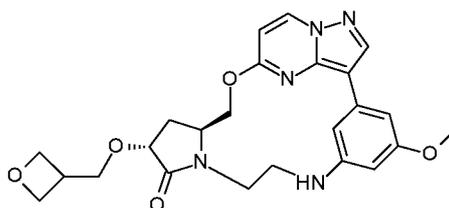
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,96 (1H, d, J=7,6 Гц), 8,51 (1H, s), 7,48 (1H, s), 6,64 (1H, d, J=7,4 Гц), 6,55-6,54 (1H, m), 6,05-6,02 (2H, m), 5,59 (1H, d, J=5,7 Гц), 4,92-4,89 (1H, m), 4,50-4,42 (2H, m), 3,96 (1H, t, J=10,8 Гц), 3,73 (3H, s), 3,57-3,49 (1H, m), 3,44-3,37 (1H, m), 3,26-3,16 (2H, m), 2,40-2,33 (1H, m), 1,96-1,88 (1H, m).

Подобным образом получали:

№ прим.	Структура/Название	Из промежуточных соединений	Аналитические данные
104	 <p>(12R,14S)-4-Фтор-12-гидрокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1^{2,6}.0^{10,14}.0^{20,23}]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин Пирролидин P13 Анилин A1 7 мг, выход 10% в виде белого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 1,92 мин., масса/заряд = 384,3 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 1,91 мин., масса/заряд = 384,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,99 (1H, d, J=7,6 Гц), 8,54 (1H, s), 7,68 (1H, s), 6,75 (1H, d, J=9,3 Гц), 6,68 (1H, d, J=7,4 Гц), 6,33 (1H, t, J=6,3 Гц), 6,24-6,19 (1H, m), 4,91 (1H, s), 4,51-4,44 (2H, m), 3,97 (1H, t, J=10,6 Гц), 3,53 (1H, s), 3,45-3,35 (1H, m), 3,22 (2H, s), 2,40-2,32</p>

143	 <p>(12R,14S)-12-Гидрокси-4,18-диметокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1².6.0¹⁰,¹⁴.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас S2 Пирролидин P13 Анилин A3 9 мг, выход 53% в виде белого твердого вещества</p>	<p>(2H, m), 1,93-1,88 (1H, m). LCMS (MA) RT = 1,86 мин., масса/заряд = 426,2 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 1,87 мин., масса/заряд = 426,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,76 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,44 (1H, brs), 6,53-6,51 (1H, m), 6,04-6,01 (2H, m), 5,60 (1H, d, J=5,9 Гц), 4,92 (1H, d, J=10,1 Гц), 4,51-4,42 (2H, m), 4,04 (1H, t, J=10,6 Гц), 3,89 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,57-3,49 (1H, m), 3,44-3,37 (1H, m), 3,24-3,16 (2H, m), 2,40-2,33 (1H, m), 1,95-1,87 (1H, m).</p>
-----	--	--	--

Пример 91. (12R,14S)-4-Фтор-12-(оксетан-3-илметокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1².6.0¹⁰,¹⁴.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он



Стадия 1

В раствор промежуточного соединения **I27** (0,10 г, 0,18 ммоль) и 3-бромметилоксетана (0,032 г, 0,21 ммоль) в сухом DMF (2 мл) добавляли трет-бутоксид калия (0,024 г, 0,21 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, осторожно добавляли по каплям воду при 0°C. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0,030 г, выход 27%).

LCMS (MA) RT = 2,51 мин., масса/заряд = 639,1 (M+H)⁺.

Стадия 2

Растворяли указанное в заголовке соединение со стадии 1 (0,03 г, 0,05 ммоль) и

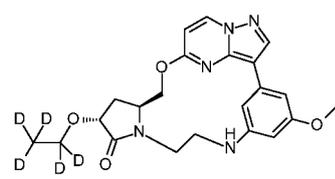
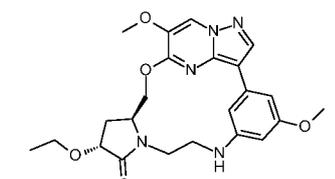
карбонат цезия (0,031 г, 0,09 ммоль) в DMF (1,1 мл). Добавляли 4-метилбензолтиол (0,007 г, 0,06 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, реакционную смесь фильтровали. Растворитель выпаривали и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с применением смеси циклогексан/EtOAc (от 100/0 до 0/100) в качестве элюента с получением ожидаемого продукта в виде белого твердого вещества (0,011 г, выход 52%).

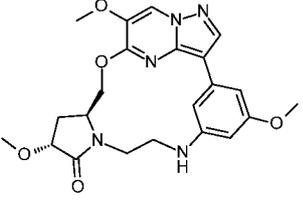
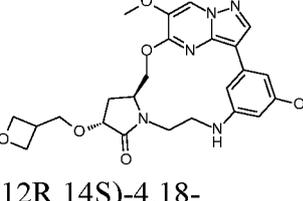
LCMS (MA) RT = 2,12 мин., масса/заряд = 454,2 (M+H)⁺.

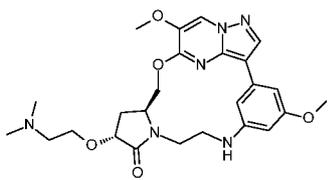
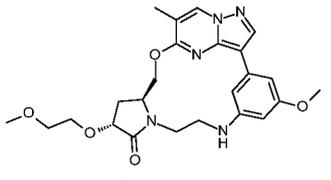
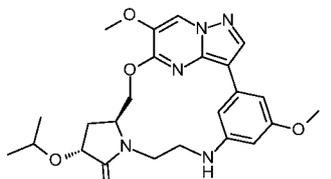
LCMS (MC) RT = 2,11 мин., масса/заряд = 454,2 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8,55-8,52 (1H, m), 8,31-8,30 (1H, m), 7,72-7,71 (1H, m), 6,74-6,69 (1H, m), 6,46-6,43 (1H, m), 6,26-6,21 (1H, m), 5,11 (1H, t, J=6,9 Гц), 4,87-4,82 (1H, m), 4,53-4,49 (3H, m), 4,34-4,29 (2H, m), 3,93-3,57 (6H, m), 3,36-3,25 (1H, m), 2,64 (1H, dd, J=8,0, 12,9 Гц), 2,07-2,07 (1H, m), 1,30-1,26 (2H, m).

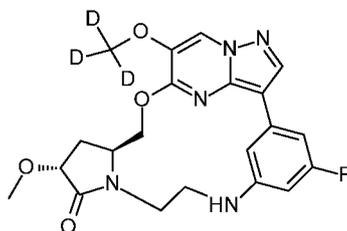
Подобным образом получали:

№ прим.	Структура/Название	Из промежуточных соединений	Аналитические данные
110	 <p>(12R,14S)-12-(²H₅)- Этокси-4-метокси-16- окса-7,10,20,21,24- пентаазапентацикло[15. 5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,23]пента коза- 1(23),2,4,6(25),17(24),18, 21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин Пирролидин P13 Анилин A3 48 мг, выход 53% с применением гидроксида натрия вместо tBuOK на стадии алкилирования</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,13 мин., масса/заряд = 429,2 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,11 мин., масса/заряд = 429,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,97 (1H, d, J=7,6 Гц), 8,51 (1H, s), 7,47 (1H, s), 6,64 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,55-6,54 (1H, m), 6,06-6,02 (2H, m), 4,94- 4,90 (1H, m), 4,48-4,38 (2H, m), 3,94 (1H, t, J=10,6 Гц), 3,73 (3H, s), 3,55-3,49 (1H, m), 3,44-3,40 (1H, m), 3,24- 3,16 (2H, m), 2,46-2,40 (1H, m), 2,00-1,92 (1H, m).</p>
132	 <p>(12R,14S)-12-Этокси-</p>	<p>Каркас S2 Пирролидин P13 Анилин A3 18 мг, выход 51% в виде бледно-желтого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,10 мин., масса/заряд = 454,3 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,09 мин., масса/заряд = 454,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,76 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,43-7,42 (1H, m), 6,52 (1H,</p>

	4,18-диметокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1 ² ,6.0 ¹⁰ ,14.0 ²⁰ , ²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он	применением гидрида натрия вместо tBuOK на стадии алкилирования	dd, J=1,2, 2,0 Гц), 6,06-6,01 (2H, m), 4,92 (1H, s), 4,45-4,39 (2H, m), 4,06-4,00 (1H, m), 3,89-3,88 (4H, m), 3,72 (3H, s), 3,61-3,49 (2H, m), 3,43-3,36 (1H, m), 3,23-3,16 (2H, m), 2,44 (1H, dd, J=8,4, 12,8 Гц), 1,99-1,91 (1H, m), 1,15 (3H, t, J=7,0 Гц).
133	 <p>(12R,14S)-4,12,18-Триметокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	Каркас S2 Пирролидин P13 Анилин A3 12 мг, выход 42% в виде бледно-желтого твердого вещества с применением гидрида натрия вместо tBuOK на стадии алкилирования	LCMS (MA) RT = 1,98 мин., масса/заряд = 440,3 (M+H) ⁺ . LCMS (MC) RT = 1,97 мин., масса/заряд = 440,4 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,76 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,42 (1H, brs), 6,52 (1H, dd, J=1,2, 2,2 Гц), 6,05-6,01 (2H, m), 4,94 (1H, d, J=11,0 Гц), 4,50-4,43 (1H, m), 4,36-4,30 (1H, m), 4,02 (1H, t, J=10,9 Гц), 3,89 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,57-3,49 (1H, m), 3,44 (3H, s), 3,41-3,37 (1H, m), 3,23-3,15 (2H, m), 2,47-2,41 (1H, m), 1,99-1,91 (1H, m).
134	 <p>(12R,14S)-4,18-Диметокси-12-(оксетан-3-илметокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	Каркас S2 Пирролидин P13 Анилин A3 12 мг, выход 37% в виде бледно-желтого твердого вещества с применением гидрида натрия вместо tBuOK на стадии алкилирования	LCMS (MA) RT = 2,10 мин., масса/заряд = 454,3 (M+H) ⁺ . LCMS (MC) RT = 2,09 мин., масса/заряд = 454,3 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,76 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,42 (1H, brs), 6,52 (1H, dd, J=1,3, 2,1 Гц), 6,06-6,01 (2H, m), 4,97-4,92 (1H, m), 4,64 (2H, dd, J=5,9, 7,8 Гц), 4,51-4,44 (2H, m), 4,35-4,30 (2H, m), 4,09-4,00 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,77-3,74 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,58-3,49 (1H, m), 3,44-3,36 (1H, m), 3,24-3,14 (3H, m), 2,48-2,42 (1H, m), 2,02-1,93 (1H, m).

135	 <p>(12R,14S)-12-[2-(Диметиламино)этоксид]-4,18-диметокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,23]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас S2 Пирролидин P13 Анилин A3 6 мг, выход 19% в виде бежевого твердого вещества с применением гидрида натрия вместо tBuOK на стадии алкилирования</p>	<p>LCMS (MA) RT = 1,49 мин., масса/заряд = 497,4 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 1,49 мин., масса/заряд = 497,4 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8,22 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,49 (1H, s), 6,60 (1H, dd, J=1,3, 2,1 Гц), 6,09 (1H, t, J=2,2 Гц), 5,14 (1H, d, J=11,0 Гц), 4,56-4,50 (1H, m), 4,35-4,30 (1H, m), 4,26-4,20 (1H, m), 4,14 (1H, t, J=5,8 Гц), 3,96 (3H, s), 3,92-3,86 (1H, m), 3,87-3,82 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,67-3,50 (3H, m), 3,32-3,24 (1H, m), 2,81-2,70 (2H, m), 2,48 (6H, s), 2,27-2,17 (1H, m).</p>
115	 <p>(12R,14S)-4-Метокси-12-(2-метоксиэтоксид)-18-метил-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,23]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас S1 Пирролидин P13 Анилин A3 11 мг, выход 24% в виде бежевого твердого вещества с применением гидрида натрия вместо tBuOK на стадии алкилирования</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,15 мин., масса/заряд = 468,4 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,15 мин., масса/заряд = 468,4 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO): 8,88-8,87 (1H, m), 8,41-8,40 (1H, m), 7,46 (1H, s), 6,53 (1H, d, J=0,8 Гц), 6,06-6,01 (2H, m), 4,94 (1H, d, J=10,6 Гц), 4,51-4,44 (2H, m), 4,02-3,91 (2H, m), 3,72 (3H, s), 3,69-3,62 (1H, m), 3,58-3,30 (5H, m), 3,26 (3H, s), 3,23-3,15 (1H, m), 2,51-2,44 (1H, m), 2,19-2,17 (3H, m), 2,02-1,93 (1H, m).</p>
147	 <p>(12R,14S)-4,18-Диметокси-12-(пропан-2-илокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,23]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас S2 Пирролидин P13 Анилин A3 13 мг, выход 12% в виде светло-желтого твердого вещества с применением гидрида натрия вместо tBuOK на стадии алкилирования</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,24 мин., масса/заряд = 468,4 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,20 мин., масса/заряд = 468,4 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8,21 (1H, s), 8,16-8,13 (1H, m), 7,72-7,55 (1H, m), 7,49 (2H, s), 6,59 (1H, t, J=1,6 Гц), 6,09-6,07 (1H, m), 5,13 (1H, d, J=10,8 Гц), 4,51 (1H, t, J=9,2 Гц), 4,35 (1H, dd, J=8,1, 9,8 Гц), 4,17-4,15 (1H, m), 4,10-4,03 (1H, m), 3,95 (3H, s), 3,94-3,85 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,63-3,53 (1H, m), 3,30-3,23 (1H, m), 2,72-2,66 (1H, m), 2,19-2,08 (1H, m).</p>

Пример 92. (12R,14S)-4-Фтор-18-(²H₃)-метокси-12-метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,¹⁴.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он



Стадия 1

В суспензию **промежуточного соединения I28** (0,064 г, 0,11 ммоль) в DMF (3,3 мл) добавляли карбонат цезия (0,105 г, 0,32 ммоль) и йод-(²H₃)-метан (0,046 г, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры. Раствор концентрировали при пониженном давлении и затем разбавляли водой и с помощью EtOAc. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл) и объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,202 г).

LCMS (MA) RT = 2,55 мин., масса/заряд = 616,2 (M+H)⁺.

Стадия 2

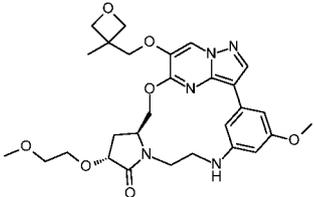
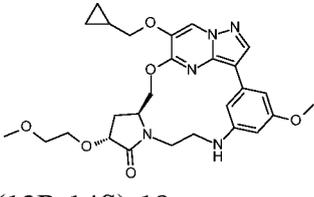
Растворяли указанное в заголовке соединение со стадии 1 (0,066 г, 0,11 ммоль) и карбонат цезия (0,070 г, 0,21 ммоль) в DMF (2,4 мл). Добавляли 4-метилбензолтиол (0,016 г, 0,13 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, реакционную смесь фильтровали, растворитель выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с применением смеси циклогексан/EtOAc (от 100/0 до 20/80) в качестве элюента с получением ожидаемого продукта в виде белого твердого вещества (25 мг, выход 54%).

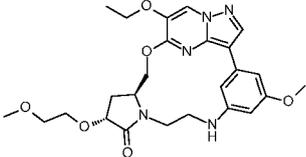
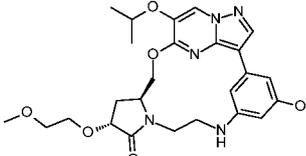
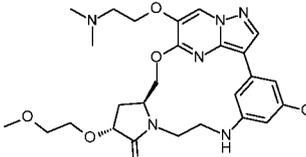
LCMS (MA) RT = 2,23 мин., масса/заряд = 431,2 (M+H)⁺.

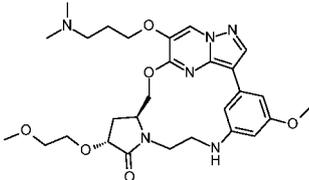
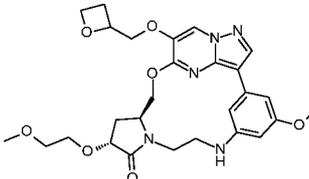
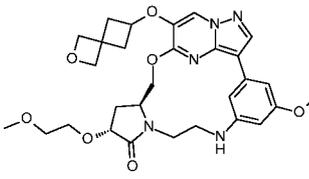
LCMS (MC) RT = 2,14 мин., масса/заряд = 431,3 (M+H)⁺.

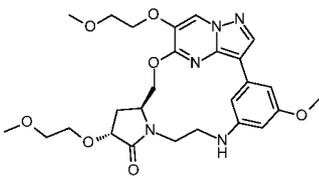
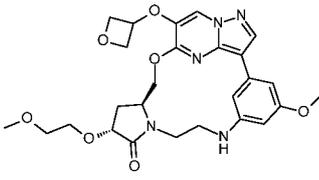
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,79-8,78 (1H, m), 8,40-8,39 (1H, m), 7,63-7,62 (1H, m), 6,72 (1H, d, J=9,9 Гц), 6,40-6,25 (1H, m), 6,22-6,17 (1H, m), 4,95 (1H, d, J=10,1 ц), 4,48 (1H, s), 4,33 (1H, t, J=8,9 Гц), 4,03 (1H, t, J=10,7 Гц), 3,59-3,51 (1H, m), 3,41-3,36 (1H, m), 3,33 (3H, s), 3,31 (1H, s), 3,23-3,16 (2H, m), 1,99-1,91 (1H, m).

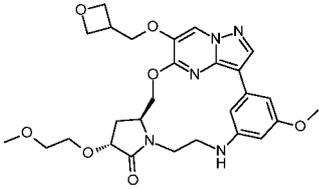
Подобным образом получали:

№ прим.	Структура/Название	Из промежуточных соединений	Аналитические данные
122	 <p>(12R,14S)-4-Метокси-12-(2-метоксиэтокси)-18-[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1^{2,6}.0^{10,14}.0^{20,23}]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас S3 Пирролидин P7 Анилин АЗ 35 мг, выход 69%</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,14 мин., масса/заряд = 554 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,36 мин., масса/заряд = 554 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,87 (1H, s), 8,37 (1H, s), 7,41 (1H, t, J=4,5 Гц), 6,52 (1H, dd, J=1,1, 2,1 Гц), 6,06-6,02 (2H, m), 4,96-4,93 (1H, m), 4,54-4,46 (4H, m), 4,35 (2H, d, J=5,9 Гц), 4,23 (1H, d, J=9,5 Гц), 4,16-4,03 (2H, m), 3,97-3,92 (1H, m), 3,73-3,72 (4H, m), 3,47 (3H, t, J=4,8 Гц), 3,31 (2H, s), 3,26 (3H, s), 3,25-3,10 (2H, m), 2,05-1,85 (1H, m), 1,41 (3H, s).</p>
123	 <p>(12R,14S)-18-(Циклопропилметокси)-4-метокси-12-(2-метоксиэтокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1^{2,6}.0^{10,14}.0^{20,23}]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас S3 Пирролидин P7 Анилин АЗ 35 мг, выход 69% с применением K₂CO₃ вместо Cs₂CO₃ на стадии алкилирования</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,36 мин., масса/заряд = 524 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,32 мин., масса/заряд = 524 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,70 (1H, s), 8,35 (1H, s), 7,43 (1H, s), 6,52-6,51 (1H, m), 6,06-6,01 (2H, m), 4,94-4,91 (1H, m), 4,50-4,44 (2H, m), 4,10-4,04 (1H, m), 3,98-3,86 (3H, m), 3,72-3,72 (4H, m), 3,48 (2H, t, J=4,7 Гц), 3,30 (2H, s), 3,25 (3H, s), 3,24-3,10 (2H, m), 2,10-1,80 (1H, m), 1,29-1,24 (2H, m), 0,65-0,61</p>

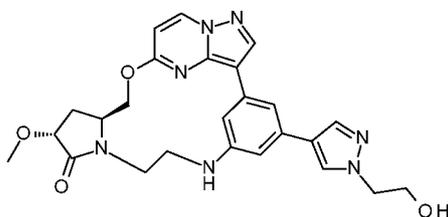
<p>124</p>	 <p>(12R,14S)-18-Этоксид-4-метоксид-12-(2-метоксидэтоксид)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,¹⁴.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас S3 Пирролидин P7 Анилин A3 28 мг, выход 28% с применением K₂CO₃ вместо Cs₂CO₃ на стадии алкилирования</p>	<p>(2H, m), 0,38-0,34 (2H, m). LCMS (MA) RT = 2,13 мин., масса/заряд = 498,3 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,14 мин., масса/заряд = 498,4 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,75 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,53-6,51 (1H, m), 6,06-6,01 (2H, m), 4,92 (1H, d, J=10,4 Гц), 4,52-4,43 (2H, m), 4,17-4,09 (2H, m), 4,04 (1H, t, J=10,6 Гц), 3,96-3,90 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,68-3,62 (1H, m), 3,58-3,51 (1H, m), 3,48 (2H, t, J=4,8 Гц), 3,42-3,36 (1H, m), 3,26 (3H, s), 3,22-3,16 (2H, m), 2,49-2,42 (1H, m), 2,01-1,93 (1H, m), 1,39 (3H, t, J=6,9 Гц).</p>
<p>125</p>	 <p>(12R,14S)-4-Метоксид-12-(2-метоксидэтоксид)-18-(пропан-2-илоксид)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,¹⁴.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас S3 Пирролидин P7 Анилин A3 54 мг, выход 53% с применением K₂CO₃ вместо Cs₂CO₃ на стадии алкилирования</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,26 мин., масса/заряд = 512,4 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,26 мин., масса/заряд = 512,4 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,83 (1H, s), 8,37 (1H, s), 7,42 (1H, brs), 6,52 (1H, dd, J=1,1, 2,1 Гц), 6,06-6,01 (2H, m), 4,92 (1H, d, J=10,4 Гц), 4,62 (1H, sept, J=6,03 Гц), 4,51-4,44 (2H, m), 4,03 (1H, t, J=10,6 Гц), 3,96-3,90 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,68-3,63 (1H, m), 3,58-3,52 (1H, m), 3,50-3,46 (2H, m), 3,42-3,37 (1H, m), 3,27 (3H, s), 3,23-3,16 (2H, m), 2,47-2,42 (1H, m), 2,01-1,93 (1H, m), 1,33 (6H, dd, J=6,1, 7,4 Гц).</p>
<p>126</p>	 <p>(12R,14S)-18-[2-(Диметиламино)этоксид]-4-метоксид-12-(2-метоксидэтоксид)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,¹⁴.0²⁰,²³]пентакоза-</p>	<p>Каркас S3 Пирролидин P7 Анилин A3 4 мг, выход 4% в виде белого твердого вещества с применением K₂CO₃ вместо Cs₂CO₃ на стадии алкилирования</p>	<p>LCMS (MA) RT = 1,40 мин., масса/заряд = 541,4 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,01 мин., масса/заряд = 541,4 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8,22-8,21 (2H, m), 7,49 (1H, brs), 6,59 (1H, dd, J=1,3, 2,1 Гц), 6,08 (1H, t, J=2,2 Гц), 5,11 (1H, d, J=11,0 Гц), 4,53-4,48 (1H, m), 4,36 (1H, dd, J=8,2, 9,5 Гц), 4,24-4,20 (1H, m), 4,14 (2H, t, J=5,7 Гц),</p>

	1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он		3,90-3,84 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,83-3,80 (1H, m), 3,70-3,52 (4H, m), 3,42 (3H, s), 3,31-3,22 (1H, m), 2,86-2,81 (2H, m), 2,70 (1H, dd, J=8,3, 13,2 Гц), 2,40 (6H, s), 2,24-2,16 (1H, m).
127	 <p>(12R,14S)-18-[3-(Диметиламино)пропокси]-4-метокси-12-(2-метоксиэтокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1^{2,6.0}^{10,14.0}^{20,23}]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас S3 Пирролидин Р7 Анилин А3 17 мг, выход 15% в виде бежевого твердого вещества с применением K₂CO₃ вместо Cs₂CO₃ на стадии алкилирования</p>	<p>LCMS (MA) RT = 1,46 мин., масса/заряд = 555,3 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,06 мин., масса/заряд = 555,4 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,76 (1H, s), 8,35 (1H, s), 7,41 (1H, brs), 6,53-6,50 (1H, m), 6,06-6,01 (2H, m), 4,95-4,91 (1H, m), 4,52-4,44 (2H, t, J=8,8 Гц), 4,11 (2H, t, J=6,2 Гц), 4,04 (1H, t, J=11,0 Гц), 3,97-3,91 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,68-3,62 (1H, m), 3,58-3,51 (1H, m), 3,48 (2H, t, J=4,8 Гц), 3,44-3,37 (1H, m), 3,26 (3H, s), 3,23-3,16 (2H, m), 2,48-2,34 (3H, m), 2,16 (6H, s), 1,99-1,87 (3H, m).</p>
130	 <p>(12R,14S)-4-Метокси-12-(2-метоксиэтокси)-18-(оксетан-2-илметокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1^{2,6.0}^{10,14.0}^{20,23}]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас S3 Пирролидин Р7 Анилин А3 15 мг, выход 43% в виде грязно-белого твердого вещества с применением K₂CO₃ вместо Cs₂CO₃ на стадии алкилирования</p>	<p>LCMS (MA) RT = 1,99 мин., масса/заряд = 540,3 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,01 мин., масса/заряд = 540,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8,36 (1H, s), 8,22 (1H, s), 7,50 (1H, d, J=0,4 Гц), 6,59 (1H, dd, J=1,3, 2,1 Гц), 6,09 (1H, t, J=2,2 Гц), 5,25-5,11 (2H, m), 4,80-4,66 (2H, m), 4,54-4,49 (1H, m), 4,37 (1H, dd, J=8,3, 9,6 Гц), 4,27-4,18 (3H, m), 3,85-3,84 (6H, m), 3,70-3,53 (4H, m), 3,42 (3H, s), 3,31-3,24 (1H, m), 2,90-2,67 (3H, m), 2,25-2,16 (1H, m).</p>
136	 <p>(12R,14S)-4-Метокси-12-(2-метоксиэтокси)-18-{2-оксапири[3.3]гептан-6-илметокси}-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1^{2,6.0}^{10,14.0}^{20,23}]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас S3 Пирролидин Р7 Анилин А3 20 мг, выход 23% в виде бежевого твердого вещества с применением K₂CO₃ вместо Cs₂CO₃ на</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,07 мин., масса/заряд = 566,4 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,06 мин., масса/заряд = 566,4 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,58 (1H, s), 8,37 (1H, s), 7,40 (1H, s), 6,52 (1H, s), 6,06-6,01 (2H, m), 4,89 (1H, s), 4,66-</p>

	илокси}-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1 ² ,6.0 ¹⁰ ,14.0 ²⁰ ,23]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он	стадии алкилирования	4,63 (3H, m), 4,57 (2H, s), 4,46 (2H, t, J=8,7 Гц), 4,05-3,90 (2H, m), 3,72 (3H, s), 3,65 (1H, td, J=5,1, 10,2 Гц), 3,52-3,46 (3H, m), 3,44-3,38 (1H, m), 3,26 (3H, s), 3,20-3,15 (2H, m), 2,89-2,83 (2H, m), 2,48-2,41 (1H, m), 2,35-2,25 (2H, m), 1,98-1,91 (1H, m).
137	 <p>(12R,14S)-4-Метокси-12,18-бис(2-метоксиэтокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,23]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас S3 Пирролидин Р7 Анилин А3 30 мг, выход 29% в виде бледно-желтого твердого вещества с применением K₂CO₃ вместо Cs₂CO₃ на стадии алкилирования</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,05 мин., масса/заряд = 528,3 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,04 мин., масса/заряд = 528,4 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,78 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,42 (1H, brs), 6,53-6,51 (1H, m), 6,06-6,01 (2H, m), 4,93 (1H, d, J=10,2 Гц), 4,52-4,44 (2H, m), 4,24-4,19 (2H, m), 4,05 (1H, t, J=10,6 Гц), 3,96-3,88 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,72-3,70 (2H, m), 3,68-3,62 (1H, m), 3,58-3,51 (1H, m), 3,48 (2H, t, J=4,8 Гц), 3,43-3,36 (1H, m), 3,34 (3H, s), 3,26 (3H, s), 3,24-3,16 (2H, m), 2,48-2,43 (1H, m), 2,02-1,93 (1H, m).</p>
138	 <p>(12R,14S)-4-Метокси-12-(2-метоксиэтокси)-18-(оксетан-3-илокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,23]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас S3 Пирролидин Р7 Анилин А3 8 мг, выход 8% в виде бледно-желтого твердого вещества с применением K₂CO₃ вместо Cs₂CO₃ на стадии алкилирования</p>	<p>LCMS (MA) RT = 1,96 мин., масса/заряд = 526,3 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 1,94 мин., масса/заряд = 526,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,59 (1H, s), 8,39 (1H, s), 7,41 (1H, brs), 6,53-6,51 (1H, m), 6,06 (1H, t, J=5,5 Гц), 6,02 (1H, t, J=2,1 Гц), 5,37-5,31 (1H, m), 5,00-4,92 (3H, m), 4,68-4,61 (2H, m), 4,50-4,44 (2H, m), 4,07 (1H, t, J=10,7 Гц), 3,96-3,91 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,69-3,63 (1H, m), 3,58-3,51 (1H, m), 3,48 (2H, t, J=4,7 Гц), 3,43-3,36 (1H, m), 3,27 (3H, s), 3,24-3,15 (2H, m), 2,48-2,44 (1H, m), 2,02-1,94 (1H, m).</p>

144	 <p>(12R,14S)-4-Метокси-12-(2-метоксиэтокси)-18-(оксетан-3-илметокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1^{2,6.0^{10,14.0^{20,23}}}]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас S3 Пирролидин P7 Анилин A3 24 мг, выход 22% в виде бледно-желтого твердого вещества с применением K₂CO₃ вместо Cs₂CO₃ на стадии алкилирования</p>	<p>LCMS (MA) RT = 2,02 мин., масса/заряд = 540,2 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 2,03 мин., масса/заряд = 540,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,85 (1H, s), 8,38 (1H, s), 7,41 (1H, brs), 6,52 (1H, dd, J=1,1, 2,1 Гц), 6,07-6,01 (2H, m), 4,93 (1H, d, J=10,8 Гц), 4,75 (2H, dd, J=6,1, 7,8 Гц), 4,49-4,47 (2H, m), 4,44 (2H, t, J=6,0 Гц), 4,35-4,31 (2H, m), 4,05 (1H, t, J=10,6 Гц), 3,96-3,90 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,68-3,62 (1H, m), 3,58-3,51 (1H, m), 3,47 (2H, t, J=4,8 Гц), 3,45-3,36 (2H, m), 3,26 (3H, s), 3,23-3,16 (2H, m), 2,47-2,41 (1H, m), 2,01-1,92 (1H, m).</p>
-----	---	---	--

Пример 93. (12R,14S)-4-[1-(2-Гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]-12-метокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1^{2,6.0^{10,14.0^{20,23}}}]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он



Стадия 1

В суспензию **промежуточного соединения I29** (170 мг, 0,23 ммоль) в THF (1,2 мл) добавляли 1 М TBAF в THF (0,25 мл, 0,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением DCM/MeOH (от 100:0 до 90:10) в качестве элюента. Ожидаемые фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растирали с ацетонитрилом, фильтровали и высушивали в вакууме с получением ожидаемого продукта в виде

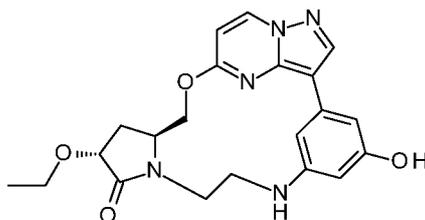
бледно-розового твердого вещества (80 мг, 98%).

LCMS (MA) RT = 1,75 мин., масса/заряд = 490,4 (M+H)⁺.

LCMS (MC) RT = 1,76 мин., масса/заряд = 490,4 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,98 (1H, d, J=7,4 Гц), 8,59 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,70 (1H, ls), 7,19-7,18 (1H, m), 6,65 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,64-6,63 (1H, m), 6,03 (1H, t, J=5,9 Гц), 4,97-4,93 (1H, m), 4,95 (1H, t, J=5,3 Гц), 4,51-4,50 (1H, m), 4,34 (1H, t, J=9,0 Гц), 4,17 (2H, t, J=5,6 Гц), 3,95 (1H, t, J=10,9 Гц), 3,78 (2H, q, J=5,5 Гц), 3,59-3,51 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,44-3,39 (1H, m), 3,27-3,20 (2H, m), 2,47-2,41 (1H, m), 2,02-1,94 (1H, m).

Пример 96. (12R,14S)-12-Этокси-4-гидрокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он



В соответствии с общей синтетической схемой 1, как изображено для синтеза **примера 1**,

(12R,14S)-4-(бензилокси)-12-этокси-7-(2-нитробензолсульфонил)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.12,6.010,14.020,23]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он получали в виде **промежуточного соединения I30** с применением **каркаса 3-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидина**, **пирролидина P2** и **анилина A9**.

LCMS (MA) RT = 2,87 мин., масса/заряд = 685,3 (M+H)⁺.

Стадия 1

В раствор **промежуточного соединения I30** (2,38 г, 3,47 ммоль) в TFA (43 мл) добавляли анизол (15,19 мл, 138,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 2 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, обеспечивали охлаждение смеси при комнатной температуре и растворитель

выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с применением циклогексан/EtOAc (от 100/0 до 0/100) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (1,96 г, выход 95%).

Стадия 2

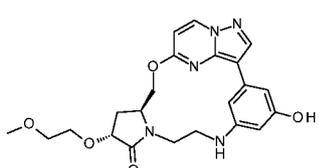
Растворяли указанное в заголовке соединение со стадии 1 (0,20 г, 0,34 ммоль) и карбонат цезия (0,219 г, 0,67 ммоль) в DMF (7,4 мл). Добавляли 4-метилбензолтиол (0,050 г, 0,40 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, реакционную смесь фильтровали и исходный раствор концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с применением циклогексан/EtOAc (от 100/0 до 20/80) в качестве элюента с получением ожидаемого продукта в виде зеленого твердого вещества (33 мг, выход 24%).

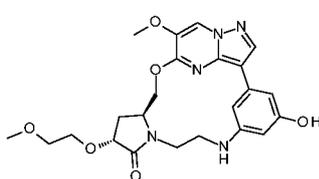
LCMS (MA) RT = 1,81 мин., масса/заряд = 410,4 (M+H)⁺.

LCMS (MC) RT = 1,80 мин., масса/заряд = 410,4 (M+H)⁺.

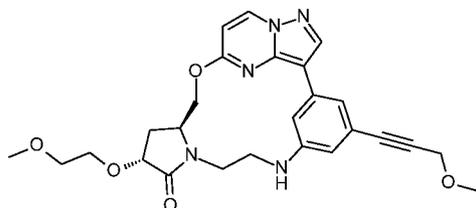
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,97-8,94 (2H, m), 8,39-8,38 (1H, m), 7,97-7,95 (1H, m), 7,35-7,32 (1H, m), 6,64-6,61 (1H, m), 6,35 (1H, s), 5,93 (1H, t, J=2,0 Гц), 4,94-4,89 (1H, m), 4,44-4,38 (2H, m), 3,98-3,82 (2H, m), 3,48 (4H, d, J=10,4 Гц), 3,20-3,14 (1H, m), 2,01-1,91 (1H, m), 1,17-1,04 (4H, m).

Подобным образом получали:

№ прим.	Структура/Название	Из промежуточных соединений	Аналитические данные
97	 <p>(12R,14S)-4-Гидрокси-12-(2-метоксиэтоксид)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1².6.0¹⁰.14.0²⁰,²³]пента</p>	<p>Каркас 3-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин Пирролидин P7 Анилин A9 5,1 мг, выход 47%</p>	<p>LCMS (MA) RT = 1,81 мин., масса/заряд = 440,2 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 1,74 мин., масса/заряд = 440,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,97-8,95 (2H, m), 8,38 (1H, s), 7,34-7,32 (1H, m), 6,63 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,35 (1H, s), 5,95-5,92 (2H, m), 4,90 (1H, s), 4,47-4,42 (2H, m), 3,99-3,90 (2H, m), 3,67-3,61 (1H,</p>

	коза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он		m), 3,49-3,46 (3H, m), 3,44-3,40 (1H, m), 3,3-3,25 (3H, m), 3,25-3,00 (2H, m), 2,45-2,35 (1H, m), 2,02-1,94 (1H, m).
128	 <p>(12R,14S)-4-Гидрокси-18-метокси-12-(2-метоксиэтокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он</p>	<p>Каркас S2 Пирролидин P7 Анилин A9 10 мг, выход 56% в виде бежевого твердого вещества</p>	<p>LCMS (MA) RT = 1,78 мин., масса/заряд = 470,2 (M+H)⁺. LCMS (MC) RT = 1,81 мин., масса/заряд = 470,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,94 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,24 (1H, s), 7,28-7,27 (1H, m), 6,33 (1H, s), 5,94-5,90 (2H, m), 4,96-4,91 (1H, m), 4,44 (2H, t, J=8,7 Гц), 4,04-3,92 (2H, m), 3,89-3,87 (3H, m), 3,68-3,61 (1H, m), 3,48 (3H, t, J=4,7 Гц), 3,44-3,39 (1H, m), 3,26 (3H, s), 3,16-3,12 (2H, m), 2,44 (1H, dd, J=8,2, 13,4 Гц), 2,00-1,92 (1H, m).</p>

Пример 100. (12R,14S)-12-(2-Метоксиэтокси)-4-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он



В соответствии с общей синтетической схемой 1, как изображено для синтеза примера 1,

(12R,14S)-4-(бензилокси)-12-(2-метоксиэтокси)-7-(2-нитробензолсульфонил)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он получали в виде **промежуточного соединения I31** с применением **каркаса 3-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидина, пирролидина P7 и анилина A9.**

LCMS (MA) RT = 2,75 мин., масса/заряд = 715,4 (M+H)⁺.

Стадия 1

В суспензию **промежуточного соединения I31** (296 мг, 0,41 ммоль) в TFA (6 мл) добавляли анизол (1,78 мл, 16,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение ночи. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением смеси DCM/MeOH (от 100:0 до 95:5) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (250 мг, выход 97%).

LCMS (MA) RT = 2,15 мин., масса/заряд = 625,3 (M+H)⁺.

Стадия 2

В суспензию указанного в заголовке соединения со стадии 1 (250 мг, 0,4 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли триэтиламин (0,085 мл, 0,6 ммоль). Во взвесь добавляли порциями N-фенил-бис(трифторметансульфонимид) (157 мг, 0,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, реакционную смесь разбавляли водой и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2 × 15 мл) и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевой пены (450 мг). Неочищенное вещество непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (MA) RT = 2,73 мин., масса/заряд = 757,3 (M+H)⁺.

Стадия 3

В суспензию указанного в заголовке соединения со стадии 2 (303 мг, 0,4 ммоль) в DMF (3,5 мл) добавляли карбонат цезия (260 мг, 0,8 ммоль) и затем 4-метилбензолтиол (60 мг, 0,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, реакционную смесь адсорбировали на диоксиде кремния и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением смеси DCM/MeOH (от 100/0 до 9/1) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (**промежуточное соединение I33**,

(12R,14S)-12-(2-метоксиэтокси)-11-оксо-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1².6.0¹⁰.14.0²⁰.23]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-4-илтрифторметансульфонат, 150 мг, выход 66%).

LCMS (MA) RT = 2,54 мин., масса/заряд = 572,2 (M+H)⁺.

Стадия 4

В закрытой пробирке в суспензию указанного в заголовке соединения со стадии 3 (0,050 г, 0,09 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (1,5 мл) добавляли хлорид лития (0,011 г, 0,26 ммоль). Смесь дегазировали путем барботирования аргона в течение 10 мин. Добавляли трибутил(винил)станнан (0,038 г, 0,10 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,010 г, 0,01 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C на песчаной бане в течение 2 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, реакционную смесь охлаждали и фильтровали через целит, затем растворитель выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с применением смеси циклогексан/EtOAc (от 100/0 до 0/100) в качестве элюента с получением ожидаемого продукта в виде белого твердого вещества (17 мг, выход 40%).

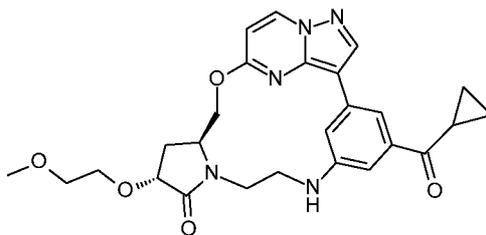
LCMS (MA) RT = 2,22 мин., масса/заряд = 492,4 (M+H)⁺.

LCMS (MC) RT = 2,21 мин., масса/заряд = 492,4 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 9,00-8,98 (1H, m), 8,57 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,03 (1H, d, J=1,3 Гц), 6,66 (1H, d, J=7,4 Гц), 6,54 (1H, dd, J=1,5, 2,3 Гц), 6,26-6,22 (1H, m), 4,93 (1H, d, J=11,0 Гц), 4,45 (2H, dd, J=8,3, 9,4 Гц), 4,32 (2H, s), 4,00-3,92 (2H, m), 3,68-3,62 (1H, m), 3,55-3,50 (1H, m), 3,48 (2H, t, J=4,7 Гц), 3,45-3,35 (3H, m), 3,26-3,26 (4H, m), 2,50-2,40 (1H, m), 2,02-1,96 (1H, m), 1,15 (1H, t, J=1,0 Гц), 0,88 (1H, t, J=7,3 Гц).

Пример 101. (12R,14S)-4-Циклопропанкарбонил-12-(2-метоксиэтокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1².6.0¹⁰.14.0²⁰.23]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он

207



Стадия 1

В закрытой пробирке в атмосфере аргона в суспензию **промежуточного соединения I33** (64 мг, 0,11 ммоль) в сухом толуоле (0,22 мл) добавляли циклопропан-метанол (10 мкл, 0,13 ммоль), ацетон (40 мкл, 0,55 ммоль) и TMP (37 мкл, 0,22 ммоль). Смесь дегазировали путем барботирования аргона в течение 10 мин. и затем добавляли Tripfos (8 мг, 0,01 ммоль) и Ni(OTf)₂ (4 мг, 0,01 ммоль). Пробирку закрывали и нагревали при 140°C на песчаной бане, предварительно нагретой до 140°C. Реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 48 ч. После полного превращения исходного материала, что отслеживали с помощью LCMS, слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 10 мл) и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Реакцию возобновляли при тех же условиях над неочищенным продуктом. Смесь нагревали до 140°C в течение ночи. После завершения, что отслеживали с помощью LCMS, реакционную смесь охлаждали при к. т. и смесь разбавляли водой и этилацетатом. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 10 мл) и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC: колонка Waters XSELECT C18 19 × 100 мм, 5 мкм, А: (NH₄)₂CO₃ водн. 2 г/л, В: ACN, 19 мл/мин., к. т., от 40% В до 45% В в течение 7 мин. Остаток (~15 мг) очищали второй раз с помощью препаративной TLC, 0,5 мм с применением смеси циклогексан/(EtOAc/EtOH 3:1) 1:1 в качестве элюента, с получением ожидаемого продукта в виде бледно-желтого твердого вещества (11 мг, 16%).

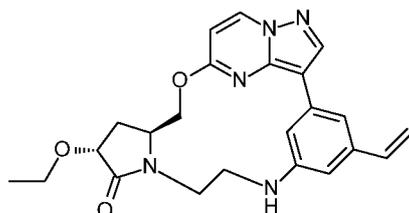
LCMS (MA) RT = 2,15 мин., масса/заряд = 492,4 (M+H)⁺.

LCMS (MC) RT = 2,15 мин., масса/заряд = 492,4 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8,54 (1H, d, J=7,4 Гц), 8,42 (1H, s), 8,10 (1H, ls), 7,62-7,60 (1H,

m), 7,16-7,14 (1H, m), 6,45 (1H, d, J=7,4 Гц), 5,13-5,07 (1H, m), 4,54-4,47 (1H, m), 4,40-4,34 (1H, m), 4,35-4,31 (1H, m), 4,27-4,21 (1H, m), 3,90-3,56 (6H, m), 3,43 (3H, s), 3,33-3,27 (1H, m), 2,74-2,62 (2H, m), 2,28-2,21 (1H, m), 1,30-1,25 (2H, m), 1,10-1,05 (2H, m).

Пример 102. (12R,14S)-4-Этенил-12-этокси-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,¹⁴.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он



Стадия 1

В раствор **промежуточного соединения I30** (2,38 г, 3,47 ммоль) в TFA (43 мл) добавляли анизол (15,168 мл, 138,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 2 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, обеспечивали охлаждение смеси при комнатной температуре и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной

флэш-хроматографии с применением смеси циклогексан/EtOAc (от 100:0 до 0:100) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (1,96 г, выход 95%).

LCMS (MA) RT = 2,35 мин., масса/заряд = 595,2 (M+H)⁺.

Стадия 2

В суспензию указанного в заголовке соединения со стадии 1 (250 мг, 0,42 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли порциями триэтиламин (0,09 мл, 0,63 ммоль), затем N-фенил-бис(трифторметансульфонимид) (165 мг, 0,46 ммоль). После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, реакционную смесь разбавляли водой. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2 × 15 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке

соединения в виде серой пены (430 мг), которую непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (MA) RT = 2,86 мин., масса/заряд = 727,1 (M+H)⁺.

Стадия 3

В суспензию указанного в заголовке соединения со стадии 2 (305 мг, 0,42 ммоль) в DMF (3,4 мл) добавляли карбонат цезия (274 мг, 0,84 ммоль) и затем 4-метилбензолтиол (62 мг, 0,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 45 мин. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, смесь разбавляли водой и этилацетатом. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 15 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колонки на силикагеле с применением смеси DCM/MeOH (от 100:0 до 95:5) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (169 мг, выход 74%).

LCMS (MA) RT = 2,69 мин., масса/заряд = 542,1 (M+H)⁺.

Стадия 4

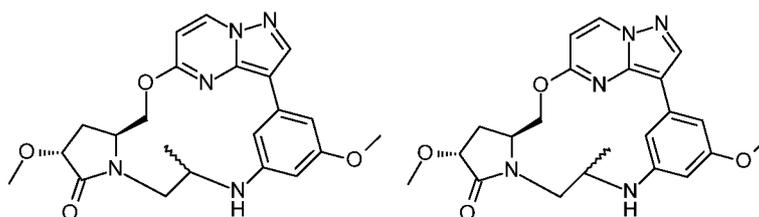
В закрытой пробирке в суспензию указанного в заголовке соединения со стадии 3 (100 мг, 0,18 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (3 мл) добавляли хлорид лития (23 мг, 0,55 ммоль) и смесь дегазировали путем барботирования аргона в течение 10 мин. Добавляли трибутил(винил)станнан (65 мкл, 0,22 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (21 мг, 0,02 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C на песчаной бане в течение 3 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, смесь охлаждали до к. т. Смесь разбавляли водой и этилацетатом и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 15 мл) и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC: колонка Waters XSelect C18 19 × 100 мм, 5 мкм, [(NH₄)₂CO₃ водн. 2 г/л / ACN], 19 мл/мин., к. т., от 40% В до 60% В в течение 7 мин. с получением ожидаемого продукта в виде бежевого твердого вещества (71 мг, выход 55%).

LCMS (MA) RT = 2,36 мин., масса/заряд = 420,2(M+H)⁺.

LCMS (MC) RT = 2,35 мин., масса/заряд = 420,2 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,98 (1H, d, J=7,6 Гц), 8,56 (1H, s), 7,76 (1H, ls), 7,08-7,07 (1H, m), 6,68-6,61 (2H, m), 6,53-6,52 (1H, m), 6,09 (1H, t, J=5,9 Гц), 5,79 (1H, dd, J=1,1, 17,7 Гц), 5,22 (1H, dd, J=1,1, 10,8 Гц), 4,93 (1H, d, J=10,6 Гц), 4,48-4,39 (2H, m), 3,95 (1H, t, J=10,9 Гц), 3,91-3,83 (1H, m), 3,61-3,49 (2H, m), 3,43-3,36 (1H, m), 3,26-3,18 (2H, m), 2,44 (1H, dd, J=8,1, 12,4 Гц), 2,01-1,93 (1H, m), 1,15 (3H, t, J=7,0 Гц).

Пример 105 и 106. E1-(8R*,12R,14S)-4,12-Диметокси-8-метил-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,¹⁴.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он / E2-(8R*,12R,14S)-4,12-диметокси-8-метил-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,¹⁴.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он



Стадия 1

В суспензию гидроксида натрия, 60% в масле (3,2 г, 80,0 ммоль) в сухом THF (25 мл), добавляли при 0°C раствор **пирролидина P1** (9,25 г, 40,0 ммоль) в THF (25 мл). Через 30 мин. добавляли 3-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин (9,3 г, 40,01 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. и затем при к. т. в течение 4 ч. Смесь осторожно разбавляли водой и добавляли EtOAc (250 мл). Слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 100 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (17 г, выход 99%).

LCMS (MA) RT = 2,84 мин., масса/заряд = 429,1 (M+H)⁺.

Стадия 2

В суспензию указанного в заголовке соединения со стадии 1 (3,33 г, 7,79 ммоль) в

ацетонитриле (10 мл) добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (9,75 мл, 38,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены (2,83 г, колич.). Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (MA) RT = 1,29 мин., масса/заряд = 329,1 (M+H)⁺.

Стадия 3

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 2 (2,46 г, 6,76 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли триэтиламин (2,83 мл, 20,28 ммоль), обеспечивали его перемешивание в течение 5 мин., затем добавляли 2-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропаналь (2,54 г, 8,11 ммоль). Через 15 мин. добавляли триацетоксиборогидрид натрия (2,15 г, 10,14 ммоль). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси при к. т. в течение 3 часов. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, реакционную смесь разбавляли в DCM (60 мл) и водный раствор экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением смеси циклогексан/EtOAc (от 100/0 до 6/4) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (2,66 г, выход 78%).

LCMS (MA) RT = 2,37 мин., масса/заряд = 501,2 (M+H)⁺.

Стадия 4

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 3 (3,06 г, 6,12 ммоль) в смеси диоксан/вода (30/7 мл) добавляли **анилин А3** (1,98 г, 7,96 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (139 мг, 0,12 ммоль), Xphos (114 мг, 0,24 ммоль) и трехосновный фосфат калия (3,9 г, 18,36 ммоль). Реакционную смесь дегазировали путем барботирования в атмосфере аргона в течение 15 мин. и перемешивали при 90°C в течение 4 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры и ее разбавляли водой и с помощью EtOAc. Слои разделяли. Объединенный органический

слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением смеси циклогексан/EtOAc-EtOH (3:1) (от 100:0 до 6:4) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (3,21 г, выход 97%).

LCMS (MA) RT = 2,04 мин., масса/заряд = 542,4 (M+H)⁺.

Стадия 5

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 4 (3,21 г, 5,9 ммоль) в ацетонитриле (45 мл) добавляли порциями пиридин (0,62 мл, 7,7 ммоль), затем 2-нитробензолсульфонилхлорид (1,44 г, 6,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением смеси циклогексан/EtOAc-EtOH (3:1) (от 100:0 до 6:4) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены (3,8 г, выход 88%).

LCMS (MA) RT = 2,49 мин., масса/заряд = 727,3 (M+H)⁺.

Стадия 6

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 5 (3,8 г, 5,23 ммоль) в THF (100 мл) добавляли раствор TBAF (5,75 мл, 5,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением смеси DCM/MeOH (от 100/0 до 9/1) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены (3,62 г, содержит следы TBAF).

LCMS (MA) RT = 1,78 мин., масса/заряд = 613,3 (M+H)⁺.

Стадия 7

Добавляли по каплям раствор указанного в заголовке соединения со стадии 6 (3,31 г,

5,4 ммоль) в THF (30 мл) и раствор DIAD (3,18 мл, 16,2 ммоль) в толуоле (30 мл) (в течение 1 часа) одновременно в раствор трифенилфосфина (4,25 г, 16,2 ммоль) в толуоле (300 мл), нагретый до 90°C. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением DCM/MeOH (от 100/0 до 9/1) в качестве элюента. Вторую операцию флэш-хроматографии проводили с применением смеси циклогексан/EtOAc-EtOH (3:1) (от 100/0 до 3/7) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде пены кремового цвета (700 мг, 1,17 ммоль, выход 22%).

LCMS (MA) RT = 2,05 мин., масса/заряд = 595,2 (M+H)⁺.

Стадия 8

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 7 (700 мг, 1,17 ммоль) в смеси ацетонитрил/вода (60 мл/20 мл) добавляли бикарбонат натрия (0,983 г, 11,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 45°C и затем добавляли йод (1,9 г, 8,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 3 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, реакционную смесь гасили насыщенным раствором тиосульфата натрия (100 мл). Смесь смешивали с DCM (200 мл), экстрагировали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Органический слой объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением смеси DCM/MeOH (от 100/0 до 9/1) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества кремового цвета (0,5 г, 0,82 ммоль, 70%).

LCMS (MA) RT = 2,50/2,58 мин., масса/заряд = 609,2 (M+H)⁺.

Стадия 9

В суспензию указанного в заголовке соединения со стадии 8 (0,5 г, 0,82 ммоль) в смеси THF/ацетонитрил (40 мл/4 мл) добавляли карбонат цезия (0,534 г, 1,64 ммоль) и 4-метилбензолтиол (0,122 г, 0,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали и выпаривали при

пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением смеси DCM/MeOH (от 100:0 до 90:10) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества кремового цвета (0,18 г, выход 52%).

LCMS (MA) RT = 2,90 мин., масса/заряд = 424,4 (M+H)⁺.

Стадия 10

Смесь 2 диастереоизомеров, полученных на стадии 9, разделяли с помощью хиральной препаративной HPLC с применением следующих условий: колонка Daicel IA 19 × 250 мм, 5 мкм (C7/ПА) (75/25) +0,1% DEA 19 мл/мин., к.т. 30 мин.

Пример 105 в виде E1-(8R*,12R,14S)-4,12-диметокси-8-метил-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0^{20,23}]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-она (10 мг, выход 5,8%) в виде белого твердого вещества

LCMS (MA) RT = 2,10 мин., масса/заряд = 424,3 (M+H)⁺.

LCMS (MC) RT = 2,11 мин., масса/заряд = 424,3 (M+H)⁺.

Хиральная HPLC, способ RT = 11,838 мин., ee 99,5%

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8,53-8,50 (1H, m), 8,33-8,31 (1H, m), 7,57 (1H, s), 6,62-6,61 (1H, m), 6,43-6,39 (1H, m), 6,12-6,11 (1H, m), 5,12 (1H, d, J=11,0 Гц), 4,52 (1H, d, J=9,9 Гц), 4,25 (1H, dd, J=8,3, 9,8 Гц), 3,85-3,84 (6H, m), 3,66-3,60 (5H, m), 2,68 (1H, dd, J=7,7, 12,8 Гц), 2,13-2,06 (1H, m), 1,37 (3H, d, J=5,7 Гц).

Пример 106 в виде E2-(8R*,12R,14S)-4,12-диметокси-8-метил-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0^{20,23}]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-она (25 мг, выход 14,7%) в виде белого твердого вещества

LCMS (MA) RT = 2,17 мин., масса/заряд = 424,2 (M+H)⁺.

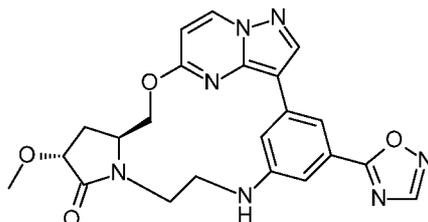
LCMS (MC) RT = 2,11 мин., масса/заряд = 424,2 (M+H)⁺.

Хиральная HPLC, способ RT = 15,825 мин., ee 99,5%

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8,53-8,50 (1H, m), 8,37 (1H, s), 8,10 (1H, s), 6,65 (1H, s), 6,44-

6,41 (1H, m), 6,16-6,14 (1H, m), 5,46-5,43 (1H, m), 4,43-4,38 (1H, m), 4,24 (1H, dd, J=7,3, 10,2 Гц), 3,93-3,80 (6H, m), 3,72-3,62 (5H, m), 2,65 (1H, dd, J=7,4, 12,3 Гц), 2,20-2,12 (1H, m), 1,48-1,45 (3H, d, J=6,8 Гц).

Пример 109. (12R,14S)-12-Метокси-4-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,¹⁴.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он



Стадия 1

В раствор **промежуточного соединения I23** (1,10 г, 1,87 ммоль) в метаноле (17,6 мл) добавляли 1 М раствор гидроксида натрия (2,052 мл, 2,05 ммоль) и 30% раствор пероксида водорода (0,212 мл, 2,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенное соединение разбавляли водой (20 мл) и с помощью EtOAc (20 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 10 мл) и объединенный органический слой промывали солевым раствором (2 × 20 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с применением смеси DCM/MeOH (от 100/0 до 95/5) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,19 г, выход 17%).

LCMS (MA) RT = 2,02 мин., масса/заряд = 608,1 (M+H)⁺.

Стадия 2

В перемешиваемый раствор указанного в заголовке соединения со стадии 1 (0,19 г, 0,32 ммоль) в 1,4-диоксане (1,3 мл) добавляли диметокси-N,N-диметилметанамин (0,05 мл, 0,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, реакционную смесь

концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,168 г, выход 80%). Неочищенное вещество непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (MA) RT = 2,10 мин., масса/заряд = 663,2 (M+H)⁺.

Стадия 3

В перемешиваемый раствор указанного в заголовке соединения со стадии 2 (0,168 г, 0,25 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (0,021 г, 0,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 4 дней, затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с применением смеси циклогексан/EtOAc (от 100/0 до 0/100) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,105 г, выход 65%).

LCMS (MA) RT = 2,43 мин., масса/заряд = 633,2 (M+H)⁺.

Стадия 4

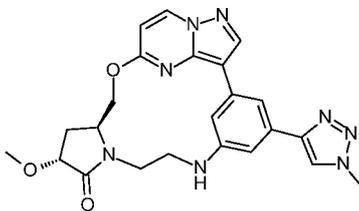
Растворяли указанное в заголовке соединение со стадии 3 (0,105 г, 0,17 ммоль) и карбонат цезия (0,108 г, 0,33 ммоль) в DMF (3,7 мл). Добавляли 4-метилбензолтиол (0,025 г, 0,20 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, реакционную смесь фильтровали и растворитель выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с применением смеси циклогексан/EtOAc (от 100/0 до 0/100) в качестве элюента с получением ожидаемого продукта в виде белого твердого вещества (36 мг, выход 48%).

LCMS (MA) RT = 2,87 мин., масса/заряд = 448,4 (M+H)⁺.

LCMS (MC) RT = 2,05 мин., масса/заряд = 448,4 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 9,09 (1H, s), 9,04-9,01 (1H, m), 8,68 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,26 (1H, s), 6,70 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,65-6,55 (1H, m), 4,97 (1H, d, J=10,8 Гц), 4,51-4,49 (1H, m), 4,35 (1H, t, J=8,7 Гц), 4,05-3,94 (1H, m), 3,59-3,53 (1H, m), 3,40-3,37 (1H, m), 3,33-3,29 (6H, m), 2,01-1,93 (1H, m).

Пример 119. (12R,14S)-12-Метокси-4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он



Стадия 1

В раствор **промежуточного соединения I32** (0,50 г, 0,71 ммоль) в THF (3,5 мл) добавляли по каплям 1 М фторид тетрабутиламмония в THF (0,780 мл, 0,78 ммоль) при комнатной температуре. Полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, реакцию смесь выливали в ледяную воду и перемешивали в течение 20 мин. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 15 мл) и объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с применением циклогексан/EtOAc (30/70) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (0,151 г, выход 36%).

LCMS (MA) RT = 2,46 мин., масса/заряд = 404,4 (M+H)⁺.

Стадия 2

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 1 (0,05 г, 0,08 ммоль) в воде (0,18 мл) и трет-бутаноле (0,05 мл) добавляли метилйодид (6 мкл, 0,10 ммоль), азид натрия (6 мг, 0,09 ммоль), CuI (3 мг, 0,02 ммоль) и L-аскорбат натрия (3 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и нагревали до 75°C в течение ночи. С помощью LCMS показали, что реакция не была завершена, следовательно добавляли дополнительное количество метилйодида (6 мкл, 0,10 ммоль), азид натрия (6 мг, 0,09 ммоль), CuI (3 мг, 0,02 ммоль) и L-аскорбата натрия (3 мг, 0,02 ммоль) в воде (0,18 мл) и трет-бутаноле (0,05 мл). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при

75°C в течение 24 ч. Затем после 75% превращения, что отслеживали с помощью LCMS, смесь разбавляли дихлорметаном и отфильтровывали. Водный слой экстрагировали дихлорметаном и объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (36 мг, выход 66%). Неочищенное вещество непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (MA) RT = 2,16 мин., масса/заряд = 646,4 (M+H)⁺.

Стадия 3

Суспендировали указанное в заголовке соединение со стадии 2 (36 мг, 0,06 ммоль) и карбонат цезия (0,04 г, 0,11 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл). Добавляли 4-метилбензолтиол (0,01 г, 0,07 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, реакционную смесь выливали в воду, затем разбавляли этилацетатом. Суспензию отфильтровывали и органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с применением DCM/MeOH (95/5) в качестве элюента с получением ожидаемого продукта в виде грязно-белого твердого вещества (20 мг, выход 78%).

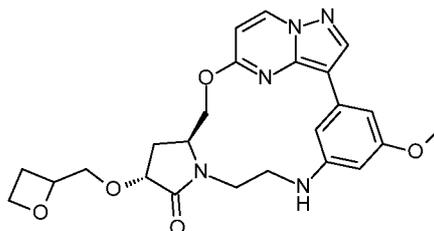
LCMS (MA) RT = 1,80 мин., масса/заряд = 461,4 (M+H)⁺.

LCMS (MC) RT = 1,80 мин., масса/заряд = 461,4 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8,54-8,51 (1H, m), 8,42 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,02 (1H, s), 6,44-6,41 (1H, m), 5,11 (1H, d, J=10,8 Гц), 4,54 (1H, t, J=8,3 Гц), 4,19-4,18 (4H, m), 3,91-3,72 (2H, m), 3,65 (4H, s), 3,37-3,29 (1H, m), 2,66 (1H, dd, J=8,3, 13,2 Гц), 2,19-2,11 (1H, m), 1,29-1,27 (1H, m).

Пример 120. (12R,14S)-4-Метокси-12-(оксетан-2-илметокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1².6.0¹⁰,¹⁴.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он

219



Стадия 1

В закрытой пробирке в суспензию **промежуточного соединения 127** (400 мг, 0,69 ммоль) в сухом THF (0,8 мл) добавляли бромид н-тетрабутиламмония (78 мг, 0,24 ммоль) и 32 вес. % водный раствор гидроксида натрия (1,30 мл, 10,35 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин. и добавляли 2-(бромметил)оксетан (520 мг, 3,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, реакционную смесь останавливали и охлаждали до к. т. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 15 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC: колонка Waters XSELECT C18 19 × 100 мм, 5 мкм, А: (NH₄)₂CO₃ водн. 2 г/л, В: CAN 19 мл/мин., к. т. от 30% В до 45% В за 7 мин. Ожидаемые фракции собирали и выпаривали при пониженном давлении. Вторую операцию очистки проводили с помощью препаративной TLC, 0,25 мм с применением смеси DCM/MeOH (9:1) в качестве элюента. Соединение соскребали и гидроксид кремния растворяли в смеси DCM/MeOH 8:2. Суспензию фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением ожидаемого продукта в виде бежевого твердого вещества (7 мг, 0,02 ммоль, 2%).

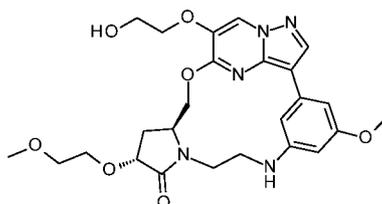
LCMS (MA) RT = 1,99 мин., масса/заряд = 466,4 (M+H)⁺.

LCMS (MC) RT = 1,99 мин., масса/заряд = 466,4 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8,51 (1H, d, J=7,4 Гц), 8,32 (1H, s), 7,55 (1H, ls), 6,61-6,59 (1H, m), 6,41 (1H, d, J=7,6 Гц), 6,11-6,09 (1H, m), 5,12-5,07 (1H, m), 5,07-5,00 (1H, m), 4,74-4,68 (1H, m), 4,65-4,59 (1H, m), 4,52-4,44 (2H, m), 4,20 (1H, dd, J=3,2, 11,2 Гц), 3,93 (1H, dd, J=6,6, 11,3 Гц), 3,89-3,81 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,77-3,71 (1H, m), 3,67-3,60 (1H, m),

3,60-3,52 (1H, m), 3,32-3,24 (1H, m), 2,76-2,63 (2H, m), 2,58-2,50 (1H, m), 2,24-2,17 (1H, m).

Пример 139. (12R,14S)-18-(2-Гидроксиэтокси)-4-метокси-12-(2-метоксиэтокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1².6.0¹⁰,14.0²⁰,23]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он



В соответствии с общей синтетической схемой 1, как изображено для синтеза примера 1,

(12R,14S)-18-(бензилокси)-4-метокси-12-(2-метоксиэтокси)-7-(2-нитробензолсульфонил)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1².6.0¹⁰,14.0²⁰,23]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он получали в виде **промежуточного соединения I34** с применением **каркаса S3**, **пирролидина P7** и **анилина A3**.

Стадия 1

В раствор **промежуточного соединения I34** (5,46 г, 7,34 ммоль) в TFA (92 мл) добавляли анизол (32,06 мл, 7,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение ночи. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, обеспечивали охлаждение смеси при комнатной температуре и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с применением смеси DCM/MeOH (от 100/0 до 95/5) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (4,66 г, выход 97%).

LCMS (MA) RT = 2,30 мин., масса/заряд = 655,2 (M+H)⁺.

Стадия 2

В суспензию указанного в заголовке соединения со стадии 1 в DMF (2 мл) добавляли карбонат калия (63 мг, 0,46 ммоль) и 2-(2-бромэтокси)оксан (0,028 мл, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 60 мин. Реакционную смесь

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (120 мг, выход 100%). Неочищенное вещество непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (MA) RT = 2,66 мин., масса/заряд = 783,3 (M+H)⁺.

Стадия 3

Суспендировали указанное в заголовке соединение со стадии 2 (0,12 г, 0,15 ммоль) и карбонат цезия (0,10 г, 0,31 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл). Добавляли 4-метилбензолтиол (0,023 г, 0,18 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, реакционную смесь выливали в воду, затем разбавляли этилацетатом. Суспензию фильтровали. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с применением смеси DCM/MeOH (95/5) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (70 мг, выход 76%).

LCMS (MA) RT = 1,99 мин., масса/заряд = 466,4 (M+H)⁺.

Стадия 4

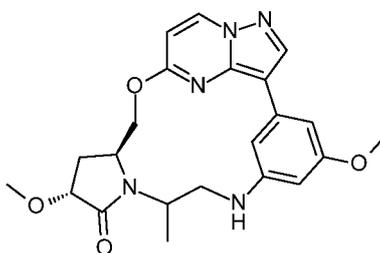
В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 3 (0,067 г, 0,11 ммоль) в MeOH (1,3 мл) и воде (0,2 мл) добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,107 г, 0,56 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, реакционную смесь растворяли в этилацетате, затем добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. После разделения водный слой экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением ожидаемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (31 мг, выход 54%).

LCMS (MA) RT = 1,81 мин., масса/заряд = 514,4 (M+H)⁺.

LCMS (MC) RT = 1,80 мин., масса/заряд = 514,3 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,77 (1H, s), 8,36-8,35 (1H, m), 7,43-7,43 (1H, m), 6,52 (1H, d, J=0,8 Гц), 6,07-6,01 (2H, m), 4,99-4,92 (2H, m), 4,46 (2H, t, J=8,8 Гц), 4,13-3,90 (4H, m), 3,77 (2H, s), 3,72 (2H, s), 3,65 (1H, s), 3,58-3,51 (1H, m), 3,48 (2H, t, J=4,8 Гц), 3,43-3,36 (1H, m), 3,27-3,26 (6H, m), 2,46 (1H, dd, J=7,5, 12,9 Гц), 2,00-1,96 (1H, m).

Пример 142. (12R,14S)-4,12-Диметокси-9-метил-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1²,6.0¹⁰,¹⁴.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он



Стадия 1

В раствор **пирролидина P1** (5,97 г, 25,81 ммоль) в сухом DMF (83 мл) добавляли гидрид натрия, 60% в минеральном масле (1,72 г, 43,02 ммоль), при 0°C. Через 30 мин. добавляли 3-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин (5,00 г, 21,51 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, осторожно добавляли по каплям воду при 0°C и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с применением смеси циклогексан/EtOAc (от 100/0 до 60/40) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла (5,55 г, выход 60%).

LCMS (MA) RT = 2,72 мин., масса/заряд = 427,1/429,1 (M+H)⁺.

Стадия 2

В суспензию указанного в заголовке соединения со стадии 1 (5,55 г, 12,99 ммоль) в ацетонитриле (130 мл) добавляли 4 М раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (16,24 мл, 64,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. После полного

превращения, что отслеживали с помощью LCMS, растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (4,84 г, количественный выход). Неочищенное вещество непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (MA) RT = 1,17 мин., масса/заряд = 327,2/329,2 (M+H)⁺.

Стадия 3

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 2 (4,72 г, 14,44 ммоль) в ацетонитриле (114 мл) добавляли карбонат калия (5,99 г, 43,32 ммоль) и этил-2-бромпропаноат (5,23 г, 28,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, добавляли 1 н. водный раствор NaOH и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. В смесь добавляли воду и этилацетат и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с применением смеси циклогексан/EtOAc (от 100/0 до 70/30) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (4,729 г, выход 77%).

LCMS (MA) RT = 1,72/1,83 мин., масса/заряд = 427,1/429,1 (M+H)⁺.

Стадия 4

В суспензию указанного в заголовке соединения со стадии 3 (4,73 г, 11,07 ммоль) в смеси EtOH/THF (60 мл/60 мл), охлажденную до 0°C, добавляли борогидрид натрия (1,26 г, 33,20 ммоль) и хлорид кальция (1,84 г, 16,60 ммоль). Обеспечивали достижение раствором комнатной температуры и его перемешивали в течение 4 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили путем добавления воды и 1 М водного раствора HCl до pH=4. Добавляли EtOAc и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с применением смеси циклогексан/AE (от 100/0 до 0/100) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (1,23 г, выход 29%).

LCMS (MA) RT = 1,21/1,24 мин., масса/заряд = 385,3/385,3 (M+H)⁺.

Стадия 5

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 4 (1,23 г, 3,20 ммоль) в DMF (18 мл) добавляли имидазол (0,653 г, 9,59 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилхлорид (1,44 г, 9,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с применением смеси циклогексан/EtOAc (от 100:0 до 70:30) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (1,279 г, выход 80%).

LCMS (MA) RT = 2,20/2,25 мин., масса/заряд = 499,2/501,2 (M+H)⁺.

Стадия 6

Растворяли смесь указанного в заголовке соединения со стадии 5 (1,18 г, 2,36 ммоль), **анилин А3** (0,76 г, 3,07 ммоль), Xphos (0,045 г, 0,09 ммоль), и K₃PO₄ (1,50 г, 7,08 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/вода (15 мл/5 мл) и дегазировали аргоном в течение 15 мин. Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,055 г, 0,05 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 1 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, реакционную смесь охлаждали и фильтровали через целит, затем растворитель выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с применением смеси циклогексан/EtOAc (от 100:0 до 40:60) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (1,33 г, количественный выход).

LCMS (MA) RT = 2,00/2,04 мин., масса/заряд = 542,5 (M+H)⁺.

Стадия 7

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 6 (1,28 г, 2,36 ммоль) в ацетонитриле (33 мл) добавляли пиридин (0,29 мл, 3,54 ммоль) и 2-нитробензол-1-сульфонилхлорид (0,68 г, 3,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в

течение ночи. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток выливали в воду (40 мл) и EtOAc (80 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 40 мл) и органический слой промывали солевым раствором (2 × 40 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде красного твердого вещества (1,88 г, количественный выход). Неочищенное вещество непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (MA) RT = 2,38 мин., масса/заряд = 727,5 (M+H)⁺.

Стадия 8

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 7 (1,73 г, 2,37 ммоль) в THF (21 мл) добавляли 1 М фторид тетрабутиламмония в THF (4,749 мл, 4,75 ммоль) при комнатной температуре. Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, реакцию смесь разбавляли насыщенным раствором хлорида аммония и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с применением смеси DCM/MeOH (от 100/0 до 95/5) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (1,653 г, количественный выход).

LCMS (MA) RT = 1,80 мин., масса/заряд = 613,3 (M+H)⁺.

Стадия 9

Одновременно добавляли по каплям раствор указанного в заголовке соединения со стадии 8 (1,45 г, 2,37 ммоль) в Me-THF (71 мл) и DIAD (1,399 мл, 7,12 ммоль) в толуоле (71 мл) в раствор трифенилфосфина (1,87 г, 7,12 ммоль) в толуоле (237 мл) при 90°C в течение 1,5 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с применением смеси циклогексан/EtOAc (от 100/0 до 50/50). Желаемые фракции собирали и выпаривали. Остаток растирали с диэтиловым

эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (1,52 г, выход 37%).

LCMS (MA) RT = 2,76 мин., масса/заряд = 595,4 (M+H)⁺.

Стадия 10

В смесь указанного в заголовке соединения со стадии 9 (1,41 г, 2,37 ммоль) в THF/H₂O (185 мл/49 мл) добавляли бикарбонат натрия (3,99 г, 47,49 ммоль) и йод (9,04 г, 35,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, реакционную смесь гасили насыщенным раствором тиосульфата натрия, затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с применением смеси циклогексан/EtOAc (от 100:0 до 30:70) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,539 г, выход 37%).

LCMS (MA) RT = 2,62 мин., масса/заряд = 609,3 (M+H)⁺.

Стадия 11

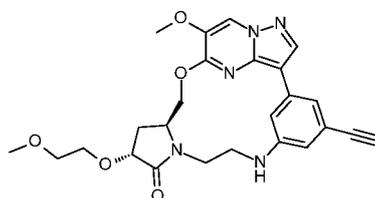
В растворе указанного в заголовке соединения со стадии 10 (0,54 г, 0,89 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли гидроксид лития (0,127 г, 5,31 ммоль) и DL-цистеин (0,13 г, 1,06 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, добавляли воду и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт растирали с ацетонитрилом с получением ожидаемого продукта в виде белого твердого вещества (0,201 г, выход 54%).

LCMS (MA) RT = 2,10 мин., масса/заряд = 424,4 (M+H)⁺.

LCMS (MC) RT = 2,10 мин., масса/заряд = 424,4 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,97 (1H, dd, J=7,6, 9,7 Гц), 8,60 (0,63H, s), 8,47 (0,37H, s), 7,99 (0,63H, s), 7,22 (0,37H, s), 6,67-6,60 (1,63H, m), 6,48 (0,37H, dd, J=1,0, 2,2 Гц), 6,21 (0,37H, t, J=5,8 Гц), 6,14-6,02 (1,63H, m), 5,28 (0,63H, d, J=11,6 Гц), 4,87-4,83 (0,37H, m), 4,52-4,47 (0,37H, m), 4,36 (0,63H, dd, J=7,3, 10,2 Гц), 4,21 (1H, t, J=8,6 Гц), 4,12-3,98 (1,37H, m), 3,73-3,72 (4H, m), 3,64-3,55 (0,63H, m), 3,45-3,41 (4H, m), 2,47-2,30 (1H, m), 2,03-1,95 (1H, m), 1,45 (1,11H, d, J=6,8 Гц), 1,28 (1,89H, d, J=6,8 Гц).

Пример 146. (12R,14S)-4-Этинил-18-метокси-12-(2-метоксиэтокси)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.1².6.0¹⁰,14.0²⁰,²³]пентакоза-1(23),2,4,6(25),17(24),18,21-гептаен-11-он



В соответствии с общей синтетической схемой 1, как изображено для синтеза примера 1,

(12R,14S)-4-(бензилокси)-18-метокси-12-(2-метоксиэтокси)-7-(2-нитробензолсульфонил)-16-окса-7,10,20,21,24-пентаазапентацикло[15.5.2.12,6.010,14.020,23]пентакоза-1(23),2(25),3,5,17(24),18,21-гептаен-11-он получали в виде **промежуточного соединения I35** с применением **каркаса S2**, **пирролидина P7** и **анилина A9**.

LCMS (MA) RT = 2,77 мин., масса/заряд = 745,3 (M+H)⁺.

Стадия 1

В раствор **промежуточного соединения I35** (80 мг, 0,107 ммоль) в TFA (1 мл) добавляли анизол (0,5 мл, 4,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 40 мин. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, обеспечивали охлаждение смеси при комнатной температуре и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с применением смеси DCM/метанол (от 100/0 до 98/2) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества (65 мг, выход 93%).

LCMS (MA) RT = 2,20 мин., масса/заряд = 655,2 (M+H)⁺.

Стадия 2

В раствор триэтиламина (0,02 мл, 0,148 ммоль) и указанного в заголовке соединения со стадии 1 (65 мг, 0,099 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли порциями N-фенилбис(трифторметансульфонимид) (39 мг, 0,109 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, в реакционный раствор добавляли воду (5 мл). После этого реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном (3 × 5 мл), объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтоватого аморфного твердого вещества (80 мг, предполагаемое колич.). Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (MA) RT = 2,77 мин., масса/заряд = 787,2 (M+H)⁺.

Стадия 3

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 2 (80 мг, предполагаемые 0,099 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли карбонат цезия (64 мг, 0,148 ммоль) и затем 4-метилбензолтиол (15 мг, 0,119 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 45 мин. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, смесь разбавляли водой (3 мл) и этилацетатом (3 мл). Слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 3 мл) и объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением смеси DCM/MeOH (от 100:0 до 97,5:2,5) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде желтоватого аморфного твердого вещества (40 мг, выход 67% за две стадии).

LCMS (MA) RT = 2,54 мин., масса/заряд = 602,3 (M+H)⁺.

Стадия 4

В реакторе для микроволновой обработки дегазировали раствор указанного в заголовке

соединения со стадии 3 (15 мг, 0,025 ммоль) в сухой смеси ацетонитрил/DMF (1,4:0,15 мл) путем барботирования аргона в течение 10 мин. Затем добавляли карбонат цезия (24 мг, 0,075 ммоль), бис(ацетонитрил)дихлорпалладий(II) (0,6 мг, 0,0025 ммоль), Xphos (2,4 мг, 0,005 ммоль) и триэтилсилилацетилен (0,022 мл, 0,125 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в условиях микроволнового излучения в течение 1 ч. С помощью LCMS показали полное превращение с образованием, в основном, ожидаемого соединения.

Реакцию повторяли с указанным в заголовке соединением со стадии 3 (15 мг, 0,025 ммоль) с применением аналогичных условий, но микроволновое излучение поддерживали в течение 3 ч. Обе реакционные смеси объединяли, фильтровали через целит и концентрировали *in vacuo*. Получали указанное в заголовке соединение в виде темно-коричневого аморфного твердого вещества (34 мг, предполагаемое колич.). Неочищенное вещество непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (MA) RT = 3,29 мин., масса/заряд = 592,4 (M+H)⁺.

Стадия 5

В раствор указанного в заголовке соединения со стадии 4 (34 мг, предполагаемые 0,050 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли карбонат калия (34 мг, 0,250 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. После полного превращения, что отслеживали с помощью LCMS, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем гасили водой (2 мл) и разбавляли этилацетатом (2 мл). Два слоя разделяли и водный слой три раза экстрагировали этилацетатом (3 × 3 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (3 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной TLC с применением смеси этилацетат/метанол (95:5). Ожидаемую фракцию соскребали, экстрагировали смесью дихлорметан/метанол 9:1, отфильтровывали и концентрировали *in vacuo* с получением ожидаемого продукта в виде коричневатого аморфного твердого вещества (4 мг, на протяжении двух стадий 17%).

LCMS (MA) RT = 2,26 мин., масса/заряд = 478,2 (M+H)⁺.

LCMS (МС) RT = 2,16 мин., масса/заряд = 478,3 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8,24-8,17 (2H, m), 7,86-7,86 (1H, m), 7,15-7,13 (1H, m), 6,67 (1H, s), 5,12 (1H, d, J=10,6 Гц), 4,53-4,48 (1H, m), 4,36 (1H, t, J=8,7 Гц), 4,21-4,13 (1H, m), 3,96 (3H, s), 3,93-3,79 (3H, m), 3,69-3,55 (5H, m), 3,43-3,41 (3H, m), 3,29-3,23 (1H, m), 3,06 (1H, s), 2,76-2,70 (1H, m), 2,26-2,18 (1H, m).

Анализ RIPK2 AlphaLISA® (гомогенный анализ усиленной за счёт эффекта близости люминесценции)

Неспецифичный ингибитор киназы (CZC-8004 Cayman #916603-07-1), связанный с акцепторной гранулой (#6772001 PerkinElmer), смешивали с рекомбинантным белком hRIPK2 (киназный домен aa 1-299-His-меченные – Life Technologies PR7829A) и Ni²⁺-меченные донорные гранулы (#AS101D PerkinElmer). В присутствии ингибитора смещение гранул соединения с hRIPK2 сопровождалось потерей сигнала. В 384-луночный ProxiPlate® (Perkin Elmer, 6008280) добавляют:

2 мкл ингибитора RIPK2 (в DMSO 0,8%).

2 мкл рекомбинантного RIPK2 человека (10 нМ, разбавленный в буфере AlphaLISA 1X).

4 мкл смеси донорных гранул соединения 1/1000 и акцепторных гранул Ni²⁺- 1/1000 в буфере AlphaLISA 1X.

Гомогенизируют с использованием шейкера для микротитрационных планшетов и инкубируют в течение 2 ч. при 23°C.

Считывают с использованием ридера EnVision®-Alpha (PerkinElmer) в соответствии с инструкцией от изготовителя.

+ обозначает IC₅₀ между 100 нМ и 1 мкМ, ++ обозначает IC₅₀ между 10 нМ и 100 нМ и +++ обозначает IC₅₀ < 10 нМ; ND = не определен

ID прим.	Активность	ID прим. м.	Активность	ID прим.	Активность	ID прим. м.	Активность

1	+++		41	+++		81	+++		121	+++
2	+++		42	+++		82	+++		122	+++
3	+++		43	+++		83	+++		123	+++
4	+++		44	++		84	+++		124	+++
5	+++		45	+		85	+		125	+++
6	+++		46	++		86	+++		126	+++
7	+++		47	+++		87	+		127	+++
8	+++		48	+		88	+++		128	+++
9	+++		49	++		89	+++		129	+++
10	+++		50	++		90	+++		130	+++
11	+++		51	+		91	+++		131	+++
12	+++		52	+++		92	+++		132	+++
13	+++		53	+++		93	+		133	+++
14	++		54	+++		94	+++		134	+++
15	++		55	+++		95	+++		135	+++
16	+++		56	+++		96	+++		136	+++
17	+++		57	+++		97	+++		137	+++
18	+++		58	+++		98	+++		138	+++
19	+++		59	+++		99	+++		139	+++
20	+++		60	+++		100	++		140	+++
21	++		61	+		101	+		141	+++
22	+++		62	+++		102	+++		142	++
23	+++		63	+++		103	++		143	+++
24	+++		64	++		104	+++		144	+++
25	+++		65	+++		105	+++		145	+++
26	+++		66	+++		106	++		146	+++
27	+++		67	+++		107	++		147	+++
28	+++		68	+++		108	+			
29	+++		69	+++		109	+++			
30	+++		70	+++		110	+++			
31	+++		71	+++		111	+++			
32	+++		72	+++		112	+++			
33	+++		73	++		113	++			

34	+++		74	++		114	+++		
35	+++		75	++		115	+++		
36	+++		76	+++		116	+++		
37	+++		77	+++		117	+++		
38	+++		78	+++		118	+++		
39	+++		79	+++		119	++		
40	+++		80	+++		120	+++		

Сравнительная таблица свойств иллюстративных соединений документа WO2016/042087 и иллюстративных соединений настоящей заявки на патент

ИД примера	Анализ А	Анализ В	Анализ С
Пример О4 WO2016042087	+	+	++
Пример О11 WO2016042087	+	+	+
Пример 1	ND	+++	+++
Пример 55	ND	+++	+++
Пример 67	ND	+++	+++
Пример 3	+++	++	+++
Пример 54	+++	++	+++
Пример 79	+++	+++	++

Обозначение данных о свободных фракциях, связывающих белки человека: + обозначает F% ниже 0,1%, ++ обозначает F% 0,1–1% и +++ обозначает F% выше 1%; ND = не определен

Обозначение данных Clint в отношении человека: + обозначает hCl выше 18 мкг/мин./мг бел., ++ обозначает hCl 6–18 мкг/мин./мг бел. и +++ обозначает hCl равный ниже 5 мкг/мин./мг бел.; ND = не определен

Обозначение данных ингибирования hERG q-patch: + обозначает IC50 ниже 1 мкМ, ++ обозначает IC50 1–10 мкМ и +++ обозначает IC50 выше 10 мкМ; ND = не определен

Протокол Clint в отношении человека. Объединенные микросомы печени (Sekisui Xenotech) разбавляли при 0,5 мг/мл в 50 мМ фосфатном буфере, pH 7,4, затем предварительно инкубировали с 0,5 мкМ OD945 в течение 7 мин. при 37°C. Реакции инициировали посредством добавления предварительно нагретого кофактора (0,44 мМ

NADPH). Аликвоты образцов отбирали в моменты времени 0, 5, 10, 20 и 45 мин. и реакции останавливали посредством добавления холодного ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт. Образцы центрифугировали при 3000 g в течение 10 мин. при 4°C и затем супернатанты анализировали посредством LC/MS/MS для количества оставшегося исходного соединения.

Протокол связывания белка человека. Соединение добавляли к плазме крови или гомогенату головного мозга и инкубировали при 2 мкМ при 37°C в планшете RED (Thermo n°96009, предел 8000 Да) в отношении буфера PBS. Через 4 ч. аликвоты плазмы крови и буфера переносили в лунку, содержащую ацетонитрил с внутренним стандартом. После осаждения белка образцы центрифугировали и супернатант вводили в LC/MS/MS. Стандарты получали в той же матрице и их обрабатывали как образцы.

Несвязанную фракцию ($f_{u\text{плазма}}$) определяли для каждого образца плазмы крови следующим образом

$$f_{u\text{плазма}} (\%) = \frac{C_{\text{буфер}}}{C_{\text{плазма}}} \times 100\%$$

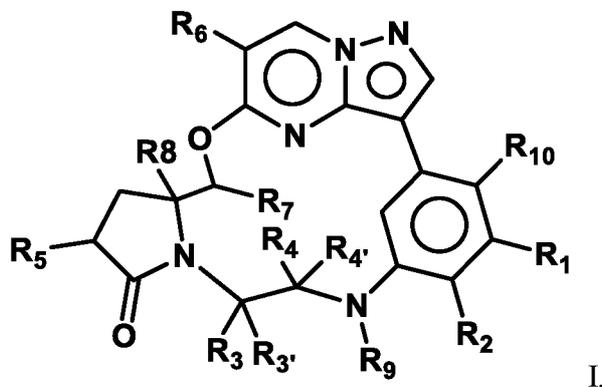
Протокол анализа hERG q-patch: потенциал исследуемого соединения ингибировать калиевый канал hERG определяли с использованием стабильно трансфицированной клеточной линии Charles River ChanTest® hERG-HEK на автоматизированной электрофизиологической платформе Sophion Qube. Анализ проводили при комнатной температуре и регистрацию следового тока hERG из популяции клеток проводили с использованием QChips с несколькими отверстиями.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Becker *et al.*, Curr. Rheum. Reports **2005** 7:427-433
Brooks, The Oncologist **2013** 1:e3-e5
Cai *et al.*, Oncology Reports **2018** 39:2915-2923
Chen *et al.*, J. Pathol. **2020** 250 2:170-182
Chin *et al.*, Curr. Med. Chem. **2005** 4 1:35-42
Duggan *et al.*, Scientific reports **2017** 7:1578
Franca *et al.*, Scand. J. Rheumatol. **2016** 45:8-12
Gambino *et al.*, Assay Drug. Dev. Technol. **2017** 15 1:30-43
Girardin *et al.*, EMBO Rep. **2001** 2:736-742
Haile *et al.*, J. Med. Chem. **2019** 14:6482-6494
Hollenbach *et al.*, JBC, **2005**, 280: 14981-8
Hysi *et al.*, Hum. Mol. Genet. **2005** 14:935-941
Inaki *et al.*, Genome Research **2014** 24: 1559
Inohara *et al.*, J Biol Chem **2000** 36:27823-31
Jaafar *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun. **2018** 1:115-121
Kabesh *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol. **2003** 4:813-7
Lesage *et al.*, Am. J. Hum. Genet. **2002** 70:845-857
Liu *et al.*, Cell. Biochem. Biophys. **2015** 72 3:681-5
Maloney *et al.*, JACS **2017** 4(S1):S150
McGovern *et al.*, Hum. Mol. Genet. **2005** 14:1245-1250
Mertins *et al.*, Nature **2016** 7605:55-62
Miceli-Richard *et al.*, Nature Genetics **2001** 29:19-20
Negroni *et al.*, Inflamm. Bowel Dis. **2009** 8:1145-1154
Singel *et al.*, Breast Cancer Res. **2014** 16:R28
Som *et al.*, World J. Clin. Cases **2019** 4:405-418
Strober *et al.*, Nat. Rev. Immunol. **2006** 1:9-20
Stronati *et al.*, Digestive and Liver Disease **2010** 12:848-853
Tigno-Aranjuez *et al.*, Genes Dev. **2010** 1:2666-77
Uehara *et al.*, Diag. Path. **2009** 4:23
Vieira *et al.*, J. Immunol. **2012** 10:5116-5122
Wiken *et al.*, J. Clin. Immunol. **2009** 29:78-89
Wu *et al.*, Mol. Cell. Proteomics **2011** 10: 1-14
Yamamoto *et al.*, Microbes & Infections **2009** 12:912-918
Yang *et al.*, PLoS One **2012** 8:e40196
Zare *et al.*, Cancers **2018** 10:184
Zhao *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun. **2017** 2:1151-1158
Zhou *et al.*, Obesity **2015** 7:1394-1400

Формула изобретения

1. Соединение формулы I или его стереоизомер, таутомер, рацемическая форма, соль, гидрат, N-оксидная форма или сольват,



где

R_1 выбран из –галогена, – $O-C_{1-6}$ алкила, –алкинила, – C_{1-6} алкила, – C_{3-6} циклоалкила, – $C(O)-C_{1-6}$ алкила, – $C(O)-C_{1-6}$ циклоалкила, – $C(O)-Het_2$, – $C(O)-NR_aR_b$, – Het_1 и –CN; каждый указанный – C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из –D, –галогена, – $O-C_{1-3}$ алкила, – C_{3-6} циклоалкила, –Ph, – Het_1 , – Het_2 и –OH; каждый указанный –алкинил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из – C_{1-6} алкила и – CH_2-O-C_{1-6} алкила;

каждый из R_2 и R_{10} независимо выбран из –H и –галогена;

каждый из R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_7 и R_8 независимо выбран из –H и – C_{1-6} алкила; где каждый указанный – C_{1-6} алкил может необязательно быть замещен одним или более – $O-C_{1-6}$ алкилами;

где, когда R_3 и/или R_3' представляют собой – C_{1-6} алкил, то каждый из R_4 и R_4' представляет собой –H;

где, когда R_4 и/или R_4' представляют собой – C_{1-6} алкил, то каждый из R_3 и R_3' представляет собой –H;

R_5 выбран из –OH, – $NR_cR_{c'}$, – $NHC(O)R_c$, – $NC(O)R_cR_{c'}$, – $NC(O)OR_c$, – $NHS(O_2)R_c$, –галогена, – $O-C_{1-6}$ алкила, – $O-C_{3-5}$ циклоалкила, – $O-Het_2$, – C_{1-6} алкила и –CN; каждый указанный – C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более заместителями,

выбранными из $-D$, $-OH$, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-5}$ -циклоалкила, $-O-C_{1-6}$ алкила и $-Het_2$;

R_6 выбран из $-H$, галогена, $-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-O-Het_4$ и $-Het_3$; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$ и $-O-C_{1-6}$ алкила;

R_9 выбран из $-H$, $-C_{1-6}$ алкила, $-C(O)-C_{1-6}$ алкила и $-C(O)-O-C_{1-6}$ алкила;

R_a выбран из $-H$ и $-C_{1-6}$ алкила; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$ и $-C_{1-6}$ алкила;

R_b выбран из $-H$, $-C_{1-6}$ алкила и $-O-C_{1-6}$ алкила; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$, $-C_{1-6}$ алкила и $-C_{3-5}$ -циклоалкила;

каждый из R_c и R_c' независимо выбран из $-H$ и $-C_{1-6}$ алкила; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$ и $-C_{1-6}$ алкила;

каждый из Het_1 и Het_3 независимо выбран из 5- или 6-членного ароматического гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O , N и S , где каждый из указанных Het_1 или Het_3 необязательно замещен 1–3 $-C_{1-6}$ алкилами; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$, галогена, $-O-C_{1-3}$ алкила и $-OH$;

Het_2 выбран из 4–6-членного насыщенного гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N ; где каждый указанный Het_2 необязательно замещен 1–3 $-C_{1-6}$ алкилами; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$, галогена, $-O-C_{1-3}$ алкила и $-OH$;

Het_4 выбран из 4–10-членного насыщенного гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N ; где каждый указанный Het_4 необязательно замещен 1–3 $-C_{1-6}$ алкилами; каждый указанный $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из $-D$, галогена, $-O-C_{1-3}$ алкила и $-OH$.

2. Соединение по п. 1, где:

R_1 выбран из галогена, $-O-C_{1-6}$ алкила, алкинила, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ -циклоалкила, -

C(O)-C₁₋₆-алкила, -C(O)-C₁₋₆-циклоалкила, -C(O)-Het₂, -C(O)-NR_aR_b, -Het₁ и -CN; каждый указанный -C₁₋₆-алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из -D, -галогена, -O-C₁₋₃-алкила, -C₃₋₆-циклоалкила, -Ph, -Het₁, -Het₂ и -OH;

каждый из R₂ и R₁₀ независимо выбран из -H и -галогена;

каждый из R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, R₇ и R₈ независимо выбран из -H и -C₁₋₆-алкила; где каждый указанный -C₁₋₆-алкил может необязательно быть замещен одним или более -O-C₁₋₆-алкилами;

где, когда R₃ и/или R_{3'} представляют собой -C₁₋₆-алкил, то каждый из R₄ и R_{4'} представляет собой -H;

где, когда R₄ и/или R_{4'} представляют собой -C₁₋₆-алкил, то каждый из R₃ и R_{3'} представляет собой -H;

R₅ выбран из -OH, -NR_cR_{c'}, -NHC(O)R_c, -галогена, -O-C₁₋₆-алкила, -O-C₃₋₅-циклоалкила, -O-Het₂, -C₁₋₆-алкила и -CN; каждый указанный -C₁₋₆-алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из -D, -OH, -C₁₋₆-алкила, -C₃₋₅-циклоалкила, -O-C₁₋₆-алкила и -Het₂;

R₆ выбран из -H, -галогена, -C₁₋₆-алкила, -O-C₁₋₆-алкила, -O-Het₄ и -Het₃; каждый указанный -C₁₋₆-алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из -D и -O-C₁₋₆-алкила;

R₉ выбран из -H, -C₁₋₆-алкила, -C(O)-C₁₋₆-алкила и -C(O)-O-C₁₋₆-алкила;

R_a выбран из -H и -C₁₋₆-алкила;

R_b выбран из -H, -C₁₋₆-алкила и -O-C₁₋₆-алкила;

каждый из R_c и R_{c'} независимо выбран из -H и -C₁₋₆-алкила;

каждый из Het₁ и Het₃ независимо выбран из 5- или 6-членного ароматического гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N, где каждый из указанных Het₁ и Het₃ необязательно замещен 1-3 -C₁₋₆-алкилами;

Het₂ выбран из 4-6-членного насыщенного гетероцикла, имеющего от 1 до 3 атомов O;

Het₄ выбран из 4–10-членного насыщенного гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N; где каждый указанный Het₄ необязательно замещен 1–3 -C₁₋₆алкилами; каждый указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из -D, -галогена, -O-C₁₋₃алкила и -ОН.

3. Соединение по п. 1, где:

R₁ выбран из -галогена, -O-C₁₋₆алкила, -алкинила, -C₁₋₆алкила, -C₃₋₆-циклоалкила, -C(O)-C₁₋₆-алкила, -C(O)-C₁₋₆-циклоалкила, -C(O)-Het₂, -C(O)-NR_aR_b, -Het₁ и -CN; каждый указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из -D, -галогена, -O-C₁₋₃алкила, -C₃₋₆-циклоалкила, -Ph, -Het₁, -Het₂ и -ОН;

каждый из R₂ и R₁₀ независимо выбран из -H и -галогена;

каждый из R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, R₇ и R₈ представляет собой -H;

R₅ выбран из -ОН, -галогена, -O-C₁₋₆алкила, -O-C₃₋₅-циклоалкила и -C₁₋₆алкила; каждый указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из -D, -ОН, -C₁₋₆алкила, -C₃₋₅-циклоалкила и -O-C₁₋₆алкила;

R₆ выбран из -H, -галогена, -C₁₋₆алкила, -O-C₁₋₆алкила, -O-Het₄

и -Het₃; каждый указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более -O-C₁₋₆алкилами;

R₉ выбран из -H, -C₁₋₆алкила, -C(O)-C₁₋₆алкила и -C(O)-O-C₁₋₆алкила;

R_a выбран из -H и -C₁₋₆алкила;

R_b выбран из -H, -C₁₋₆алкила и -O-C₁₋₆алкила; каждый указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более;

каждый из Het₁ и Het₃ независимо выбран из 5- или 6-членного ароматического гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N, где каждый из указанных Het₁ и Het₃ необязательно замещен 1–3 -C₁₋₆алкилами;

Het₂ выбран из 4–6-членного насыщенного гетероцикла, имеющего от 1 до 3 атомов O;

Het₄ выбран из 4–10-членного насыщенного гетероцикла, имеющего от 1 до 3

гетероатомов, выбранных из O и N; где каждый указанный Het₄ необязательно замещен 1–3 -C₁₋₆алкилами; каждый указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из -D, -галогена, -O-C₁₋₃алкила и -ОН.

4. Соединение по любому из пп. 1–3, где:

R₁ выбран из -галогена, -O-C₁₋₆алкила, -алкинила, -C₁₋₆алкила, -C₃₋₆-циклоалкила, -C(O)-C₁₋₆-алкила, -C(O)-NR_aR_b, -Het₁ и -CN; каждый указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из -D, -галогена и -O-C₁₋₃алкила;

R₂ выбран из -H и -галогена;

R₁₀ представляет собой -H;

каждый из R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, R₇ и R₈ представляет собой -H;

R₅ выбран из -ОН, -галогена, -O-C₁₋₆алкила, -O-C₃₋₅-циклоалкила и -C₁₋₆алкила; каждый указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из -D, -ОН, -C₁₋₆алкила, -C₃₋₅-циклоалкила и -O-C₁₋₆алкила;

R₆ выбран из -H, -галогена, -C₁₋₆алкила, -O-C₁₋₆алкила, -O-Het₄ и -Het₃; каждый указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более -O-C₁₋₆алкилами;

R₉ представляет собой -H;

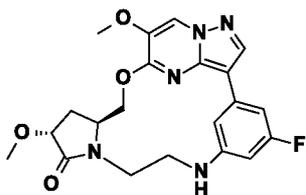
R_a выбран из -H и -C₁₋₆алкила;

R_b выбран из -H, -C₁₋₆алкила и -O-C₁₋₆алкила;

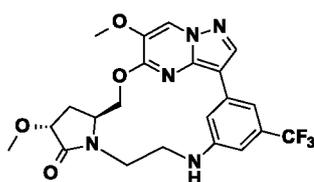
Het₁ представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, имеющий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N, где указанный Het₁ необязательно замещен 1–3 -C₁₋₆алкилами;

Het₄ выбран из 4–10-членного насыщенного гетероцикла, имеющего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N; где каждый указанный Het₄ необязательно замещен 1–3 -C₁₋₆алкилами; каждый указанный -C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из -D, -галогена, -O-C₁₋₃алкила и -ОН.

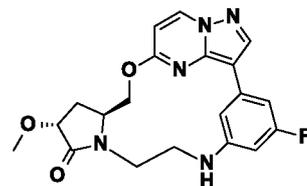
5. Соединение по п. 1 и выбранное из списка, включающего:



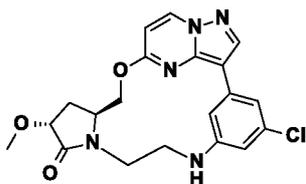
Пример 1



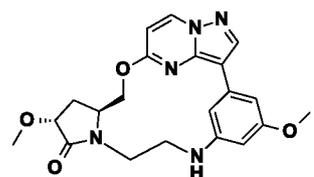
Пример 2



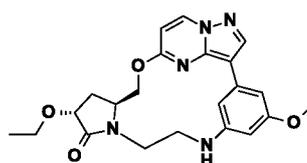
Пример 3



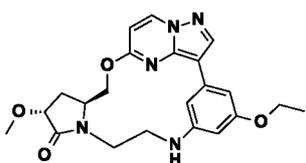
Пример 4



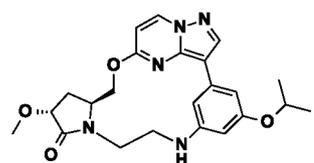
Пример 5



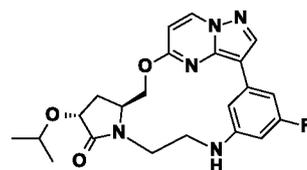
Пример 6



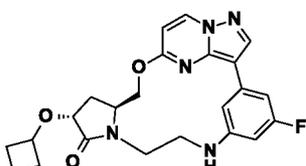
Пример 7



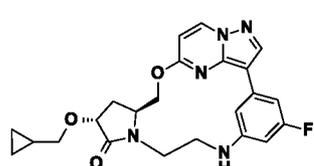
Пример 8



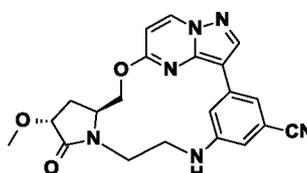
Пример 9



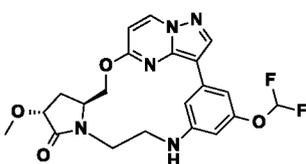
Пример 10



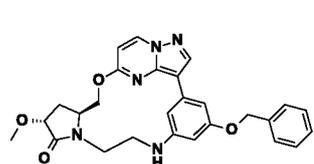
Пример 11



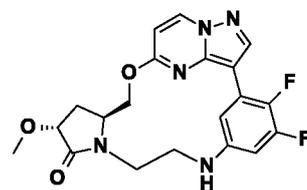
Пример 12



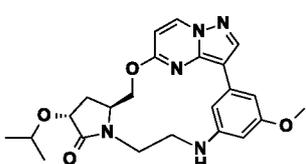
Пример 13



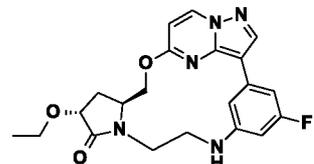
Пример 14



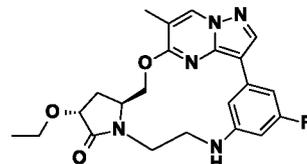
Пример 15



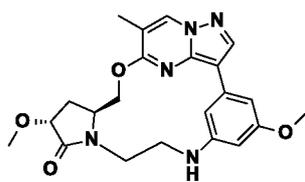
Пример 16



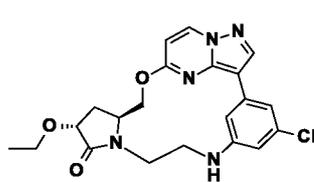
Пример 17



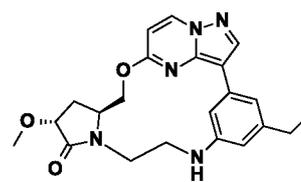
Пример 18



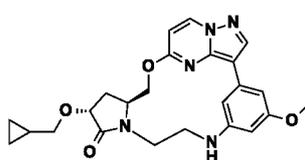
Пример 19



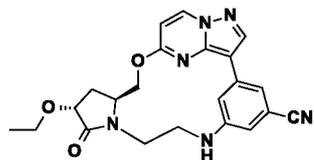
Пример 20



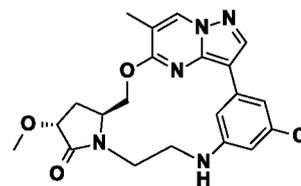
Пример 21



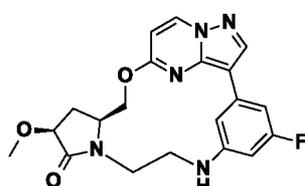
Пример 22



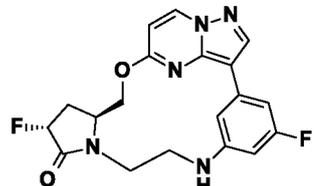
Пример 23



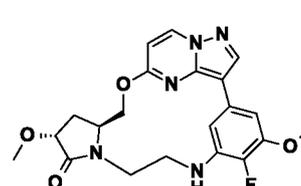
Пример 24



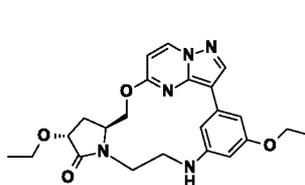
Пример 25



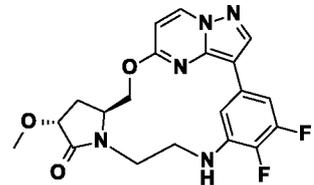
Пример 26



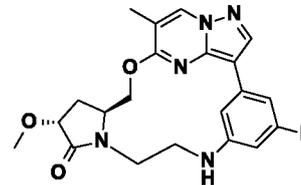
Пример 27



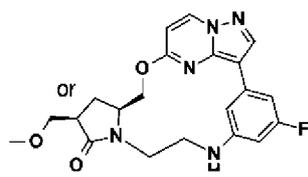
Пример 28



Пример 29

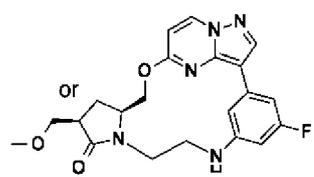


Пример 30



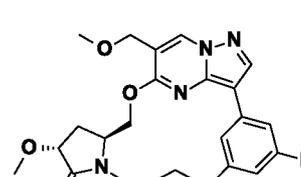
Изомер 1

Пример 31



Изомер 2

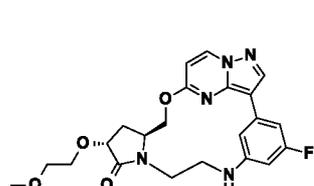
Пример 32



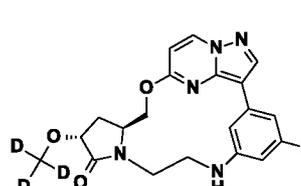
Пример 33



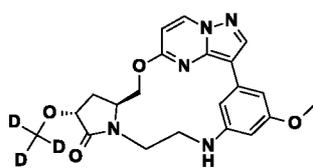
Пример 34



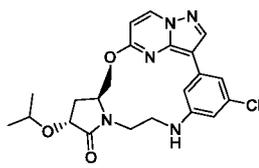
Пример 35



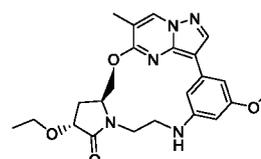
Пример 36



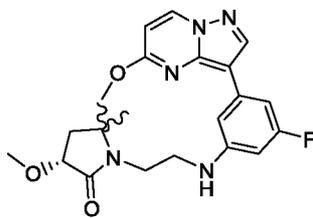
Пример 37



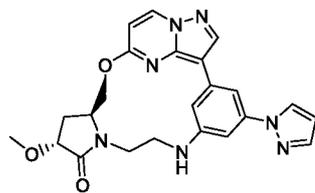
Пример 38



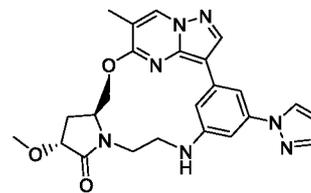
Пример 39



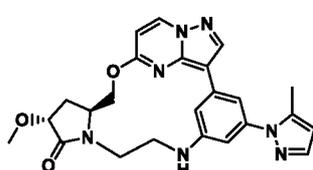
Пример 40



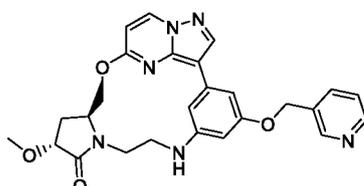
Пример 41



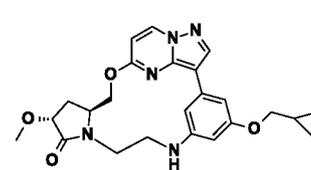
Пример 42



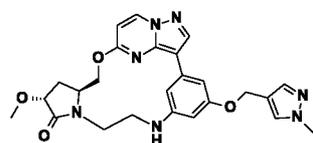
Пример 43



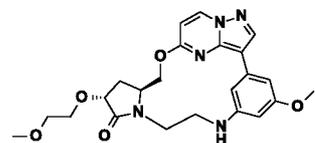
Пример 44



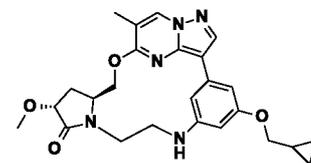
Пример 45



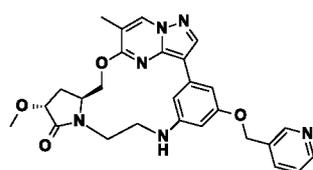
Пример 46



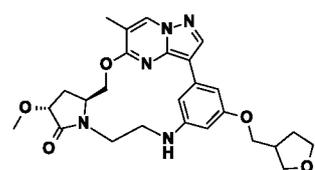
Пример 47



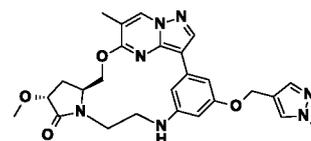
Пример 48



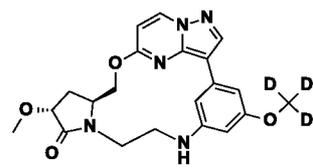
Пример 49



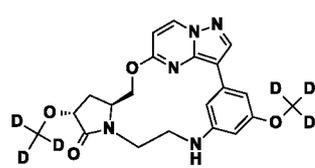
Пример 50



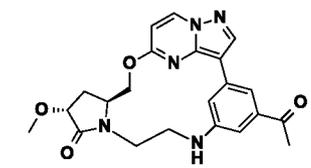
Пример 51



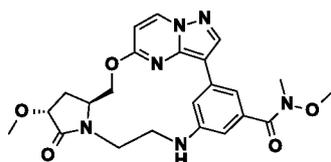
Пример 52



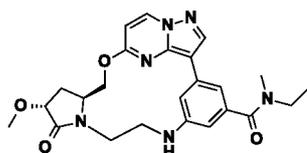
Пример 53



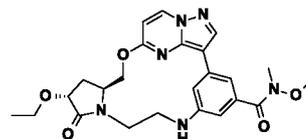
Пример 54



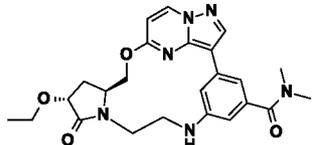
Пример 55



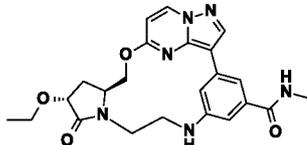
Пример 56



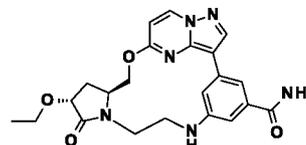
Пример 57



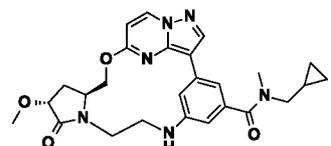
Пример 58



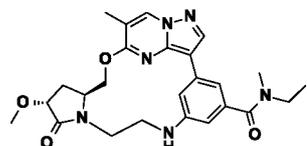
Пример 59



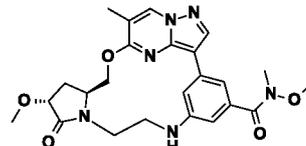
Пример 60



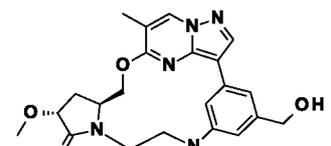
Пример 61



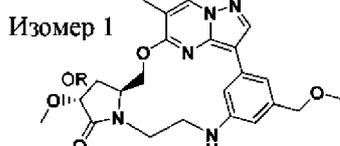
Пример 62



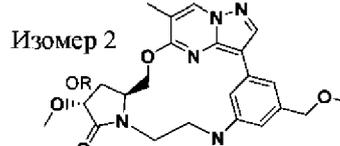
Пример 63



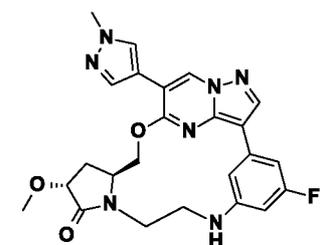
Пример 64



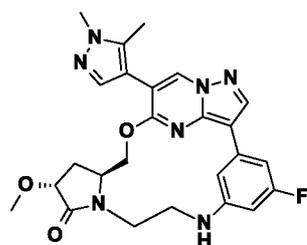
Пример 65



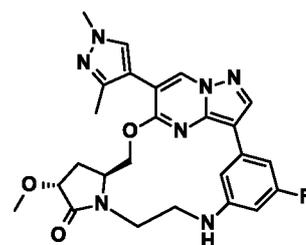
Пример 66



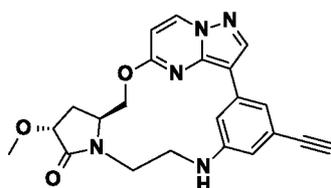
Пример 67



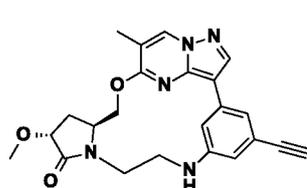
Пример 68



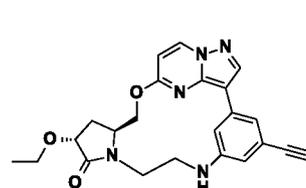
Пример 69



Пример 70

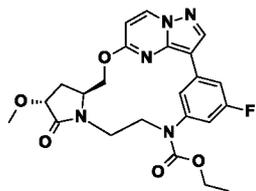


Пример 71

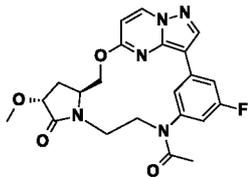


Пример 72

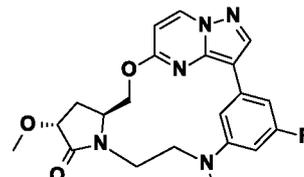
10



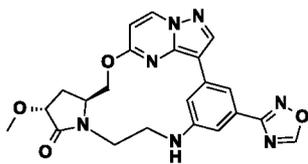
Пример 73



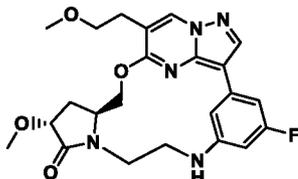
Пример 74



Пример 75



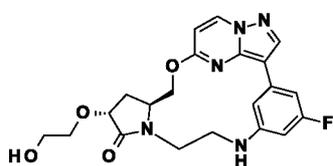
Пример 76



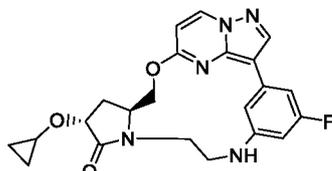
Пример 77



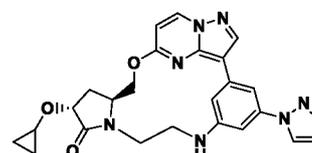
Пример 78



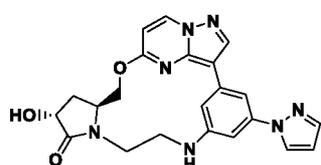
Пример 79



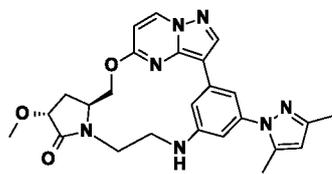
Пример 80



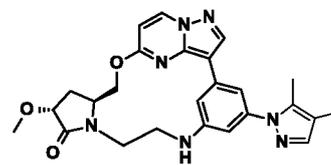
Пример 81



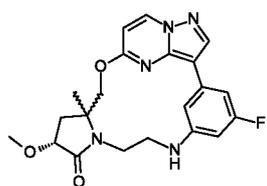
Пример 82



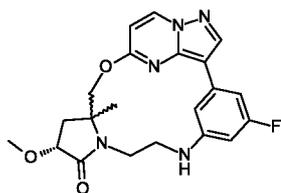
Пример 83



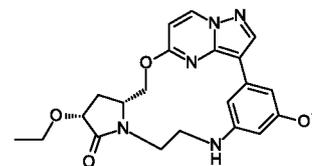
Пример 84



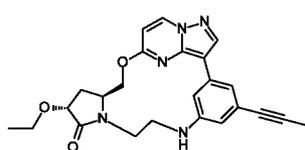
Пример 85



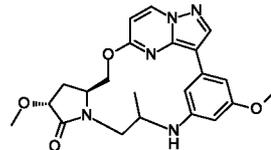
Пример 86



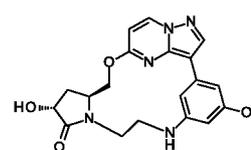
Пример 87



Пример 88

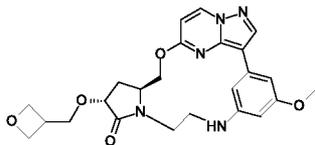


Пример 89

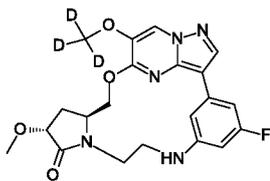


Пример 90

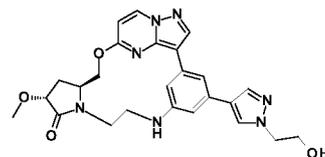
11



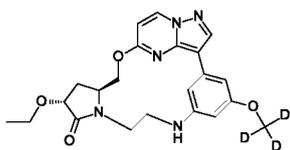
Пример 91



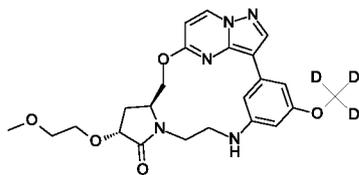
Пример 92



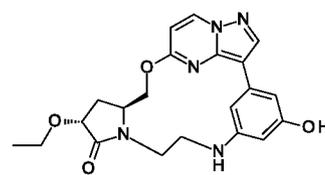
Пример 93



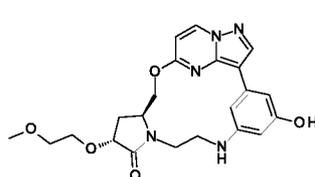
Пример 94



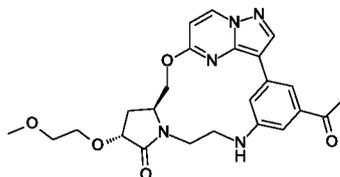
Пример 95



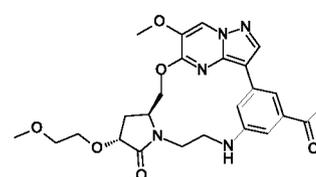
Пример 96



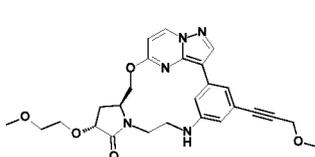
Пример 97



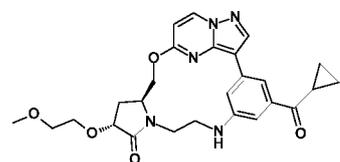
Пример 98



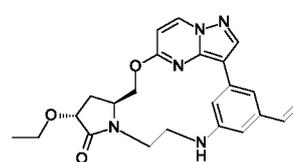
Пример 99



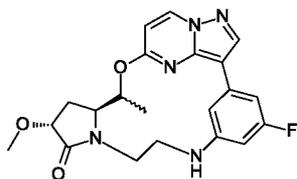
Пример 100



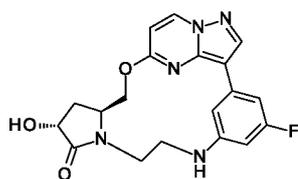
Пример 101



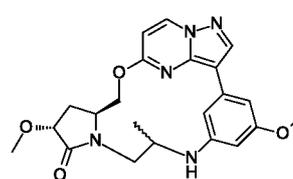
Пример 102



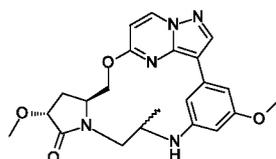
Пример 103



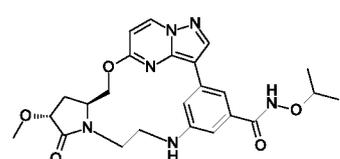
Пример 104



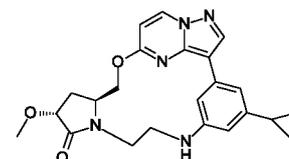
Пример 105



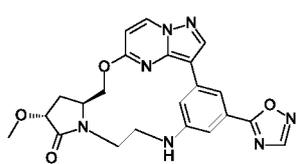
Пример 106



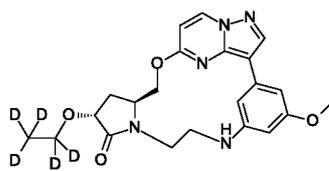
Пример 107



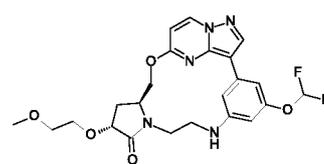
Пример 108



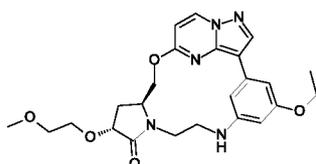
Пример 109



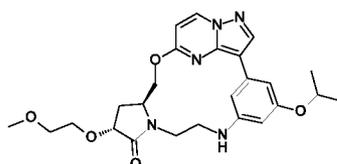
Пример 110



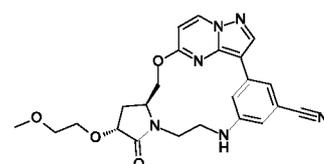
Пример 111



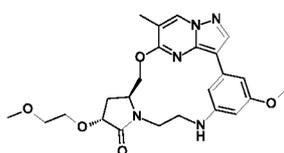
Пример 112



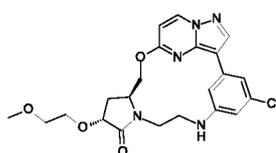
Пример 113



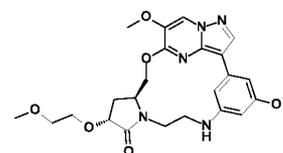
Пример 114



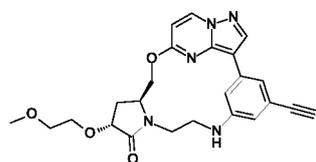
Пример 115



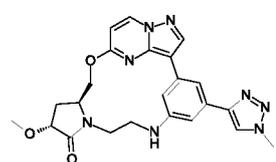
Пример 116



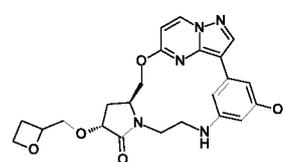
Пример 117



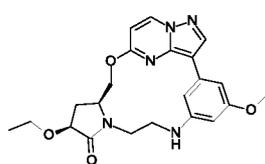
Пример 118



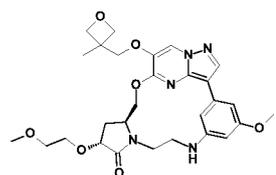
Пример 119



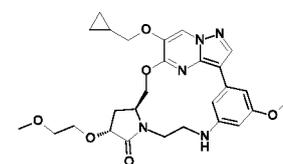
Пример 120



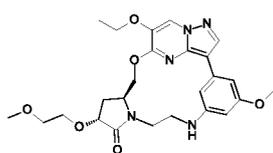
Пример 121



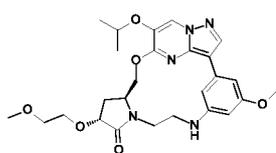
Пример 122



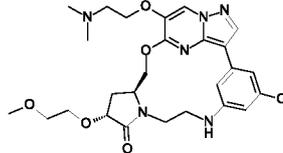
Пример 123



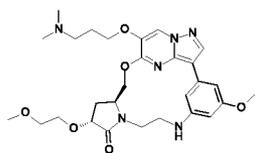
Пример 124



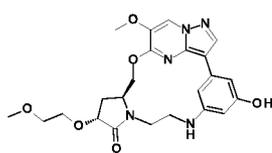
Пример 125



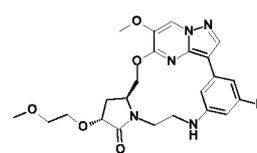
Пример 126



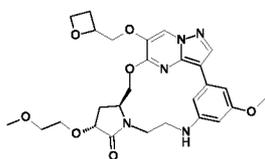
Пример 127



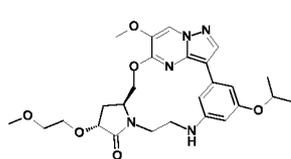
Пример 128



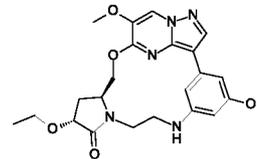
Пример 129



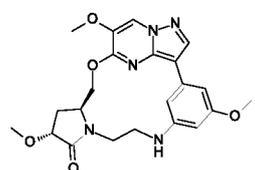
Пример 130



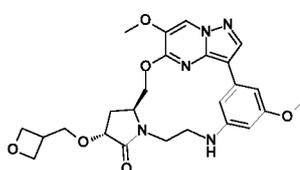
Пример 131



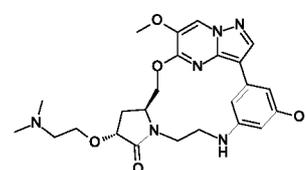
Пример 132



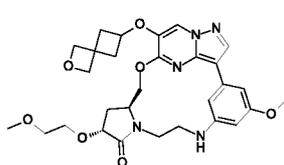
Пример 133



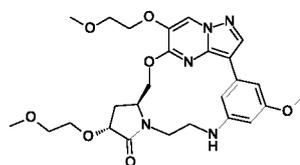
Пример 134



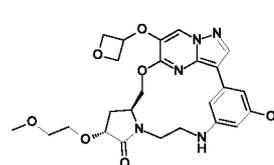
Пример 135



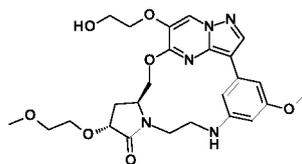
Пример 136



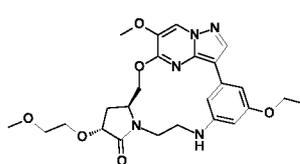
Пример 137



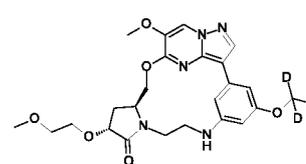
Пример 138



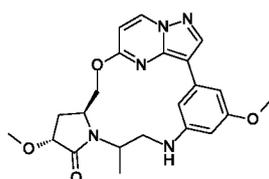
Пример 139



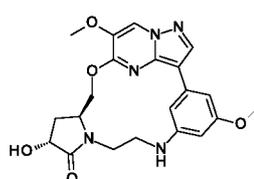
Пример 140



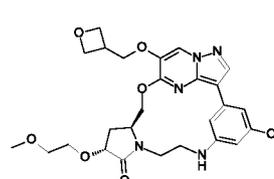
Пример 141



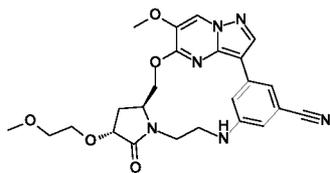
Пример 142



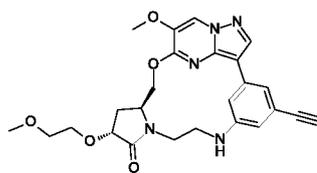
Пример 143



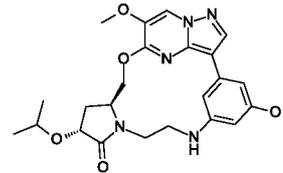
Пример 144



Пример 145



Пример 146



Пример 147

6. Соединение по любому из пп. 1–4, где атом углерода, несущий заместитель R_8 , находится в *S*-конфигурации.
7. Соединение по любому из пп. 1–4, где атом углерода, несущий заместитель R_5 , находится в *R*-конфигурации.
8. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–7,
9. Соединение по любому из пп. 1–7 или композиция по п. 8 для применения в медицине или ветеринарии.
10. Соединение по любому из пп. 1–7 или композиция по п. 8 для применения в диагностике, предупреждении и/или лечении ассоциированного с RIP2-киназой заболевания.
11. Соединение по любому из пп. 1–7 или композиция по п. 8 для применения в диагностике, предупреждении и/или лечении ассоциированного с RIP2-киназой заболевания, где ассоциированное с RIP2-киназой заболевание представляет собой воспалительные нарушения, в частности выбранные из списка, включающего: болезнь Крона, заболевание кишечника, саркоидоз, псориаз, атопический дерматит, аллергический ринит, ревматоидный артрит, астму, инсулинорезистентный диабет 2 типа, метаболический синдром, вызванный ожирением, сердечную гипертрофию, язвенный колит, волчанку, увеит, синдром Блау, гранулематозное воспаление, болезнь Бехчета, иммунно-опосредованный колит и рассеянный склероз.
12. Соединение по любому из пп. 1–7 или композиция по п. 8 для применения в диагностике, предупреждении и/или лечении ассоциированного с RIP2-киназой заболевания, где ассоциированное с RIP2-киназой заболевание представляет собой рак, более конкретно выбранный из видов рака молочной железы (включающих воспалительный рак молочной железы), видов рака головы и шеи и видов глиом.

13. Применение соединения по любому из пп. 1–7 или композиции по п. 8, подходящих для ингибирования активности киназы, в частности RIP2-киназы.

14. Применение соединения по любому из пп. 1–7 или композиции по п. 8 для диагностики, предупреждения и/или лечения ассоциированного с RIP2-киназой заболевания.

15. Способ предупреждения и/или лечения ассоциированного с RIP2-киназой заболевания, при этом указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту соединения по любому из пп. 1–7 или композиции по п. 8.